

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin		
AWMF-Register Nr.	085-002	Klasse:	S2e



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⁺⁶ Schwangerschaftswochen

Leitlinienreport

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⁺⁶
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



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
FÜR ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN
SEKTION GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE



DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PERINATALE MEDIZIN



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
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 www.dggg.de

Leitlinieninitiative DEGUM, ÖGUM, SGUMGG

Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM)
Am Gestade 1
AT-1010 Wien
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
<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
<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
<http://www.sggg.ch/>

Schlüsselwörter (Deutsch):

Ersttrimester Screening, Nackentransparenz, Risikoberechnung, Trisomie, Algorithmus

Keywords (Englisch):

first trimester screening, nuchal translucency, risk assessment, trisomy, algorithm

1. Geltungsbereich und Zweck

○ Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

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

○ Zielorientierung der Leitlinie

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

- Chromosomenstörungen,
- Fehlbildungen,
- Plazentationsstörungen (Präeklampsie, Wachstumsretardierung, Fruchttod, Fehlgeburt, PAS),
- Glukosestoffwechselstörungen und Makrosomie,
- Frühgeburt,

wie die **Leistungsfähigkeit** einzelner sonographischer, biochemischer und molekularer Komponenten ist (Detektionsraten & Falsch positiv Raten) 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 SS aussieht

wichtig:

- Beratung vor und nach der Diagnostik (Arztvorbehalt, da GenDG)
- RKI RL vorgeburtliche Risikoabklärung (Beratung prä, post, QA)
- RKI RL vorgeburtliche Untersuchung (keine Untersuchung für Erkrankungen mit Manifestationsalter > 18 Jahre)
- Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG)
- individuelle Besonderheiten Österreich & Schweiz (Rechtsgrundlage, vorbestehende LL/RL)

○ Zielpopulation (z.B. Patient*innen, Bevölkerung)

Schwangere mit vitalen Einlingsschwangerschaften zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ SSW

○ Versorgungsbereich

Deutschsprachiger Raum: Deutschland, Österreich, Schweiz

○ 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.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

○ Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Vertreter der großen gynäkologisch-geburtshilflichen und Ultraschall Fachgesellschaften in den deutschsprachigen Ländern.

○ Repräsentativität der Leitliniengruppe: Berücksichtigung der Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation (z.B. Patient*innen/Bevölkerung)

Autoren und beteiligte Fachgesellschaften

Mitglieder	Fachgesellschaften
Prof Dr. med Constantin von Kaisenberg (federführend)	DEGUM
Prof. Dr. med Peter Kozlowski (Vertreter)	DEGUM
Prof. Dr. Oliver-Karl Kagan (paritätisch)	DGGG
Prof. Dr. Markus Hoopmann (Vertreter)	DGGG
PD Dr. Kai-Sven Heling	DGPM
Prof. Dr. Rabih Chaoui	DGPGM
Prof. Dr. Philipp Klaritsch	OEGG
Frau Prof'in Barbara Pertl	ÖGUM
Frau Prof'in Sevgi Tercanli	SGGG
PD Dr. Tilo Burkhardt	SGUMGG
Dr. Jochen Frenzel	BVF

Methodische Beratung

Mitglied	Kontakt
Frau Dr. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Patientenvertreterin

Mitglied	Kontakt
Frau Dr. Christine Mundlos	ACHSE

Evidenzaufarbeitung /Evidenzberichterstellung

Mitglieder	Kontaktadressen
Dr. med. Vladimir Patchev	ExSciMed Allinger Str. 2B 82223 Eichenau fon: 0177 330 8258 e-mail: mail@exscimed.com

3. Genauigkeit der Leitlinienentwicklung

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

- **Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten**

Es wurde zunächst eine [Skizze](#) für die LL erstellt. Anschließend wurde die Gliederung der ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11–14-week ultrasound scan (Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 127–143, doi: 10.1002/uog.26106) konsultiert und für die Einleitung verwendet.

Anschließend wurden in mehreren online-Sitzungen [PICO Fragen](#) formuliert und intensiv diskutiert (**s.a. Appendix 1, konsentierete PICO Fragen**).

Diese wurden letztlich durch die LL Gruppe verabschiedet und mit Beispiel Literaturstellen versehen, um die wichtigsten Arbeiten in einem Gebiet zu nennen und die systematische Literaturrecherche zu erleichtern.

- **Systematische Recherche**

Im [Guidelines International Network](#) wurde eine systematische Suche nach vorhandenen Leitlinien zum Ersttrimester Screening durchgeführt (8.4.2021).

G-I-N:

<https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-network?search=firsttrimester&type=search>

GIN Suchbegriffe:

- first trimester: 1 entry
 - AWMF 085-002 derzeitige LL Anmeldung:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/085-002.html>
 - firsttrimester / first-trimester: 0 entries
- nuchal translucency: 1 entry
 - D-07-04 INFORME DE EVALUACION, **Cribado prenatal del síndrome de Down XII 2006** _spanisch, **NT & Biochemie, spanish only, guideline**
- 11-13 / 11-13+6 / 11-14 1 entry
 - AWMF 085-002 derzeitige LL Anmeldung:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/085-002.html>
- 13+6: 2/209 entries
 - **Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna**, Spain, 2016, **NIPT only, no guideline**
 - Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13⁺⁶ Schwangerschaftswochen. S2e-LL (DEGUM) (geplante angemeldete AWMF LL)

gesuchte (mündlich übergeben, Erinnerung):

- American Institute of Ultrasound in Medicine
 - Training Guidelines for Physicians Who Evaluate and Interpret Diagnostic Detailed Fetal Anatomic Ultrasound Examinations Including Assessments Between **12 Weeks 0 Days and 13 Weeks 6 Days** VI 2020, **is the minimum requirement for fetal anomaly scanning, not specifically for the first trimester, no guideline**
- ISUOG:
 - ISUOG Practice Guidelines: **performance of first-trimester fetal ultrasound scan** 2013 **extensive literature review, GRADE, expert panel, guideline**
 - ISUOG Practice Guideline: Durchführung des fetalen Ersttrimester Ultraschalls 2019 **extensive literature review, GRADE, expert panel, guideline translation**
- NICE:

- **Antenatal care for uncomplicated pregnancies**, Clinical guideline III 2008, **NICE 1.7.2 Screening for Downs. extensive literature, review, GRADE, expert panel, guideline**

PubMed Suche:

- nuchal translucency & guideline und references: 12/55 entries
 - ACOG Committee Opinion #296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. [No authors listed]Obstet Gynecol. **2004** Jul;104(1):215-7. **withdrawn**
 - ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol **2007**;109:217-27. **withdrawn**
 - ACR Appropriateness Criteria Nuchal Translucency Evaluation at 11 to 14 Weeks of Gestation. Expert Panel on GYN and OB Imaging, Simpson L, Maturen KE, Feldstein VA, Oliver ER, Poder L, Strachowski LM, Sussman BL, Weber TM, Winter T, Zelop CM, Glanc P.J Am Coll Radiol. 2020 Nov;17(11S):S447-S458. doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.007. **extensive literature review, GRADE, expert panel, guideline**
 - 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 (Review). **Cochrane review**
 - Are the Norwegian guidelines for ultrasound in prenatal diagnosis followed? Røe K, Salvesen KA, Eggebø TM.Tidsskr Nor Laegeforen. 2012 Aug 7;132(14):1603-7. doi: 10.4045/tidsskr.12.0094. **review**
 - Clinical practice. Prenatal screening for aneuploidy. Driscoll DA, Gross S.N Engl J Med. 2009 Jun 11;360(24):2556-62. doi: 10.1056/NEJMcp0900134. **case report and review of the literature**
 - First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. Driscoll DA, Gross SJ; Professional Practice and Guidelines Committee.Genet Med. 2008 Jan;10(1):73-5. doi: 10.1097/GIM.0b013e31815efde8. **recommendation of Am J Medical Genetics, good recommendations, no evidence tables & review board**
 - First- and second-trimester Down syndrome screening: current strategies and clinical guidelines. Shaw SW, Hsu JJ, Lee CN, Hsiao CH, Chen CP, Hsieh TT, Cheng PJ.Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Jun;47(2):157-62. doi: no 10.1016/S1028-4559(08)60073-X. **extensive literature review, no GRADE, no expert panel, no guideline**
 - Practice Bulletin No. 175 Summary: Ultrasound in Pregnancy. [No authors listed]Obstet Gynecol. 2016 Dec;128(6):1459-1460. doi: 10.1097/AOG.0000000000001812. **not available**
 - Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. Chitayat D, Langlois S, Douglas Wilson R; SOGC GENETICS COMMITTEE; CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE.J Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):736-750. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34961-1. **extensive literature review, GRADE, expert panel, guideline**
 - Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. Canick J.Clin Chem Lab Med. 2012 Jun;50(6):1003-8. doi: 10.1515/CCLM.2011.671. **review, not available**
 - Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempfen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Ultraschall Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514. Epub 2016 Apr 19. **extensive literature review (not systematic), expert panel, no guideline (practice guideline)**
 - Technical standards and guidelines: Prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements.

Palomaki G, Lee J, Canick J, McDowell G, Donnenfeld A, Genet Med 2009;11(9):669–681. **extensive literature review, expert panel, laboratory guideline**

- The use of first trimester ultrasound. Demianczuk NN, Van Den Hof MC, Farquharson D, Lewthwaite B, Gagnon R, Morin L, Salem S, Skoll A; Diagnostic Imaging Committee of the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2003 Oct;25(10):864-75. doi: 10.1016/s1701-2163(16)30680-6. **useful recommendations, no guideline, not available**

9.4.2021 Telefonat mit Frau Nothacker:

- DELBI Domäne 3 verwenden, AGREE nicht verwenden da schwer handhabbare Likert Skala
- alle ausschließen, die keine systematische Recherche sind
- alle anderen können für Konsensus-basierte Experten Statements verwendet werden

Es wurden nun sämtliche Literaturstellen hinsichtlich einer systematischen Recherche noch einmal neu bewertet.

Es wurden nur alle systematischen Recherchen einer DELBI Bewertung (Modul 3) unterzogen.

Die folgenden Guidelines bleiben für eine Bewertung übrig (**Appendix 2 G-I-N**):

- ACR Appropriateness Criteria Nuchal Translucency Evaluation at 11 to 14 Weeks of Gestation. Expert Panel on GYN and OB Imaging, Simpson L, Maturen KE, Feldstein VA, Oliver ER, Puder L, Strachowski LM, Sussman BL, Weber TM, Winter T, Zelop CM, Glanc P. J Am Coll Radiol. 2020 Nov;17(11S):S447-S458. **Delbi Domäne 3: predominantly 3 (2x2), Oliver Kagan, 100% Übereinstimmung**
- Cribado prenatal del síndrome de Down XII 2006_ **spanisch, nicht auswertbar**
- ISUOG Practice Guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 102–113. <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/4daa1ea7-bc64-4c24-b81b17df5a684a38.pdf> **Delbi Domäne 3 Delbi Domäne 3: predominantly 2 (2x1), Oliver Kagan, 100% Übereinstimmung**
- *ISUOG Practice Guideline: Durchführung des fetalen Ersttrimester Ultraschalls 2019. : Translation by Prof. Constantin von Kaisenberg (Germany), Reviewed by Prof. Philipp Klaritsch (Austria):* <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/3b0a8e95-529b-49e1-ab268e50db709356.pdf> **is the german translation**
- Antenatal care for uncomplicated pregnancies, Clinical guideline III 2008, **NICE 1.7.2 Screening for Downs**. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62> **Delbi Domäne 3: predominantly 3, Oliver Kagan, 100% Übereinstimmung**
- Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. Chitayat D, Langlois S, Douglas Wilson R; SOGC GENETICS COMMITTEE; CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):736-750. **guideline not available, not rated Oliver Kagan, 100% Übereinstimmung**

Aus Gründen der guten Lesbarkeit, der breiten Verankerung in der Welt der Fetal Medicine sowie der guten Gliederung wurde die ISUOG LL in der deutschen Version als Grundlage für die deutschsprachige LL verwendet. ISUOG hat jedoch den Nachteil, dass keine Evidenztabellen erstellt worden waren. Diese wurden für diese LL neu erstellt.

Verbindungen zu **vorhandenen LL**:

AWMF 015-018 S2k LL S2k LL-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie

AWMF 015-025 S2k LL S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt

AWMF 015-080 S2k LL Intrauterine Wachstumsrestriktion

AWMF 015-087 S2e LL Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften
AWMF 015-094 S2k-Leitlinie Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon
AWMF 028-049 S3 LL Deletion- und Duplikationssyndrom 22q11.2 im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter)
AWMF 057-008 S3 Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge
AWMF 057-023 S2e Leitlinie Diabetes in der Schwangerschaft

Ergänzende Informationen: Verbindung zu folgenden *DEGUM-Praxisleitlinien*

- DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany [Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures](#). Kozlowski 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. *Ultraschall Med.* 2018 Jul 12. doi: 10.1055/a-0631-8898. [Epub ahead of print] English, German.
- [Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13⁺⁶ weeks of gestation](#) (DEGUM Levels II and III). von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. *Ultraschall Med.* 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514. Epub 2016 Apr 19. Review.
- [Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests \(NIPT\)](#). Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, Hafner E, Lang U, Pertl B, Speicher M, Steiner H, Tercanli S, Merz E, Heling KS, Eiben B. *Ultraschall Med.* 2015 Oct;36(5):507-10. doi: 10.1055/s-0035-1553804. Epub 2015 Oct 15. No abstract available.
- DEGUM guidelines for [amniocentesis and chorionic villus sampling](#)]. Kähler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. *Ultraschall Med.* 2013 Oct;34(5):435-40. doi: 10.1055/s-0033-1335685. Epub 2013 Oct 14. German. No abstract available.
- <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/3b0a8e95-529b-49e1-ab268e50db709356.pdf>
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-guidance>

Es wurde anschließend eine [systematische Literaturrecherche](#) in Auftrag gegeben und in **PubMed**, **Google Scholar** und **Cochrane Database of Systematic Reviews** durchgeführt (**Appendix 3 Suchalgorithmus**).

Zusätzlich wurden aus den Referenzlisten von Übersichtspublikationen relevante Quellen extrahiert, die durch den vorgegebenen Suchraster nicht erfasst wurden bzw. in den festgelegten Datenbanken nicht referiert werden.

Die Suche umfasst Publikationen, die in der Zeit vom **01. Januar 2001** bis zum **31. Dezember 2021** veröffentlicht wurden.

Die Suche fokussierte auf Publikationen, von a) [randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen \(RCT\)](#), b) [systematischen Reviews](#) und [Meta-Analysen](#) und c) [klinischen Beobachtungsstudien](#). Leitlinien, Konsensus-Fachkonferenzen, Literatur-Übersichtsartikel, Fallberichte und Expertenmeinungen wurden von der Suche grundsätzlich ausgeschlossen. Die Suchstrategie basiert auf 17 Inhaltspunkten (ferner im Text PICO-Fragen), die für die jeweilige medizinische Fragestellung die Dimensionen Population, Intervention, Comparison und Outcome definieren. Ferner wurden zu jedem Inhaltspunkt der zu erarbeitenden Leitlinie Schlüsselwörter ausgewählt und nach zweifacher Durchsicht durch Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe bestätigt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie ist im Kapitel 5 dargestellt.

Das Ergebnis der Literaturrecherche wurde in mehreren Dateien geliefert (**Appendix 4**):

- Abschlussbericht
- GRADE Evidence Tables (Anhang 1-17)
- GRADE Zusammenfassungen (2.1-6.2)
- Literaturverzeichnis 2.1-6.2
- Volltexte (PDF): 1360 Objekte (nicht im Anhang)

Aktualisierende Literaturrecherche

In Appendix 6 sind alle im Konsens durch eine aktualisierende Literaturrecherche neu hinzugekommenen Literaturstellen aufgelistet.

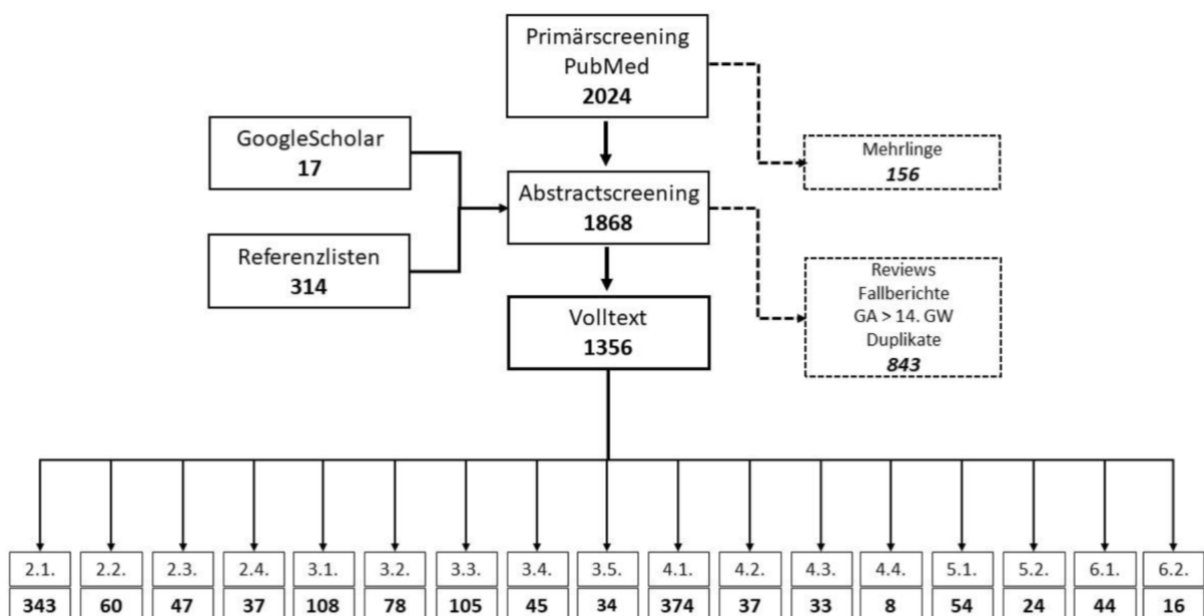
o Auswahl der Evidenz

Die nach den genannten Parametern durchgeführte Suche in der Datenbank PubMed ergab **2024** Treffer. Nach Rücksprache mit dem Auftraggeber wurden **156** Publikationen entfernt, die Untersuchungen bei Mehrlingsschwangerschaften beschreiben.

Die verbleibenden 1868 Veröffentlichungen wurden einem Screening auf dem Niveau der Zusammenfassung und, in mehreren Fällen, des Volltextes unterzogen. Bei diesem Prozess wurden **848** Publikationen aus der weiteren Analyse entfernt. In den meisten Fällen handelte es sich um **nicht-systematische Reviews**, Studien mit **unpräziser Interpretation** des Zeitrahmens des erstes Trimesters (i.e. Inklusion von Patientinnen nach der 14. Gestationswoche), **Fallberichte** bzw. **Fallserien** mit **weniger als 10 Fällen** und **Duplikate**.

Die Suche in GoogleScholar ergab **17 zusätzliche Treffer**. In den Referenzlisten von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurden **weitere 314 Publikationen** identifiziert.

Von den **1356** analysierten Quellen waren **131 systematische Reviews/Meta-Analysen**, **35 RCT** und **1190 Kohorten-/Beobachtungsstudien**. Der Suchprozess und die Verteilung der Treffer zu den einzelnen PICO-Fragen sind im folgenden Schema dargestellt*).



o Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von Evidenzzusammenfassung

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 20.7.2011.

Die Details der Bewertungen zu den jeweiligen Inhaltspunkten sind folgend geschildert: Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Richtlinien des **Center for Evidence Based Medicine der Universität Oxford*** (weiter im Text als OXFORD). Die Richtlinien enthalten Bewertungsklassifikationen für verschiedene Arten von Studien; in dieser Recherche wurden die Evidenzklassifikationen für diagnostische und therapeutische Studien verwendet (s. Tabellen)

) OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Evidenzempfehlungen für diagnostische Studien	
1a	Systematische Reviews von diagnostischen Kohortenstudien der Qualität 1b
1b	Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard bzw. monozentrische klinische Entscheidungsstudien
1c	Absolute Ja-Nein-Untersuchungen (Sensitivität ist so hoch, dass negative Befunde ausgeschlossen sind)
2a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 2b oder besser
2b	Retrospektive Kohortenstudien bzw. Studien mit unzureichendem Follow-up
3a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 3b oder besser
3b	Studien mit nichtfortlaufender Rekrutierung (willkürliche Stichprobe) bzw. kleine Populationen
4	Fall-Kontroll-Studien; Nutzung überholter Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien	
1a	Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1b	Individuelle RCT
1c	Alles-oder-nichts-Untersuchungen
2a	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität
2c	Ergebnisberichte; ökologische Studien
3a	Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Bei der Bewertung von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurde besondere Beachtung der Einschätzung der Qualität der involvierten Studien geschenkt. In Fällen, wo die Autoren selbst keine Bewertung durch anerkannte Richtlinien (QUADAS, QUIPS, Cochrane, Newcastle-Ottawa, STROBE, AMSTAR etc.) vorgenommen haben, wurde die Studienqualität durch den Rechercheur nach OXFORD-Kriterien bewertet. Ferner wurde darauf geachtet, dass die Sequenz der Literatur-Suche in einem PRISMA-Diagramm dargestellt oder verbal beschrieben ist.

Für die Formulierung von Handlungsempfehlungen hat die Leitliniengruppe es jedoch als methodisch zu aufwendig angesehen, zwischen unterschiedlichen Evidenzbewertungssystemen hin und her zu springen, insbesondere da die weit überwiegende Mehrzahl der Studien ohnehin keine RCTs sind (weit überwiegend diagnostische Studien). Die LL Gruppe hat sich daher entschlossen, Studien ausschließlich nach Oxford zu bewerten und hierauf basierend Handlungsempfehlungen zu erstellen.

o **Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung**

Systematische Reviews von RCTs, individuelle RCTs oder diagnostischen Kohortenstudien wurde zunächst berücksichtigt und in fallender Hierarchie herangezogen.

Hieraus wurden Empfehlungen formuliert und mit einem Level of Evidence versehen.

Alle Empfehlungen haben einen Empfehlungsgrad.

Die Empfehlungen wurden anschließend im Hintergrundtext erläutert.

Alle Empfehlungen wurden im Umlaufverfahren abgestimmt. Wo das Ergebnis nicht 95% betrug, wurden sie in online und Präsenz-Sitzungen intensiv diskutiert und einem Entscheidungsprozess unterzogen.

Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

o Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Obgleich für S2e LL keine strukturierte Konsensusfindung erforderlich ist, wurden alle Empfehlungen abgestimmt und die Konsensstärke angegeben.

Bei Präsenzsitzungen war Frau Dr. Nothacker für die neutrale Moderation und Methodenberatung anwesend, bei online Sitzungen wurde die Rolle durch Prof. von Kaisenberg übernommen (AWMF zertifizierter LL Berater).

o Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken

Das Screening für Chromosomenstörungen hat als Risiko die Falsch-positiv-Rate und somit eine unnötige invasive Diagnostik, die den Feten unnötig gefährdet. Entsprechend wurde für die Detektionsrate jeweils die korrespondierende Falsch-Positiv-Rate angegeben.

Das Screening für Präeklampsie hat als Risiko die unnötig verabreichte Aspirin Gabe. Damit sind Magenbeschwerden und vaginale Blutung assoziiert.

Für jede Detektionsrate wurde entsprechend die Falsch-Positiv-Rate angegeben, um eine persönliche Nutzen-Risiko-Abwägung für die Patientin zu ermöglichen.

o Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenz- und/oder Empfehlungsgraden

Der Level of Evidence wurde nach GRADE bzw. Oxford bestimmt, wie oben beschrieben. Der Empfehlungsgrad wurde durch die Kapitelautoren vorgeschlagen, um Umlaufverfahren bestätigt oder intensiv diskutiert.

Die Wahl des Empfehlungsgrads richtete sich nach der Aussagesicherheit der Evidenz, nach der Nutzen-Schaden Abwägung und beispielsweise nach weiteren Aspekten wie der Patientenpräferenz.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

o Externe Begutachtung

Die LL wurde für eine Konsultationsphase von 4 Wochen auf der website der AWMF online vorab publiziert (**1.9.2023-30.9.2023**). Alle eingegangenen Kommentare wurden geprüft, Sondervoten sowie neue substantielle Evidenz wurden aufgenommen und berücksichtigt.

Wo bereits abgestimmte Handlungsempfehlungen betroffen waren, wurden diese neu abgestimmt. Dies wurde im Leitlinienreport festgehalten.

o Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die Verabschiedung der finalen Version der LL erfolgte durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

o Finanzierung der Leitlinie

Die DEGUM hat diese LL mit 25.000,-€ 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.

Die finanzierenden Fachgesellschaften nahmen keinen inhaltlichen Einfluss bei der Leitlinienerstellung.

- **Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten**
s.a. Appendix 5

6. Verbreitung und Implementierung

- **Konzept zur Verbreitung und Implementierung**

Die LL wird in Ultraschall in der Medizin (European J of Ultrasound) publiziert.
Sie wird auf dem Dreiländertreffen der DEGUM vorgestellt.
Sie wird bei Ultraschall Fortbildungsveranstaltungen zitiert

- **Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**

Kurzversion der LL, bei der die Handlungsanweisungen ohne Hintergrundtexte aufgeführt werden.

- **Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie**

Es war initial erwogen worden, die Durchführung des Ersttrimester Screenings an eine Ausbildung in Ultraschall zu knüpfen.

Dies wurde zugunsten einer klaren Definition der zu erreichenden Qualitätsmerkmale verlassen.

- **Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren**

Dies sind die in dieser LL festgelegten Standardeinstellung:
Abbildung 4.1-4.13, 5.1, 5.5, 5.6, 5.7.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit ist vom 1.1.2024 bis zum 31.12.2028 (5 Jahre.)

Verantwortlicher Ansprechpartner für das Aktualisierungsverfahren ist Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg, vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de

8. Addendum

Sondervoten der SGUMGG und SGGG und Kommentierung des BVF

Zu 4.1: In Bezug auf die Verwendung von Ultraschall**referenzkurven** wird auf die jeweils gültige Broschüre '[Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft](#)' verwiesen.

Begründung: In der aufgeführten Broschüre sind die Mindestanforderungen im Bereich Schwangerschaftsultraschall in der Schweiz geregelt.

Zu 4.2: In Bezug auf die Verwendung von Ultraschall**referenzkurven** wird auf die jeweils gültige Broschüre '[Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft](#)' verwiesen.

Begründung: In der aufgeführten Broschüre sind die Mindestanforderungen im Bereich Schwangerschaftsultraschall in der Schweiz geregelt.

Zu 6.1: In Bezug auf die **Beratung** in dieses Kapitel wird auf die Regelungen durch das '[Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen \(GUMG\)](#)' Artikel 23 verwiesen.

Begründung: In diesem Artikel ist die Aufklärung bei pränatalen Risikoabklärungen in der Schweiz geregelt.

Zu 6.1: In Bezug auf die **Qualitätssicherung** in dieses Kapitel wird auf Publikationen der [Guidelines Firsttrimesterscreening of Swiss Study Group 1st Trimester Testing \(CH-1TT\)](#) sowie auf die [Regelungen zur Zertifizierung und Rezertifizierung durch die Schwangerschaftskommission](#) verwiesen.

Begründung: In dieser Publikation der Arbeitsgruppe 1st trimester screening sind die [Anforderungen an die Qualitätssicherung in den Laboren](#) geregelt. Durch die Schwangerschaftskommission sind die Anforderungen an eine [Qualitätssicherung im Bereich Ultraschall](#) definiert worden.

Zu 7.2: In Bezug auf das Angebot eines **Präeklampsiescreenings** wird auf den '[SGGG-Expertenbrief Nr. 80 First trimester screening for preeclampsia](#)' verwiesen.

Begründung: Für das Angebot eines Präeklampsiescreenings besteht in der Schweiz eine 'kann' Regelung. Diese Regelung wird nach Abschluss einer nationalen Studie zum Präeklampsiescreening überprüft werden.

Zu 7.3: In Bezug auf das Angebot eines **Präeklampsiescreenings** wird auf den '[SGGG-Expertenbrief Nr. 80 First trimester screening for preeclampsia](#)' verwiesen.

Begründung: ASS-Präparate mit 150mg sind in der Schweiz nicht verfügbar. Aufgrund der Verfügbarkeit von Präparaten mit 75mg, 100mg besteht in der Schweiz die Regelung 100 bis 150mg.

Zu 8.1: In Bezug auf die Indikation zur Messung der **Cervixlänge** im ersten Trimenon wird auf die jeweils gültige Broschüre '[Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft](#)' verwiesen. Im ersten Trimenon ist eine Cervixlängenmessung aktuell nicht implementiert.

Begründung: In der aufgeführten Broschüre sind die Mindestanforderungen im Bereich Schwangerschafts-ultraschall sowie dessen Anwendung in der Schweiz geregelt.

Zu 11.1: In Bezug auf den anwendbaren Screeningtest im ersten Trimenon wird auf den '[SGGG-Expertenbrief Nr. 81 Screening und Management des Gestationsdiabetes](#)' verwiesen.

Begründung: Die Empfehlungen in der Schweiz divergieren von denjenigen in Deutschland bezüglich Durchführung eines oGTT vor 24 Schwangerschaftswochen.

Zu 11.2: In Bezug auf ein Screening nach einer **Makrosomie** im Schwangerschaftsverlauf ist in der Schweiz aktuell nicht empfohlen.

Begründung: Aufgrund der aktuell vorliegenden Evidenz zu diesem Screening wird dieses von der '[Akademie feto-maternale Medizin der SGGG](#)' nicht empfohlen.

Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft:

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokumente-klv/art.13b-ultraschallkontrollen-empfehlungen-zur-ultraschalluntersuchung-in-der-schwangerschaft-3.aufgabe-2011.pdf.download.pdf/Art.%2013%20b%20Ultraschallkontrollen,%20Empfehlungen%20zur%20Ultraschalluntersuchung%20in%20der%20Schwangerschaft%20%28SGUM%29%203.%20Auflage%20%282011%29.pdf>

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>

Guidelines Firsttrimesterscreening of Swiss Study Group 1st Trimester Testing (CH-1TT)
https://www.sgumgg.ch/site/images/Documents/Guidelines_CH-1TT_1TT_NIPT_version3_1.pdf

SGGG-Expertenbrief Nr. 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

SGGG-Expertenbrief Nr. 81 Screening und Management des Gestationsdiabetes
https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/81_Screening_und_Management_der_Gestationsdiabetes_deutsch.pdf

Screening auf Makrosomie
<https://www.sggg.ch/ueber-uns/verband/arbeitsgemeinschaften/afmm>

Am 30.12.2023 wurde noch folgende mail durch die SGUMGG und Gynecologie Swiss verschickt:

folgende Änderungen noch von unserer Seite. In das Original-Leitliniendokument soll noch folgendes eingefügt werden:

Addendum der SGGG und SGUMGG für die Schweiz: Für die Schweiz gelten folgende beiden Expertenbriefe und Empfehlungen zum Schwangerschaftsultraschall prioritär und vorrangig vor den Empfehlungen in dieser Leitlinie:

- 1) **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)
- 2) **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)
- 3) **Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft**
(<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokumente-klv/art13ultraschallkontrollen.pdf.download.pdf>)

Dann kann die Leitlinie als verabschiedet gelten von seiten der SGGG und SGUMGG

Das Addendum wurde unter gesetzliche Grundlagen, Schweiz, in die LL eingefügt.

Kommentare des BVF

14.11.2023

Zu Seite 103, Punkt Empfehlung 7.2

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.

Die Handlungsempfehlung mit „soll“ ist zu stark und sollte durch ein „sollte“ ersetzt werden.

Begründung: Die Performance des besten Testes reicht nicht aus um eine solche Handlungsempfehlung auszusprechen. Der zugrunde liegende Algorithmus umfasst zwar viele bedeutende Parameter zur Vorhersage einer Präeklampsie mit einer hohen Entdeckungsrate der schweren PE vor der 32.SSW, angegebene Entdeckungsrate 100% (jedoch CI zwischen 80 und 100% !). Die Entdeckungsrate vor 37 SSW liegt jedoch nur noch bei 75% und jenseits der 37. SSW bleiben 43% Entdeckungsrate. Und das bei einer angenommenen falsch Positivrate von 10%. Die Prävalenz von PE beträgt im Mittel 5% der Schwangerschaften.

Böte man ALLEN Schwangeren im ersten Trimenon einen solchen Test auf PE an, mit der Konsequenz einer Behandlung mit ASS 150mg bis zur 36. SSW würde man einen erheblichen Teil zum Einen nicht detektieren, bei einer mittleren Detektionsrate über alle Schwangerschaftswochen von 72%. Also mehr als 25% finde man gar nicht heraus und durch eine falsch Positivrate von 10% behandelte man auch eine erhebliche Zahl von Schwangeren mit ASS 150mg, die de Facto überhaupt nicht von einer Präeklampsie betroffen worden wären. Und das unter Betrachtung auch möglicher Komplikationen ohne Benefit.

Unter diesen Rahmenbedingungen ist m.M. nach ein „soll“ in der Leitlinie bezogen auf das Angebot des Präeklampsiescreenings im ersten Trimenon für alle Schwangeren zu stark und sollte in eine schwächere Empfehlung, hier ein „sollte“ geändert werden.

von Kaisenberg an den BVF, Herrn Dr. Doubek

4.12.2023

PLGF ist frei in jedem Labor bestimmbar, der eine Roche Analyseplattform hat (da dies die Standard Herzinfarkt Diagnostik ist), und

die Präeklampsierisiken sind zu den drei Zeitpunkten der Schwangerschaft frei für jeden Arzt verfügbar und ohne Zertifizierungsverfahren berechnet werden:

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

von Kaisenberg an den BVF, Herrn Dr. Doubek

15.12.2023

In der **AWMF LL 015-018**

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie

hat die LL Gruppe ebenfalls so abgestimmt (einstimmig), dass jeder Schwangeren ein Ersttrimester Screening für Präeklampsie angeboten werden soll (s.a. anhängendes Attachment).

Hier ist insbesondere der TOP 4 des Anhangs von Interesse, in dem die Argumente detailliert wiedergegeben sind.

Bericht zum FMF-Screening aus dem Berufsverband

Herr **Hartung** berichtet aus dem Berufsverband; Hier bestehen Bedenken zum Umsetzen der Empfehlung sowie zu einer hohen Absolut-Rate positiv gescreenter bei 10% Falsch-Positiv-Rate im unselektierten Kollektiv.

Fischer berichtet, in Österreich wäre die Situation ähnlich.

Baumann berichtet, in der Schweiz ist das Vorgehen bereits gängige-Praxis und voll umgesetzt.

Verlohren betont die gute Validität des Tests gerade im unselektierten Kollektiv.

Stepan erklärt, dass die LL-Empfehlung nicht hinter der bestehenden harten Evidenz hinterherhinken kann.

Schlembach erklärt das prinzipiell einfache Verfahren des Screenings.

Groten sieht einen politischen Auftrag in der Leitlinie zur Verbesserung der Versorgung.

Pecks fasst zusammen: im Hintergrundtext sollte die befürchtete Diskrepanz zwischen Empfehlung und Versorgungsrealität sowie Umsetzbarkeit erläutert werden, Darüber hinaus kann hier auch dargestellt werden, wie das Präeklampsie Screening über FMF online umgesetzt werden kann.

Der Vertreter des BVF war Herr Hartung, der mit zugestimmt hatte.

Der BVF Vertreter für die ETS LL war Herr Frenzel.

Die LL Gruppe für das erste Trimenon hat erneut über diesen Punkt abgestimmt, das Ergebnis ist die Bestätigung, dass jeder Schwangeren eine ETS für PET angeboten werden 'soll'.

Aus Gründen der Widerspruchsfreiheit zwischen AWMF LL wird die LL daher beim soll bleiben.

Wir bitten darum, dass sich der BVF dem soll (statt sollte) anschließt, da er dies bereits für die LL hypertensive SS Erkrankungen zum gleichen Thema getan hat.

Dies insbesondere wegen des barrierefreien Zugangs zum PET Screening, wie in der mail vom 4. Dezember umfassend dargelegt (s.a. unten).

Um eine kurze Rückmeldung und Verabschiedung der gesamten LL möchte ich bitten.

Mit freundlichen Grüßen

Constantin von Kaisenberg

LL Koordinator der Ersttrimester Leitlinie

22.12.2023 Doubek zu Annahme der LL bzw. Enthaltung.

Wertung und Beurteilung in einem Meinungsbildungsprozess und dem Prozess einer LL-Entstehung unterliegen im BVF verständlicherweise einem möglichen Wandel.

Bereits bei der von Ihnen erwähnten LL 015/018 hatten wir BVF-interne Diskussionen zum Ausmaß dieser Verpflichtung durch ein SOLL.

Auch wenn Sie die Konsistenz der LL untereinander ansprechen, so erwächst mit einem zweiten SOLL eine nicht unerhebliche juristische Implikation in der Niederlassung.

Wir sehen als BVF das SOLL wie bereits beschrieben und [enthalten uns an dieser Stelle](#).

Sie können die Einwände des BVF vom **14.11.2023 in den LL-Report aufnehmen**.

Appendix 1 PICO Fragen

Skizze Kapitelübersicht

- Rechtliche Grundlagen und Beratung: GenDG & RKI RL, SchKG, Beratung & QA, hier Gesetze, RL, LL der Länder erwähnen, *PICO Fragen nicht erforderlich*
- Chromosomenstörungen, *mehrere PICO fragen erforderlich*
- Fehlbildungen, *PICO fragen erforderlich, DEGUM paper übernehmen/updates*
- Plazentationsstörungen, *mehrere PICO fragen erforderlich*
- Glukose, *mehrere PICO fragen erforderlich*
- Frühgeburt, *mehrere PICO fragen erforderlich*

1. Rechtliche Grundlagen und Beratung

PICO Fragen hierzu werden **nicht** benötigt

GenDG & RKI RL, SchKG, Beratung & QA

Besonderheiten in Deutschland, Österreich und Schweiz (s.a. DEGUM paper zu Qualitätsanforderungen), Rechtgrundlagen & Beratung, Quality assessment hierzu ist der Input bezüglich der Beratungspflichten aus D, Ö und Ch erforderlich, Dieses Kapitel sollte durch einen RA geprüft werden

check:

[Rechtsgrundlagen zur Beratung vor und nach dem ETS](#)

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). Bundesgesetzblatt [Internet] 2009 Jul 31

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten (Schwangerschaftskonfliktgesetz – SchKG). Bundesgesetzblatt 1992 Jul 27

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung der vorgeburtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 5 GenDG. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 1023–1027

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl 2011; 54: 1248–1256

Gentechnikgesetz – GTG und Änderung des Produkthaftungsgesetzes Österreich 510. Bundesgesetzblatt 1994, Jul 12

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) vom 8. Oktober 2004 (Stand am 1. Januar 2014) Die Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft, AS 2007 635, published online. <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/index.html>

[Kommentare & Vorschläge](#)

Dieser Absatz soll die gesetzlichen Voraussetzungen, RL und LL zur Durchführung des ETS in D, A und Ch darstellen. Daraus können sich einige wenige Handlungsempfehlungen ergeben, z.B. zur Beratung durch den Arzt und der Beratung vor und nach dem ETS, PICO Fragen lassen sich hier jedoch nicht anwenden.

2. Chromosomes / genetic defects

- chromosomal: extended combined vs screening by maternal age / NIPT

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	1 st trimester screening (Nuchal translucency, nasal bone, ductus venosus, tricuspid regurgitation, major anomalies (NT>3.5, holoprosencephaly, omphalocele, megacystis), biochemistry: free beta hCG, PAPP-A)
Control	screening by maternal age (no US no biochemistry) <i>alternatively vs NIPT</i>
Outcome	DR & FPR of ETS for Trisomy 21, 18, 13

Screening for Trisomies 21/18/13	DRs for FPRs of		
	1%	3%	5%
Maternal age (MA)			
MA+Nuchal translucency (NT)			
MA+NT+free beta hCG+PAPP-A (combined test)			
MA+NT+Nasal Bone (NB)			
MA+NT+Tricuspid Regurgitation (TR)			
MA+NT+Ductus venosus (DV)			
MA+NT+NB+TR+DV			
ETS+NB/TR/DV (extended ETS) risk 1:100 – 1:1000			
ETS (combined test)+NIPT risk of ETS 1:100 – 1:1000			
ETS+anomalies			
NIPT	DR x%, FPR y%		

DR detection rate

FPR false positive rate

Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaidis KH.

Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jul;50(1):45-48. doi: 10.1002/uog.17286. Epub 2017 Apr 23. PMID: 27558969

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. doi: 10.1055/a-0631-8898. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30001568

- **chromosomal / genetic: invasive testing with genetic testing (different methods)**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation,
All	High risk for T 21, 18, 13 (combined extended ETS (>1:50) or high risk from NIPT NT >3,5mm PAPP-A/free beta hCG <0.2 MoM Anomalies
Intervention	CVS /AC / FBS (<i>array CGH, Trio Exom Sequencing</i>)
Control	cytogenetics (classical karyotyping)
Outcome	DR for chromosomal / genetic defects (no trisomies 21, 18, 13, no sex chromosomal disorders)

Indication	DRs for chromosomal / genetic defects (no trisomies 21, 18, 13, no sex chromosomal disorders)		
	Cytogenetics	Array (CNV)	Exome (SNV)
All			
High risk for Trisomies 21, 18 and 13 (following combined extended ETS (>1:50) or high risk following NIPT			
NT >3,5mm			
PAPP-A/free beta hCG <0.2 MoM			
Anomalies			

DRs detection rates

Mellis R, Eberhardt RY, Hamilton SJ; PAGE Consortium, McMullan DJ, Kilby MD, Maher ER, Hurler ME, Giordano JL, Aggarwal V, Goldstein DB, Wapner RJ, Chitty LS.

Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it?

BJOG. 2021 Aug 19. doi: 10.1111/1471-0528.16869. Online ahead of print.PMID: 34411415

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet AL, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L.

Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis.

N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2175-84. doi: 10.1056/NEJMoa1203382.

Hintergrundtext: bei CVS nur DP, LC, nicht PCR oder FISH

- **Quality of NT and DR of chromosomal / genetic abnormalities**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	1 st trimester screening (Nuchal translucency, standardized fetal anomaly scan)
Control	no ETS / anomaly scan following GBAlb (Mutterpass)
Outcome	DR & FPR & FNR for fetal trisomies

(Frage hat keine hohe Priorität)

- **role of NT & recognition / perception by the pregnant women (stress/anxiety)**

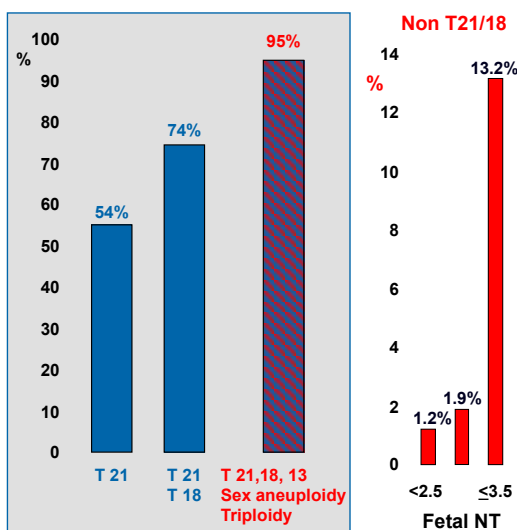
Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺ weeks of gestation
Intervention	NIPT and 1 st trimester screening with/without anomalies (chromosomal, genetic, structural) with/without TOP
Control	no ETS
Outcome	reduction of stress/anxiety at 12 weeks before and after the scan reduction of stress/anxiety at 40 weeks after birth



Screening by cfDNA in maternal blood

NIPD from maternal plasma vs karyotyping from CVS

KARYOTYPE	n=12,817
LOW OR NO RISK OF ADVERSE OUTCOME	11,093
Normal karyotype 46,XY or 46,XX	10,930
Normal variants, balanced rearrangements, CPM	163
HIGH RISK OF ADVERSE OUTCOME	1,724 (13.5%)
Potentially detectable	1,633 (94.7%)
Trisomy 21	923 (53.6%)
Trisomy 18	356 (20.6%)
Trisomy 13	128 (7.4%)
45,XO; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY	153 (8.9%)
Triploidy	73 (4.2%)
Undetectable	91 (5.3%)
Trisomies 9,16,22; Marker chromosomes (de novo)	13
Unbalanced rearrangements, Duplications, Deletions	40
Mosaic: trisomies 2, 8, 21, 22, sex aneuploidies	38



check:

role of *NT* in *detecting chromosomal abnormalities and genetic syndromes which escape NIPT (see above)*

Argyro Syngelaki, Eugene Pergament, Tessa Homfray, Ranjit Akolekar, Kypros H Nicolaides.

Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities

Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):174-84. doi: 10.1159/000358388. Epub 2014 Feb 8.

check:

role of *NT* in *establishing quality assessment* for the 1st trimester (anomaly) scan

check:

Athena P Souka, Constantin S von Kaisenberg, Jonathan A Hyett, Jiri D Sonek, Kypros H Nicolaides.

Increased nuchal translucency with normal karyotype.

Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr;192(4):1005-21. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.093. PMID: 15846173, DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.093

check:

US only, no biochemistry? **adverse outcome** in very low first trimester serumbiochemistry!

check:

role of *Trio-Exom-Sequencing*

Lord et al.

Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study

Lancet 2019; 393: 747–57

Petrovski et al.

Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study

Lancet 2019; 393: 758–67

Kommentare & Vorschläge

Peter Kozlowski

1 Beratung: die Arbeiten zur Perzeption und Kognition durch die Schwangere berücksichtigen (hier würde ich auch gern mitarbeiten) -> PICO Frage

2 Genetische Anomalien: klinische Relevanz & Prävalenz der „seltenen“ aufarbeiten -> in eine ETS LL?

Kagan

Wege im Screening für Chromosomenstörungen aufschreiben: papers sammeln, bitte **an vK schicken** für Sammlung, Sichtung und Vorbereitung der nächsten Sitzung

-> wurde zwischenzeitlich von Kagan vorgelegt

3. Anomalies

- detection rates of structured 1st trimester anomaly scan

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation and/or diabetic
Intervention	structured 1 st trimester fetal anomaly scan (protocol)
Control	non-structured 1 st trimester fetal anomaly scan (basic US)
Outcome	DR (+- protocol)

Anomaly	Detection rate	
	Basic	Protocol / Guideline
CNS / spine		
Face		
Heart		
Thorax (diaphragmatic hernia)		
Abdominal wall defects		
Gastrointestinal		
Urogenital		
Skeletal		

systematic reviews: using protocols, not using protocols

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 Oct;50(4):429-441. doi: 10.1002/uog.17246. Epub 2017 Sep 7. PMID: 27546497

von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanlı S, Wisser J, Heling KS. *Ultraschall*

Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III).

Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27093520

Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH.

Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):468-476.

doi: 10.1002/uog.20844. PMID: 31408229

J N Karim 1, N W Roberts 2, L J Salomon 3, A T Papageorghiou

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. PMID: 27546497 DOI: 10.1002/uog.17246

all, high risk, major anomalies

Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT; ACCEPTS study.

First trimester ultrasound for the detection of fetal heart anomalies: A systematic review and meta-analysis.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Aug 9. doi: 10.1002/uog.23740. Online ahead of print. PMID: 34369613

- **1st trimester fetal defects: indirect screening vs direct screening**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	indirect screening for fetal defects (NT, IT, fossa posterior markers, DV, BPD (small: Spina bifida, Holoprosencephaly), CRL)
Control	2 nd trimester anomaly scan
Outcome	DR for fetal defects

- **1st trimester fetal echo: indirect screening vs direct screening**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	indirect screening for fetal cardiac defects (NT, DV, TR, axis)
Control	1 st trimester fetal cardiac scan +/- color doppler
Outcome	DR for fetal cardiac defect

Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ.

Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation.

Obstet Gynecol 2015; 125: 453–460

Khalil A, Nicolaides KH.

Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection.

Semin Fetal Neonatal Med. 2013 Oct;18(5):251-60. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.004. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23751926 Review.

- **2nd trimester fetal defects following 1st trimester fetal defects**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ wks, @ 18-23 wks
Intervention	2 nd trimester structured fetal anomaly scan <i>following</i> 1 st trimester structured anomaly scan (additional incremental DR for fetal anomalies)
Control	2 nd trimester anomaly scan
Outcome	DR for fetal defects 11-13+6 wks, 18-23 wks, outcome @ birth (if available)

- **Impact of 1st vs 2nd trimester structured fetal anomaly scan (benefit for the parents)**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	1 st trimester structured fetal anomaly scan with/without anomalies (chromosomal, genetic, structural) with/without TOP
Control	2 nd trimester structured fetal anomaly scan
Outcome	Increase / reduction of anxiety at 12 weeks before and after the scan Increase / reduction of anxiety at 20 weeks Increase / decrease of anxiety @ birth

Vergleich der 3 outcomes gegeneinander (Woopen C)

Bardi F, Bakker M, Kenkhuis MJA, Ranchor AV, Bakker MK, Elvan A, Birnie E, Bilardo CM.

Psychological outcomes, knowledge and preferences of pregnant women on first-trimester screening for fetal structural abnormalities: A prospective cohort study.

PLoS One. 2021 Jan 27;16(1):e0245938. doi: 10.1371/journal.pone.0245938. eCollection 2021.

Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH.

Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):468-476.

doi: 10.1002/uog.20844.PMID: 31408229

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. doi: 10.1002/pd.2642.

J N Karim, N W Roberts, L J Salomon, A T Papageorghiou

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. PMID: 27546497 DOI: 10.1002/uog.17246

Khalil A, Nicolaides KH.

Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection.

Semin Fetal Neonatal Med. 2013 Oct;18(5):251-60. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.004. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23751926 Review.

Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT; ACCEPTS study.

First trimester ultrasound for the detection of fetal heart anomalies: A systematic review and meta-analysis.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Aug 9. doi: 10.1002/uog.23740. Online ahead of print. PMID: 34369613

von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS

Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufen II und III) im Zeitraum 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen

Quality Requirements for early Fetal Ultrasound Assessment at 11–13⁺⁶ Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III)

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-105514> Published online: April 19, 2016 Ultraschall in Med 2016; 37: 297–302 © Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISSN 0172-4614

Kommentare & Vorschläge

Heling

Fetale Fehlbildungen im ersten Trimester – Was sollte erkannt werden? in press

PD Dr. med. Kai-Sven Heling, Rabih Chaoui

Fehlbildung, von der das Kind profitiert kann spät entdeckt werden

Rolle des Ultraschalls für die Bestätigung des normalen?

Kagan

Definition von Fehlbildungen, die früh erkannt werden müssen

Vermeidung der Spätinterruptio (und der erhöhten mütterlichen Mortalität)

linked evidence kann diese klinische Bedeutung abbilden

Länder: potentielle Abklärungsmodelle für Chromosomenstörungen

Chaoui

ETS als Weichenstellung für die gesamte Schwangerschaft

Diagnose Vorverlegung von 20 SSW (Geburt) auf 12 SSW

Vermeidung eines unnötigen Spätabbruches (Belastung für Eltern und Ärzte)

was ist die Rolle einer Checkliste?

Karim Kalache Papageorghiou zu Echokardiographie

Hoopmann

Zielgruppe für die LL definieren

was bringt es wenn nur Experten schallen? was wenn nur 'normale' Ärzte schallen? Evidenz hierfür, Becker vs Syngelaki (mit strukturiertem Protokoll)

Untersucherabhängigkeit von ETS Fehlbildungsschall

Tercanli

letale Fehlbildungen sollten im ersten Trimenon erkannt werden

Vater, Mutter und Fetus als Patient: was ist der Benefit einer Frühdiagnostik für die Eltern?

NIPT löst nicht alle Probleme, häufig kommen Patienten mit NIPT

Burkhardt

auf wenige Fehlbildungen konzentrieren, die gesehen werden müssten

4. PET Screening and abnormally invasive placentation (AIP)

- **1st trimester screening for PET & FGR/IUFD/maternal mortality/morbidity**

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	ETS & PET screening (FMF UK Algorithm)
Control	no screening
Outcome	DR & FPR of ETS for PET, FGR, IUFD, adverse fetal and maternal outcome

Indication	DRs for adverse outcomes (see above)	
	5% FPR	10% FPR
History (background risk)*		
History & PAPP-A		
History & PLGF		
History & PAPP-A & PLGF		
History & uterine artery doppler		
History & uterine artery doppler & PAPP-A		
History & uterine artery doppler & PLGF		
History & uterine artery doppler & PAPP-A & PLGF		
History & MAP		
History & MAP & PAPP-A		
History & MAP & PLGF		
History & MAP & PAPP-A & PLGF		
History & MAP		
History & MAP & uterine artery doppler & PAPP-A		
History & MAP & & uterine artery doppler & PLGF		
History & MAP & & uterine artery doppler & PAPP-A & PLGF		

Check risk in the following subgroups

History & MAP & & uterine artery doppler & PAPP-A & PLGF subgroups		
Primigravida		
Previous PET		
Previous no PET		

check * Neil O'Gorman 2016 for history and background risks

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation

check AWMF guideline hypertensive SS Erkrankungen

- **1st trimester prevention of PET & FGR/IUFD/maternal mortality/morbidity**

Patient pregnant women @ 11-13⁺⁶ weeks of gestation
 Intervention ETS & PET screening (FMF UK Algorithm),
Aspirin and / or other intervention (Heparine, Statine)
 Control no intervention
 Outcome prevalence of PET & FGR/IUFD/maternal mortality/morbidity
 gestational age @ delivery

- **1st trimester screening for Placenta Accreta Spectrum (PAS) and Abnormally Invasive Placenta (AIP) / morbidly adherent placenta**

Patient pregnant women @ 11-13⁺⁶ weeks of gestation
 Intervention abdominal and/or vaginal US for abnormal placentation and / or PAPP-A
 Control no screening
 Outcome maternal death, severe maternal morbidity (mass transfusion, hysterectomy)
 DR, FPR, PPV, NPV for placenta accreta spectrum at birth

comment: population probably only after cesarean section and/or one or several curretages

- **1st trimester screening for vasa praevia (velamentous insertion of the cord)**

Patient pregnant women @ 11-13⁺⁶ weeks of gestation
 Intervention abdominal and/or vaginal US for vasa praevia & velamentous insertion of the cord
 Control no screening
 Outcome DR, FPR, PPV, NPV for vasa praevia and/or velamentous insertion of the cord (3rd trimester or at birth)

check:

*early detection of **PET & FGR***

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D., Neil O’Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D., Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D., Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D., Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D., Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D., Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D., and Kypros H. Nicolaides, M.D.

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.

check:

*early detection of **small babies (no PET)***

Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH.

Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks.

Fetal Diagn Ther. 2011;29(2):148-54. doi: 10.1159/000321694. Epub 2010 Nov 16.PMID: 21079385

check:

*early detection of **intrauterine fetal death (IUFD)***

Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH.

Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Nov;48(5):618-623. doi: 10.1002/uog.17288.PMID: 27854388 Free article.

Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH.

Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Nov;48(5):613-617. doi: 10.1002/uog.17289.PMID: 27561595

check:

[placenta accreta spectrum \(PAS\) / abnormally invasive placenta \(AIP\)](#)

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. Epub 2018 Sep 10.

Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management

Green-top Guideline No. 27a September 2018

ERM Jauniaux, Z Alfirevic, AG Bhide, MA Belfort, GJ Burton, SL Collins, S Dornan, D Jurkovic, G Kayem, J Kingdom, R Silver, L Sentilhes, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

DOI: 10.1111/1471-0528.15306 RCOG Green-top Guidelines

A Bhatia, M Palacio, A M Wright, G S H Yeo.

[Lower uterine segment scar assessment at 11-14 weeks gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery.](#)

ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2021

Sarah K. Happe, Martha W. F. Rac, Elysia Moschos, C. Edward Wells, Jodi S.

[Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum.](#)

JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE 2020

Doulaveris, G. et al.

[Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks.](#)

Am J Obstetrics Gynecol Mfm 2, 100183 (2020).

Bhatia A, Palacio M, Wright AM, Yeo GSH.

[Lower uterine segment scar assessment at 11-14 weeks gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery.](#)

Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Jul 12. doi: 10.1002/uog.23734. Online ahead of print.PMID: 34254386

Jauniaux E, Bhide A.

[Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis.](#)

Am J Obstet Gynecol. 2017 Jul;217(1):27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050. Epub 2017 Mar

6.PMID: 28268196 Review.

Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Kaelin Agten A, Flacco ME, Khalil A, Buca D, Manzoli L, Liberati M, D'Antonio F.

[Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome.](#)

Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Apr;55(4):450-459. doi: 10.1002/uog.21939.PMID: 31788885

Tinari S, Buca D, Cali G, Timor-Tritsch I, Palacios-Jaraquemada J, Rizzo G, Lucidi A, Di Mascio D, Liberati M, D'Antonio F.

[Risk factors, histopathology and diagnostic accuracy in posterior placenta accreta spectrum disorders: systematic review and meta-analysis.](#)

Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Jun;57(6):903-909. doi: 10.1002/uog.22183.PMID: 32840934 Review.

Rac MW, Moschos E, Wells CE, McIntire DD, Dashe JS, Twickler DM.

[Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester.](#)

J Ultrasound Med. 2016 Feb;35(2):263-9. doi: 10.7863/ultra.15.03020. Epub 2015 Dec 11.PMID: 26657748

Doulaveris G, Ryken K, Papathomas D, Estrada Trejo F, Fazzari MJ, Rotenberg O, Stone J, Roman AS, Dar P. [Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks.](#)

Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 Nov;2(4):100183. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100183. Epub 2020 Jul 19. PMID: 33345909

Happe SK, Rac MWF, Moschos E, Wells CE, Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM.

[Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum.](#)

J Ultrasound Med. 2020 Oct;39(10):1907-1915. doi: 10.1002/jum.15295. Epub 2020 May 6. PMID: 32374433.

Penzhoyan GA, Makukhina TB.

[Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders.](#)

J Perinat Med. 2019 Dec 18;48(1):21-26. doi: 10.1515/jpm-2019-0261. PMID: 31730533.

1st trim **biochemistry (PAPP-A) and PAS**

Büke B, Akkaya H, Demir S, Sağol S, Şimşek D, Başol G, Barutçuoğlu B.

[Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta.](#)

J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan;31(1):59-62. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28027672

Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K.

[First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation.](#)

BJOG. 2015 Sep;122(10):1370-6. doi: 10.1111/1471-0528.13298. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25639820

Wang F, Chen S, Wang J, Wang Y, Ruan F, Shu H, Zhu L, Man D.

[First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study.](#)

Arch Gynecol Obstet. 2021 Mar;303(3):645-652. doi: 10.1007/s00404-020-05960-1. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515274 Review.

Gagnon A, Wilson RD

[Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes.](#)

SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE.

J Obstet Gynaecol Can. 2008 Oct;30(10):918-932. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32973-5. PMID: 19038077 Review. English, French.

Zhou J, Li J, Yan P, Ye YH, Peng W, Wang S, Wang XT.

[Maternal plasma levels of cell-free \$\beta\$ -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete.](#)

Placenta. 2014 Sep;35(9):691-5. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.007. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25063251

1st Trim Screening for **anomalous cord insertion (Insertio velamentose, Vasa praevia)**

Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T.

[Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities.](#)

Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Aug;28(2):183-6. doi: 10.1002/uog.2839. PMID: 16858739

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. Epub 2011 May 12. PMID: 21564407

Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol B, Pajkrt E.

Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review.

BJOG. 2016 Jul;123(8):1278-87. doi: 10.1111/1471-0528.13829. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26694639 Review.

Zhang W, Geris S, Beta J, Ramadan G, Nicolaides KH, Akolekar R.

Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 May;55(5):605-612. doi: 10.1002/uog.21953. PMID: 31840871

Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, Barlow P, Van Rysselberge M, Thomas D, Rozenberg S, Daelemans C.J

First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study.

Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Aug;34(16):2642-2648. doi: 10.1080/14767058.2019.1670797. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558066

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. Epub 2011 May 12. PMID: 21564407

Sepulveda W.

Velamentous insertion of the umbilical cord: a first-trimester sonographic screening study.

J Ultrasound Med. 2006 Aug;25(8):963-8; quiz 970. doi: 10.7863/jum.2006.25.8.963. PMID: 16870889

Monteagudo A, Sfakianaki AK, Timor-Tritsch IE

Velamentous insertion of the cord in the first trimester.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Oct;16(5):498-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00282.x. PMID: 11169339

Kommentare & Vorschläge

5. abnormal glucose metabolism and adverse outcome of fetus and mother

- 1st trimester screening for abnormal glucose metabolism (Type I DM, GDM/iGDM)

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation, normal BMI vs obese
Intervention	screening @ 11-13 ⁺⁶ and/or @18-23 weeks' for abnormal glucose metabolism intervention (Insulin, diet, Metformin)
Control	screening (oGTT) @ 24-28 wks of gestation (MuSchaRiLi)
Outcome	DR & FPR of ETS for GDM, macrosomia at birth (95 th percentile and/or 4000g) & fetal/maternal birth injury & adverse neonatal outcome (shoulder dystocia, hypoxia, death)

- 1st trimester screening for large babies (non-diabetic type)

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	screening @ 11-13 ⁺⁶ and/or @18-23 weeks' for abnormal glucose metabolism
Control	screening @ 28 weeks (MuSchaRiLi)
Outcome	DR & FPR of ETS for macrosomia (non-diabetic type)

In den Hintergrundtext da nur eine Publikation (Poon et al., 2011)

check:

*early detection of **GDM***

Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH.

Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks.

Prenat Diagn. 2011 Feb;31(2):135-41. doi: 10.1002/pd.2636. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21268030

check:

*prevention of **adverse outcome** following 1st trimester screening for **GDM***

Panagiotopoulou O, Syngelaki A, Georgiopoulos G, Simpson J, Akolekar R, Shehata H, Nicolaides K, Charakida M.

Metformin use in obese mothers is associated with improved cardiovascular profile in the offspring.

Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):246.e1-246.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.054. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32017923

Balani J, Hyer S, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH, Johnson A, Shehata H.

Association between **insulin resistance and **preeclampsia** in obese non-diabetic women receiving metformin.**

Obstet Med. 2017 Dec;10(4):170-173. doi: 10.1177/1753495X17725465. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29225676

Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H.

Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus.

N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819. PMID: 26840133

check:

*early detection of **large babies (LGA, macrosomia)***

Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH.

First-trimester prediction of macrosomia.

Fetal Diagn Ther. 2011;29(2):139-47. doi: 10.1159/000318565. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20798483

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 Mar;47(3):332-9. doi: 10.1002/uog.15780. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26446185

check

pathophysiology of *early abnormal metabolism* (glucose and lipids)

White SL, Pasupathy D, Sattar N, Nelson SM, Lawlor DA, Briley AL, Seed PT, Welsh P, Poston L

Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy.

UPBEAT Consortium. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1903-1912. doi: 10.1007/s00125-017-4380-6. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766127

Kommentare & Vorschläge

vK

Kapitel ist als Bestandsaufnahme gedacht um die **vorhandene Evidenz zu erheben**, damit gesagt werden kann, die Evidenz reicht für einen Ersttrimester oGTT in GDM / Adipositas, oder eben noch nicht und was könnte der potentielle Benefit sein (reduzierte Makrosomie bei Geburt, programming).

Ein Konflikt mit bestehenden S3 LL zu Glukosemetabolismus ist unwahrscheinlich, kann jedoch Forschungsbedarf aufzeigen und mögliche zukünftige Entwicklungen.

6. premature delivery

- 1st trimester screening for premature delivery

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation
Intervention	US for cervical length and/or maternal serumbiochemical parameters, AFP
Control	no screening
Outcome	DR & FPR of ETS for late fetal loss & premature delivery & adverse neonatal outcome

*probably there is **no** high detection rate / high PPV for premature delivery*

- 1st trimester screening& intervention for premature delivery

Patient	pregnant women @ 11-13 ⁺⁶ weeks of gestation & increased risk of preterm delivery
Intervention	conservative / surgical therapy initiated in the first trimester: progesterone cervical (Arabin) pessary surgical intervention (cervical cerclage, premature surgical closure of the cervix)
Control	no intervention
Outcome	gestational age at delivery & adverse neonatal outcome (Frage hat keine hohe Priorität, insbesondere wenn für das Screening auf Frühgeburt 'nichts rauskommt')

check:

screening for **preterm birth** @ 11-13⁺⁶ wks

Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH.

First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length.

Fetal Diagn Ther. 2012;31(3):154-61. doi: 10.1159/000335686. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22399065

Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. *Prenat Diagn.* 2011

Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks.

*Jan;*31(1):84-9. doi: 10.1002/pd.2640.

check:

two stage screening for premature delivery @ **11-13 and 18-23** weeks

Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Høsteth E, Petersen OB, Tabor A. *Ultrasound Obstet*

Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study.

Gynecol. 2018 May;51(5):604-613. doi: 10.1002/uog.17556. Epub 2018 Apr 2.

check:

Vasa praevia detection & management

Zhang W, Geris S, Beta J, Ramadan G, Nicolaides KH, Akolekar R.

Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 May;55(5):605-612. doi: 10.1002/uog.21953. PMID: 31840871

check:

role of CRL in reducing unnecessary inductions in postterm pregnancy

Mongelli M, Gardosi J.

Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards.

Obstet Gynecol. 1996 Nov;88(5):844-8. doi: 10.1016/0029-7844(96)00285-2.PMID: 8885925

check:

prevention of premature delivery / preterm birth from 11-13⁺⁶ weeks

Kommentare & Vorschläge

talk to Roland Berger: no evidence for improved outcome if screening @16 (12) wks for premature delivery?

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Suche nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren. Die Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz sollte detailliert beschrieben sein; dies beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie Zeitangaben für die berücksichtigte Literatur. Bei den Quellen kann es sich um elektronische Datenbanken handeln (z. B. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane Library, DARE), von Hand durchsuchte Fachzeitschriften sowie Kongressberichte und andere Leitlinien (z. B. www.awmf-online.de, www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov).

Die Literatursuche sollte alle Schlüsselfragen (siehe auch Kriterium 2) adressieren.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zur Suche nach Evidenz in der Leitlinie enthalten sind.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss aus der Leitlinie anhand einer Beschreibung der Methodik der Suche mindestens klar werden, dass eine Systematik zur Anwendung kam.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss in der Leitlinie die Methodik der Suche einschließlich der Angabe der verwendeten Suchwörter und der benutzten Datenbanken angegeben sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss eine vollständige Darlegung mit Angabe der Suchwörter, der benutzten Datenbanken und ggf. weiterer Quellen sowie Angaben zu den Ergebnissen (mindestens mit Trefferzahlen) und Zeitangaben der Suche enthalten sein. Eventuell getroffene Einschränkungen der Suche müssen explizit benannt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Auswahlkriterien für die wissenschaftlichen Belege (Evidenz) bilden die Basis für die Empfehlungen einer Leitlinie. Für eine Leitlinie werden in der Praxis nicht alle verfügbaren Informationsquellen zur Formulierung der Empfehlungen herangezogen, sondern es werden nur bestimmte Quellen Eingang in die Leitlinie finden.

Abhängig vom Anwendungsbereich, für den eine Leitlinie Gültigkeit haben soll (z.B. überregional / regional; Krankenhaus / Praxis oder sektorübergreifend), und von anderen Faktoren (Qualität oder Typ der Datenquellen / Studien, Sprache, Verfügbarkeit oder Zulassungsstatus von Methoden) sind unterschiedliche Kriterien ansetzbar, die explizit dargelegt werden sollten. Insbesondere Ausschlussgründe bedürfen einer klaren Darlegung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angibt.

Für eine Beantwortung mit „2“ ist es erforderlich, dass grundlegende Informationen über die Auswahl der Evidenz gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es erforderlich, dass die Leitlinie Informationen über die Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen enthält. Die Gründe für die Auswahl sind beschrieben.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss die Leitlinie detaillierte Informationen zu den Kriterien für die Auswahl der Evidenz für alle Empfehlungen beinhalten. Dazu gehören Informationen über die Gründe zur Berücksichtigung von Evidenzen wie auch zur Ablehnung von Evidenzen. Ein allgemeiner Hinweis (z. B. „Berücksichtigt / Nicht berücksichtigt aufgrund der Anforderungen der Hausärztlichen Versorgung“) ist nicht ausreichend. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Methoden, die zur Formulierung der Empfehlungen verwendet wurden, sollten ebenso beschrieben werden wie der Weg zur endgültigen Entscheidungsfindung. Solche Methoden sind informelle Abstimmungsverfahren und formale Konsensstechniken (z. B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren).

In Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und damit für die Akzeptanz einer Leitlinie ist die Darlegung der (nach Möglichkeit formalen) Methodik zur Formulierung der Empfehlungen von zentraler Bedeutung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zu den Methoden, mit denen die Empfehlungen formuliert wurden, gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben vorhanden sein, aus denen klar wird, dass eine Konsensbildung stattgefunden hat.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensfindungsmethoden verwendet worden sind. Dies trifft mindestens für die Schlüsselempfehlungen zu.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensstechniken verwendet worden sind, die auch Beschreibungen der Problemlösung bei fehlendem Konsens enthalten. Bereiche, für die kein Konsens erzielt werden konnte, sind explizit dargelegt, ebenso die Methoden zur Lösung des Konflikts.

11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Viele medizinische Verfahren haben unterschiedliche Effekte auf unterschiedlichen Ebenen; Leitlinien sollen unterschiedlichen Anwendern die für sie relevanten Entscheidungshilfen geben. Eine Leitlinie sollte sowohl den erwarteten gesundheitlichen Nutzen als auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlungen so berücksichtigen, dass ein abwägender Vergleich der empfohlenen mit alternativ zur Verfügung stehenden Verfahren ermöglicht wird. Dazu sollten die Auswirkungen auf das zu erwartende gesundheitliche Ergebnis (outcome) dargestellt werden, das durch verschiedene Zielgrößen, objektive (z. B. Morbidität, Mortalität) oder subjektive (z. B. Lebensqualität), abgebildet werden kann. Zum Beispiel können in einer Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs die Auswirkungen der Empfehlungen auf Überlebensraten, Lebensqualität, Ausmaß unerwünschter Therapiewirkungen oder Symptome diskutiert und diese mit Auswirkungen alternativer Vorgehensweisen verglichen werden. Die Darstellung kann durch Angaben im Text oder eine tabellarische Gegenüberstellung (balance-sheet) erfolgen.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn aus der Leitlinie keine Informationen zur Berücksichtigung bezüglich des möglichen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen oder Risiken der Empfehlungen hervorgehen. Der reine Verweis (z. B. auf Produktinformationen zu Pharmaka) innerhalb der Leitlinie ist nicht ausreichend für eine Beantwortung höher als Stufe 1.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für die Schlüsselempfehlungen in der Leitlinie enthalten sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es ergänzend erforderlich, dass sich die Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken nach Möglichkeit auf Ergebnissen von in der Literaturrecherche zu diesen Fragestellungen recherchierten Studien (z. B. Studien zu Risiken, Outcome-Studien, Kosten-Nutzen-Analysen oder weitere Quellen) abstützen und / oder möglichst mit Maßzahlen (z. B. Number needed to treat (NNT), Number needed to harm (NNH)) verknüpft sein. Für den Fall, dass sich für Empfehlungen solche Maßzahlen nicht generieren lassen, sollte dies mindestens im Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) Erwähnung finden.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ ist es darüber hinaus erforderlich, dass die Angaben mindestens für die Schlüsselempfehlungen den abwägenden Vergleich mit alternativen Vorgehensweisen oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung erlauben. Die Angaben sind nicht nur auf eine Dimension (z. B. nur Angaben zur Mortalität) bezogen.

12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Unverzichtbarer Bestandteil für eine Leitlinie ist die nachvollziehbare Darstellung der Quellen für die Empfehlungen. Dazu zählen sowohl die Literaturstellen und andere Quellen, die einzelnen Empfehlungen zugrunde liegen, als auch die Bewertungen dieser Quellen in Form von Evidenzklassen („Levels of Evidence“) und Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“).

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Verknüpfung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Literatur dargestellt ist.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Literaturverknüpfungen mit den Empfehlungen zumindest teilweise vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen mindestens die Schlüsselempfehlungen durchgehend mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft sein und entweder mindestens Angaben zu den jeweiligen Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“) oder den Evidenzklassen („Levels of Evidence“) enthalten.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen zusätzlich Angaben zu den jeweiligen Evidenzklassen („Level of Evidence“) für die jeweilige Empfehlung enthalten sein.

Darüber hinaus sind die Stellen explizit dargelegt, an denen ggf. keine Evidenz (d. h. Evidenz aus Studien etc.) gefunden werden konnte und die Empfehlungen daher auf Expertenkonsens beruhen, oder die Autoren bewusst von Empfehlungen abweichen, die sich aus Studien ableiten lassen.

13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Ein Begutachtungsverfahren vor der Veröffentlichung einer Leitlinie ermöglicht es, Unklarheiten oder fehlende Bereiche zu identifizieren, wodurch im Ergebnis die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessert werden kann. Die Gruppe der Gutachter sollte Experten aus dem medizinischen Bereich, Methodiker und ggf. auch Patientenvertreter einschließen. Die zur Begutachtung verwendete Methodik und die Ergebnisse der Begutachtung sollten dargelegt sein. Mitglieder der Gutachtergruppe sollten nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt gewesen sein.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn kein Hinweis auf eine Begutachtung durch externe Experten gegeben bzw. wenn nach Veröffentlichung der Leitlinie auf ein noch durchzuführendes Begutachtungsverfahren hingewiesen wird.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss ein Hinweis auf ein fertiggestelltes externes Begutachtungsverfahren enthalten sein oder eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgt sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen darüber hinaus die Gutachter mit Namen und Zugehörigkeit zu Fachgruppen und / oder Organisationen benannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen darüber hinaus sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse eines solchen Begutachtungsverfahrens dargelegt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Leitlinien fassen das aktuelle Wissen zusammen und generieren daraus die Handlungsempfehlungen. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit überprüft und ggf. auch kurzfristig aktualisiert wird. Aus der Leitlinie sollte klar hervorgehen, wer auf welchem Wege diese Überprüfung vornimmt und wie auf daraus resultierende Änderungen in der Leitlinie hingewiesen wird.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Angaben zu einem Aktualisierungsverfahren enthält oder nur darauf verwiesen wird, dass „die Leitlinie aktualisiert werden soll“.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss mindestens eine Angabe zur Gültigkeitsdauer der Leitlinie vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss ergänzend ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Aktualisierung der Leitlinie genannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie inklusive der Darlegung der dafür benutzten Methoden oder Maßnahmen, mit Benennung eines Zeitplans und der dafür zuständigen Personen, angegeben sein. In der überarbeiteten Fassung der Leitlinie sollten aktualisierte Bereiche nach Möglichkeit erkennbar sein.

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Suche nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren. Die Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz sollte detailliert beschrieben sein; dies beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie Zeitangaben für die berücksichtigte Literatur. Bei den Quellen kann es sich um elektronische Datenbanken handeln (z. B. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane Library, DARE), von Hand durchsuchte Fachzeitschriften sowie Kongressberichte und andere Leitlinien (z. B. www.awmf-online.de, www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov).

Die Literatursuche sollte alle Schlüsselfragen (siehe auch Kriterium 2) adressieren.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zur Suche nach Evidenz in der Leitlinie enthalten sind.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss aus der Leitlinie anhand einer Beschreibung der Methodik der Suche mindestens klar werden, dass eine Systematik zur Anwendung kam.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss in der Leitlinie die Methodik der Suche einschließlich der Angabe der verwendeten Suchwörter und der benutzten Datenbanken angegeben sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss eine vollständige Darlegung mit Angabe der Suchwörter, der benutzten Datenbanken und ggf. weiterer Quellen sowie Angaben zu den Ergebnissen (mindestens mit Trefferzahlen) und Zeitangaben der Suche enthalten sein. Eventuell getroffene Einschränkungen der Suche müssen explizit benannt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Auswahlkriterien für die wissenschaftlichen Belege (Evidenz) bilden die Basis für die Empfehlungen einer Leitlinie. Für eine Leitlinie werden in der Praxis nicht alle verfügbaren Informationsquellen zur Formulierung der Empfehlungen herangezogen, sondern es werden nur bestimmte Quellen Eingang in die Leitlinie finden.

Abhängig vom Anwendungsbereich, für den eine Leitlinie Gültigkeit haben soll (z.B. überregional / regional; Krankenhaus / Praxis oder sektorübergreifend), und von anderen Faktoren (Qualität oder Typ der Datenquellen / Studien, Sprache, Verfügbarkeit oder Zulassungsstatus von Methoden) sind unterschiedliche Kriterien ansetzbar, die explizit dargelegt werden sollten. Insbesondere Ausschlussgründe bedürfen einer klaren Darlegung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angibt.

Für eine Beantwortung mit „2“ ist es erforderlich, dass grundlegende Informationen über die Auswahl der Evidenz gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es erforderlich, dass die Leitlinie Informationen über die Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen enthält. Die Gründe für die Auswahl sind beschrieben.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss die Leitlinie detaillierte Informationen zu den Kriterien für die Auswahl der Evidenz für alle Empfehlungen beinhalten. Dazu gehören Informationen über die Gründe zur Berücksichtigung von Evidenzen wie auch zur Ablehnung von Evidenzen. Ein allgemeiner Hinweis (z. B. „Berücksichtigt / Nicht berücksichtigt aufgrund der Anforderungen der Hausärztlichen Versorgung“) ist nicht ausreichend. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Methoden, die zur Formulierung der Empfehlungen verwendet wurden, sollten ebenso beschrieben werden wie der Weg zur endgültigen Entscheidungsfindung. Solche Methoden sind informelle Abstimmungsverfahren und formale Konsensstechniken (z. B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren).

In Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und damit für die Akzeptanz einer Leitlinie ist die Darlegung der (nach Möglichkeit formalen) Methodik zur Formulierung der Empfehlungen von zentraler Bedeutung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zu den Methoden, mit denen die Empfehlungen formuliert wurden, gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben vorhanden sein, aus denen klar wird, dass eine Konsensbildung stattgefunden hat.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensfindungsmethoden verwendet worden sind. Dies trifft mindestens für die Schlüsselempfehlungen zu.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensstechniken verwendet worden sind, die auch Beschreibungen der Problemlösung bei fehlendem Konsens enthalten. Bereiche, für die kein Konsens erzielt werden konnte, sind explizit dargelegt, ebenso die Methoden zur Lösung des Konflikts.

11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Viele medizinische Verfahren haben unterschiedliche Effekte auf unterschiedlichen Ebenen; Leitlinien sollen unterschiedlichen Anwendern die für sie relevanten Entscheidungshilfen geben. Eine Leitlinie sollte sowohl den erwarteten gesundheitlichen Nutzen als auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlungen so berücksichtigen, dass ein abwägender Vergleich der empfohlenen mit alternativ zur Verfügung stehenden Verfahren ermöglicht wird. Dazu sollten die Auswirkungen auf das zu erwartende gesundheitliche Ergebnis (outcome) dargestellt werden, das durch verschiedene Zielgrößen, objektive (z. B. Morbidität, Mortalität) oder subjektive (z. B. Lebensqualität), abgebildet werden kann. Zum Beispiel können in einer Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs die Auswirkungen der Empfehlungen auf Überlebensraten, Lebensqualität, Ausmaß unerwünschter Therapiewirkungen oder Symptome diskutiert und diese mit Auswirkungen alternativer Vorgehensweisen verglichen werden. Die Darstellung kann durch Angaben im Text oder eine tabellarische Gegenüberstellung (balance-sheet) erfolgen.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn aus der Leitlinie keine Informationen zur Berücksichtigung bezüglich des möglichen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen oder Risiken der Empfehlungen hervorgehen. Der reine Verweis (z. B. auf Produktinformationen zu Pharmaka) innerhalb der Leitlinie ist nicht ausreichend für eine Beantwortung höher als Stufe 1.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für die Schlüsselempfehlungen in der Leitlinie enthalten sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es ergänzend erforderlich, dass sich die Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken nach Möglichkeit auf Ergebnissen von in der Literaturrecherche zu diesen Fragestellungen recherchierten Studien (z. B. Studien zu Risiken, Outcome-Studien, Kosten-Nutzen-Analysen oder weitere Quellen) abstützen und / oder möglichst mit Maßzahlen (z. B. Number needed to treat (NNT), Number needed to harm (NNH)) verknüpft sein. Für den Fall, dass sich für Empfehlungen solche Maßzahlen nicht generieren lassen, sollte dies mindestens im Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) Erwähnung finden.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ ist es darüber hinaus erforderlich, dass die Angaben mindestens für die Schlüsselempfehlungen den abwägenden Vergleich mit alternativen Vorgehensweisen oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung erlauben. Die Angaben sind nicht nur auf eine Dimension (z. B. nur Angaben zur Mortalität) bezogen.

12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Unverzichtbarer Bestandteil für eine Leitlinie ist die nachvollziehbare Darstellung der Quellen für die Empfehlungen. Dazu zählen sowohl die Literaturstellen und andere Quellen, die einzelnen Empfehlungen zugrunde liegen, als auch die Bewertungen dieser Quellen in Form von Evidenzklassen („Levels of Evidence“) und Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“).

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Verknüpfung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Literatur dargestellt ist.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Literaturverknüpfungen mit den Empfehlungen zumindest teilweise vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen mindestens die Schlüsselempfehlungen durchgehend mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft sein und entweder mindestens Angaben zu den jeweiligen Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“) oder den Evidenzklassen („Levels of Evidence“) enthalten.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen zusätzlich Angaben zu den jeweiligen Evidenzklassen („Level of Evidence“) für die jeweilige Empfehlung enthalten sein.

Darüber hinaus sind die Stellen explizit dargelegt, an denen ggf. keine Evidenz (d. h. Evidenz aus Studien etc.) gefunden werden konnte und die Empfehlungen daher auf Expertenkonsens beruhen, oder die Autoren bewusst von Empfehlungen abweichen, die sich aus Studien ableiten lassen.

13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Ein Begutachtungsverfahren vor der Veröffentlichung einer Leitlinie ermöglicht es, Unklarheiten oder fehlende Bereiche zu identifizieren, wodurch im Ergebnis die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessert werden kann. Die Gruppe der Gutachter sollte Experten aus dem medizinischen Bereich, Methodiker und ggf. auch Patientenvertreter einschließen. Die zur Begutachtung verwendete Methodik und die Ergebnisse der Begutachtung sollten dargelegt sein. Mitglieder der Gutachtergruppe sollten nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt gewesen sein.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn kein Hinweis auf eine Begutachtung durch externe Experten gegeben bzw. wenn nach Veröffentlichung der Leitlinie auf ein noch durchzuführendes Begutachtungsverfahren hingewiesen wird.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss ein Hinweis auf ein fertiggestelltes externes Begutachtungsverfahren enthalten sein oder eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgt sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen darüber hinaus die Gutachter mit Namen und Zugehörigkeit zu Fachgruppen und / oder Organisationen benannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen darüber hinaus sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse eines solchen Begutachtungsverfahrens dargelegt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Leitlinien fassen das aktuelle Wissen zusammen und generieren daraus die Handlungsempfehlungen. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit überprüft und ggf. auch kurzfristig aktualisiert wird. Aus der Leitlinie sollte klar hervorgehen, wer auf welchem Wege diese Überprüfung vornimmt und wie auf daraus resultierende Änderungen in der Leitlinie hingewiesen wird.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Angaben zu einem Aktualisierungsverfahren enthält oder nur darauf verwiesen wird, dass „die Leitlinie aktualisiert werden soll“.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss mindestens eine Angabe zur Gültigkeitsdauer der Leitlinie vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss ergänzend ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Aktualisierung der Leitlinie genannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie inklusive der Darlegung der dafür benutzten Methoden oder Maßnahmen, mit Benennung eines Zeitplans und der dafür zuständigen Personen, angegeben sein. In der überarbeiteten Fassung der Leitlinie sollten aktualisierte Bereiche nach Möglichkeit erkennbar sein.

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Suche nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren. Die Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz sollte detailliert beschrieben sein; dies beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie Zeitangaben für die berücksichtigte Literatur. Bei den Quellen kann es sich um elektronische Datenbanken handeln (z. B. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane Library, DARE), von Hand durchsuchte Fachzeitschriften sowie Kongressberichte und andere Leitlinien (z. B. www.awmf-online.de, www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov).

Die Literatursuche sollte alle Schlüsselfragen (siehe auch Kriterium 2) adressieren.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zur Suche nach Evidenz in der Leitlinie enthalten sind.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss aus der Leitlinie anhand einer Beschreibung der Methodik der Suche mindestens klar werden, dass eine Systematik zur Anwendung kam.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss in der Leitlinie die Methodik der Suche einschließlich der Angabe der verwendeten Suchwörter und der benutzten Datenbanken angegeben sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss eine vollständige Darlegung mit Angabe der Suchwörter, der benutzten Datenbanken und ggf. weiterer Quellen sowie Angaben zu den Ergebnissen (mindestens mit Trefferzahlen) und Zeitangaben der Suche enthalten sein. Eventuell getroffene Einschränkungen der Suche müssen explizit benannt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Auswahlkriterien für die wissenschaftlichen Belege (Evidenz) bilden die Basis für die Empfehlungen einer Leitlinie. Für eine Leitlinie werden in der Praxis nicht alle verfügbaren Informationsquellen zur Formulierung der Empfehlungen herangezogen, sondern es werden nur bestimmte Quellen Eingang in die Leitlinie finden.

Abhängig vom Anwendungsbereich, für den eine Leitlinie Gültigkeit haben soll (z.B. überregional / regional; Krankenhaus / Praxis oder sektorübergreifend), und von anderen Faktoren (Qualität oder Typ der Datenquellen / Studien, Sprache, Verfügbarkeit oder Zulassungsstatus von Methoden) sind unterschiedliche Kriterien ansetzbar, die explizit dargelegt werden sollten. Insbesondere Ausschlussgründe bedürfen einer klaren Darlegung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angibt.

Für eine Beantwortung mit „2“ ist es erforderlich, dass grundlegende Informationen über die Auswahl der Evidenz gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es erforderlich, dass die Leitlinie Informationen über die Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen enthält. Die Gründe für die Auswahl sind beschrieben.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss die Leitlinie detaillierte Informationen zu den Kriterien für die Auswahl der Evidenz für alle Empfehlungen beinhalten. Dazu gehören Informationen über die Gründe zur Berücksichtigung von Evidenzen wie auch zur Ablehnung von Evidenzen. Ein allgemeiner Hinweis (z. B. „Berücksichtigt / Nicht berücksichtigt aufgrund der Anforderungen der Hausärztlichen Versorgung“) ist nicht ausreichend. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Methoden, die zur Formulierung der Empfehlungen verwendet wurden, sollten ebenso beschrieben werden wie der Weg zur endgültigen Entscheidungsfindung. Solche Methoden sind informelle Abstimmungsverfahren und formale Konsensstechniken (z. B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren).

In Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und damit für die Akzeptanz einer Leitlinie ist die Darlegung der (nach Möglichkeit formalen) Methodik zur Formulierung der Empfehlungen von zentraler Bedeutung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zu den Methoden, mit denen die Empfehlungen formuliert wurden, gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben vorhanden sein, aus denen klar wird, dass eine Konsensbildung stattgefunden hat.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensfindungsmethoden verwendet worden sind. Dies trifft mindestens für die Schlüsselempfehlungen zu.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensstechniken verwendet worden sind, die auch Beschreibungen der Problemlösung bei fehlendem Konsens enthalten. Bereiche, für die kein Konsens erzielt werden konnte, sind explizit dargelegt, ebenso die Methoden zur Lösung des Konflikts.

11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Viele medizinische Verfahren haben unterschiedliche Effekte auf unterschiedlichen Ebenen; Leitlinien sollen unterschiedlichen Anwendern die für sie relevanten Entscheidungshilfen geben. Eine Leitlinie sollte sowohl den erwarteten gesundheitlichen Nutzen als auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlungen so berücksichtigen, dass ein abwägender Vergleich der empfohlenen mit alternativ zur Verfügung stehenden Verfahren ermöglicht wird. Dazu sollten die Auswirkungen auf das zu erwartende gesundheitliche Ergebnis (outcome) dargestellt werden, das durch verschiedene Zielgrößen, objektive (z. B. Morbidität, Mortalität) oder subjektive (z. B. Lebensqualität), abgebildet werden kann. Zum Beispiel können in einer Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs die Auswirkungen der Empfehlungen auf Überlebensraten, Lebensqualität, Ausmaß unerwünschter Therapiewirkungen oder Symptome diskutiert und diese mit Auswirkungen alternativer Vorgehensweisen verglichen werden. Die Darstellung kann durch Angaben im Text oder eine tabellarische Gegenüberstellung (balance-sheet) erfolgen.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn aus der Leitlinie keine Informationen zur Berücksichtigung bezüglich des möglichen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen oder Risiken der Empfehlungen hervorgehen. Der reine Verweis (z. B. auf Produktinformationen zu Pharmaka) innerhalb der Leitlinie ist nicht ausreichend für eine Beantwortung höher als Stufe 1.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für die Schlüsselempfehlungen in der Leitlinie enthalten sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es ergänzend erforderlich, dass sich die Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken nach Möglichkeit auf Ergebnissen von in der Literaturrecherche zu diesen Fragestellungen recherchierten Studien (z. B. Studien zu Risiken, Outcome-Studien, Kosten-Nutzen-Analysen oder weitere Quellen) abstützen und / oder möglichst mit Maßzahlen (z. B. Number needed to treat (NNT), Number needed to harm (NNH)) verknüpft sein. Für den Fall, dass sich für Empfehlungen solche Maßzahlen nicht generieren lassen, sollte dies mindestens im Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) Erwähnung finden.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ ist es darüber hinaus erforderlich, dass die Angaben mindestens für die Schlüsselempfehlungen den abwägenden Vergleich mit alternativen Vorgehensweisen oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung erlauben. Die Angaben sind nicht nur auf eine Dimension (z. B. nur Angaben zur Mortalität) bezogen.

12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Unverzichtbarer Bestandteil für eine Leitlinie ist die nachvollziehbare Darstellung der Quellen für die Empfehlungen. Dazu zählen sowohl die Literaturstellen und andere Quellen, die einzelnen Empfehlungen zugrunde liegen, als auch die Bewertungen dieser Quellen in Form von Evidenzklassen („Levels of Evidence“) und Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“).

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Verknüpfung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Literatur dargestellt ist.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Literaturverknüpfungen mit den Empfehlungen zumindest teilweise vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen mindestens die Schlüsselempfehlungen durchgehend mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft sein und entweder mindestens Angaben zu den jeweiligen Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“) oder den Evidenzklassen („Levels of Evidence“) enthalten.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen zusätzlich Angaben zu den jeweiligen Evidenzklassen („Level of Evidence“) für die jeweilige Empfehlung enthalten sein.

Darüber hinaus sind die Stellen explizit dargelegt, an denen ggf. keine Evidenz (d. h. Evidenz aus Studien etc.) gefunden werden konnte und die Empfehlungen daher auf Expertenkonsens beruhen, oder die Autoren bewusst von Empfehlungen abweichen, die sich aus Studien ableiten lassen.

13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Ein Begutachtungsverfahren vor der Veröffentlichung einer Leitlinie ermöglicht es, Unklarheiten oder fehlende Bereiche zu identifizieren, wodurch im Ergebnis die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessert werden kann. Die Gruppe der Gutachter sollte Experten aus dem medizinischen Bereich, Methodiker und ggf. auch Patientenvertreter einschließen. Die zur Begutachtung verwendete Methodik und die Ergebnisse der Begutachtung sollten dargelegt sein. Mitglieder der Gutachtergruppe sollten nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt gewesen sein.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn kein Hinweis auf eine Begutachtung durch externe Experten gegeben bzw. wenn nach Veröffentlichung der Leitlinie auf ein noch durchzuführendes Begutachtungsverfahren hingewiesen wird.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss ein Hinweis auf ein fertiggestelltes externes Begutachtungsverfahren enthalten sein oder eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgt sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen darüber hinaus die Gutachter mit Namen und Zugehörigkeit zu Fachgruppen und / oder Organisationen benannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen darüber hinaus sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse eines solchen Begutachtungsverfahrens dargelegt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Leitlinien fassen das aktuelle Wissen zusammen und generieren daraus die Handlungsempfehlungen. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit überprüft und ggf. auch kurzfristig aktualisiert wird. Aus der Leitlinie sollte klar hervorgehen, wer auf welchem Wege diese Überprüfung vornimmt und wie auf daraus resultierende Änderungen in der Leitlinie hingewiesen wird.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Angaben zu einem Aktualisierungsverfahren enthält oder nur darauf verwiesen wird, dass „die Leitlinie aktualisiert werden soll“.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss mindestens eine Angabe zur Gültigkeitsdauer der Leitlinie vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss ergänzend ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Aktualisierung der Leitlinie genannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie inklusive der Darlegung der dafür benutzten Methoden oder Maßnahmen, mit Benennung eines Zeitplans und der dafür zuständigen Personen, angegeben sein. In der überarbeiteten Fassung der Leitlinie sollten aktualisierte Bereiche nach Möglichkeit erkennbar sein.

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Suche nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren. Die Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz sollte detailliert beschrieben sein; dies beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie Zeitangaben für die berücksichtigte Literatur. Bei den Quellen kann es sich um elektronische Datenbanken handeln (z. B. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane Library, DARE), von Hand durchsuchte Fachzeitschriften sowie Kongressberichte und andere Leitlinien (z. B. www.awmf-online.de, www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov).

Die Literatursuche sollte alle Schlüsselfragen (siehe auch Kriterium 2) adressieren.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zur Suche nach Evidenz in der Leitlinie enthalten sind.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss aus der Leitlinie anhand einer Beschreibung der Methodik der Suche mindestens klar werden, dass eine Systematik zur Anwendung kam.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss in der Leitlinie die Methodik der Suche einschließlich der Angabe der verwendeten Suchwörter und der benutzten Datenbanken angegeben sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss eine vollständige Darlegung mit Angabe der Suchwörter, der benutzten Datenbanken und ggf. weiterer Quellen sowie Angaben zu den Ergebnissen (mindestens mit Trefferzahlen) und Zeitangaben der Suche enthalten sein. Eventuell getroffene Einschränkungen der Suche müssen explizit benannt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Auswahlkriterien für die wissenschaftlichen Belege (Evidenz) bilden die Basis für die Empfehlungen einer Leitlinie. Für eine Leitlinie werden in der Praxis nicht alle verfügbaren Informationsquellen zur Formulierung der Empfehlungen herangezogen, sondern es werden nur bestimmte Quellen Eingang in die Leitlinie finden.

Abhängig vom Anwendungsbereich, für den eine Leitlinie Gültigkeit haben soll (z.B. überregional / regional; Krankenhaus / Praxis oder sektorübergreifend), und von anderen Faktoren (Qualität oder Typ der Datenquellen / Studien, Sprache, Verfügbarkeit oder Zulassungsstatus von Methoden) sind unterschiedliche Kriterien ansetzbar, die explizit dargelegt werden sollten. Insbesondere Ausschlussgründe bedürfen einer klaren Darlegung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angibt.

Für eine Beantwortung mit „2“ ist es erforderlich, dass grundlegende Informationen über die Auswahl der Evidenz gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es erforderlich, dass die Leitlinie Informationen über die Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen enthält. Die Gründe für die Auswahl sind beschrieben.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss die Leitlinie detaillierte Informationen zu den Kriterien für die Auswahl der Evidenz für alle Empfehlungen beinhalten. Dazu gehören Informationen über die Gründe zur Berücksichtigung von Evidenzen wie auch zur Ablehnung von Evidenzen. Ein allgemeiner Hinweis (z. B. „Berücksichtigt / Nicht berücksichtigt aufgrund der Anforderungen der Hausärztlichen Versorgung“) ist nicht ausreichend. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Methoden, die zur Formulierung der Empfehlungen verwendet wurden, sollten ebenso beschrieben werden wie der Weg zur endgültigen Entscheidungsfindung. Solche Methoden sind informelle Abstimmungsverfahren und formale Konsensstechniken (z. B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren).

In Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und damit für die Akzeptanz einer Leitlinie ist die Darlegung der (nach Möglichkeit formalen) Methodik zur Formulierung der Empfehlungen von zentraler Bedeutung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zu den Methoden, mit denen die Empfehlungen formuliert wurden, gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben vorhanden sein, aus denen klar wird, dass eine Konsensbildung stattgefunden hat.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensfindungsmethoden verwendet worden sind. Dies trifft mindestens für die Schlüsselempfehlungen zu.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensstechniken verwendet worden sind, die auch Beschreibungen der Problemlösung bei fehlendem Konsens enthalten. Bereiche, für die kein Konsens erzielt werden konnte, sind explizit dargelegt, ebenso die Methoden zur Lösung des Konflikts.

11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Viele medizinische Verfahren haben unterschiedliche Effekte auf unterschiedlichen Ebenen; Leitlinien sollen unterschiedlichen Anwendern die für sie relevanten Entscheidungshilfen geben. Eine Leitlinie sollte sowohl den erwarteten gesundheitlichen Nutzen als auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlungen so berücksichtigen, dass ein abwägender Vergleich der empfohlenen mit alternativ zur Verfügung stehenden Verfahren ermöglicht wird. Dazu sollten die Auswirkungen auf das zu erwartende gesundheitliche Ergebnis (outcome) dargestellt werden, das durch verschiedene Zielgrößen, objektive (z. B. Morbidität, Mortalität) oder subjektive (z. B. Lebensqualität), abgebildet werden kann. Zum Beispiel können in einer Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs die Auswirkungen der Empfehlungen auf Überlebensraten, Lebensqualität, Ausmaß unerwünschter Therapiewirkungen oder Symptome diskutiert und diese mit Auswirkungen alternativer Vorgehensweisen verglichen werden. Die Darstellung kann durch Angaben im Text oder eine tabellarische Gegenüberstellung (balance-sheet) erfolgen.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn aus der Leitlinie keine Informationen zur Berücksichtigung bezüglich des möglichen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen oder Risiken der Empfehlungen hervorgehen. Der reine Verweis (z. B. auf Produktinformationen zu Pharmaka) innerhalb der Leitlinie ist nicht ausreichend für eine Beantwortung höher als Stufe 1.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für die Schlüsselempfehlungen in der Leitlinie enthalten sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es ergänzend erforderlich, dass sich die Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken nach Möglichkeit auf Ergebnissen von in der Literaturrecherche zu diesen Fragestellungen recherchierten Studien (z. B. Studien zu Risiken, Outcome-Studien, Kosten-Nutzen-Analysen oder weitere Quellen) abstützen und / oder möglichst mit Maßzahlen (z. B. Number needed to treat (NNT), Number needed to harm (NNH)) verknüpft sein. Für den Fall, dass sich für Empfehlungen solche Maßzahlen nicht generieren lassen, sollte dies mindestens im Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) Erwähnung finden.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ ist es darüber hinaus erforderlich, dass die Angaben mindestens für die Schlüsselempfehlungen den abwägenden Vergleich mit alternativen Vorgehensweisen oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung erlauben. Die Angaben sind nicht nur auf eine Dimension (z. B. nur Angaben zur Mortalität) bezogen.

12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Unverzichtbarer Bestandteil für eine Leitlinie ist die nachvollziehbare Darstellung der Quellen für die Empfehlungen. Dazu zählen sowohl die Literaturstellen und andere Quellen, die einzelnen Empfehlungen zugrunde liegen, als auch die Bewertungen dieser Quellen in Form von Evidenzklassen („Levels of Evidence“) und Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“).

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Verknüpfung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Literatur dargestellt ist.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Literaturverknüpfungen mit den Empfehlungen zumindest teilweise vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen mindestens die Schlüsselempfehlungen durchgehend mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft sein und entweder mindestens Angaben zu den jeweiligen Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“) oder den Evidenzklassen („Levels of Evidence“) enthalten.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen zusätzlich Angaben zu den jeweiligen Evidenzklassen („Level of Evidence“) für die jeweilige Empfehlung enthalten sein.

Darüber hinaus sind die Stellen explizit dargelegt, an denen ggf. keine Evidenz (d. h. Evidenz aus Studien etc.) gefunden werden konnte und die Empfehlungen daher auf Expertenkonsens beruhen, oder die Autoren bewusst von Empfehlungen abweichen, die sich aus Studien ableiten lassen.

13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Ein Begutachtungsverfahren vor der Veröffentlichung einer Leitlinie ermöglicht es, Unklarheiten oder fehlende Bereiche zu identifizieren, wodurch im Ergebnis die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessert werden kann. Die Gruppe der Gutachter sollte Experten aus dem medizinischen Bereich, Methodiker und ggf. auch Patientenvertreter einschließen. Die zur Begutachtung verwendete Methodik und die Ergebnisse der Begutachtung sollten dargelegt sein. Mitglieder der Gutachtergruppe sollten nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt gewesen sein.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn kein Hinweis auf eine Begutachtung durch externe Experten gegeben bzw. wenn nach Veröffentlichung der Leitlinie auf ein noch durchzuführendes Begutachtungsverfahren hingewiesen wird.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss ein Hinweis auf ein fertiggestelltes externes Begutachtungsverfahren enthalten sein oder eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgt sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen darüber hinaus die Gutachter mit Namen und Zugehörigkeit zu Fachgruppen und / oder Organisationen benannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen darüber hinaus sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse eines solchen Begutachtungsverfahrens dargelegt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Leitlinien fassen das aktuelle Wissen zusammen und generieren daraus die Handlungsempfehlungen. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit überprüft und ggf. auch kurzfristig aktualisiert wird. Aus der Leitlinie sollte klar hervorgehen, wer auf welchem Wege diese Überprüfung vornimmt und wie auf daraus resultierende Änderungen in der Leitlinie hingewiesen wird.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Angaben zu einem Aktualisierungsverfahren enthält oder nur darauf verwiesen wird, dass „die Leitlinie aktualisiert werden soll“.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss mindestens eine Angabe zur Gültigkeitsdauer der Leitlinie vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss ergänzend ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Aktualisierung der Leitlinie genannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie inklusive der Darlegung der dafür benutzten Methoden oder Maßnahmen, mit Benennung eines Zeitplans und der dafür zuständigen Personen, angegeben sein. In der überarbeiteten Fassung der Leitlinie sollten aktualisierte Bereiche nach Möglichkeit erkennbar sein.

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Suche nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren. Die Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz sollte detailliert beschrieben sein; dies beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie Zeitangaben für die berücksichtigte Literatur. Bei den Quellen kann es sich um elektronische Datenbanken handeln (z. B. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane Library, DARE), von Hand durchsuchte Fachzeitschriften sowie Kongressberichte und andere Leitlinien (z. B. www.awmf-online.de, www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov).

Die Literatursuche sollte alle Schlüsselfragen (siehe auch Kriterium 2) adressieren.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zur Suche nach Evidenz in der Leitlinie enthalten sind.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss aus der Leitlinie anhand einer Beschreibung der Methodik der Suche mindestens klar werden, dass eine Systematik zur Anwendung kam.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss in der Leitlinie die Methodik der Suche einschließlich der Angabe der verwendeten Suchwörter und der benutzten Datenbanken angegeben sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss eine vollständige Darlegung mit Angabe der Suchwörter, der benutzten Datenbanken und ggf. weiterer Quellen sowie Angaben zu den Ergebnissen (mindestens mit Trefferzahlen) und Zeitangaben der Suche enthalten sein. Eventuell getroffene Einschränkungen der Suche müssen explizit benannt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Auswahlkriterien für die wissenschaftlichen Belege (Evidenz) bilden die Basis für die Empfehlungen einer Leitlinie. Für eine Leitlinie werden in der Praxis nicht alle verfügbaren Informationsquellen zur Formulierung der Empfehlungen herangezogen, sondern es werden nur bestimmte Quellen Eingang in die Leitlinie finden.

Abhängig vom Anwendungsbereich, für den eine Leitlinie Gültigkeit haben soll (z.B. überregional / regional; Krankenhaus / Praxis oder sektorübergreifend), und von anderen Faktoren (Qualität oder Typ der Datenquellen / Studien, Sprache, Verfügbarkeit oder Zulassungsstatus von Methoden) sind unterschiedliche Kriterien ansetzbar, die explizit dargelegt werden sollten. Insbesondere Ausschlussgründe bedürfen einer klaren Darlegung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angibt.

Für eine Beantwortung mit „2“ ist es erforderlich, dass grundlegende Informationen über die Auswahl der Evidenz gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es erforderlich, dass die Leitlinie Informationen über die Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen enthält. Die Gründe für die Auswahl sind beschrieben.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss die Leitlinie detaillierte Informationen zu den Kriterien für die Auswahl der Evidenz für alle Empfehlungen beinhalten. Dazu gehören Informationen über die Gründe zur Berücksichtigung von Evidenzen wie auch zur Ablehnung von Evidenzen. Ein allgemeiner Hinweis (z. B. „Berücksichtigt / Nicht berücksichtigt aufgrund der Anforderungen der Hausärztlichen Versorgung“) ist nicht ausreichend. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Die Methoden, die zur Formulierung der Empfehlungen verwendet wurden, sollten ebenso beschrieben werden wie der Weg zur endgültigen Entscheidungsfindung. Solche Methoden sind informelle Abstimmungsverfahren und formale Konsensstechniken (z. B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren).

In Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen und damit für die Akzeptanz einer Leitlinie ist die Darlegung der (nach Möglichkeit formalen) Methodik zur Formulierung der Empfehlungen von zentraler Bedeutung.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Angaben zu den Methoden, mit denen die Empfehlungen formuliert wurden, gegeben werden.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben vorhanden sein, aus denen klar wird, dass eine Konsensbildung stattgefunden hat.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensfindungsmethoden verwendet worden sind. Dies trifft mindestens für die Schlüsselempfehlungen zu.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss aus der Darlegung hervorgehen, dass formale Konsensstechniken verwendet worden sind, die auch Beschreibungen der Problemlösung bei fehlendem Konsens enthalten. Bereiche, für die kein Konsens erzielt werden konnte, sind explizit dargelegt, ebenso die Methoden zur Lösung des Konflikts.

11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Viele medizinische Verfahren haben unterschiedliche Effekte auf unterschiedlichen Ebenen; Leitlinien sollen unterschiedlichen Anwendern die für sie relevanten Entscheidungshilfen geben. Eine Leitlinie sollte sowohl den erwarteten gesundheitlichen Nutzen als auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlungen so berücksichtigen, dass ein abwägender Vergleich der empfohlenen mit alternativ zur Verfügung stehenden Verfahren ermöglicht wird. Dazu sollten die Auswirkungen auf das zu erwartende gesundheitliche Ergebnis (outcome) dargestellt werden, das durch verschiedene Zielgrößen, objektive (z. B. Morbidität, Mortalität) oder subjektive (z. B. Lebensqualität), abgebildet werden kann. Zum Beispiel können in einer Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs die Auswirkungen der Empfehlungen auf Überlebensraten, Lebensqualität, Ausmaß unerwünschter Therapiewirkungen oder Symptome diskutiert und diese mit Auswirkungen alternativer Vorgehensweisen verglichen werden. Die Darstellung kann durch Angaben im Text oder eine tabellarische Gegenüberstellung (balance-sheet) erfolgen.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn aus der Leitlinie keine Informationen zur Berücksichtigung bezüglich des möglichen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen oder Risiken der Empfehlungen hervorgehen. Der reine Verweis (z. B. auf Produktinformationen zu Pharmaka) innerhalb der Leitlinie ist nicht ausreichend für eine Beantwortung höher als Stufe 1.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für die Schlüsselempfehlungen in der Leitlinie enthalten sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ ist es ergänzend erforderlich, dass sich die Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken nach Möglichkeit auf Ergebnissen von in der Literaturrecherche zu diesen Fragestellungen recherchierten Studien (z. B. Studien zu Risiken, Outcome-Studien, Kosten-Nutzen-Analysen oder weitere Quellen) abstützen und / oder möglichst mit Maßzahlen (z. B. Number needed to treat (NNT), Number needed to harm (NNH)) verknüpft sein. Für den Fall, dass sich für Empfehlungen solche Maßzahlen nicht generieren lassen, sollte dies mindestens im Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) Erwähnung finden.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ ist es darüber hinaus erforderlich, dass die Angaben mindestens für die Schlüsselempfehlungen den abwägenden Vergleich mit alternativen Vorgehensweisen oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung erlauben. Die Angaben sind nicht nur auf eine Dimension (z. B. nur Angaben zur Mortalität) bezogen.

12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Unverzichtbarer Bestandteil für eine Leitlinie ist die nachvollziehbare Darstellung der Quellen für die Empfehlungen. Dazu zählen sowohl die Literaturstellen und andere Quellen, die einzelnen Empfehlungen zugrunde liegen, als auch die Bewertungen dieser Quellen in Form von Evidenzklassen („Levels of Evidence“) und Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“).

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn keine Verknüpfung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Literatur dargestellt ist.

Für eine Beantwortung mit „2“ müssen Literaturverknüpfungen mit den Empfehlungen zumindest teilweise vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen mindestens die Schlüsselempfehlungen durchgehend mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft sein und entweder mindestens Angaben zu den jeweiligen Empfehlungsgraden („Grades of Recommendation“) oder den Evidenzklassen („Levels of Evidence“) enthalten.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen zusätzlich Angaben zu den jeweiligen Evidenzklassen („Level of Evidence“) für die jeweilige Empfehlung enthalten sein.

Darüber hinaus sind die Stellen explizit dargelegt, an denen ggf. keine Evidenz (d. h. Evidenz aus Studien etc.) gefunden werden konnte und die Empfehlungen daher auf Expertenkonsens beruhen, oder die Autoren bewusst von Empfehlungen abweichen, die sich aus Studien ableiten lassen.

13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Ein Begutachtungsverfahren vor der Veröffentlichung einer Leitlinie ermöglicht es, Unklarheiten oder fehlende Bereiche zu identifizieren, wodurch im Ergebnis die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessert werden kann. Die Gruppe der Gutachter sollte Experten aus dem medizinischen Bereich, Methodiker und ggf. auch Patientenvertreter einschließen. Die zur Begutachtung verwendete Methodik und die Ergebnisse der Begutachtung sollten dargelegt sein. Mitglieder der Gutachtergruppe sollten nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt gewesen sein.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn kein Hinweis auf eine Begutachtung durch externe Experten gegeben bzw. wenn nach Veröffentlichung der Leitlinie auf ein noch durchzuführendes Begutachtungsverfahren hingewiesen wird.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss ein Hinweis auf ein fertiggestelltes externes Begutachtungsverfahren enthalten sein oder eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgt sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ müssen darüber hinaus die Gutachter mit Namen und Zugehörigkeit zu Fachgruppen und / oder Organisationen benannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ müssen darüber hinaus sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse eines solchen Begutachtungsverfahrens dargelegt sein. Dies kann in der Leitlinie selbst oder in einem Leitlinien-Report (siehe Kriterium 29) erfolgen, wobei die Existenz eines Leitlinien-Reports klar aus der Leitlinie hervorgehen muss. Die Beschreibung im Leitlinien-Report muss sich in Bezug auf die hier geforderte Darlegung individuell auf die vorliegende Leitlinie beziehen, eine prinzipielle Darlegung ist nicht ausreichend.

14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

Trifft überhaupt nicht zu

1	2	3	4
---	---	---	---

 Trifft uneingeschränkt zu

Leitlinien fassen das aktuelle Wissen zusammen und generieren daraus die Handlungsempfehlungen. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit überprüft und ggf. auch kurzfristig aktualisiert wird. Aus der Leitlinie sollte klar hervorgehen, wer auf welchem Wege diese Überprüfung vornimmt und wie auf daraus resultierende Änderungen in der Leitlinie hingewiesen wird.

Das Statement muss mit „Trifft überhaupt nicht zu“ „1“ beantwortet werden, wenn die Leitlinie keine Angaben zu einem Aktualisierungsverfahren enthält oder nur darauf verwiesen wird, dass „die Leitlinie aktualisiert werden soll“.

Für eine Beantwortung mit „2“ muss mindestens eine Angabe zur Gültigkeitsdauer der Leitlinie vorhanden sein.

Für eine Beantwortung mit „3“ muss ergänzend ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Aktualisierung der Leitlinie genannt sein.

Für eine Antwort mit „Trifft uneingeschränkt zu“ „4“ muss ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie inklusive der Darlegung der dafür benutzten Methoden oder Maßnahmen, mit Benennung eines Zeitplans und der dafür zuständigen Personen, angegeben sein. In der überarbeiteten Fassung der Leitlinie sollten aktualisierte Bereiche nach Möglichkeit erkennbar sein.

ACR Appropriateness Criteria[®] Nuchal Translucency Evaluation at 11 to 14 Weeks of Gestation

Expert Panel on GYN and OB Imaging: Lynn Simpson, MD^a, Katherine E. Maturen, MD, MS^b, Vickie A. Feldstein, MD^c, Edward R. Oliver, MD, PhD^d, Liina Poder, MD^e, Loretta M. Strachowski, MD^f, Betsy L. Sussman, MD^g, Therese M. Weber, MD^h, Tom Winter, MD, MAⁱ, Carolyn M. Zelop, MD^j, Phyllis Glanc, MD^k

Abstract

A fetus with an increased nuchal translucency at 11 to 14 weeks gestation is at risk for aneuploidy, genetic syndromes, structural anomalies, and intrauterine fetal demise in both single and twin gestations. In addition to referral to genetics for counseling and consideration of diagnostic genetic testing, a detailed anatomic survey and fetal echocardiogram are indicated in the second trimester to screen for congenital malformations and major heart defects.

The American College of Radiology Appropriateness Criteria are evidence-based guidelines for specific clinical conditions that are reviewed annually by a multidisciplinary expert panel. The guideline development and revision include an extensive analysis of current medical literature from peer reviewed journals and the application of well-established methodologies (RAND/UCLA Appropriateness Method and Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation or GRADE) to rate the appropriateness of imaging and treatment procedures for specific clinical scenarios. In those instances where evidence is lacking or equivocal, expert opinion may supplement the available evidence to recommend imaging or treatment.

Key Words: Appropriateness Criteria, Appropriate Use Criteria, AUC, Fetal aneuploidy, Fetal anomalies, Nuchal translucency

J Am Coll Radiol 2020;17:S447-S458. Copyright © 2020 American College of Radiology

^aColumbia University, New York, New York; American College of Obstetricians and Gynecologists.

^bPanel Chair, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

^cUniversity of California San Francisco, San Francisco, California.

^dChildren's Hospital of Philadelphia and Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.

^eUniversity of California San Francisco, San Francisco, California.

^fUniversity of California San Francisco, San Francisco, California.

^gThe University of Vermont Medical Center, Burlington, Vermont.

^hUniversity of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama.

ⁱUniversity of Utah, Salt Lake City, Utah.

^jValley Hospital, Ridgewood, New Jersey and NYU School of Medicine, New York, New York; American College of Obstetricians and Gynecologists.

^kSpecialty Chair, University of Toronto and Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada.

Corresponding author: Lynn L. Simpson, MD, Columbia University Medical Center, 622 West 168th Street, PH-16, New York, NY 10032; e-mail: ls731@columbia.edu.

The American College of Radiology seeks and encourages collaboration with other organizations on the development of the ACR Appropriateness Criteria through society representation on expert panels. Participation by representatives from collaborating societies on the expert panel does not necessarily imply individual or society endorsement of the final document. Reprint requests to: publications@acr.org.

The authors state that they have no conflict of interest related to the material discussed in this article.

Disclaimer: The ACR Committee on Appropriateness Criteria and its expert panels have developed criteria for determining appropriate imaging examinations for diagnosis and treatment of specified medical condition(s). These criteria are intended to guide radiologists, radiation oncologists and referring physicians in making decisions regarding radiologic imaging and treatment. Generally, the complexity and severity of a patient's clinical condition should dictate the selection of appropriate imaging procedures or treatments. Only those examinations generally used for evaluation of the patient's condition are ranked. Other imaging studies necessary to evaluate other co-existent diseases or other medical consequences of this condition are not considered in this document. The availability of equipment or personnel may influence the selection of appropriate imaging procedures or treatments. Imaging techniques classified as investigational by the FDA have not been considered in developing these criteria; however, study of new equipment and applications should be encouraged. The ultimate decision regarding the appropriateness of any specific radiologic examination or treatment must be made by the referring physician and radiologist in light of all the circumstances presented in an individual examination.

ACR Appropriateness Criteria® Nuchal Translucency Evaluation at 11 to 14 Weeks of Gestation. Variants 1 to 4 and Tables 1 and 2.

Variation 1. Routine nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single or twin gestations. Initial imaging.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US pregnant uterus transabdominal	Usually Appropriate	0
US pregnant uterus transvaginal	May Be Appropriate	0
US duplex Doppler pregnant uterus	Usually Not Appropriate	0
US echocardiography fetal	Usually Not Appropriate	0

Variation 2. Increased nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single gestation.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US echocardiography fetal	Usually Appropriate	0
US pregnant uterus transabdominal	Usually Appropriate	0
US duplex Doppler pregnant uterus	May Be Appropriate	0
US pregnant uterus transvaginal	May Be Appropriate	0

Variation 3. Increased nuchal translucency in dichorionic twins at 11 to 14 weeks of gestation.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US echocardiography fetal	Usually Appropriate	0
US pregnant uterus transabdominal	Usually Appropriate	0
US duplex Doppler pregnant uterus	May Be Appropriate	0
US pregnant uterus transvaginal	May Be Appropriate	0

Variation 4. Increased nuchal translucency in monochorionic twins at 11 to 14 weeks of gestation.

Procedure	Appropriateness Category	Relative Radiation Level
US echocardiography fetal	Usually Appropriate	0
US pregnant uterus transabdominal	Usually Appropriate	0
US duplex Doppler pregnant uterus	May Be Appropriate	0
US pregnant uterus transvaginal	May Be Appropriate	0

Table 1. Appropriateness category names and definitions

Appropriateness Category Name	Appropriateness Rating	Appropriateness Category Definition
Usually Appropriate	7, 8, or 9	The imaging procedure or treatment is indicated in the specified clinical scenarios at a favorable risk-benefit ratio for patients.
May Be Appropriate	4, 5, or 6	The imaging procedure or treatment may be indicated in the specified clinical scenarios as an alternative to imaging procedures or treatments with a more favorable risk-benefit ratio, or the risk-benefit ratio for patients is equivocal.
May Be Appropriate (Disagreement)	5	The individual ratings are too dispersed from the panel median. The different label provides transparency regarding the panel's recommendation. "May be appropriate" is the rating category and a rating of 5 is assigned.
Usually Not Appropriate	1, 2, or 3	The imaging procedure or treatment is unlikely to be indicated in the specified clinical scenarios, or the risk-benefit ratio for patients is likely to be unfavorable.

Table 2. Relative radiation level designations

RRL	Adult Effective Dose Estimate Range (mSv)	Pediatric Effective Dose Estimate Range (mSv)
0	0	0
⊕	<0.1	<0.03
⊕⊕	0.1-1	0.03-0.3
⊕⊕⊕	1-10	0.3-3
⊕⊕⊕⊕	10-30	3-10
⊕⊕⊕⊕⊕	30-100	10-30

Note: Relative radiation level (RRL) assignments for some of the examinations cannot be made, because the actual patient doses in these procedures vary as a function of a number of factors (eg, region of the body exposed to ionizing radiation, the imaging guidance that is used). The RRLs for these examinations are designated as "varies."

SUMMARY OF LITERATURE REVIEW

Introduction/Background

Singletons. Nuchal translucency is defined as the hypoechoic space between the overlying skin and underlying soft tissues of the posterior cervical spine of the first trimester fetus. Below a defined threshold, this translucent space at the back of the fetal neck is a normal ultrasound (US) finding at 11 to 14 weeks of gestation; above this threshold, the fetus is considered to have an increased nuchal translucency, which is a marker for fetal aneuploidy, genetic syndromes, structural anomalies, and intrauterine demise [1]. Fetal nuchal translucency increases with crown-rump length, so gestational age must be taken into account when determining whether a given nuchal translucency thickness is increased. It is customary to quantify the deviation of the nuchal translucency measurement from normal

using percentiles or multiples of the median; an alternate approach is to use an absolute threshold value of ≥ 3 mm, which is uniformly increased at any crown-rump length between 11 and 14 weeks [2]. As a marker for adverse fetal outcomes, these risks increase as the nuchal translucency thickness increases.

Nuchal translucency is a powerful and independent US marker for fetal aneuploidy. Since the first report of transient nuchal fluid in an 11-week fetus with Down syndrome nearly 30 years ago, numerous studies have confirmed a strong association between increased nuchal translucency and abnormal fetal karyotype [1,3-5]. In an early prospective screening study, 6% of fetuses were found to have a nuchal translucency of ≥ 3 mm at 11 to 14 weeks of gestation with a 10-fold increase in chromosomal abnormalities such as trisomies, Turner syndrome, and triploidy [5]. Follow-up studies confirmed that fetal nuchal translucency combined

with maternal age could detect over 75% of cases of trisomy 21 with a false-positive rate of about 5% [6,7]. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends offering aneuploidy screening to all patients, acknowledging the advantages of early screening [2]. The most common first trimester screen generates individualized risk estimates based on combining the size of the nuchal translucency according to crown-rump length, levels of maternal serum free beta subunit of human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A and the maternal age-adjusted background risk for aneuploidy, with or without nasal bone assessment. A nuchal translucency measurement of ≥ 3 mm places the fetus at sufficient risk with minimal benefit in waiting for combined risk calculations irrespective of gestational age [8].

Twins. As an independent marker of fetal aneuploidy, nuchal translucency is particularly useful in twins because of the inability of maternal serum markers or age to identify the fetus at risk. Nuchal translucency measurement allows each fetus of a twin pregnancy to be assessed individually; the distribution of measurements does not differ significantly between singletons and twins so that standard thresholds can be used [9,10]. In dichorionic twins, fetus-specific risks are calculated on the assumption each twin has an independent risk reflected by its own nuchal translucency [2,11,12]. In monochorionic twins, a pregnancy-specific risk is calculated using the average nuchal translucency thickness of both fetuses [2,13]. As in singletons, increased nuchal translucency may also be a marker of fetal structural anomalies, genetic syndromes, and intrauterine demise in twins.

Special Imaging Considerations

Measurement of the nuchal translucency has been standardized in order to improve its performance in screening for fetal aneuploidy. Quality assurance programs for nuchal translucency assessment have been established by the Fetal Medicine Foundation in London and the Nuchal Translucency Quality Review in the United States. The ACR Appropriateness Criteria methodology assumes that each imaging procedure is performed and interpreted by an expert, but it should be noted that there remains considerable inter- and intra-observer variability in nuchal translucency measurements, highlighting the importance of ongoing quality assessment [14,15].

First trimester screening algorithms can be improved by assessing for the presence or absence of the nasal bone and adjusting aneuploidy risk calculations accordingly [16]. The absence of the nasal bone at 11 to 14 weeks is another powerful US marker of fetal aneuploidy; it improves the

performance of early screening by decreasing the false-positive rate to 2.5% [16]. Other first trimester US markers of fetal aneuploidy such as increased frontomaxillary facial angle, an aberrant right subclavian artery, presence of tricuspid regurgitation, reversed a-wave in the ductus venosus, and increased iliac wing angle have not been incorporated into routine screening algorithms and their clinical usefulness in the general population remains uncertain [17]. The role of nuchal translucency measurement in the new era of cell-free fetal DNA screening is also uncertain. It is recommended that a first trimester US for the sole purpose of nuchal translucency screening not be performed in patients with negative cell-free fetal DNA [18].

Initial Imaging Definition

Imaging at the beginning of the care episode for the medical condition defined by the variant. More than one procedure can be considered usually appropriate in the initial imaging evaluation when:

- There are procedures that are equivalent alternatives (ie, only one procedure will be ordered to provide the clinical information to effectively manage the patient's care)

OR

- There are complementary procedures (ie, more than one procedure is ordered as a set or simultaneously in which each procedure provides unique clinical information to effectively manage the patient's care).

DISCUSSION OF PROCEDURES BY VARIANT

Variant 1: Routine nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single or twin gestations. Initial imaging

US Duplex Doppler Pregnant Uterus. Although the utility of Doppler imaging has been investigated in research protocols, there is no literature to support a recommendation to universally incorporate Doppler studies into routine first trimester screening algorithms for fetal aneuploidy [17]. Given the theoretical risk of thermal damage to the developing fetus from the use of color and pulsed Doppler US, its use is not advised when the nuchal translucency is of normal thickness or below the threshold of 3 mm at 11 to 14 weeks of gestation [2,19].

US Echocardiography Fetal. In the absence of other maternal or fetal risk factors, there is no literature to support the routine use of fetal echocardiography in patients with normal nuchal translucency measurements at 11 to 14 weeks of gestation [20].

US Pregnant Uterus Transabdominal. ACOG recommends aneuploidy screening or diagnostic testing be offered to all women in early pregnancy [2]. For women who choose screening over invasive diagnostic testing, first trimester combined screening with nuchal translucency and maternal serum markers remains a reasonable option for single and twin gestations [2,18,21]. Although ACOG does not endorse a specific screening test, citing that no one screening test is superior to another in all test characteristics, there are several benefits of first trimester screening, including maternal privacy, early reassurance, and timely detection of fetal abnormalities with the option for earlier and safer pregnancy termination [2]. Using the nuchal translucency measurement and maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and free beta subunit of human chorionic gonadotropin levels, most laboratories will report specific risk estimates for trisomy 21, 18, and 13 after adjusting for crown-rump length and maternal factors such as age, prior history of aneuploidy, weight, and race [2]. In clinical practice, first trimester combined screening for aneuploidy detects about 90% of affected pregnancies at a false-positive rate of 5% for single gestations with slightly lower sensitivities reported for twins [12,17].

The nuchal translucency measurement can be obtained using transabdominal US in about 95% of patients [5,17,22,23]. An increased nuchal translucency is defined as a measurement ≥ 3 mm or above the 99th percentile for the crown-rump length [2]. Although a normal nuchal translucency is reassuring, nuchal translucency assessment should not be used in isolation to determine risk because of its inferior performance, detecting only 70% of trisomy 21 fetuses [17,24]. The nuchal US should also not be performed as a screening test for fetal anomalies in low-risk women or replace the standard second trimester anatomic fetal survey. Although there is a recognized association between increased nuchal translucency and fetal structural malformations, it is estimated that only 50% of major fetal anomalies can be detected prior to 14 weeks with a false-positive rate of 3% to 4% at this early gestational age [25,26]. Despite a strong association between increased nuchal translucency and major cardiac anomalies, nuchal translucency is also not a good screening test for congenital heart disease. In a large meta-analysis, <25% of major heart defects were detected using a nuchal translucency cut off at the 99th percentile in euploid fetuses, confirming that most cases of congenital heart disease have normal nuchal translucency thickness [27].

US Pregnant Uterus Transvaginal. Transvaginal US may be utilized for first trimester aneuploidy screening if optimal views of the nuchal translucency cannot be obtained

using the transabdominal approach, which occurs in about 5% of patients [5,24,28]. The higher resolution of transvaginal US can be particularly helpful when imaging women with high body mass indexes. The transvaginal approach may also be favored in patients with multiple abdominal surgeries or presenting with a transverse fetal lie in the lower aspect of the uterus. However, reduced probe mobility limits the available image planes, so using a combination of transabdominal and transvaginal US may be necessary to fully assess the first trimester fetus. Fetal nuchal translucency measurements are similar whether measured by transabdominal or transvaginal US as long as the same principles for image acquisition and nuchal translucency measurement are applied [29].

The transvaginal approach may produce better quality images to assess the nasal bone than transabdominal US. However, perhaps because of the restricted range of movement, a 3-fold higher failure of nasal bone imaging has been reported with transvaginal US [30]. If there is difficulty obtaining the nuchal translucency measurement, there is likely to be difficulty in obtaining the proper image to assess for the presence or absence of nasal bone regardless of approach.

Variant 2: Increased nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single gestation

US Duplex Doppler Pregnant Uterus. Aneuploidy risk can be further investigated by assessing flow across the tricuspid valve or in the ductus venosus; in cases of increased nuchal translucency, the probability of fetal aneuploidy is higher when significant tricuspid regurgitation or reversed a-waves in the ductus venosus are present [31]. Although these markers have not been incorporated into routine clinical practice, their evaluation may improve the performance of first trimester aneuploidy screening or assist with patient counseling when the nuchal translucency is ≥ 3 mm [17,31].

Normal antegrade flow across the tricuspid valve can be evaluated by both color and pulsed Doppler. Although a small amount of tricuspid regurgitation is not uncommon in the first trimester, retrograde flow beyond a third of the right atrial diameter on color Doppler or with a duration $\geq 50\%$ of ventricular systole on pulsed Doppler interrogation is considered significant [32]. Tricuspid regurgitation is observed in 1% of euploid fetuses compared to over half of fetuses with trisomy 21 and about a third of fetuses with trisomy 18, 13, or Turner syndrome [32]. A recent review reported that first trimester tricuspid regurgitation was associated with a 10-fold increase in congenital heart disease [33].

The ductus venosus can be easily identified by its accelerated flow velocity on color Doppler and then interrogated with pulsed Doppler to assess its flow characteristics. The triphasic waveform of the ductus venosus, reflecting the phases of the cardiac cycle, normally has forward flow toward the heart at all times; a reversed a-wave, corresponding to retrograde flow during atrial contraction, is abnormal. Although the cause of this abnormality in fetal aneuploidy is uncertain, a reversed a-wave is seen in 3% to 4% of euploid fetuses compared to about 70% of trisomy 21 and trisomy 18, 65% of trisomy 13, and 75% of Turner syndrome fetuses [34]. The addition of ductus venosus Doppler assessment to nuchal translucency measurement improves the detection rate of trisomy 21 to 96% with 3% false-positive rate [34]. Ductus venosus a-wave abnormalities are also associated with congenital heart disease [35]. In chromosomally normal fetuses with an increased nuchal translucency, a reversed a-wave in the ductus venosus is associated with a 3-fold increase in the likelihood of a major heart anomaly; a normal ductus venosus waveform decreases the risk of congenital heart disease by 50% [36]. The addition of Doppler studies mandates application of the as low as reasonably achievable principle to minimize fetal risk [19]. Although first trimester tricuspid regurgitation and ductus venosus reversed a-wave increase the likelihood of fetal aneuploidy and congenital heart defects, Doppler studies should be reserved to fetuses at risk such as those with a nuchal translucency ≥ 3 mm [37].

US Echocardiography Fetal. Although nuchal translucency does not perform well as a screening test for congenital heart disease, a nuchal translucency at ≥ 3 mm or ≥ 99 th percentile is an accepted indication for fetal echocardiography [2,20,38,39]. The optimal time to assess the fetal heart is at 18 to 22 weeks of gestation; however, early echocardiography may be performed [20]. One of the major benefits of first trimester fetal echocardiography is early reassurance in at-risk pregnancies. There are also advantages of early detection of congenital heart disease including timely investigation for associated chromosomal or genetic conditions, extra-cardiac anomalies, and the option for earlier and safer pregnancy termination. A complete cardiac evaluation is possible at 13 to 14 weeks in over 90% of cases [40]. Even without a full evaluation, first trimester fetal echocardiography is possible at 11 to 14 weeks of gestation with a high degree of accuracy, identifying 50% to 65% of major heart anomalies in low- and high-risk patients, respectively [26]. At this early gestational age, about half of hypoplastic left heart and atrioventricular septal defects can be detected compared to less than a quarter of conotruncal abnormalities [41]. The detection rate of congenital heart disease in the first trimester varies

according to the experience of the center, the population studied, and the type of defect present; first trimester pitfalls can result in both false-positive and missed diagnoses, which necessitates caution [42].

Because of the limitations of early cardiac imaging, a repeat fetal echocardiogram is still recommended in the second trimester in pregnancies with increased nuchal translucency [20,43]. At a nuchal translucency threshold of ≥ 3 mm or ≥ 99 th percentile, about 1% of patients undergoing first trimester nuchal translucency screening will require standard second trimester fetal echocardiography [43]. Given the small number of referrals and the high prevalence of major cardiac defects in this group, the performance of second trimester fetal echocardiography to detect congenital heart disease in cases of increased nuchal translucency should be close to 80% in echocardiography units [44].

US Pregnant Uterus Transabdominal. During first trimester aneuploidy screening, a nuchal translucency measurement of ≥ 3 mm places the fetus at sufficient risk that genetic counseling and invasive diagnostic testing should be promptly offered [8]. Studies have shown that there is minimal benefit in waiting for maternal serum results or calculated risks from the laboratory; about one-third of fetuses with nuchal translucency thickness above this threshold will have a chromosomal abnormality and half of these will be trisomy 21 [8,45,46]. Although immediate chorionic villus sampling shortens the time to obtain a definitive diagnosis, offering secondary screening with cell-free fetal DNA from maternal blood is also supported by ACOG for women who initially screen positive on first trimester combined screening or have a nuchal translucency ≥ 3 mm [2,21]. However, cell-free fetal DNA screening only detects trisomy 21, 18, and 13 and sex chromosome aneuploidies, so failure to undergo invasive diagnostic testing will miss certain genetic causes of increased nuchal translucency such as Noonan syndrome and 22q11.2 deletion syndrome [2]. In euploid fetuses with nuchal translucencies ≥ 3 mm, 10% have genetic variants consistent with Noonan syndrome; targeted genetic studies including microarray analysis are now recommended in all cases of increased nuchal translucency [47,48].

When the nuchal translucency measures ≥ 3 mm, the finding of additional first trimester US markers of fetal aneuploidy, such as absence of the nasal bone and increased frontomaxillary and iliac angles, may be useful for patient counseling but the ≥ 3 mm thickness with or without additional markers warrants further evaluation [17,31,45,49]. In experienced centers, an early fetal anatomic survey may also be performed at the time an increased nuchal translucency is identified because of

the risk of major structural anomalies, even in fetuses subsequently found to be euploid. This provides the opportunity for the early detection of major malformations affecting the brain, heart, abdominal wall, and limbs [26]. However, the sensitivity of an US at 11 to 14 weeks for the detection of congenital anomalies is only about 50% compared to 75% at 18 to 22 weeks [50]. Although fetal anomalies and congenital heart disease are more common in cases of aneuploidy, these risks remain elevated in euploid fetuses with a history of a nuchal translucency ≥ 3 mm or a first trimester cystic hygroma [22,24]. Therefore, these patients who are continuing their pregnancies should be offered a second trimester anatomic survey and a fetal echocardiogram irrespective of the fetal DNA analysis [2,19,20].

The risk of an adverse pregnancy outcome is proportional to the degree of nuchal translucency enlargement; there is an increased risk of intrauterine demise in fetuses with large nuchal translucencies, even in the absence of associated chromosomal or structural abnormalities [22,23]. Although there are no studies that specifically address the optimal management of these pregnancies after the initial US evaluation and diagnostic testing, serial fetal surveillance is usually added to routine prenatal care with periodic US examinations to monitor fetal growth and well-being [2,45].

US Pregnant Uterus Transvaginal. A transvaginal US may be advantageous in patients with an increased nuchal translucency, particularly if planning to assess for additional first trimester markers of fetal aneuploidy or screen for major anomalies in women with increased body mass indexes, abdominal wall scarring, or fetal positioning in the lower uterus. Fetal nuchal translucency measurements are similar as long as the same principles for image acquisition are applied, so obtaining a transvaginal measurement is not required if transabdominal imaging is satisfactory [29]. However, high resolution transvaginal US may more clearly identify the amnion and nuchal translucency borders to ensure an accurate maximal measurement in patients with suboptimal transabdominal views.

Variant 3: Increased nuchal translucency in dichorionic twins at 11 to 14 weeks of gestation

US Duplex Doppler Pregnant Uterus. Although there are limited published data on the use of color and pulsed Doppler in screening twin pregnancies, both the presence of significant tricuspid regurgitation and reversed a-waves in the ductus venosus waveform are associated with chromosomal and cardiac defects in dichorionic twins with

increased nuchal translucency [51]. Although these specialized studies are not typically performed in patients with uncomplicated dichorionic twins, Doppler imaging is reasonable to further evaluate risk in cases of nuchal translucency ≥ 3 mm affecting one or both fetuses [51]. The role of Doppler US in the follow-up surveillance of dichorionic twins is uncertain in the absence of intrauterine growth restriction [52].

US Echocardiography Fetal. An increased nuchal translucency in a dichorionic twin is an indication to obtain a fetal echocardiogram [20]. Performing fetal echocardiography on twins is challenging because of both maternal factors, such as increased body mass index or inability to rest comfortably during a lengthy examination, and fetal factors, such as unfavorable fetal position or limited views due to the presence of a co-twin. Although early fetal echocardiography may be attempted, a standard fetal echocardiogram at 18 to 22 weeks with an expected detection rate of over 80% for major cardiac anomalies is recommended when increased nuchal translucency is detected in dichorionic twins [26,44].

US Pregnant Uterus Transabdominal. Although no screening method in twins is as accurate as it is in singletons, first trimester combined screening in dichorionic twins provides detection rates of fetal aneuploidy close to that reported in singletons with sensitivities over 85% [53,54]. In the majority of twin pregnancies, acceptable images of the nuchal translucency can be acquired by transabdominal US using the same principles to measure its thickness. As in singleton pregnancies, a threshold ≥ 3 mm at 11 to 14 weeks of gestation is used to define increased nuchal translucency, and it has the same implications in dichorionic twins as it does in singletons as a marker for aneuploidy, genetic syndromes, structural anomalies, and intrauterine death [2]. The mode of conception and use of various assisted reproductive techniques does not appear to have a significant impact on the frequency of increased nuchal translucency measurements [55].

One of the advantages of nuchal translucency screening in dichorionic twins is the ability to perform individual measurements on each fetus and generate fetus-specific risks [45]. The management of a positive screen or an increased nuchal translucency is similar in twins and singletons; genetic counseling, diagnostic testing, and, in continuing pregnancies with a history of increased nuchal translucency or diagnosed with fetal aneuploidy, a detailed anatomic survey and fetal echocardiography in the second trimester are recommended. The prevalence of increased nuchal translucency in dichorionic twins with a normal karyotype is similar to that in singletons [56]. Although

an individual risk can be estimated for each twin and a patient may opt for only sampling the twin suspected to be at risk, it is customary to sample both twins at the time of diagnostic testing to avoid a missed diagnosis because of averaged maternal biochemistries or incorrect assignment of chorionicity [57]. For those who decline diagnostic testing, an evaluation for additional first trimester markers of fetal aneuploidy such as the presence or absence of the nasal bone may assist in patient counseling; however, nasal bone assessment is more challenging in twin pregnancies [58].

After the second trimester anatomy survey and fetal echocardiogram, there are no robust evidence-based recommendations for the US follow-up of dichorionic twins with increased nuchal translucency. However, given the risk for intrauterine demise, it is reasonable that serial surveillance of fetal growth and well-being be performed in the third trimester [45,59,60].

US Pregnant Uterus Transvaginal. As in singleton pregnancies, transvaginal US can be utilized at 11 to 14 weeks of gestation to assess the nuchal translucency, additional markers of aneuploidy, as well as early fetal anatomy in dichorionic twins. Fetal nuchal translucency measurements are similar as long as the same principles for image acquisition and measurement are employed [29]. Given the larger uterine dimensions from the presence of two fetuses, two sacs of amniotic fluid, and two placentas, a combination of both transabdominal and transvaginal imaging may be optimal to fully assess dichorionic twins with increased nuchal translucency.

Variant 4: Increased nuchal translucency in monochorionic twins at 11 to 14 weeks of gestation

US Duplex Doppler Pregnant Uterus. The detection of abnormal flow across the tricuspid valve or in the ductus venosus by color and pulsed Doppler increases the likelihood of fetal aneuploidy in monochorionic twins with increased nuchal translucency. In addition, both reversed or absent a-waves in the ductus venosus have been reported to be markers for congenital heart disease and the development of twin-twin transfusion syndrome later in gestation [61,62]. Although Doppler imaging is likely of little to no value in uncomplicated monochorionic twins, serial assessment of the ductus venosus, umbilical artery and vein, and middle cerebral artery may be useful in cases complicated by unequal placental sharing, twin-twin transfusion syndrome, or twin anemia polycythemia sequence [45].

US Echocardiography Fetal. Because of the substantial risk of congenital heart disease, there is strong evidence to

support the use of fetal echocardiography for all monochorionic twins, regardless of the nuchal translucency measurement [20]. The overall risk of congenital heart disease in monochorionic twins is 2%, double the background risk of a singleton, and increases to 5% in cases of twin-twin transfusion syndrome, particularly among recipient twins [63]. Recipient twins often demonstrate evidence of volume overload with increased pulmonary and aortic velocities, cardiomegaly, and atrioventricular regurgitation, which, over time, can result in biventricular hypertrophy and diastolic dysfunction [64]. Poor right ventricular systolic function can lead to functional right ventricular outflow tract obstruction in up to 10% of recipient twins, which may progress to severe pulmonic stenosis and a poor prognosis [64]. In contrast, recipient twins with normal cardiac function have improved survival [65]. Therefore, in addition to excluding structural heart defects in monochorionic twins, fetal echocardiography with a detailed functional assessment may be useful in identifying cases of twin-twin transfusion syndrome that would benefit from fetoscopic laser therapy and in evaluating the response to treatment. Although an increased nuchal translucency may prompt early echocardiography in monochorionic twins, standard second trimester fetal echocardiography is warranted in all monochorionic twins because of the substantial risk of both structural and functional heart abnormalities regardless of the nuchal translucency measurements [59,65].

US Pregnant Uterus Transabdominal. First trimester combined screening with nuchal translucency and maternal serum markers is currently a common choice for aneuploidy screening in monochorionic twins [53,54]. In monochorionic twins, each fetus is assumed to have the same risk of aneuploidy equivalent to the maternal age risk of a singleton. Therefore, aneuploidy risk estimates for trisomy 21, 18, and 13 are calculated using the mean nuchal translucency measurement of the twins, usually obtained via transabdominal US. Overall, first trimester combined screening in monochorionic twins provides detection rates of fetal aneuploidy similar to that reported in singletons but with a higher false-positive rate [11,53]. A meta-analysis of first trimester combined aneuploidy screening reported a sensitivity of 87.4% for monochorionic twins compared to 86.2% for dichorionic twins [54]. Nuchal translucency measurements have been observed to be higher in monochorionic twins compared to dichorionic twins, which may explain the higher false-positive rate of aneuploidy screening in monochorionic twin pregnancies. In monochorionic twins with increased nuchal translucency thickness, an assessment for additional first trimester markers of fetal aneuploidy, such as the

absence of the nasal bone, may be helpful to patients trying to decide whether to undergo invasive diagnostic testing [58]. Increased nuchal translucency thickness in a monozygotic twin may also be an early manifestation of intertwin transfusion and early hypervolemic congestion in a recipient twin. Indeed, both nuchal translucency abnormalities and crown-rump length discrepancies have been associated with an increased risk of twin-twin transfusion syndrome [66-68]. A crown-rump discrepancy of >10% is associated with almost a doubling the risk of developing twin-twin transfusion syndrome [67,68]. Nuchal translucency discordance >20% has been associated with a >30% risk of severe twin-twin transfusion syndrome and early fetal death compared with a <10% risk when the discordance is <20% [69].

As in singletons and dichorionic twins, an increased nuchal translucency in monozygotic twins is associated with fetal aneuploidy, genetic syndromes, structural anomalies, and intrauterine demise. Genetic counseling, invasive diagnostic testing, fetal anatomic surveys, and fetal echocardiography are recommended in monozygotic twin pregnancies complicated by increased nuchal translucency thickness affecting one or both twins. Serial US surveillance of monozygotic twins is advised because of complications associated with sharing a single placenta such as twin-twin transfusion syndrome, unequal placental sharing with discordant twin growth and selective intrauterine growth restriction, and twin anemia polycythemia sequence [64,70]. Because of these unique complications, women with monozygotic pregnancies are followed more closely than dichorionic pregnancies; serial US evaluations every 2 weeks starting at 16 weeks until delivery should be considered [45]. Despite its potential value, a recent review concluded that it is not currently possible to predict adverse outcomes in monozygotic twin pregnancies based on nuchal translucency assessment alone [71].

US Pregnant Uterus Transvaginal. Transvaginal US at 11 to 14 weeks may be utilized to assess nuchal translucency, additional first trimester markers of aneuploidy, early anatomy, and cardiac structure in monozygotic twins when acceptable images cannot be obtained transabdominally. Fetal nuchal translucency measurements are comparable between transabdominal and transvaginal US as long as the same principles for image acquisition and measurement are followed [29].

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- **Variant 1:** US pregnant uterus transabdominal is usually appropriate for the initial imaging of routine

nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single or twin gestations.

- **Variant 2:** US echocardiography fetal and US pregnant uterus transabdominal are usually appropriate for the evaluation of increased nuchal translucency measurement at 11 to 14 weeks of gestation for single gestation. These procedures are complementary (ie, more than one procedure is ordered as a set or simultaneously in which each procedure provides unique clinical information to effectively manage the patient's care).
- **Variant 3:** US echocardiography fetal and US pregnant uterus transabdominal are usually appropriate for the evaluation of increased nuchal translucency in dichorionic twins at 11 to 14 weeks of gestation. These procedures are complementary (ie, more than one procedure is ordered as a set or simultaneously in which each procedure provides unique clinical information to effectively manage the patient's care).
- **Variant 4:** US echocardiography fetal and US pregnant uterus transabdominal are usually appropriate for the evaluation of increased nuchal translucency in monozygotic twins at 11 to 14 weeks of gestation. These procedures are complementary (ie, more than one procedure is ordered as a set or simultaneously in which each procedure provides unique clinical information to effectively manage the patient's care).

SAFETY CONSIDERATIONS IN PREGNANT PATIENTS

Imaging of the pregnant patient can be challenging, particularly with respect to minimizing radiation exposure and risk. For further information and guidance, see the following ACR documents:

- ACR-SPR Practice Parameter for the Safe and Optimal Performance of Fetal Magnetic Resonance Imaging (MRI) [72]
- ACR-SPR Practice Parameter for Imaging Pregnant or Potentially Pregnant Adolescents and Women with Ionizing Radiation [73]
- ACR-ACOG-AIUM-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetrical Ultrasound [19]
- ACR *Manual on Contrast Media* [74]
- ACR guidance document on MR safe practices: 2013 [75]

SUPPORTING DOCUMENTS

The evidence table, literature search, and appendix for this topic are available at <https://acsearch.acr.org/list>. The appendix includes the strength of evidence assessment and the final rating round tabulations for each recommendation.

For additional information on the Appropriateness Criteria methodology and other supporting documents go to www.acr.org/ac.

RELATIVE RADIATION LEVEL INFORMATION

Potential adverse health effects associated with radiation exposure are an important factor to consider when selecting the appropriate imaging procedure. Because there is a wide range of radiation exposures associated with different diagnostic procedures, a relative radiation level (RRL) indication has been included for each imaging examination. The RRLs are based on effective dose, which is a radiation dose quantity that is used to estimate population total radiation risk associated with an imaging procedure. Patients in the pediatric age group are at inherently higher risk from exposure, because of both organ sensitivity and longer life expectancy (relevant to the long latency that appears to accompany radiation exposure). For these reasons, the RRL dose estimate ranges for pediatric examinations are lower as compared with those specified for adults (see Table 2). Additional information regarding radiation dose assessment for imaging examinations can be found in the ACR Appropriateness Criteria® Radiation Dose Assessment Introduction document [76].

REFERENCES

1. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-3.
2. Practice Bulletin No. 163 Summary: screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2016;127:979-81.
3. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
4. Rottem S, Bronshtein M, Thaler I, Brandes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet* 1989;1:444-5.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
6. 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;352:343-6.
7. Malone FD, D'Alton ME, Society for Maternal-Fetal M. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;102:1066-79.
8. Comstock CH, Malone FD, Ball RH, et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit

from first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:843-7.

9. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.
10. Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:395-400.
11. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:999-1003.
12. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
13. Vandercruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:551-3.
14. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:199-204.
15. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, et al. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:142-6.
16. 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;33:259-64.
17. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD012600.
18. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address pso. #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:711-6.
19. American College of Radiology. ACR-ACOG-AIUM-SMFM-SRU practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetrical ultrasound. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/us-ob.pdf>. Accessed March 27, 2020.
20. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2013;32:1067-82.
21. Society for Maternal-Fetal Medicine. Electronic address pso, Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, Blackwell SC. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:B2-7.
22. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:288-94.
23. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-15.
24. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
25. Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:143-50.
26. 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;122:1160-7.
27. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-5.
28. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses

- at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-2.
29. Braithwaite JM, Economides DL. The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography—success rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol* 1995;68:720-3.
 30. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004;104:1222-8.
 31. Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med* 2010;30:573-92.
 32. 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;33:18-22.
 33. Scala C, Morlando M, Familiari A, et al. Fetal tricuspid regurgitation in the first trimester as a screening marker for congenital heart defects: systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2017;42:1-8.
 34. 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;33:512-7.
 35. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94.
 36. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:256-60.
 37. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011;117:1384-91.
 38. Pham A, Melchior M. Screening for fetal congenital heart disease. *CMAJ* 2017;189:E468.
 39. 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;31:90-102.
 40. Haak MC, van Vugt JM. Echocardiography in early pregnancy: review of literature. *J Ultrasound Med* 2003;22:271-80.
 41. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:251-60.
 42. Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? *Prenat Diagn* 2014;34:1235-45.
 43. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007;109:376-83.
 44. Liu H, Zhou J, Feng QL, et al. Fetal echocardiography for congenital heart disease diagnosis: a meta-analysis, power analysis and missing data analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1531-47.
 45. Committee on Practice B-O, the American Institute of Ultrasound in M. Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:e241-56.
 46. Maya I, Yacobson S, Kahana S, et al. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:332-5.
 47. Ali MM, Chasen ST, Norton ME. Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency. *Prenat Diagn* 2017;37:750-3.
 48. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:650-8.
 49. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:5-11.
 50. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'Alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2009;113:402-7.
 51. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:65-71.
 52. Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, Gill A, Group DS. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 2003;110:593-7.
 53. Matias A, Montenegro N, Blickstein I. Down syndrome screening in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:81-96,ix.
 54. Prats P, Rodriguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014;34:1077-83.
 55. Maymon R, Cuckle H, Svirsky R, et al. Nuchal translucency in twins according to mode of assisted conception and chorionicity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:38-43.
 56. Gonc A, Borrell A, Meler E, et al. Prevalence and perinatal outcome of dichorionic and monochorionic twins with nuchal translucency above the 99(th) percentile and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:14-8.
 57. Practice Bulletin No. 162 Summary: prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:976-8.
 58. Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, Hallahan T, Saltzman D. First-trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:283 e1-3.
 59. Simpson LL. Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol* 2013;37:348-58.
 60. Committee on Practice B-O, Society for Maternal-Fetal M. Practice Bulletin No. 169: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-46.
 61. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009;113:860-5.
 62. Matias A, Montenegro N, Loureiro T, et al. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:142-8.
 63. Lopriore E, Bokenkamp R, Rijlaarsdam M, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Congenital heart disease in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Congenit Heart Dis* 2007;2:38-43.
 64. Society for Maternal-Fetal M, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:3-18.
 65. Shah AD, Border WL, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1105-8.
 66. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.
 67. Lewi L, Lewi P, Diemert A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:493 e1-7.
 68. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:573-82.
 69. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:527-32.
 70. Expert Panel on Women's IGlanc P, Nyberg DA, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Multiple Gestations. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S476-89.
 71. Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic

- review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:436-46.
72. American College of Radiology. ACR–SPR practice parameter for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging (MRI). Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-fetal.pdf>. Accessed March 27, 2020.
 73. American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/pregnant-pts.pdf>. Accessed March 27, 2020.
 74. American College of Radiology. Manual on contrast media. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>. Accessed March 27, 2020.
 75. Expert Panel on MRSKanal E, Barkovich AJ, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:501-30.
 76. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Radiation Dose Assessment Introduction. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Appropriateness-Criteria/RadiationDoseAssessmentIntro.pdf>. Accessed March 27, 2020.

Osteba

OSASUN
TEKNOLOGIEN
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-04

CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN

Diciembre 2006

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-04

CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN

Diciembre 2006

López de Argumedo González de Durana, M.
Egües Olazábal, N.
Lapiente Troncoso, J.N.

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2007

LÓPEZ DE ARGUMEDO GONZÁLEZ DE DURANA, Marta

Cribado prenatal del Síndrome de Down / López de Argumedo González de Durana, Marta, Egüés Olazábal, Nerea, Lapuente Troncoso, Juan Luis. – 1ª ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2007

p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación ; D-07-04)

ISBN 978-84-457-2579-5

1. Down, Síndrome de-Diagnóstico. I. Egüés Olazábal, Nerea. II. Lapuente Troncoso, Juan Luis. III. Euskadi. Departamento de Sanidad. IV. Título. V. Serie.

616.899.65-07

Este documento debe ser citado como:

López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: *Cribado prenatal del Síndrome de Down*. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba nº: D-07-04.

Edición:	1.ª octubre 2007
Tirada:	200 ejemplares
©	Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Sanidad
Internet:	www.euskadi.net/sanidad/osteba
Edita:	Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición:	E.P.S., S.L. - Herminio Madinabeitia, 18 - Pab. 3 - 01006 Vitoria-Gasteiz
Impresión:	Gráficas Santamaría, S.A. - Bekolarra, 4 - 01010 Vitoria-Gasteiz
ISBN:	978-84-457- 2579-5
D.L.:	VI-260/07

Agradecimientos

Este documento se ha beneficiado de forma importante de la colaboración de las siguientes personas:

Dra. Isabel Portillo Villares, Responsable del Registro de Anomalías Congénitas de la CAPV (RACAV).

Dra. M^a Antonia Ramos Arroyo, de la Sección de Genética del Hospital Virgen del Camino (Navarra) y responsable del Programa de Diagnóstico Prenatal en la Comunidad Foral de Navarra.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
RESÚMENES ESTRUCTURADOS	11
1. INTRODUCCIÓN	19
2. OBJETIVOS	27
3. MÉTODOS	31
4. RESULTADOS	35
5. CONCLUSIONES	47
6. DISCUSIÓN	51
7. RECOMENDACIONES.....	55
8. ANEXOS	59
1. Bibliografía.....	61
2. Riesgo estimado de trisomía 21 en relación con la edad materna y la edad gestacional ...	63
3. Estrategias de cribado bioquímico de las comunidades autónomas	65
4. Estrategias de cribado bioquímico en países europeos.....	69
5. Aplicación teórica de las diferentes estrategias	71
6. Cálculo de la relación coste-efectividad	75
7. Medida de la translucencia nucal.....	81
8. Tablas de evidencia.....	83

ABREVIATURAS

AFP: alfa fetoproteína

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco

hCG: Gonadotropina Coriónica Humana

MoM: múltiplos de la mediana

MSM: marcadores séricos maternos

PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo

SD: Síndrome de Down

TD: tasa de detección

TFP: tasa de falsos positivos

TN: translucencia nucal

uE3: Estriol no conjugado

β -hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica

BVC: biopsia de vellosidades coriales

S: estudio SURUSS

F: estudio FASTER

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMENES ESTRUCTURADOS

Título	CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN
Autores:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Tecnología:	cribado prenatal serológico y ecográfico
Palabras clave MESH:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency» «chorionic villi sampling»
Fecha:	Enero de 2006
Páginas:	88
Referencias:	40
Lenguaje:	español
ISBN:	978-84-457-2579-5

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa de retraso mental en nuestro entorno.

Un diagnóstico prenatal de las cromosopatías puede realizarse mediante la obtención y análisis de células fetales con amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis. Estos procedimientos invasivos, aunque proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan un aumento del riesgo de pérdida fetal. Este hecho ha llevado a establecer indicaciones precisas para las mismas, siendo la edad materna por encima de los 35 años, el criterio más utilizado hasta la fecha.

En los últimos años, los resultados aportados por relevantes estudios prospectivos han impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en marcadores ecocardiográficos o en la determinación en suero materno de marcadores bioquímicos. Estas pruebas permiten determinar el riesgo de presentar una malformación congénita durante el embarazo sin un incremento del riesgo de pérdida fetal.

OBJETIVOS

- Valorar el rendimiento de los marcadores serológicos y ecográficos utilizados para el cribado del Síndrome de Down.
- Conocer la seguridad relacionada con estas posibles alternativas.
- Identificar las preferencias de las mujeres en relación con el cribado del SD.
- Analizar las implicaciones tendría en la organización sanitaria de la CAPV una hipotética implantación de un cribado del SD.
- Identificar la opción más coste/efectiva.

MÉTODOS

Para los objetivos 1, 2 y 3: Se realizó una búsqueda bibliográfica para localizar evidencia científica relevante.

Para los objetivos 4 y 5: Análisis de coste-efectividad.

Análisis económico:

SI

NO

Opinión de Expertos:

SI

NO

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Existe evidencia suficiente y de buena calidad que respalda a las Prueba Integrada y la Prueba Integrada Sérica como las de mejor rendimiento. Esta supone tasas de detección por encima del 75%, con tasas de falsos positivos en torno al 1%. Hay otras alternativas con similares tasas de detección, pero con tasas de falsos positivos mayores.

Según los estudios analizados las mujeres prefieren las pruebas de cribado que disminuyan el periodo de incertidumbre y aporten una información precoz. Esta característica no la cumplen las pruebas con mayor efectividad y seguridad (Pruebas Integrada e Integrada Séricas) que implican que el resultado del cribado no se transmita hasta finalizadas las pruebas del 2º trimestre.

En el colectivo de mujeres de alto riesgo un alto porcentaje no renuncian a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.

La estrategia más coste-efectiva, según nuestro análisis, es la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre, seguida de la Prueba Integrada y de la Prueba Combinada, que presentan valores semejantes en la relación coste/efectividad.

LABURPEN EGITURATUA

Izenburua:	DOWN-EN SINDROMEAREN JAIO AURREKO BAHEKETA
Egileak:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Teknologia:	jaio aurreko baheketa serologikoa eta ekografikoa
MESH gako-hitzak:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency», «chorionic villi sampling»
Data:	2006ko urtarrila
Orrialdeak:	88
Erreferentziak:	40
Hizkuntza:	gaztelania
ISBN:	978-84-457-2579-5

SARRERA

Down-en Sindromea (DS) sarrien gertatzen den trastorno kromosomikoa da, sindrome malformatibo arruntena eta gure inguruan gertatzen den adimen-atzerapenaren lehenengo kausa.

Kromosomopaten jaio aurreko diagnostiko bat egin daiteke amniozentesiarekin fetuko zelulak lortu eta analizatuz, bilo korionikoen biopsia edo kordozentesiaren bitartez. Prozedura erasotzaile horiek, ziurtasunezko diagnostikoa ematen duten arren, fetua galtzeko arriskua gehitzea dakarte. Hori dela eta, prozedurok egiteko argibide zehatzak ezarri dira, amaren adina 35 urtetik gorakoa delarik, orain arte gehien erabili den irizpidea.

Azken urteetan, etorkizunari buruzko azterlan garrantzitsuetatik ateratako emaitzek, markagailu eko-kardiografikoetan edo markagailu biokimikoen amaren serumaren determinazioan oinarritutako jaio aurreko baheketa-proben aplikazioa bultzatu dute. Proba horiek, haurdunaldian zehar sortzetiko malformazio bat azaltzeko arriskua zehazteko aukera ematen dute, fetua galtzeko arriskua gehitu gabe.

HELBURUAK

- Down-en Sindromearen baheketarako erabilitako markagailu serologiko eta ekografikoen errendimendua baloratzea.
- Aukera posible horiekin zerikusia duen segurtasuna ezagutzea.
- Down-en Sindromearen baheketari dagokionez emakumezkoek dituzten lehentasunak identifikatzea.
- Down-en Sindromearen baheketa bat hipotetikoki ezartzeak EAEko antolamendu sanitarioan izango zituen inplikazioak aztertzea.
- Kostu aldetik eraginkorra den aukera identifikatzea.

METODOAK

1., 2. eta 3. Helburuentzat: Ebidentzia zientifiko garrantzitsua aurkitzeko bilaketa bibliografiko bat egin zen.

4. eta 5. Helburuentzat: Kostua eta eragingarritasuna aztertzea.

Analisi ekonomikoa:

BAI

EZ

Adituen Iritzia: BAI

EZ

EMAITZAK ETA ONDORIOAK

Proba Integratua eta Proba Integratu Serikoa errendimendu hoberena dutela indartzen duen behar bes-teko eta kalitatezko ebidentzia dago. Honek, %75aren gaineko detekzio-tasak eta %1aren inguruko positibo faltsuen tasak adierazten ditu. Antzeko detekzio-tasak dituzten beste aukera batzuk daude, baina positibo faltsuen tasak handiagoak dira.

Aztertutako ikerketen arabera emakumezkoek nahiago dituzte ziurgabetasun-tartea laburtu eta informazio goiztiarra dakarten baheketa-probak. Ezaugarri hori ez dute betetzen eragingarritasun eta segur-tasun handiagoa duten probek (Proba Integratua eta Proba Integratu Serikoa), baheketaren emaitzen berri 2. hiru hilekoan egiten diren probak bukatu arte ematen ez baita.

Emakumezkoen goi mailako arriskeren taldean portzentaje altu batek ez dio uko egiten ziurtasunezko diagnostiko bat emateari.

Hauxe da, gure analisisen arabera, kostu aldetik estrategiarik eraginkorrena: lehenengo hiru hilekoaren bi fasetako Estrategia, eta segidan kostua/eragingarritasunari dagokionez antzeko balioak aurkezten dituzten Proba Integratua eta Proba Konbinatua.

STRUCTURED ABSTRACT

Title:	PRENATAL SCREENING OF DOWN SYNDROME
Authors:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Technology:	Serological and echographical prenatal screening
MESH keywords:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency» «chorionic villi sampling»
Date:	January 2006
Pages:	88
References:	40
Language:	Spanish
ISBN:	978-84-457-2579-5

INTRODUCTION

Down syndrome (DS) is the most frequent of the chromosomic disorders, the most common malformation syndrome and the primary cause of mental retardation in our environment.

A prenatal diagnosis of chromosomopathies could be made by obtaining and analysing foetal cells with amniocentesis, chorionic villus biopsy or cordocentesis. Although these invasive procedures provide reliable diagnoses, they involve an increase in the risk of foetal loss. This fact has led to the establishment of precise indications for these procedures, and the criteria most commonly used to date is a maternal age of over 35.

Over recent years, the results provided by relevant prospective studies have encouraged the application of prenatal screening tests based on echocardiographic markers or on the determination of biochemical markers in maternal serum. These tests allow the risk of congenital malformations during pregnancy to be determined without an increase in the risk of foetal loss.

OBJECTIVES

- Assess the performance of serological and echographical markers used for screening Down syndrome.
- Determine the safety issues associated with these possible alternatives.
- Identify the preferences of women with regard to DS screening.
- Analyse the implications that a hypothetical introduction of DS screening would have for the organisation of public health in the Basque Community.
- Identify the most cost-effective option.

METHODS

For objectives 1, 2 and 3: A bibliographical search was made to find relevant scientific evidence.

For objectives 4 and 5: Cost effectiveness study.

Economic analysis:

YES

NO

Expert opinion: YES

NO

RESULTS AND CONCLUSIONS

There is sufficient good-quality evidence to demonstrate that the highest-performing tests are the Integrated Test and Integrated Serum Test. These involve detection rates of over 75% with false-positive rates of around 1%. There are other alternatives with similar detection levels, but with higher false-positive rates.

In accordance with the analyzed studies women prefer screening tests that reduce the period of uncertainty and provide early detection. The tests that offer the highest levels of effectiveness and reliability (Integrated and Integrated Serum Tests) do not comply with this requirement as screening tests are not issued until the 2nd trimester tests have been completed.

A high percentage of high-risk women insist on having a reliable diagnosis.

According to our analysis, the most cost-effective strategy is the Two Stage Strategy in the 1st trimester, followed by the Integrated Test and the Combined Test, which offer similar cost effectiveness values.

1. INTRODUCCIÓN

A petición de la Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria, Osteba ha realizado una evaluación dirigida a analizar la efectividad, seguridad y aplicabilidad de las pruebas no invasivas para el cribado del Síndrome de Down, así como sus posibles implicaciones organizativas y económicas

El Síndrome de Down (SD) es un problema de salud importante ya que representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa de retraso mental. Se asocia a una combinación de malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos, siendo la patología más frecuente la cardiopatía congénita que se presenta en el 40-50% de los afectados y aumenta claramente el riesgo de mortalidad precoz.

En más del 90% de los casos se trata de una alteración cromosómica por trisomía¹ del cromosoma 21 producida por la no-disyunción² durante la meiosis³. Aproximadamente un 5% está causado por traslocación⁴ entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser el 14 o el 22; entre el 1 y el 3% de los casos presenta un mosaicismo⁵. No existen diferencias fenotípicas⁶ entre los diferentes tipos de Síndrome de Down. Afecta más a los varones con una relación entre sexos de 4/3.

La trisomía puede ser heredada o de novo. El riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante, de forma que entre los 20 y 24 años el riesgo es de 1/1500, mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20.

La estimación de la prevalencia del SD no es fácil, ya que para su cálculo es necesario conocer no

sólo el número de nacidos vivos, abortos inducidos y mortinatos, sino también los abortos espontáneos (alrededor del 30% de los embriones con trisomía 21 abortan espontáneamente) sobre los cuales es difícil obtener información fiable. El Instituto de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III estima una prevalencia entre 1/400 a 1/2000 recién nacidos. El informe anual de 2002 del *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* considera una frecuencia de 0,8 por 1.000 en el Estado español. Según los datos del Registro de Anomalías Congénitas del País Vasco (RACAV) la tasa de prevalencia para el SD en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se estima en 25 por 10.000 nacidos.

El SD se asocia muy frecuentemente a una discapacidad psíquica, social y física importante y carece de tratamiento curativo específico. Es por ello, que las medidas preventivas tienen en esta enfermedad una especial relevancia enfocándose las acciones en Salud Pública hacia la prevención: prevención primaria (evitar que el SD se produzca), secundaria (detección precoz del SD) y terciaria (adecuada adaptación social del SD).

La *prevención primaria* se basa en el caso del Síndrome de Down, por un lado en la información a las parejas sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la edad avanzada o a los antecedentes de los progenitores, y por otro, en el apoyo institucional para que se alcancen las condiciones sociales y económicas necesarias para que la edad gestacional materna disminuya. Concretamente la CAPV presenta el mayor porcentaje de mujeres gestantes por encima de los 35 años del Estado español (30%). Por ello, es importante que se destinen esfuerzos económicos y sociales en nuestro entorno, que promuevan un cambio en esta situación social asociada a una alta frecuencia de las técnicas de reproducción asistida, a

¹ Anomalía genética caracterizada por la presencia de un tercer cromosoma suplementario en un par de cromosomas.

² Falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas.

³ División de las células sexuales de los padres.

⁴ Se produce cuando dos o más cromosomas se rompen y los fragmentos rotos se unen de manera anómala. Como consecuencia, parte de los genes de un cromosoma se sitúan en otro.

⁵ Existencia de células con dos materiales genéticos distintos dentro de una misma persona.

⁶ Fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen.

una alta tasa de prematuridad así como una alta tasa de gestaciones que presentan malformaciones congénitas.

En cuanto a la *prevención secundaria* del SD, la realización del diagnóstico prenatal es importante para ofrecer información y alternativas a los padres cuando se detecta un defecto congénito que puede comprometer gravemente la supervivencia o la calidad de la vida de su descendencia.

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías se inició a finales de la década de los años 50, cuando tras la demostración de la posibilidad de cultivar las células presentes en el líquido amniótico y de determinar en ellas el cariotipo, se diagnosticó por primera vez un Síndrome de Down. Desde entonces, a la amniocentesis se han sumado otras técnicas como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) o la cordocentesis, que permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético. Estos procedimientos, aunque proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan ciertos riesgos. Entre éstos destaca el riesgo de pérdida fetal, ya que la aplicación de la amniocentesis, por ejemplo, aumenta el riesgo de pérdida fetal basal (2% en población de bajo riesgo) en un 1% adicional (Alfirevic 2002).

El riesgo añadido inherente a estas técnicas invasivas ha llevado a la necesidad de establecer indicaciones precisas para las mismas. Dado que el riesgo de SD se incrementa con la edad materna, éste fue el primer criterio usado para seleccionar a la población de riesgo tributaria de ser sometida a amniocentesis. El «punto de corte» de edad materna se consensuó en la década de los 70 en 35 años aproximadamente, teniendo en cuenta la relación entre el riesgo de gestación afectada con SD y el riesgo de pérdida fetal debida al procedimiento (Resta 2002).

En relación con este criterio, en la CAPV la circular nº 6/1997 de 8 de julio de 1997 sobre «Diagnóstico prenatal de cromosopatías y defectos del tubo neural mediante amniocentesis», del Director General de Osakidetza, establecía las siguientes instrucciones:

1. «Se ofertará previo consentimiento informado, la detección de anomalías cromosómicas mediante cariotipo de líquido amniótico a todas las embarazadas con 35 años cumplidos en la fecha de la última menstruación.
2. Se ofrecerá, combinada con el estudio ecográfico, la posibilidad de realizar amniocentesis a aquellas embarazadas menores de 35 años que presenten alto riesgo, como son los casos de antecedentes personales/familiares de anomalías congénitas o enfermedades hereditarias.
3. Mientras no se desarrollen marcadores bioquímicos que presenten mayor sensibilidad, no se realizará despistaje sérico del Síndrome de Down o defectos del tubo neural.»

Esta aproximación basada exclusivamente en el riesgo a priori determinado por la edad materna, da lugar a que muchos casos de Down no sean diagnosticados ya que sólo el 30% de los embarazos asociados a SD ocurren en mujeres mayores de 35 años (Rueda 2002).

En los últimos años, los resultados de recientes estudios prospectivos han impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en la determinación de marcadores bioquímicos o ecocardiográficos.

Mediante el cribado bioquímico, el riesgo de una gestante de tener un feto afectado por el SD se estima midiendo, en sangre u orina materna, una serie de sustancias (marcadores bioquímicos) que normalmente están presentes en la sangre materna durante el curso de un embarazo, pero que modifican sus niveles en presencia de ciertas alteraciones fetales y de patologías obstétricas.

La utilización del cribado bioquímico está ampliamente difundida en países de nuestro entorno como Francia, Alemania, Países Bajos, Suiza, Croacia, Dinamarca, y Reino Unido (Anexo 3), así como en 10 Comunidades Autónomas del Estado español (Anexo 4) (AATRM 2003). A pesar de esta amplia difusión del cribado bioquímico para el SD, todavía existe controversia sobre cuál es la mejor estrategia, tanto en lo que a la efecti-

vidad diagnóstica como en los aspectos organizativos y éticos se refiere.

1.1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO PARA EL SD

Los marcadores que se han desarrollado para el cribado prenatal del SD son de tres tipos: serológicos, urinarios y ecográficos.

En este informe se han analizado las estrategias de cribado que incluyen marcadores serológicos aislados o en combinación con marcadores ecográficos, dado que según la bibliografía revisada, los marcadores urinarios estudiados no aportan valor añadido.

1.1.1. Marcadores serológicos

Para el cribado prenatal tanto del SD, como de otras alteraciones congénitas (defectos abiertos del tubo neural, trisomía del 18, etc.) se usan una serie de marcadores serológicos, que se pueden agrupar en:

- Marcadores en el primer trimestre de gestación (10-13 semanas):
 - Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). En este caso se usa la fracción beta (β -hCG).
 - Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).
- Marcadores en el segundo trimestre de gestación (14-20 semanas):
 - Alfa-fetoproteína (AFP).
 - Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). En esta fase de la gestación se utiliza tanto la unidad beta, como la hCG total.
 - Estriol no conjugado ($uE3$).
 - Inhibina A.

La realización de un cribado prenatal mediante marcadores serológicos exige la garantía de que las medidas de los marcadores sean exactas y que no varíen entre distintos laboratorios. Por ello es necesario un adecuado control de calidad que incluya las siguientes prevenciones (Santiago 2004):

- Las muestras deben ser analizadas dentro de las 72 horas siguientes a su extracción, pues las medidas de β -hCG, que es termolábil, se hacen imprecisas si transcurre más tiempo.
- El laboratorio debe de adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra- e interensayo) y es muy recomendable suscribir un control externo con agencias internacionales como la *United Kingdom National Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal Serum Screening*.
- Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.
- Cada laboratorio debe calcular y actualizar periódicamente las medianas propias del centro para cada marcador, para cada semana de gestación en los intervalos semanales habituales para cada tipo de cribado, para cada técnica y para la población que habitualmente atiende.

1.1.2. Marcadores ecográficos

La ecografía tiene dos usos en el cribado del SD: para asegurar la edad gestacional, haciendo más precisos los cálculos de riesgo con pruebas serológicas y como prueba de cribado por sí misma.

En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nual de los fetos en



Figura 1: medida de la translucencia nual

el 2º trimestre con alteraciones cromosómicas (Benacerraff 1985). Pronto se publicaron varios estudios que confirmaron esa asociación en el primer trimestre, pero en esta fase del embarazo se usó el término «translucencia nucal» (TN) (Szabo 1990, Nicolaides 1992).

La TN es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre de embarazo. Es el marcador ecográfico más utilizado para el cribado del SD y se asocia además con el síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. La incidencia de estas anomalías está relacionada con el grosor, más que con la apariencia de la TN. Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado para el SD en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares (Sebiré 1996). Además este marcador permite estandarizar y auditar los resultados de la medida. Los criterios para la medida de la TN según Nicolaides (Nicolaides 2004) se resumen en el Anexo 7.

La capacidad de medir la TN de forma fiable depende de una formación adecuada y de la adopción de una técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre distintos ecografistas. El éxito de un programa de cribado requiere un sistema de auditoría regular de resultados y de una continua valoración de la calidad de las imágenes.

Además de la TN, se han propuesto otros marcadores ecográficos para el cribado del SD en el

primer trimestre, entre los cuáles están alcanzando cierta relevancia la medida del flujo del ductus venoso y la valoración de la presencia/ausencia del hueso nasal (Nicolaides 2004).

Otros marcadores ecográficos relacionados con el SD son los siguientes:

- Malformaciones cardíacas mayores.
- Atresia duodenal.
- Onfalocele.
- Hidrocefalia.
- Acortamiento de la longitud del fémur y del húmero.
- Pielactasia.
- Hipoplasia de la falange media del 5º dedo.
- Amplitud del ángulo ilíaco.

1.1.3. Combinaciones de marcadores serológicos y ecográficos

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan una baja tasa de detección (tabla 1), por ello frecuentemente se usan diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación.

Las combinaciones más utilizadas en el cribado del SD se describen en la Tabla 2.

La medición de los marcadores séricos maternos (MSM) además de permitir la estimación del riesgo para el Síndrome de Down, permite valorar el riesgo de las trisomías 18 y 13, de

Tabla 1. **Fiabilidad de distintas pruebas serológicas combinadas con la edad materna***

Edad materna combinada con	Tasa de detección (%)
Proteína Plasmática A asociada al embarazo	44-66
Fracción libre beta Gonatropina coriónica humana	9-38
Alfa fetoproteína	18-32
Gonatropina coriónica humana	32
Inhibina A	31
Estriol	30

*Para una tasa de falsos positivos del 5%

Tabla 2. Estrategias más habituales para el cribado del SD que incluyen marcadores serológicos con o sin marcadores ecográficos

Denominación	Semana gestacional de aplicación	Marcadores
Doble Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + hCG (tanto β , como total)
Triple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto β , como total)
Cuádruple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto β , como total) + Inhibina-A
Prueba Combinada	Primer trimestre (10-13 semanas)	Medida de la TN + β -hCG + PAPP-A
Prueba Integrada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Medida de la TN + PAPP-A + Cuádruple prueba, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Integrada Sérica	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada, en la que no se realiza medición de la TN, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Secuencial Independiente	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula de forma independiente en cada trimestre y el resultado se transmite en cada trimestre
Prueba Secuencial Escalonada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula en el 2º trimestre en base a todos los marcadores y el resultado se transmite en cada trimestre

AFP: Alfafetoproteína; β -hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica. hCG: Gonadotropina Coriónica Humana; uE3: Estriol no conjugado; PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al Embarazo; TN: translucencia nucal

defectos del cierre del tubo neural y de pared abdominal, además de otras complicaciones durante el embarazo. Por ello, en presencia de valores anormales de cada marcador se debe realizar una evaluación minuciosa de la madre y del feto y el análisis de los resultados de los MSM debe efectuarse de forma individual y teniendo en cuenta el conjunto de los marcadores analizados.

1.2. CÁLCULO DEL RIESGO

Determinadas particularidades de la embarazada (edad, peso, raza, consumo de tabaco, dia-

betes) así como si el embarazo es o no por fecundación in vitro o gemelar, influyen en el cálculo del riesgo.

Para calcular el riesgo se utilizan programas informáticos que comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la paciente con las medianas de su edad gestacional, lo que se expresa como múltiplos de la mediana (MoM)⁷.

⁷ Múltiplos de la mediana (MoM): se calcula dividiendo la concentración de un marcador en la mujer investigada, entre la mediana de las concentraciones de ese marcador en los embarazos no afectados, con la misma edad gestacional.

Los programas informáticos emplean unos algoritmos específicos para la determinación del riesgo estadístico del feto de poseer una cromosopatía. A aquellas mujeres gestantes que superen un determinado umbral («punto de corte») que varía para cada una de las alternativas, se les ofrece la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante la realización de una amniocentesis o una biopsia de vellosidad coriónica.

El cálculo del riesgo puede estar influido por la reproducibilidad de los programas informáticos utilizados. Un estudio realizado por el National External Quality Assessment Scheme (NEQAS) encontró una variación del cálculo del riesgo del 36,5% para los mismos valores de la Prueba Doble y del 55,6% para la Prueba Triple de diversos laboratorios (Reynolds 2000). Es por ello importante la utilización de instrumentos informáticos previamente contrastados y validados.

1.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Se basan en la determinación del cariotipo después de cultivar las células (entre 2 y 3 semanas) obtenidas por uno de estos dos métodos.

1.3.1. Amniocentesis

Se realiza entre las 14 a 17 semanas de gestación y consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción abdominal bajo control ecográfico. La tasa de pérdidas fetales, por abortos espontáneos después del procedimiento, se sitúa en torno al 0,9% (Alfirevic 2002).

1.3.2. Biopsia de vellosidades coriónicas

Se utiliza como diagnóstico prenatal durante el primer trimestre. Se puede realizar por vía transcervical o transabdominal entre la 10ª y la 13ª semana. Se asocia a un riesgo de pérdida fetal del 1-1,5% por abordaje transabdominal y del 3% por vía transcervical.

2. OBJETIVOS

Este informe está enfocado a proporcionar información sobre los aspectos más relevantes del cribado del Síndrome de Down de forma que se facilite la toma de decisiones en el sistema sanitario de la CAPV.

Desde un punto de vista operativo este informe aborda las siguientes cuestiones:

1. ¿Cuál es el rendimiento de los marcadores serológicos y ecográficos utilizados para el cribado del Síndrome de Down?
2. ¿Cuál es la seguridad relacionada con estas posibles alternativas?
3. ¿Cuáles son las preferencias de las mujeres en relación con el cribado del SD?
4. ¿Qué implicaciones tendría en la organización sanitaria de la CAPV una hipotética implantación de un cribado del SD?
5. ¿Cuál es la opción más coste/efectiva?

3. MÉTODOS

3.1. PARA LOS OBJETIVOS 1, 2 y 3

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para localizar evidencia científica relevante según los siguientes criterios:

- Bases de datos científicas: MEDLINE, HealthSTAR, Current Contents, EMBASE, Índice Médico Español, Cochrane Library, INAHTA y páginas web del National Institute of Clinical Excellence (NICE), del Wessex Institute, del King's Fund, y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Palabras clave «Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency» «chorionic villi sampling» usadas tanto en Tesauro como en texto libre.
- Criterios de inclusión:
 - *Población de estudio*: mujeres gestantes con embarazo simple que se someten a un método de cribado para el SD.
 - *Pruebas analizadas*: marcadores serológicos asociados o no a marcadores ecográficos para el cribado del SD.
 - *Pruebas de comparación*: pruebas de confirmación del genotipo fetal.
 - *Diseño de los estudios*: informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, estudios de pruebas diagnósticas y estudios de investigación cualitativa.
 - *Enfoque de los estudios*: Se seleccionaron todos los informes que estuvieran basados en revisiones sistemáticas de la literatura, enfocados a evaluar y comparar el rendimiento de las pruebas y programas de cribado. También se seleccionaron los estudios que compararan el resultado de las pruebas de cribado, agrupadas de diferentes formas, en cohortes prospectivas con seguimiento de todos los embarazos, y los estudios retrospectivos que evaluaran la implantación de programas de cribado en población general. Estudios que analizan la opinión y preferencias de las mujeres.
 - *Idiomas de publicación*: castellano, inglés, francés, alemán.

– *Fecha de publicación*:

- Para el análisis del rendimiento de las pruebas de cribado se han seleccionado las revisiones publicadas después del abril de 2003, fecha de publicación del estudio SURUSS (Wald 2003) al ser éste el primer estudio prospectivo y multicéntrico que compara las principales alternativas.
- Para el análisis de las perspectivas de las mujeres no se han aplicado límites para el periodo de búsqueda.
- La estrategia global de búsqueda finalizó en junio de 2005, aunque se fueron incluyendo los artículos publicados hasta la fecha de finalización en enero de 2006.
- *Calidad de los estudios*: se han incluido estudios con calidad metodológica alta.
- Criterios de exclusión:
 - Estudios que analizan sólo población de alto riesgo de presentar anomalías congénitas.
 - Estudios que analizan el rendimiento de una sola estrategia de cribado.
 - Estudios que incluyen embarazos múltiples.

Se valoró la calidad de la evidencia seleccionada mediante las «Fichas de Lectura Crítica Osteba» (www.osasun.ej-gv.euskadi.net) valorando la metodología empleada en la realización del informe y la probabilidad de que los resultados estuvieran influenciados por diferentes sesgos.

La evidencia seleccionada se sintetizó en forma de «Tablas de Evidencia» y se realizó una síntesis cualitativa de la misma.

Para la elaboración de recomendaciones se siguió la metodología propuesta por el *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

La efectividad de las pruebas para determinar el riesgo de SD en el campo del cribado prenatal se ha expresado mediante dos medidas:

- Tasa de detección (TD): proporción de gestaciones afectadas que serán identificadas por

una prueba o combinación de pruebas (corresponde al concepto de sensibilidad).

- Tasa de falsos positivos (TFP): proporción de gestaciones con un resultado positivo en la prueba o combinación de pruebas, que les llevarían a realizarse una prueba invasiva de diagnóstico, pero que no estarían afectadas (se correspondería con el concepto del complementario de la especificidad).

Aunque la mayoría de los estudios sobre marcadores séricos maternos (MSM) están enfocados en estudiar la TD, la reducción en la TFP y por lo tanto, de las complicaciones derivadas de los procedimientos invasivos puede tener un mayor impacto ético, social y económico. Por ello hemos comparado el rendimiento de las diferentes combinaciones de pruebas preferentemente mediante la TFP.

La *seguridad* de las pruebas de cribado para el SD se ha medido mediante el número de pérdidas fetales relacionadas con la realización de pruebas diagnósticas.

3.2. PARA LOS OBJETIVOS 4 Y 5

Para analizar las posibles implicaciones organizativas y económicas de la aplicación de un cribado de estas características en nuestro entorno, se han seguido los siguientes pasos:

- Selección de las estrategias para el cribado serológico del SD que presentan mejor rendimiento para el cribado (igual tasa de detección y menor tasa de falsos positivos) según los resultados de la literatura científica analizada.
- Selección de otras estrategias de interés de acuerdo a las preferencias expresadas por las mujeres en las encuestas disponibles o que han sido propuestos por otros grupos de investigación en nuestro entorno.
- Comparación de las diferentes alternativas mediante la aplicación de cada una de las estrategias seleccionadas en una población con características semejantes a las de la CAPV, asumiendo un total de 20.000 gestaciones al año y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, según los datos del año 2003 (último año del que disponemos datos completos en el momento de la realización del informe).
- Análisis de coste-efectividad para cada una de estas opciones. Para ello se ha empleado la metodología utilizada en el estudio SURUSS (Wald 2003) y se han aplicado precios procedentes de un estudio realizado recientemente en nuestro medio (Rueda 2003) y actualizados mediante la aplicación informática disponible en la web del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Sobre la efectividad y seguridad de las pruebas de cribado se han encontrado 30 estudios, distribuidos en 3 revisiones sistemáticas, una revisión no sistemática, 12 estudios prospectivos y 14 estudios de pruebas diagnósticas.

De éstos cumplían algún criterio de inclusión y ninguno de los de exclusión, 3 revisiones sistemáticas y 3 estudios prospectivos.

Sobre las opiniones y preferencias de las mujeres se localizaron 78 artículos sobre diagnóstico prenatal, de los que se seleccionaron 14 estudios que hacían referencia al cribado para el SD y de éstos 7 cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

4.2. RESULTADOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS Y ECOGRÁFICAS PARA EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN

4.2.1. Estudios primarios

4.2.1.1. Estudio SURUSS (Wald 2003)

Se trata de un estudio publicado en abril de 2003 y fue financiado por el programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido a raíz de una revisión sistemática publicada en 1998, en la que se detectaron bastantes lagunas de conocimiento y problemas metodológicos de los estudios.

El objetivo fue identificar la mejor estrategia de cribado del SD (la más coste-efectiva), dentro de las posibles combinaciones de pruebas (serológicas, urinarias y ecográficas) realizadas tanto en el primer como en el segundo trimestre.

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 47.053 mujeres embarazadas atendidas en 25 maternidades (24 en el Reino Unido y 1 en Austria) en centros que ofrecían cribado serológico durante el segundo trimestre. Además, con el fin de valorar la seguridad

de las pruebas se realizó un estudio de casos y controles anidado dentro de esta cohorte prospectiva. Se realizaron medidas de translucencia nuchal, de marcadores serológicos y urinarios entre las semanas 9 y 13, y de nuevo se obtuvieron marcadores serológicos y urinarios entre las semanas 14 y 20. Los resultados se enviaron al centro coordinador y las gestantes siguieron las pautas habituales del centro. Los datos se analizaron una vez finalizado el embarazo.

Se evaluaron las pruebas ecográficas, serológicas y urinarias de forma aislada, así como varias combinaciones de pruebas agrupadas en estrategias de cribado.

Las medidas de resultado que se incluyeron fueron la efectividad (se evaluó el rendimiento de las diferentes estrategias de cribado, valorando la tasa de falsos positivos con diferentes tasas de detección), la seguridad (enfocada al número de pérdidas fetales por amniocentesis) y el coste-efectividad (enfocado al coste por embarazo con Síndrome de Down diagnosticado).

Los resultados relativos al rendimiento de las pruebas fueron los siguientes (tabla 3):

- Efectividad: La prueba más efectiva fue la Prueba Integrada (incluye marcadores del primer y segundo trimestre y en la que se oferta la información a las mujeres al final del proceso de cribado), ya que para una tasa de detección del 85% se obtuvo la menor tasa de falsos positivos (1,2%).
- Otras estrategias que demostraron buenos resultados fueron la Prueba Sérica Integrada con una TFP de 2,7% y la Prueba Combinada del primer trimestre con una TFP de 6,1% para una TD del 85%.
- Seguridad: Los autores del estudio SURUSS estimaron que la Prueba Integrada es la más segura ya que implicaría 9 pérdidas fetales por 100.000 mujeres a las que se realizó el cribado debidas a procedimientos relacionados con el diagnóstico, mientras que con la Prueba Combinada tendría 44 y con la Cuádruple Prueba, 45.

Tabla 3. Resultados del estudio SURUSS (Wald 2003) sobre el rendimiento en la valoración del riesgo para el SD

PRUEBA (INCLUYEN EDAD MATERNA)	MARCADORES	MOMENTO DE LA MEDICION	TFP PARA UNA TD =85%	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
Prueba Integrada	TN y PAPP-A + AFP + uE3 + β -hCG libre + Inhibina-A	10 semanas (12 semanas*) + 14-20 semanas	1,2% (1,3%*)	1,0-1,4 (1,2-1,4*)
Prueba Sérica Integrada	Igual que la P. Integrada sin TN	10 semanas (12 semanas*) + 14-20 semanas	2,7% (4,9%*)	2,4-3,0 (4,4-5,4*)
Prueba Combinada	TN + β -hCG libre + PAPP-A	10 semanas (12 semanas*)	6,1% (6,0*)	5,6-6,5 (5,5-6,5*)
Prueba Cuádruple	TN + β -hCG libre + PAPP-A	10 semanas (12 semanas*)	6,1% (6,0*)	5,6-6,5 (5,5-6,5*)
Prueba Cuádruple	AFP + uE3 + β -hCG libre + Inhibina-A	14-20 semanas	6,2%	5,8-6,6
Prueba Triple	AFP + uE3 + β -hCG libre	14-20 semanas	9,3%	8,8-9,8
Prueba Doble	AFP + β -hCG libre	14-20 semanas	13,1%	12,5-13,7
Translucencia Nucal	TN	12-13 semanas	20%	18,6-21,4

AFP: Alfafetoproteína; β -hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica. hCG: Gonadotropina Coriónica Humana; uE3: Estriol no conjugado; PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo; TN: translucencia nucal; TFP: tasa de falsos positivos; TD: tasa de detección; SD: Síndrome de Down

Los autores del estudio concluyen que globalmente en términos de eficacia y seguridad la estrategia que presenta mejores resultados es la Prueba Integrada. La introducción de otros marcadores no aumenta el rendimiento de ninguna de las estrategias.

En mujeres que no se hubieran realizado pruebas en el primer trimestre, la estrategia recomendada fue la Cuádruple Prueba y, en mujeres que demandaran el resultado del cribado y un diagnóstico antes de la semana 14 se aconsejaría la Prueba Combinada. (Ver tabla 3). Los autores del estudio recomendaban no utilizar las pruebas Doble y Triple del segundo trimestre por presentar una menor efectividad.

4.2.1.2. Estudio FASTER (Malone 2005)

Este estudio se realizó en 15 centros de Estados Unidos investigando a 33.557 mujeres gestantes (33.546 aportaron datos completos) con gestaciones simples, edad gestacional entre 10 3/7 y 13 6/7 semanas mediante cribado prena-

tal Combinado de 1º trimestre (punto de corte 1:150) y Prueba Cuádruple de 2º trimestre (punto de corte 1:300).

Los principales resultados de este estudio se resumen en la tabla 4.

Los autores de este estudio destacan que:

- Los mejores resultados para el cribado del SD se obtienen mediante la combinación de marcadores del 1º y 2º trimestre (Prueba Integrada y Prueba Integrada Sérica).
- Los resultados obtenidos apoyan también el uso del Cribado Combinado del 1º trimestre, obteniéndose los resultados más favorables cuando esta prueba se realiza a las 11 semanas de gestación.
- El cribado del 2º trimestre presenta tasas mayores de falsos positivos que el del 1º trimestre.

Un análisis interesante que se realiza en este estudio es la comparación del rendimiento de estrategias que combinan marcadores séricos y

Tabla 4. Estudio FASTER: Análisis comparativo de la tasa de falsos positivos para diferentes tasas de detección si el cribado del 1º trimestre se realiza a las 11 semanas

PRUEBA (incluyen edad materna)	TD 75% (IC 95%)	TD 85% (IC 95%)	TD 95% (IC 95%)
1º TRIMESTRE			
Translucencia nucal sola	8,1 (3,1-11)	20 (10-26)	55 (40-63)
Serología del 1º trimestre	7,1 (3,9-10)	16 (9,8-22)	42 (29-53)
Prueba Combinada	1,2 (0,6-2,3)	3,8 (1,8-7)	18 (9,4-28)
2º TRIMESTRE			
Triple	7 (5,4-10)	14 (10-21)	32 (23-47)
Cuádruple	3,1 (2-7,1)	7,3 (4,6-16)	22 (14-40)
AMBOS TRIMESTRES			
Integrada Sérica	1,2 (0,6-2,7)	3,6 (2-7,7)	15 (9,4-27)
Integrada	0,2 (0,1-0,5)	0,6 (0,4-1,6)	4 (2,5-9)

TD: tasa de detección; IC: intervalo de confianza

ecográficos del 1º y del 2º trimestre según la forma de calcular el riesgo y según el momento en el que se transmite la información a las mujeres. Así estos autores distinguen:

- Si la información no se transmite a las mujeres hasta que se conocen los resultados de las pruebas del 2º trimestre, la estrategia se denomina «Integrada» que incluye las Pruebas Integrada e Integrada Sérica que se han descrito anteriormente en este documento.
- Si las mujeres son informadas de los resultados de las pruebas a medida que se van realizando el cribado se conoce como «Secuencial», que engloba la «Prueba Secuencial Independiente» cuando el riesgo se calcula de forma independientemente en cada trimestre y la «Prueba Secuencial Escalonada» si el riesgo en el 2º trimestre se basa en el conjunto de todos los marcadores.

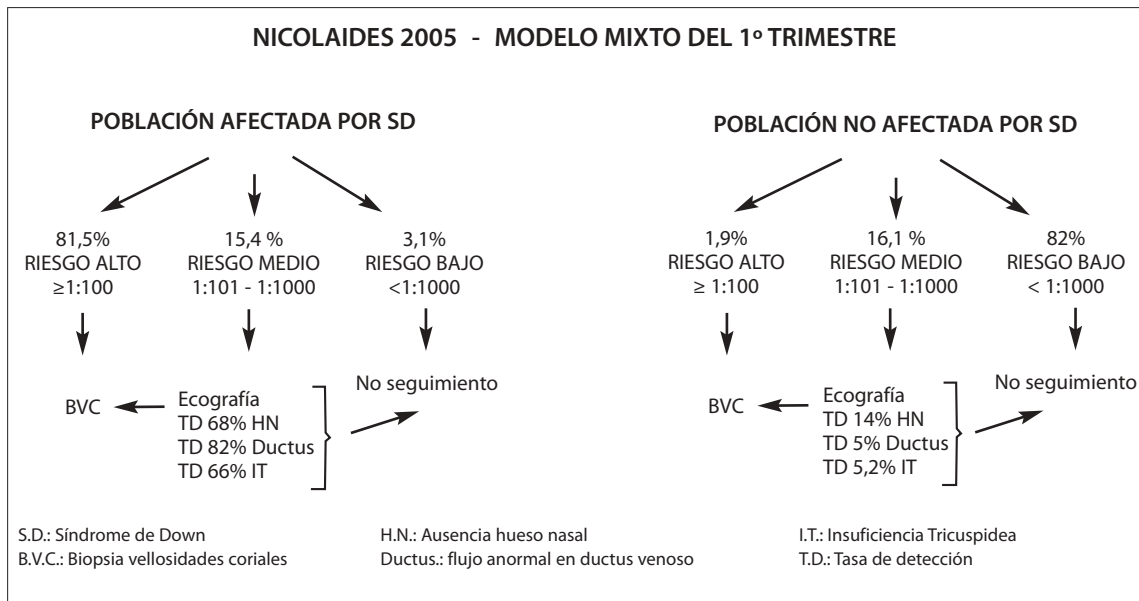
Los resultados aportados por este estudio indican que la «Prueba Secuencial Independiente» presenta una alta tasa de falsos positivos (11% para una TD del 94%), por lo que no aconsejan su aplicación. En cambio, la «Prueba Secuencial Escalonada» obtiene resultados semejantes a los de la Prueba Integrada (diferencia de la TFP de 0,1 a 1,3% para una TD del 95%), permitiendo obtener resultados precoces en las mujeres que presenten alto riesgo en el 1º trimestre de embarazo.

4.2.1.3. Estudios prospectivo (Nicolaidis 2005)

Recientemente se han publicado los resultados de otro estudio prospectivo (Nicolaidis 2005) en el que se ha valorado además de la efectividad de la Prueba Combinada del 1º trimestre, el posible impacto de una Estrategia de cribado en dos fases durante el 1º trimestre (esquema 1). Para ello se estudió durante un periodo de 5 años (junio 1998 a diciembre de 2003) a 75.821 mujeres del Reino Unido con embarazo simple a las que se realizó una Prueba Combinada del 1º trimestre. El resultado de esta Prueba Combinada determinaba el seguimiento de las mujeres:

- Si el riesgo estimado era mayor o igual de 1:100 se les ofrecía la posibilidad de realizar una BVC.
- Si el riesgo era bajo (menor de 1:1000) no se les hacía más seguimiento.
- Si el riesgo era intermedio (entre 1:101 y 1:1000) se les hacía una nueva valoración de marcadores ecocardiográfica dentro del 1º trimestre. Para esta 2ª valoración se utilizaron los siguientes marcadores ecográficos: ausencia de hueso nasal, flujo ductal venoso anormal y/o insuficiencia tricuspídea. Tras esta segunda exploración ecográfica se recalculaba el riesgo y si éste resultaba mayor de 1:100 se ofrecía un método diagnóstico (BVC). Si el riesgo era menor de 1:100 no se continuaba con el criba-

Esquema 1. Estrategia de cribado en Dos fases del Primer Trimestre



do prenatal (Esquema 1). Para confirmar el rendimiento de las pruebas se obtuvo cariotipo de todos los fetos o recién nacidos.

Los autores de este estudio estiman que el grupo de alto riesgo (riesgo mayor de 1:100) constituye el 2,5% del total de las mujeres, conteniendo el 85% de todos los casos de trisomía 21 y el 72,6% de otros defectos cromosómicos. En este grupo, alrededor de 1 de cada 4 fetos era cromosómicamente anormal. En contraste, en el grupo de bajo riesgo (menor de 1:1000), y que constituye el 80% del total, contiene sólo el 4% de los defectos cromosómicos. Sólo 1 de cada 2.800 fetos presenta una alteración cromosómica.

Según los resultados de este estudio, la aplicación de la Prueba Combinada del 1º trimestre presentó una TD del 90% con una TFP del 5% y una TD de 75 a 80% con tasas de FP del 1 y del 2% y la Estrategia en dos fases del 1º trimestre presentó una TD del 90% con una TFP entre el 2 y 3 %.

Los investigadores concluyen que las pruebas de cribado del 1º trimestre son efectivas tanto en la identificación de una alta proporción de casos de trisomía 21, como también de otros defectos cromosómicos importantes como las trisomías 18 y 13, triploidías, aneuploidías de

cromosomas sexuales, deleciones y translocaciones no balanceadas.

4.2.2. Revisiones Sistemáticas, Informes de Evaluación y Guías de Práctica Clínica

4.2.2.1. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías y de Forma de Intervención en Sanidad de Québec (AETMIS 2003)

Su envío a imprenta coincidió con la publicación del estudio SURUSS, por lo que se tuvieron que modificar las conclusiones. La metodología consistió en una revisión sistemática de buena calidad que incluía las estrategias de cribado del primer trimestre.

Los resultados fueron los siguientes:

- Marcadores séricos en el primer trimestre:
 - La TD para estos marcadores oscila entre 56 y 67% (media de 61%), para una tasa de falsos positivos del 5%.
- Translucencia nugal:
 - Demuestra una tasa de detección de 69% en población de alto riesgo y de 66% en la

población general. Cuando se usa junto a la edad materna, la tasa de detección puede alcanzar el 80%.

- La probabilidad de alcanzar la correcta medición de la translucencia nugal es mayor cuando no existen límites en el tiempo de realización de la ecografía.
- Prueba Combinada:
 - Las tasas de detección oscilan entre 70 y 100%, para una TFP del 5%.
- Prueba Integrada:
 - Tasas de detección de 85%, con tasas de falsos positivos menores de 1% (aunque estos datos estaban basados en modelos matemáticos previos a la publicación del estudio SURUSS).

Las principales conclusiones de esta evaluación fueron las siguientes:

- No se recomienda el uso de la translucencia nugal aislada como estrategia de cribado.
- Desde un punto de vista práctico, la Prueba Integrada puede alcanzar un buen rendimiento.

4.2.2.2. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidado Prenatal, del Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido, (NICE 2003)

Se trata de una guía de práctica clínica de buena calidad, que hemos incluido dado que sus recomendaciones están basadas en revisiones sistemáticas de la literatura. Aunque la guía no está dedicada exclusivamente al cribado del SD, éste está incluido como parte del cuidado habitual de las embarazadas. Las recomendaciones explícitas al respecto fueron las siguientes:

- En la actualidad se debe de ofrecer a las embarazadas pruebas con una tasa de detección por encima de 60% y con una tasa de falsos positivos menor de 5%. Las estrategias que cumplen estos requisitos son: la Translucencia nugal o la Prueba Combinada en el primer trimestre, la Triple o la Cuádruple prueba en el segundo trimestre, y la Prueba Integrada o la Prueba Serológica Integrada en el primer y segundo trimestre.

- A partir de abril de 2007 se deberá ofrecer a las embarazadas pruebas con una tasa de detección por encima de 75% y con tasas de falsos positivos menores de 3%. Las estrategias que cumplen estos requisitos son: la Prueba Combinada en el primer trimestre, la Cuádruple Prueba en el segundo trimestre y la Prueba Integrada o la Prueba Serológica Integrada en el primer y segundo trimestre.

Estas recomendaciones tienen un grado de recomendación B (en una escala de A a D).

4.2.2.3. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA 2005)

En este estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el fin de valorar el rendimiento de las pruebas de cribado del SD de forma aislada y agrupada que permitió concluir lo siguiente:

- Existe evidencia suficiente y de buena calidad que respalda a la Prueba Integrada como la de mejor rendimiento. Esta supone tasas de detección por encima del 75%, con tasas de falsos positivos en torno al 1%. Hay otras alternativas con similares tasas de detección, pero con tasas de falsos positivos mayores.
- La medida de la translucencia nugal mediante ecografía presenta aspectos que pueden dificultar su implantación (tiempo, formación de los ecografistas). En estos casos, la Prueba Serológica Integrada ha demostrado ser la opción con mejor rendimiento.
- Para asegurar el rendimiento adecuado de cualquiera de las estrategias planteadas debe asegurarse una captación alta, realizada de manera precoz (lo que se garantiza mejorando la accesibilidad), y una alta aceptación de las pruebas.
- Si se implanta un programa de cribado, deberían estar previstos alternativas de actuación en situaciones especiales (mujeres con riesgo muy elevado, situaciones de alto estrés emocional, falta de los resultados del primer trimestre). En estas situaciones las pruebas recomendadas serían la Cuádruple

En resumen, los resultados sobre efectividad y seguridad aportados por los estudios prospectivos y por las revisiones analizadas indican que:

- Las estrategias que presentan mejores resultados son aquellas que utilizan marcadores de ambos trimestres (Prueba Integrada, Prueba Integrada Sérica y Prueba Secuencial Escalonada).
- La Prueba Combinada del 1º trimestre es una herramienta eficaz para el cribado del SD siempre que se establezcan controles de calidad en cuanto a la medida de la translucencia nuchal.
- La opción de reevaluar a las pacientes con riesgo intermedio durante el primer trimestre (Estrategia en dos fases del 1º trimestre) es otra opción que plantea buenos resultados.

Prueba y la Prueba Combinada. Las implicaciones de estas decisiones, en cuanto a mayor tasa de falsos positivos, deben de ser suficientemente explicadas a las mujeres.

4.3. OPINIONES Y PREFERENCIAS DE LAS MUJERES

En 1993 fue publicado un estudio (Roelofsen 1993) que recogió la opinión de 400 mujeres de los Países Bajos sobre el cribado prenatal del SD. Para ello se utilizaron dos cuestionarios, uno dirigido a 200 mujeres menores de 36 años con un hijo nacido en los últimos 4 meses (riesgo bajo) y otro a 200 mujeres mayores de dicha edad a las que se hubiese realizado una amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales en los últimos 6 meses (riesgo alto). Del «grupo de riesgo bajo» el 80% respondió que si hubiesen podido, habrían optado por el cribado serológico. El 67% optaría por un método que permitiese reducir el periodo de incertidumbre y el 70% aceptaría un procedimiento diagnóstico invasivo si el cribado serológico indicase un riesgo alto.

Las mujeres del «grupo de alto riesgo» respondieron en un 55% que aplicarían el cribado serológico en un futuro embarazo. Sin embargo, el 75% seguiría utilizando la amniocentesis aunque el cribado serológico no indicase un riesgo alto. En cuanto a la sustitución del criterio de la edad materna por el resultado del cribado serológico para realizar la amniocentesis, el 75% rechazó esta opción (50% lo consideró absolutamente inaceptable). Este grupo consideró el cribado serológico como una prestación añadida a la de las pruebas diagnósticas, pero no renunciaban a un diagnóstico seguro.

En 1997 se publicó una investigación realizada también en Países Bajos (Kornman 1997) que analizó la opinión de las mujeres sobre el cribado del 1º trimestre en dos grupos. En el grupo A se incluyó a mujeres que acudían a una visita prenatal de rutina y el grupo B comprendía mujeres a las que se le iba a ofertar un método diagnóstico invasivo por presentar alto riesgo. Del primer grupo contestaron 158 mujeres y de éstas 69% aceptaron la oferta de cribado del 2º trimestre. De aquellas mujeres que aceptaron, 76% hubiese preferido realizarlo en el 1º trimestre y el motivo más frecuentemente argumentado fue que si finalmente optaban por una interrupción del embarazo, la realización de éste en una etapa temprana del embarazo tendría menos repercusión física y emocional que si se realiza en un periodo gestacional más avanzado. Del 31% que rechazaron el cribado del 2º trimestre la mayoría (96%) rechazaría también el del 1º trimestre.

Del grupo de riesgo alto, 96 mujeres respondieron correctamente el cuestionario. De éstas, un 32% se hubiesen realizado la prueba del 1º trimestre en un intento de evitar la pérdida fetal, mientras que el 67% restante no hubiesen utilizado las pruebas de cribado porque consideraban necesaria una información segura.

Un artículo publicado en 1998 (Phillips 1998), analiza la utilización de pruebas serológicas de cribado o pruebas diagnósticas mediante un cuestionario aplicado a dos grupos de mujeres estadounidenses (Grupo 1: 200 mujeres a las que se ha realizado amniocentesis o BVC por edad avanzada en los últimos 2 años; Grupo 2: 200 mujeres entre 30 y 34 años a las que se ha reali-

zado cribado serológico prenatal en los 2 últimos años.) La tasa de respuesta fue del 46% para el grupo 1 y del 32% para el grupo 2. De este estudio se deduce que las pruebas de cribado con una sensibilidad menor del 90% no eran aceptables para estas mujeres. Las pruebas con una tasa de detección del 90% fueron rechazadas por dos tercios de mujeres mayores de 35 años y por un tercio de mujeres menores de esa edad. La mayor parte de las mujeres en ambos grupos (80% y 85% respectivamente) consideró que debería ser posible elegir entre cribado serológico y pruebas diagnósticas. El coste de las pruebas no influyó en la decisión de las mujeres, que manifestaban que seguirían el consejo del ginecólogo si éste les aconsejase el cribado serológico (51,1% grupo 1; 82,5% grupo 2).

Otro estudio que analizó las preferencias de las mujeres en el cribado prenatal en función de su nivel de riesgo, fue publicado en 2002 por de Graaf que comparó las conocimientos y las actitudes entre un grupo de mujeres con riesgo alto (n=119) y otro de bajo riesgo (n=63). Este autor destacó que en el 80% y el 70% respectivamente consideraba que se debería ofrecer el cribado prenatal serológico a todas las mujeres gestantes y que alrededor del 60% de todas las mujeres de ambos grupos considera que se debería ofertar un procedimiento diagnóstico independientemente de la edad materna. Además, la mayor parte de las mujeres consideró mejor el cribado serológico del 1º trimestre frente al del 2º trimestre. De todas las opciones de cribado prenatal planteadas en este estudio (pruebas invasivas, pruebas serológicas del 1º y 2º trimestre, cribado ecográfico y combinaciones de ellas) el grupo de alto riesgo seleccionó en un 76% la Prueba Combinada del 1º trimestre, mientras que el grupo de bajo riesgo prefería en un 41% no estimar el riesgo mediante ningún sistema o utilizar la Prueba Combinada en un 37%. Es importante aclarar que entre las opciones a elegir no se incluían las opciones de cribado Integrado e Integrado Sérico del 1º y 2º trimestre.

En cuanto a las preferencias de las mujeres en relación con las características de las pruebas,

Mulvey publicó un estudio (Mulvey 2003) en el que encuestó a 120 mujeres a las que hizo optar entre 6 posibilidades en función de la tasa de detección y la tasa de falsos positivos de las pruebas. De forma global las mujeres prefirieron las pruebas con baja tasa de falsos positivos frente a las pruebas con una alta tasa de detección. Sin embargo, al analizar este aspecto en función de la edad de las mujeres entrevistadas, se observó que las mujeres de 37 años o mayores preferían en un 64% las pruebas con una alta sensibilidad y alta tasa de falsos positivos de acuerdo con el argumento de que era preferible perder un feto sano que no detectar un feto con Síndrome de Down, ya que el nacimiento de un hijo con este síndrome condicionaría la vida de sus otros hijos.

Otro estudio interesante es el publicado por Spencer y Aitken en 2004 para valorar las preferencias de las mujeres combinando el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas de cribado, con la rapidez en la obtención de los resultados. Así, a un grupo de 1.100 mujeres británicas que acudían a una valoración prenatal a 6 centros de maternidad se les dio a elegir entre 4 opciones:

- 1) Marcadores serológicos del primer trimestre más exploración ecográfica con resultados disponibles en una hora, con tasa de detección 90% y tasa de falsos positivos del 5%.
- 2) Igual que la prueba 1 con resultado a los 2 ó 3 días.
- 3) Prueba que utiliza marcadores serológicos del 1º y 2º trimestre con tasa de detección del 93% y tasa de falsos positivos del 5% con resultados disponibles a los 2 ó 3 días del 2º análisis.
- 4) Cribado serológico del 2º trimestre con una tasa de detección del 75% y tasa de falsos positivos del 5% con resultados disponibles a los 2 ó 3 días.

El 68,15% de las mujeres prefirió una información rápida en vez de una mayor tasa de detección. Esta preferencia se mantuvo para todos los grupos de edad.

En resumen, sobre las opiniones y preferencias de las mujeres en relación a los programas de diagnóstico prenatal en distintos países de nuestro entorno destacamos que:

- En general, las mujeres dan preferencia a las pruebas de cribado que aporten una información precoz frente a las pruebas que aportan una mayor tasa de detección.
- Para el colectivo de mujeres que presentan un alto riesgo de tener descendencia con cromosopatía, la seguridad diagnóstica es muy importante por lo que en un alto porcentaje no renuncian a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.
- Las mujeres gestantes a las que se ofrece la realización de pruebas de cribado precisan de una información completa y adecuada a su nivel de formación, para que su participación en un programa de estas características se realice realmente en base a una decisión informada.

Para conocer la percepción que las mujeres tienen de estos programas de cribado prenatal, se realizó una revisión exhaustiva (Green 2004) sobre las implicaciones psicológicas que tienen los cribados prenatales y en el recién nacido en el Reino Unido. Los autores de este estudio consideran que existe un nivel extremadamente bajo de comprensión de los aspectos básicos de las pruebas y de la enfermedad estudiada por parte de las mujeres del Reino Unido y que muchas de ellas creen que las pruebas de cribado aportan información definitiva sobre el hecho de tener descendencia con SD. Los autores afirman que la información debe transmitirse de forma individualizada y que aunque la utilización de folletos informativos aumenta la comprensión del cribado, éstos no son suficientes, siendo la transmisión por vía audiovisual (videos) el método más eficaz.

Este estudio británico revela además que una importante proporción de mujeres no toma una decisión informada sino que siguen indicaciones de los profesionales sanitarios y que en un alto porcentaje no son conscientes de la participación activa que se espera de ellas.

4.4. IMPLICACIONES ORGANIZATIVAS Y ECONÓMICAS

4.4.1. Calendario prenatal

A la hora de analizar las características organizativas de cada una de las alternativas planteadas para el cribado del SD, es importante conocer previamente cómo se distribuyen cada uno de los eventos más importantes que forman parte o pueden formar parte del cribado del SD a lo largo de la gestación (Tabla 5).

Tabla 5. Calendario del cribado prenatal de SD

CALENDARIO CRIBADO PRENATAL
– Semanas 9-13 (+ 6 días): Cribado bioquímico del primer trimestre (β -hCG libre y PAAP-A).
– Semanas 10-13 (+ 6 días): Ecografía anatómica precoz y determinación de la translucencia nucal.
– Semanas 11-13: Biopsia de vellosidades coriales.
– Semana 14 (a partir de): Amniocentesis.
– Semanas 14-16: Cribado bioquímico del segundo trimestre (AFP, β -hCG libre, hCG, uE_3 e inhibina A).
– Semanas 18-22: Ecografía de estudio anatómico fetal. Ecografía de alta resolución. Permite identificar aquellos defectos físicos que tengan entidad suficiente para ser reconocidos visualmente.
– Semana 32: Ecografía para el control del crecimiento fetal.

4.4.2. Análisis comparativo de las diferentes estrategias del cribado del SD

Para realizar el análisis comparativo se han seleccionado las siguientes estrategias de cribado siguiendo los criterios descritos en el capítulo de Método:

- Prueba Combinada.
- Prueba Integrada.
- Prueba Integrada Sérica.
- Estrategia en dos fases del 1º trimestre descrita por Nicolaidis.
- Estrategia mixta: Prueba Combinada a las mujeres menores de 35 años y amniocentesis si tienen 35 años o más.

Para conocer las posibles implicaciones organizativas de la implantación de estas estrategias en nuestra Comunidad Autónoma, se han planteado diferentes análisis aplicando las distintas alternativas planteadas en una población con las características similares a las de la CAPV en el año 2003 en cuanto a número de gestaciones (20.000/año) y tasa de prevalencia del SD

(25/10.000 nacidos). El desarrollo de estas aplicaciones teóricas está incluido en el Anexo 5.

Como dato global del rendimiento teórico de estas alternativas se ha valorado la relación entre los casos de SD confirmados (relacionado con la TD) para cada estrategia de cribado, con el número de pérdidas fetales si se realizase amniocentesis a todos los casos positivos durante el cribado (relacionado con la TFP). Los resultados de este análisis se sintetizan en la tabla 6.

En la valoración global de la efectividad y la seguridad de los diferentes métodos de cribado analizados podemos destacar que la Prueba Integrada es la que ofrece los mejores resultados globales al presentar una relación entre los casos confirmados y pérdidas fetales de hasta 26,2:1, es decir que por cada pérdida fetal se confirmarían 26 casos con SD.

El método que ofrece peores resultados es la «Estrategia mixta» que combina la realización de amniocentesis a mujeres de 35 años o más junto con aplicación de la Prueba Combinada a

Tabla 6. Análisis comparativo del rendimiento de las alternativas del cribado del SD
20.000 embarazos (Prevalencia 25/10.000)

Variables	P. Combinada	P. Integrada	P. Integrada Sérica	E. Dos Fases del 1º Trimestre	Amniocentesis ≥ 35 años + P. Combinada < 35 años
Falsos positivos	(S) 1.217 (F) 758	(S) 239 (F) 120	(S) 539 (F) 718	(HN) 424 (Ductus) 535 (I. tricus) 546	852
SD confirmados	(S) 43 (F) 43	(S) 43 (F) 43	(S) 42 (F) 42	(HN) 44,4 (Ductus) 46,4 (I. tricus) 44,4	34
SD no detectados	(S) 7 (F) 7	(S) 7 (F) 7	(S) 8 (F) 8	(HN) 6 (Ductus) 4 (I. tricus) 6	5
Pérdidas fetales	(S) 12,2 (F) 7,6	(S) 2,4 (F) 1,2	(S) 5,4 (F) 7,4	(HN) 11 (Ductus) 6,8 (I. tricus) 6,4	62
Relación SDC/pérdidas fetales	(S) 3,37:1 (F) 5,31:1	(S) 15,08:1 (F) 26,2:1	(S) 7,31:1 (F) 5,59:1	(HN) 5,26:1 (Ductus) 8,01:1 (I. tricus) 7,74:1	0,76:1

(S) SURUSS 10 semanas; (F) FASTER; TD: Tasa de detección; SD no detectados: nº de casos de SD que no son identificados por el método de cribado; Pérdidas fetales: pérdidas fetales derivadas de la realización de pruebas invasivas a los casos positivos; Relación SDC/pérdidas fetales: indica cuántos casos de SD se detectan por cada feto que se perdería debido a la realización de pruebas invasivas; HN: valoración ecográfica del hueso nasal fetal; Ductus: valoración ecográfica del ductus venoso fetal; I.T: insuficiencia tricuspídea.

menores de esa edad, con una relación casos detectados/perdidos de 0,76:1, es decir que por cada caso con SD confirmado se perdería al menos otro en relación con la realización de pruebas invasivas.

El rendimiento global de las estrategias de cribado por orden decreciente según la relación entre casos detectados/ pérdidas fetales ha sido la siguiente (tabla 6):

- 1) Prueba Integrada.
- 2) Prueba Integrada Sérica.
- 3) Estrategia en dos fases del 1º trimestre.
- 4) Prueba Combinada.
- 5) Estrategia mixta: prueba Combinada a menores de 35 años y amniocentesis a mujeres de 35 años o mayores.

4.4.3. Análisis coste-efectividad

El análisis coste-efectividad se ha basado en la comparación de la relación del coste que supone la detección de un caso de SD, según las diferentes estrategias del cribado analizadas en este estudio.

En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos del análisis económico. Los precios aplicados y los cálculos completos para este análisis se adjuntan en el anexo 6.

Como premisas para el cálculo se ha considerado que:

- La realización de la TN no encarece la ecografía que se realiza de rutina en la CAPV a las mujeres durante el 1º trimestre de gestación.

- Que el 100% de las mujeres gestantes aceptarían participar en el programa de cribado.
- El 100% de las mujeres en las que el cribado serológico indicó alto riesgo aceptaron someterse a pruebas invasivas.
- El 99% de las gestantes en las que se confirma el diagnóstico de SD interrumpen el embarazo.
- La prueba diagnóstica utilizada es la amniocentesis y que el riesgo de pérdida fetal asociado a esta prueba es del 1%.

Los precios aplicados para este análisis proceden de un estudio realizado en el año 2002 en la CAPV (Rueda 2003) que han sido actualizados para el año 2005 mediante la aplicación informática de actualización de precios del Instituto Nacional de Estadística (anexo 6).

Según los resultados obtenidos de este análisis coste/efectividad, la estrategia más coste-efectiva es la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre (que oscilan entre 25.339 € y 29.600 € por cada caso confirmado), seguida de la Prueba Integrada (32.665 €) y de la Prueba Combinada (33.796 €).

La estrategia menos coste-efectiva sería la «Estrategia mixta» que plantea realizar amniocentesis a mujeres de 35 años o más y la Prueba Combinada a menores de esa edad ya que se calcula un coste de 92.262 € por cada caso de SD confirmado.

Tabla 7. Análisis de Coste- Efectividad

	Prueba Combinada	Prueba Integrada	Prueba Integrada Sérica	Estrategia en dos Fases del Primer Trimestre	Amniocentesis \geq 35 años y P. Combinada < 35 años
Coste global (€)	1.436.317	1.388.279	1.564.433	(HN) 1.361.198 (Ductus) 1.192.573 (IT) 1.194.593	4.244.074
Coste (€)/SDC	33.796	32.665	36.810	(HN) 29.600 (Ductus) 25.339 (IT) 26.065	92.262

5. CONCLUSIONES

- **En relación con la efectividad y seguridad de las estrategias de cribado analizadas:**
 - Las estrategias que presentan mejores resultados son aquellas que utilizan marcadores de ambos trimestres (Prueba Integrada y Prueba Integrada Sérica).
 - La Prueba Combinada del 1º trimestre es una herramienta eficaz para el cribado del SD siempre que se establezcan controles de calidad en cuanto a la medida de la translucencia nucal.
 - La opción de reevaluar mediante ecografía a las pacientes con riesgo intermedio durante el primer trimestre (Estrategia en dos fases del 1º trimestre) es otra opción que puede plantear buenos resultados.
- **Sobre las opiniones y preferencias de las mujeres:**
 - En general, las mujeres encuestadas principalmente en países del norte de Europa optarían por pruebas que minimicen el periodo de incertidumbre desde la realización de la prueba hasta que se comunican los resultados, así como que aporten una información lo más temprana posible.
 - Para el colectivo de mujeres que presentan un alto riesgo de tener descendencia con cromosopatía, la seguridad diagnóstica es muy importante por lo que en un alto porcentaje no renunciarían a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.
- **Sobre el análisis coste-efectividad:**
 - La estrategia más coste-efectiva, según nuestro análisis, sería la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre, seguida de la Prueba Integrada y de la Prueba Combinada. con valores semejantes en la relación coste/efectividad.
 - La estrategia con una peor relación coste/efectividad sería aquella que plantea realizar amniocentesis a mujeres de 35 años o mayores y la Prueba Combinada a menores de esa edad.

6. DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos en esta evaluación destacamos los siguientes:

- Las pruebas con mejor rendimiento diagnóstico para el cribado prenatal del SD son aquellas que integran marcadores del 1º y 2º trimestre de embarazo (Pruebas Integrada y Prueba Integrada Sérica).
- Las pruebas que presentan una mayor eficiencia son la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre y la Prueba Integrada.
- Las Pruebas mejor valoradas por las mujeres son aquellas que aportan una información precoz disminuyendo así el periodo de incertidumbre.

Es importante señalar que la Prueba Integrada, que ofrece mejores resultados en cuanto a rendimiento diagnóstico, es aquella que implica que no se informe a la mujer de los resultados obtenidos hasta completar todas las pruebas durante el 2º trimestre. Consideramos que este hecho plantea problemas de aplicabilidad en la práctica clínica.

Además esta alternativa exige que la decisión de la mujer en relación a la continuación o interrupción del embarazo se retrase al menos hasta el 2º trimestre de gestación, lo que no concuerda con las preferencias declaradas por las mujeres en las encuestas publicadas. En relación a estas encuestas es importante tener en cuenta que han sido realizadas en colectivos de mujeres de países del norte de Europa y es posible que los valores y preferencias que reflejan nos sean directamente aplicables a mujeres de nuestro entorno. Por ello consideramos conveniente realizar una investigación cualitativa en nuestro contexto que analice esta cuestión. Aun así consideramos que una información precoz en este contexto es siempre positiva de forma que se minimice el probable impacto psicológico de un resultado positivo y disminuya el riesgo físico de la mujer si ésta optase por una interrupción del embarazo.

Por ello juzgamos de interés recomendar estrategias para el cribado del SD que integren tanto un buen rendimiento diagnóstico como la posibilidad de ofrecer una información temprana. Las pruebas que según la literatura publicada hasta la actualidad cumplen ambas características son la Prueba Secuencial, la Prueba Combinada y la Estrategia en dos fases del 1º trimestre.

Sin embargo, entre estas estrategias que aportan un diagnóstico precoz la Prueba Secuencial no ha sido suficientemente analizada de forma prospectiva, por lo que no la consideraremos en las recomendaciones para la práctica clínica.

7. RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones para la práctica clínica:**

- Desde el punto de vista de la efectividad y de la seguridad la Prueba Integrada y la Prueba Integrada Sérica, que incluyen marcadores séricos del 1º y 2º trimestre de embarazo, son las estrategias más efectivas y seguras, pero plantean inconvenientes en cuanto a su aplicabilidad ya que retrasan la transmisión de la información a las mujeres.
- Las estrategias que emplean marcadores serológicos del primer trimestre de gestación (Prueba Combinada y Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre) presentan una efectividad y seguridad algo inferiores pero aportan algunas ventajas destacables como son la valoración temprana del riesgo, la buena relación coste-efectividad y mayor facilidad para su aplicación práctica, por lo que también las consideramos estrategias de cribado recomendables.

- **Recomendaciones para la organización del programa de cribado:**

- Dado que el rendimiento de las estrategias que incluyen marcadores ecográficos depende en gran medida de la fiabilidad de éstos, recomendamos una formación adecuada y adopción de una técnica estándar para la medida de la TN y de los marcadores ecográficos en general como requisitos esenciales para una buena práctica clínica.
- El éxito de un programa de cribado requiere de un sistema de auditoría de los resultados y de una valoración continua tanto de la calidad de las imágenes ecográficas como de las determinaciones analíticas.
- Es fundamental garantizar que las mujeres y las parejas reciban una información completa, objetiva y no directiva, tanto antes del cribado como a lo largo del proceso, de forma que su participación sea el resultado de una decisión informada.

- **Recomendaciones para la investigación:**

- Son necesarios estudios prospectivos que verifiquen los buenos resultados obtenidos en efectividad y seguridad de las Pruebas Secuenciales Escalonada y Secuencial Contingente.
- Son precisos estudios de investigación cualitativa que analicen las opiniones y preferencias de las mujeres en relación al cribado prenatal en nuestro contexto.

8. ANEXOS

ANEXO 1. BIBLIOGRAFÍA

- AATRM 2003: Evaluación de la validez diagnóstica del cribado bioquímico y ecográfico en el primer y segundo trimestre de la gestación para la detección prenatal del Síndrome de Down. Agencia d'Avaluació de Tecnologia I Recerca Mediques (AATRM) 2003.
- AETSA 2005: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Informe 6/2005.
- AETMIS 2003: Agence d'évaluation des Technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). First trimestre prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. Montreal: AETMIS 2003.
- Alfirevic E, Sundberg K, Bringham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal. Cochrane plus en español. Última revisión 22 de octubre de 2002. <http://www.update-software.com/publications/Cochrane/>
- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1995;153(1):49-52.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-310.
- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sones J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-1667.
- Chodirker BN, Greenberg CR, Giddins NG, Dawson AJ, Evans JA, Chudley AE. Low MSAFP levels and Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:448-450.
- Copel JA, Bahado-Singh RA. Prenatal Screening for Down's syndrome – a search for the family's values. *N Engl J Med* 1999;341(7):521-522
- De Graaf IM, Tijnstra T, Bleker OP, van Lith JMM. Women's preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002;22:624-629.
- Eurocat. European Surveillance of Congenital Anomalies. WHO collaborating Centre for the Epidemiologic Surveillance Of Congenital Anomalies. Special report: Prenatal Screening Policies in Europe 2005.
- Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2004;8(33).
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring systems. Annual report 2002. Roma. The International Centre for Birth Defects.
- Kaiser AS, Ferris LE, Katz R, Pastuszak A, Llewellyn-Thomas H et al. Psychological responses to prenatal NTS counselling and the uptake of invasive testing in women of advanced maternal age. *Patient Education and Counseling* 2004;54:45-53.
- Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:1011-1018.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-2011.
- Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1302-1305.
- Mulvey S, Zacjariah R, McIlwaine K, Wallace EM. Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate? *Prenat Diagn* 2003;23:828-832.
- NICE 2003: National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Antenatal care. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2003.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, mansur C, Morks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304 (6831):867-869.
- Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21: 313-321.

- Nicolaides KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004.
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-226.
- Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahaan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down's syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;(in press).
- Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. *Prenatal Diag* 2002;22:930-932.
- Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJ, Nicolaides KH. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Jan;5(1):20-25.
- Nicolaides KH. The implementation of first trimester screening at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5(1): 20-25.
- Phillips OP, Seely L, Wan JY, Wachtel SS, Shulman LP. A survey of attitudes about maternal serum screening for fetal chromosome abnormalities in women 35 years of age and older. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:357-360.
- Santiago JC, Ramos D, Gallo M. Proyecto Fetal-test: desarrollo y evaluación de un sistema logístico de implantación clínica del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación. Sección de Medicina Fetal de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia. Sociedad Iberoamericana de diagnóstico y tratamiento prenatal 2004.
- RCOG. SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:521-531.
- Resta R. Commentary on 'The Inner Life of the Genetic Counselor': The unexamined counselling life. *Journal of Genetic Counselling* 2002;11:19-24.
- Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! *J Clin Pathol* 2000;53:893-898.
- Roelofsen EEC, Kamerbeek LI, Tymstra TJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Women's opinions and offer and use of maternal serum screening. *Prenat Diag* 1993;13:741-747.
- Rueda JR. Detección precoz del Síndrome de Down y otras cromosopatías mediante la técnica de cribado prenatal del primer trimestre. Departamento de Sanidad. Proyecto Comisionado 2002 (en imprenta).
- Sebiré NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103 (10:999-1003).
- Spencer K, Aitken D. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:735-739.
- Szabo J, Collen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990;336(8723):1133.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technology Assessment* 2003;7.
- Wapner R, Thorn E, Simpson JL, Pergament E. First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349(15):1405-1413.
- Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in 5425 unselected pregnancies. *Prenat Diag* 2003; (in press).

**ANEXO 2. RIESGO ESTIMADO DE TRISOMIA 21 (1/Nº INDICADO EN LA TABLA)
EN RELACIÓN CON LA EDAD MATERNAL Y EDAD GESTACIONAL**

EDAD MATERNA (AÑOS)	SEMANA 12	SEMANA 16	SEMANA 20	SEMANA 40
20	898	1.053	1.175	1.527
21	887	1.040	1.159	1.507
22	872	1.022	1.140	1.482
23	852	999	1.114	1.448
24	827	969	1.081	1.406
25	795	933	1.040	1.352
26	756	887	989	1.286
27	710	832	928	1.206
28	655	768	856	1.113
29	593	695	776	1.008
30	526	617	688	895
31	457	536	597	776
32	388	455	507	659
33	322	378	421	547
34	262	307	343	446
35	210	246	274	356
36	165	193	216	280
37	128	150	168	218
38	98	115	129	167
39	75	88	98	128
40	57	67	74	97
41	43	50	56	73
42	32	38	42	55

ANEXO 3. ESTRATEGIAS DE CRIBADO BIOQUÍMICO DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

(n=30)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	CRIBADO BIOQUÍMICO	SEMANA GESTACIONAL	EDAD MATERNA	MARCADORES	PUNTO DE CORTE
Andalucía	SI	15-18	< 35 años	NE	NE
Aragón	SI	14-16	< 35 años	Triple (NE)	≥1:270
Asturias	NO	-	-	-	-
Baleares	SI	15	todas	AFP + β hCG	NE
Canarias					
Centro 1	SI	14-16	≤ 35 años	AFP + β hCG	1:270
Centro 2	SI	15-16	< 35-37 años	AFP + β hCG	1:270
Centro 3	SI	14-20	< 35 años	AFP + β hCG	1:270
Cantabria	NO	-	-	-	-
Castilla-La Mancha					
Centro 1	NO	-	-	-	-
Centro 2	NO	-	-	-	-
Castilla-León					
Centro 1	SI	14-16	≤ 35 años	AFP + β hCG	1:270
Centro 2	SI	14-17	≤ 35 años	AFP + β hCG	1:275
Centro 3	SI	15	≤ 35 años o rechazo de AC	AFP + β hCG	1:274
Centro 4	SI	14-17	≤ 35 años	AFP + β hCG	1:270
Cataluña	SI	14-17	< 38 años	AFP + β hCG	≥1:270
Ceuta	NO	-	-	-	-
Comunidad Valenciana					
Centro 1	SI	16-18	NE	AFP + β hCG	≥1:270
Centro 2	SI	15-17	NE	AFP + β hCG	1:270
Centro 3	SI	15-16	< 38 años	AFP + β hCG	1:270
La Rioja	SI	15-17	< 38 años	AFP + β hCG	<1:440 (20-24 años) >1:330 (25-29 años) >1:440 (≥30 años)
Madrid					
Centro 1	SI	15	< 35 años ≥ 35 años si rechazan AC	AFP + β hCG libre	1:270
Centro 2	SI	15	Todas	AFP + β hCG	1:275
Centro 3	SI	10-14	Todas	PAPP-A + β hCG	1:270
Centro 4	SI	14-16	NE	AFP + β hCG	1:270
Centro 5	SI	11-13 (1 T) 15-16 (2 T)	Todas	1º T: PAPP-A + β hCG 2º T: AFP + β hCG	1T:=1:250 2T:=274
Centro 6	SI	14-19	Todas	AFP + β hCG	NE
Melilla	NO	-	-	-	-
Navarra					
Centro 1	SI	15-17	Todas	AFP + β hCG	NE
Centro 2	NO	-	-	-	-
País Vasco	NO	-	-	-	-

Fuente: AATRM 2003: Evaluación de la validez diagnóstica del cribado bioquímico y ecográfico en el primer y segundo trimestre de la gestación para la detección prenatal del Síndrome de Down. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques AATRM) 2003

ANEXO 3. ESTRATEGIAS DE CRIBADO ECOGRÁFICO DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

(n=30)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	CRIBADO BIOQUÍMICO	SEMANA GESTACIONAL	EDAD MATERNA	MARCADORES	PUNTO DE CORTE
Andalucía	NE	NE	NE	NE	NE
Aragón	SI	14-16	Cualquier edad	Pliegue nucal Arteria umbilical única Plexos coroideos, etc.	NE
Asturias	NO	-	-	-	-
Baleares	SI	9-13	Cualquier edad	TN	>3 mm
Canarias					
Centro 1	SI	1º T y 16-20 s (2º T)	NE	TN 1º T (a) Edema nucal 2º T (b) Otros muchos marcadores	(a) > 3 mm (b) 6 mm
Centro 2	SI	11-12 (1º T) y 2º T	Cualquier edad	TN (a) (1º T) Todo el espectro de marcadores ecográficos conocidos (2º T)	(a) ≥ 3 mm
Centro 3	SI	11-12 (1º T) y 2º T	NE	Pliegue nucal Fémur corto CIR tipo I Oligoamnios Cualquier hallazgo como malformaciones orgánicas fetales	NE
Cantabria	SI	11-14 (preferentemente 12 s); 18-20 s (2º T) 30-36 s (3º T)	Cualquier edad	1º T: TN (a) 2º T: pliegue nucal (b), anomalías craneo, ventriculomegalia, higroma quístico, Ausencia cuerpo calloso aumento cisterna magna, quiste plexoscoroideo, anomalías faciales de huesos nariz, macroglosia, etc Derrame ascítico y pleural, hipercogenecidad intestino fetal, otras anomalías cardíacas, renales, manos, y pies, del volumen líquido amniótico.	(a) ≥ 3 mm (b) > 5 mm
Castilla-La Manch					
Centro 1*	SI	14	>35 años	Pliegue nucal (a) Ventriculomegalia bilateral Arteria umbilical única Ectasia renal(b) CIR precoz Malposición extremidades Sonoluscencia (c)	(a) > 6 mm (b) > 4mm (c) > 3mm
Centro 2	SI	11-12	cualquier edad	Translucencia nucal (a) Flujo conducto venoso Presencia hueso nasal	(a) ≥ 3 mm
Castilla-León					
Centro 1	SI	9-14 (1º T) 14-18 (2º T)	Cualquier edad	(1º T) Sonoluscencia nucal (a) (2º T) Pliegue nucal (b), Fémur corto, doble burbuja gástrica, dilatación pielocalicia bilateral precoz CIR especialmente si se asocia a Dopple patológico, Hidramnios, Oligoamnios, malformaciones mayores	(a) ≥ 3mm (b) ≥ 6mm Aparición de más de uno de los marcadores citados
Centro 2	SI	12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	(a) ≥ 3mm
Centro 3	SI	11-12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	(a) ≥ 3mm
Centro 4	SI	12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal Otros marcadores de cromosomopatías	
Cataluña	NO	-	-	-	-
Ceuta	NO	-	-	-	-

.../...

CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DOWN

Comunidad Valenciana					
Centro 1	NE	NE	NE	NE	NE
Centro 2	NE	NE	NE	NE	NE
Centro 3	SI	12	Cualquier edad	TN	>3,4 mm
La Rioja	SI	14-15	NE	Pliegue nucal (a) y otros	(a) >5mm
Madrid					
Centro 1	SI	12	NE	Sonoluscencia nucal	>3mm
Centro 2	NO	-	-	-	-
Centro 3	SI	10-14	Todas	Pliegue nucal	NE
Centro 4	SI	11-13 (1º T) y 2º T	NE	NE	NE
Centro 5	SI	11-13 (1 T) 15-16 (2 T)	cualquier edad	Translucencia nucal	NE
Centro 6	SI	NE	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	NE
Melilla	SI	12 S	>35 años	Pliegue nucal	> 5mm
Navarra					
Centro 1	SI	NE	NE	Translucencia nucal	>3 mm
Centro 2	SI	11-14	cualquier edad	Sonoluscencia nucal	Valor > percentil 95
País Vasco	SI	NE	Cualquier edad	NE	NE

T: trimestre de gestación, CIR: crecimiento intrauterino retardado, *Información referente a las provincias de Toledo, Ciudad Real, Guadalajara y Cuenca. No incluye Albacete; AC: Amniocentesis. NE: No especificado.

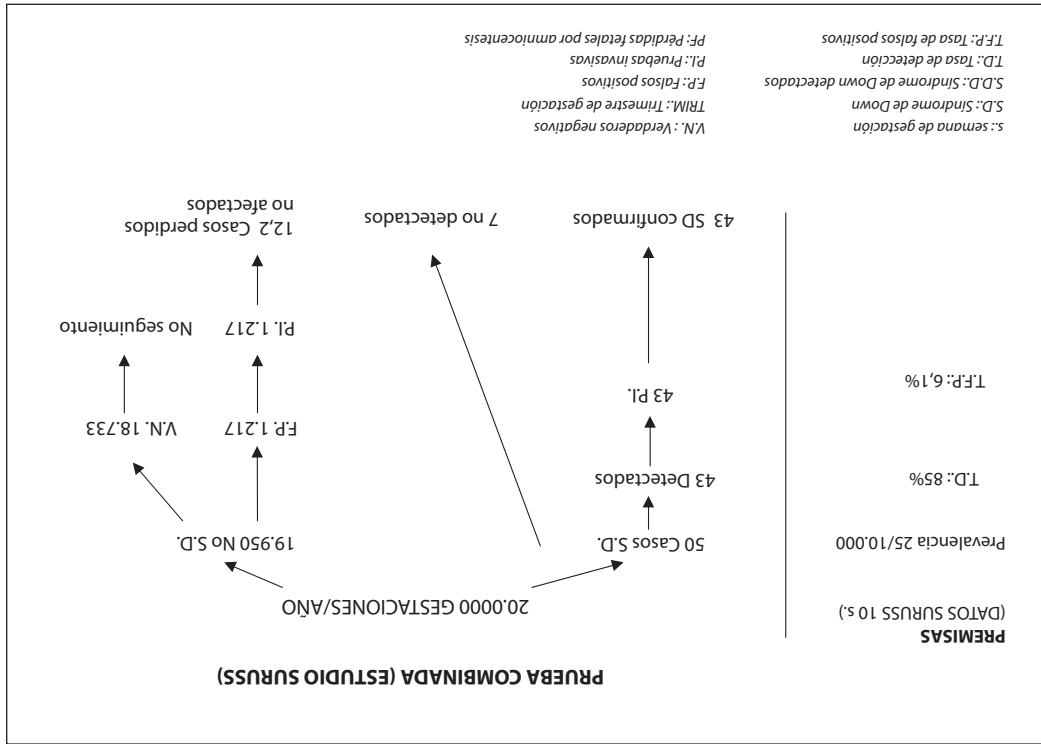
ANEXO 4. ESTRATEGIAS DE CRIBADO BIOQUIMICO EN PAISES EUROPEOS

Alemania	NO (sin financiación)	-	-	-	-
Croacia	SI	1º T: 10-14 2º T: 15-18	NE	1º T: PAPP-A + β hCG 2º T: AFP+ β hCG+uE3	NE
Dinamarca	SI	8(+0)-13(+6)	todas	Combinada (TN+ β hCG+ PAPP-A)	NE
Francia	SI	14-16	todas	NE	NE
Irlanda	NO	-	-	-	-
Noruega	NO	-	-	-	-
Países Bajos	SI	15	>35 años	AFP + β hCG+ uE3	NE
Portugal	NO	-	-	-	-
Reino Unido Inglaterra y Gales	SI	NE	todas	Cualquier prueba con TD \geq 60% y TFP<3% (A partir de abril 2007 P. Combinada del 1º T o P. Integrada)	NE
Escoçcia	SI	2º T	todas	Doble prueba (NE)	NE
Irlanda del Norte	NO	-	-	-	-
Suecia	NO	-	-	-	-
Suiza	SI	1ºT: 10-14 2º T: 15-19	todas	Integrada: (1º T) TN+PAPP-A + β hCG + (2ºT) AFP	-

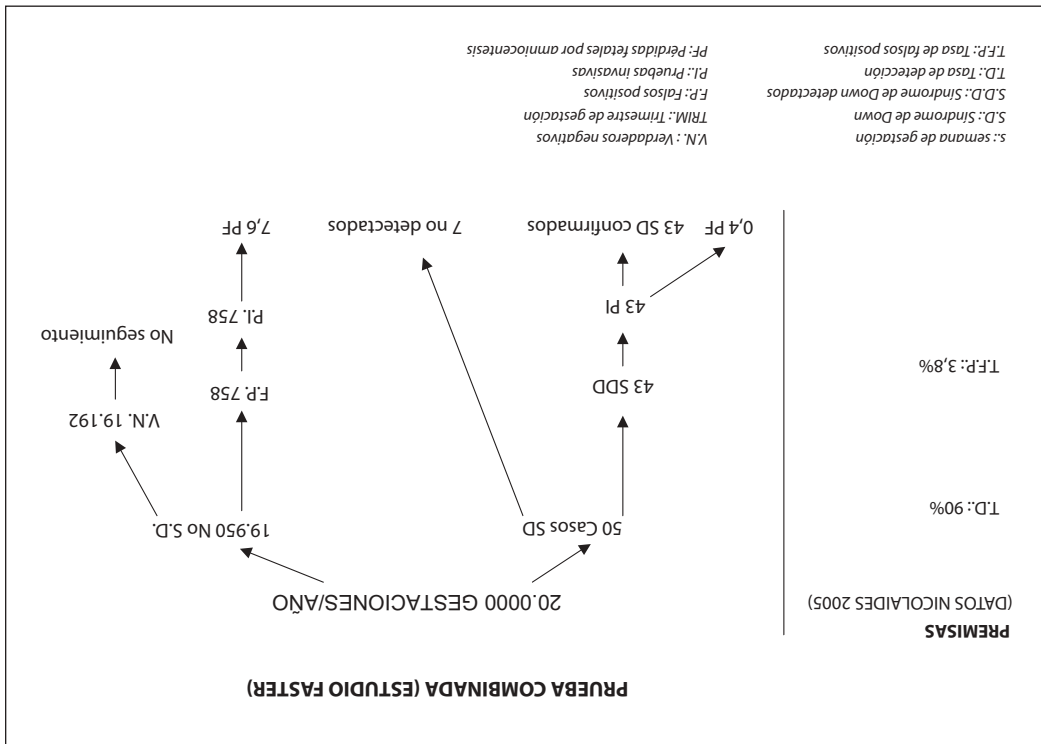
Fuente: EUROCAT, European Surveillance of Congenital Anomalies. WHO Collaborating Centre of the Epiemiologic Surveillance of Congenital Anomalies. Special report: Prenatal Screening Policies in Europe 2005.s

ANEXO 5. APLICACIÓN TEÓRICA DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS

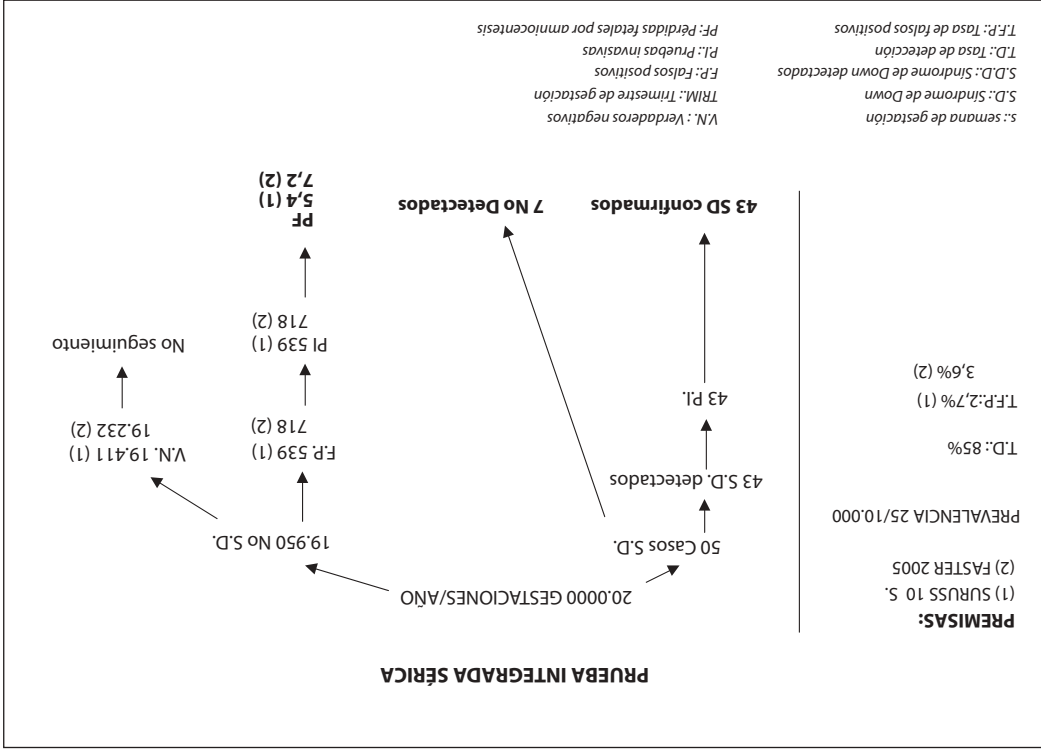
Esquema 1: Prueba Combinada aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos estudio SURUSS (Wald 2003)



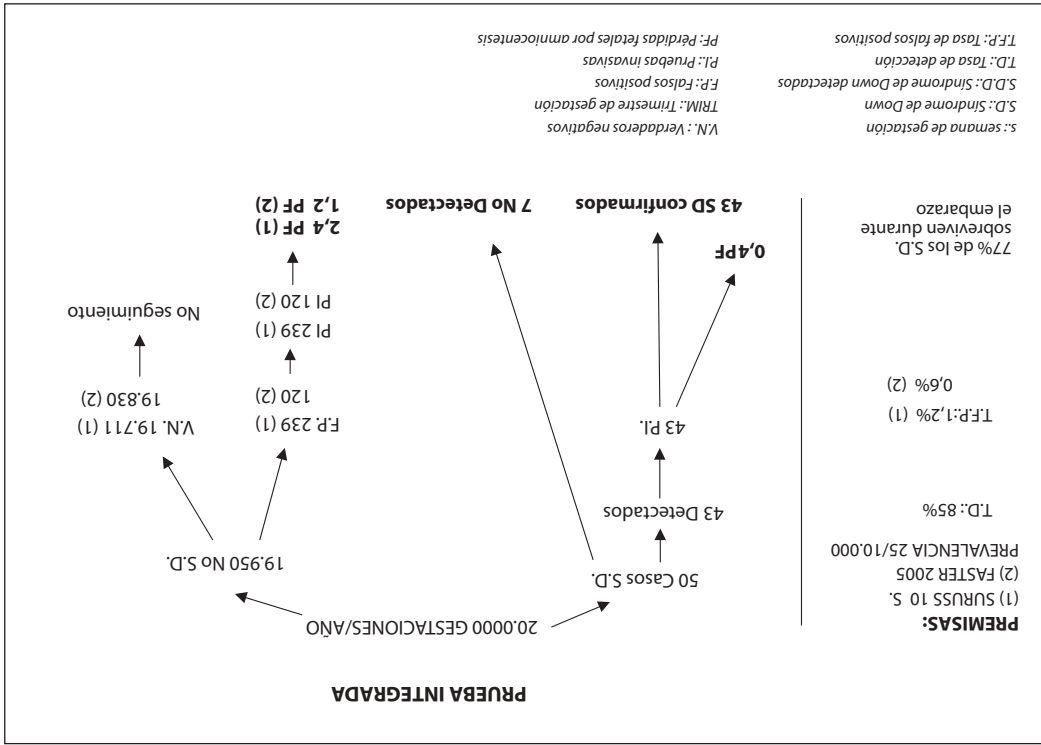
Esquema 2: Prueba Combinada aplicada a una población con prevalencia del SD de 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos del estudio publicado por Nicolaides en 2005



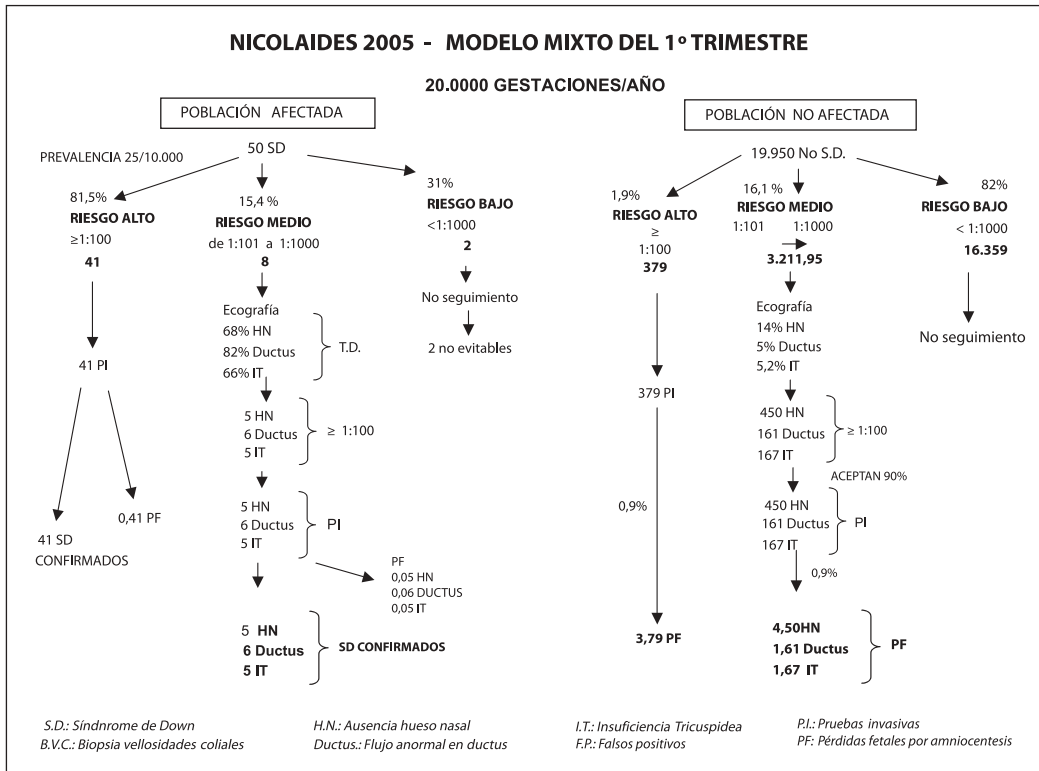
Esquema 4: Prueba Integrada Sérica aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos de los estudios SURUSS y FASTER



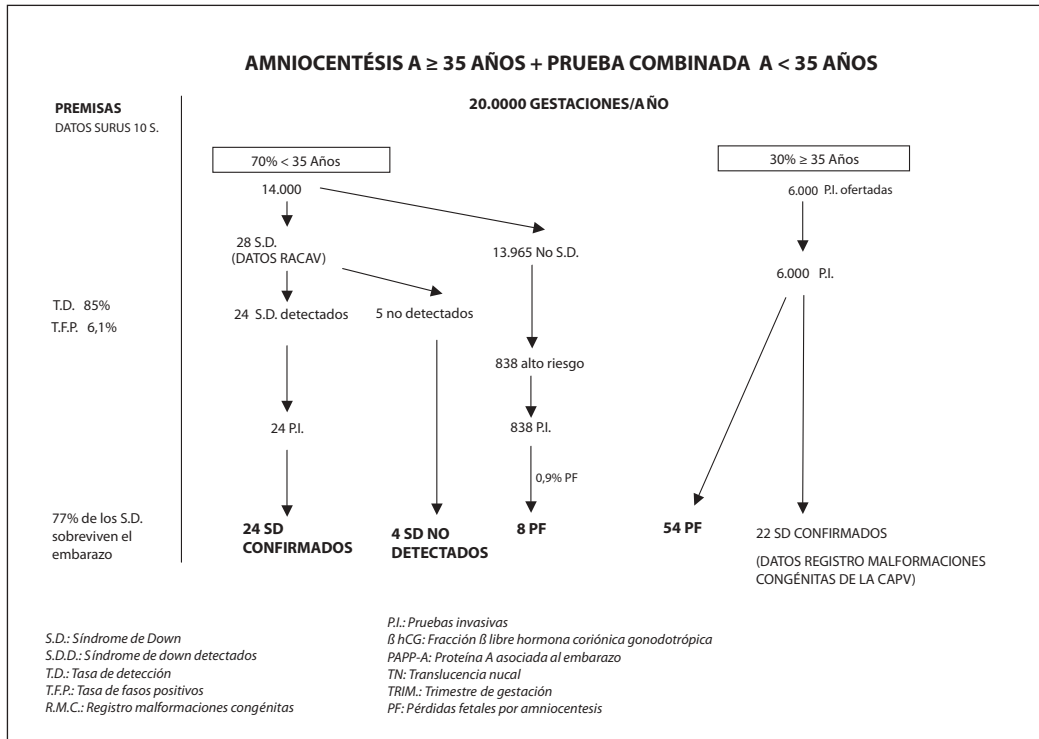
Esquema 3: Prueba Integrada Sérica aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos de los estudios SURUSS y FASTER



Esquema 5: Estrategia de Dos fases del Primer Trimestre aplicado a una población con una prevalencia del SD de 25/10.000 y 20.000 gestaciones/año según datos del estudio de Nicolaides



Esquema 6: Estrategia mixta aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año



ANEXO 6. CÁLCULO DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD

PRECIOS APLICADOS EN EL ANÁLISIS (Fuente: Rueda 2003)

Concepto	Fuente	Precio 2002 €	Precio 2005 €
P. serológicas 1º trimestre	Laboratorios Cerba	30	32,96
P. serológicas 2º trimestre	Laboratorios Cerba H. Clínico Barcelona	24	26,37
Ecografía específica	Osakidetza (facturación terceros)	41,96	46,1
Amniocentesis	Osakidetza (facturación terceros)	226,35	248,69
Cariotipo	Osakidetza (facturación terceros)	301,69	331,47
Pérdida fetal	Osakidetza (facturación terceros)	773,37	849,37

PRUEBA COMBINADA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	50	33	1.648
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			56.307

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	19.950	33	657.552
TFP 6,1%	1.217		
Aceptan PI 90%	1.095	580	635.401
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	10	850	8.376
Subtotal			1.301.329

Total	1.357.636
--------------	------------------

PI	38
----	----

Coste por cada SD confirmado	35.494
------------------------------	--------

PRUEBA INTEGRADA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	50	59	2.967
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			57.626

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	19.950	59	1.183.634
TFP 6,1%	239		
Aceptan PI 90%	215	580	124.997
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	850	1.648
Subtotal			1.310.278

Total	1.367.904
--------------	------------------

PI	38
----	----

Coste por cada SD confirmado	35.762
------------------------------	--------

PRUEBA INTEGRADA SÉRICA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	50	59	2.967
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			57.626

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	19.950	59	1.183.634
TFP 2,7%	239		
Aceptan PI 90%	485	580	281.243
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	4	850	3.707
Subtotal			1.468.584

Total	1.526.210
--------------	------------------

PI	38
----	----

Coste por cada SD confirmado	39.901
------------------------------	--------

ESTRATEGIA EN DOS FASES PRIMER TRIMESTRE

Afectados SD

No afectados SD

	Asunciones	N° Embarazos	Coste/Embarazo	Total
RIESGO ALTO	Prueba Combinada	50	33	1.648
	Estimación Riesgo Alto 81,50%	41		
	Aceptan PI 100%	41	580	23.642
	Interrupción Embarazo 99%	40	849	34.266
	Pérdidas fetales 1%	0,41	849	346
	Subtotal			58.253
RIESGO MEDIO	Estimación Riesgo Medio 15,40%	8		
	Ecografía Específica	8	46	355
	Ecografía positiva HN 68%	5		
	Ecografía positiva Ductus 82%	6		
	Ecografía positiva IT 66%	5		
	Ecografía HN y aceptan PI 100%	5	580	3.038
	Ecografía Ductus y aceptan PI 100%	6	580	3.663
	Ecografía IT y aceptan PI 100%	5	580	2.948
	Interrumpen embarazo HN 99%	5	850	4.405
	Interrumpen embarazo Ductus 99%	6	850	5.311
	Interrumpen embarazo IT 99%	5	850	4.275
	Pérdidas fetales HN 1%	0,05	850	44
	Pérdidas fetales Ductus 1%	0,06	850	54
	Pérdidas Fetales IT 1%	0,05	850	43
	Subtotal HN			7.842
	Subtotal Ductus			9.383
Subtotal IT			7.622	
R. BAJO	Estimación Riesgo Bajo 3,10%	2		
	No seguimiento	2		

	Asunciones	N° Embarazos	Coste/Embarazo	Total
RIESGO ALTO	Prueba Combinada	19.950	33	657.552
	Estimación Riesgo Alto 81,50%	379		
	Aceptan PI 100%	349	580	219.910
	Interrupción Embarazo 99%	0	849	0
	Pérdidas fetales 1%	3,79	849	3.220
	Subtotal		849	223.129
RIESGO MEDIO	Estimación Riesgo Medio 15,40%	3.212		
	Ecografía Específica	3.212	46	355
	Ecografía positiva HN 68%	450		
	Ecografía positiva Ductus 82%	161		
	Ecografía positiva IT 66%	167		
	Ecografía HN y aceptan PI 100%	450	580	260.882
	Ecografía Ductus y aceptan PI 100%	161	580	93.172
	Ecografía IT y aceptan PI 100%	167	580	96.899
	Interrumpen embarazo HN 99%	0	849	0
	Interrumpen embarazo Ductus 99%	0	849	0
	Interrumpen embarazo IT 99%	0	849	0
	Pérdidas fetales HN 1%	4,50	850	3.821
	Pérdidas fetales Ductus 1%	1,61	850	1.365
	Pérdidas Fetales IT 1%	1,67	850	1.419
	Subtotal HN			412.774
	Subtotal Ductus			242.608
Subtotal IT			246.389	
R. BAJO	Estimación Riesgo Bajo 3,10%	16.359		
	No seguimiento	16.359		

Total HN	1.361.198
Total Ductus	1.192.573
Total IT	1,194.593

SD Confirmados HN	46
SD Confirmados Ductus	47
SD Confirmados IT	46

Coste por cada SD Confirmados HN	29.000
Coste por cada SD Confirmados Ductus	25.339
Coste por cada SD Confirmados IT	26.065

PRUEBA MIXTA

Mujeres menores de 35 años

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	14.000,00	32,96	461.440,00
TD 0,85	17,89		
Aceptan PI 0,90	16,10	580,14	9.342,14
Interrupción Embarazo 0,99	15,94	849,71	13.546,26
Pérdidas fetales 0,01	0,14	849,71	123,15
Subtotal			484.451,55

Mujeres de 35 años o más

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Invasiva	6.000,00	32,96	197.760,00
Aceptan PI 0,90	5.400,00	580,14	3.132.756,00
Interrupción Embarazo 0,99	24,75	849,71	21.030,32
Pérdidas fetales 0,01	48,60	849,71	41.295,91
Subtotal			3.392.842,23

Total	3.877.294
-------	-----------

Datos prevalencia casos SD	46
----------------------------	----

Coste SD confirmado	84.657
---------------------	--------

ANÁLISIS ECONÓMICO COMPARATIVO

Variables	Prueba Combinada	Prueba Integrada	Prueba Integrada Sérica	(HN) (D) (IT)	E. Dos Fases 1 Trimestre	Amniocentesis ≤ 35 años · P. Combinada < 35 años
Nº Prueba serológicas 1º Trimestre	20.000	20.000	20.000		20.000	14.000
Nº Prueba serológicas 2º Trimestre	0,00	20.000	20.000		0	0
Nº Prueba invasivas	1.259	282	581	(HN) (D) (IT)	875 587 592	6.024
Nº ecos. específicas	0	0	0		3.220	0
Pérdidas fetales	12,6	2,8	5,8	(HN) (D) (IT)	8,75 5,87 5,92	60,2
Coste global	1.436.317	1.388.279	1.564.433	(HN) (D) (IT)	1.361.198 1.192.573 1.194.593	4.244,74
Coste efectividad	33.796	32.665	36.810	(HN) (D) (IT)	29.600 25.339 26.065	92.262
Relación SD confirmados/ Pérdidas Fetales	3,37	15,08	7,31	(HN) (D) (IT)	5,26 8,01 7,74	0,76

Prevalencia	25/10.000
Afectados SD	50
No Afectados SD	19.950
TD	85%
Pérdidas fetales	1%
Casos SD en ≥35	22
Casos SD en < 35	24

ANEXO 7. MEDIDA DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL (NICOLAIDES 2004)

- La edad gestacional debe ser de 11-13⁺⁶ semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45-84 mm.
- Debe de obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debe ser medida con el feto en posición neutra.
- Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0,1 mm.
- Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN, la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge el borde de la línea y no debe verse en el fluido nual.
- Durante la exploración debe de tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

ANEXO 8. TABLAS DE EVIDENCIA

Tabla 1. Estudios prospectivos sobre cribado del Síndrome de Down

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA Estudio FASTER	DISEÑO prospectivo OBJETIVOS Proporcionar datos comparativos directos sobre los diferentes enfoques del cribado del SD	NÚMERO DE PARTICIPANTES 33.546 con datos completos CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES >=35 años 78,4%, < 35 años 21,6%. Raza blanca 66,9%. Edad gestacional 44,8% 12 s.o días a 12 s. 6 días	PRUEBA DIAGNÓSTICA Diferentes comunicaciones de pruebas de cribado del SD: TN, serológica del 1º T, Combinada 1º T, Cuádruple 2º T, Triple 2º T, Integrado, Secuencial independiente, Secuencial por pasos.	Estrategia TD TFP Pérdidas fetales	Los resultados apoyan el uso del cribado combinado del 1º trimestre excepto en el caso de embarazo múltiple y en este caso el cribado a las 11 semanas ofrece los mejores resultados.		ALTA
PRIMERA/A AUTOR/A Malone				Integrada 85 0,8 9			
AÑO DE PUBLICACIÓN 2005				Integrada sérica 85 4,4 19			
LUGAR DE PUBLICACIÓN EEUU				Combinada 85 3,8 44	El cribado del 2º t, presenta mayor tasa de falsos positivos que el del 1º t.		
PERIODO DE REALIZACIÓN 10/1999 a 12/2002				Cuádruple 85 7,3 45	Los mejores resultados los proporciona la combinación de marcadores del 1º y 2º trimestre.		
LUGAR DE REALIZACIÓN EEUU				Triple 85 14 67			
				Doble 85 85 94	El cribado secuencial independiente presenta una alta TFP por lo que no se recomienda.		
				TN 85 20,0 144	El cribado secuencial por etapas presenta una alta TD: 95% (si se hace la 1ª parte a las 11 semanas y con una TFP del 2,5%)		

Tabla 2. Revisiones sistemáticas sobre el cribado del Síndrome de Down

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA Nicolaidis 2005	DISEÑO prospectivo	FUENTE DE POBLACIÓN maternidades	PRUEBA DIAGNÓSTICA TN+ betaHCG libre+PAPP-A sólo o añadiendo análisis ecográfico de ausencia hueso nasal, insuficiencia tricuspídea, flujo anormal en ductus venoso	Estrategia TD TFP Pérdidas fetales	La P. combinada presenta TD del 90% para una TFP 5% y una TD de 75 a 80% con TFP de 1% y 2%.	Llama la atención que los datos de la P. combinada son bastante más positivos que en otros estudios.	ALTA
PRIMER/A AUTOR/A Nicolaidis	OBJETIVOS Valorar la efectividad de la P. combinada y examinar impacto potencial de cribado escalonado del 1º t.	NÚMERO DE PARTICIPANTES 75.821		Hueso nasal 92,0 2,1	La P. escalonada del 1º trimestre presenta TD del 90% con TFP entre 2-3%		
AÑO DE PUBLICACIÓN 2005		CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES media edad: 31 (13-49 años); edad gestacional media: 12 (11+0, 13+6) semanas, LCC media: 62 (45-84)	CRITERIOS punto de corte 1:100. No describe la positividad para las pruebas individuales	Flujo ductos 94,2 2,7			
LUGAR DE PUBLICACIÓN Reino Unido			PRUEBA DE COMPARACIÓN biopsia vellosidades coriales	I. tricuspídea 91,7 2,7			
PERIODO DE REALIZACIÓN 6/1998 a 12/2003			CRITERIOS análisis cariotipo				

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA: estudio SURUSS	DISEÑO estudio pros- pectivo	FUENTE DE POBLACIÓN centros de maternidad	PRUEBA DIAGNÓSTICA se explica cada prueba ecográfica y serológica	Estrategia			
PRIMER/A AUTOR/A Wald NJ	OBJETIVOS Identificar el método de criba- do prenatal para el Síndrome de Down más efecti- vo, seguro y más coste-efectivo	NÚMERO DE PARTICIPANTES 47.507	PRUEBA DE COMPARACIÓN cariotipo	TD	TFP	Pérdidas fetales	
AÑO DE PUBLICACIÓN 2003		CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES edad media 29. % de > o = 35 años: 16%. Nº síndromes de Down 101	CRITERIOS se establece según la mediana de cada centro	Integrada	85	9	
LUGAR DE PUBLICACIÓN Reino Unido				Integrada sérica	85	2,7	19
PERIODO DE REALIZACIÓN sept 1996- mayo 2001				Combinada	85	6,1	44
LUGAR DE REALIZACIÓN Reino unido y Austria				Cuádruple	85	6,2	45
				Triple	85	9,3	67
				Doble	85	13,1	94
				TN	85	20,0	144

Eusko Jurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISBN 978-84-457-2579-5



P.V.P.: 10 €

ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan

Clinical Standards Committee

The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) is a scientific organization that encourages safe clinical practice and high-quality teaching and research related to diagnostic imaging in women's healthcare. The **ISUOG Clinical Standards Committee (CSC)** has a remit to develop Practice Guidelines and **Consensus Statements** that provide healthcare practitioners with a consensus-based approach for diagnostic imaging. They are intended to reflect what is considered by ISUOG to be the best practice at the time at which they are issued. Although ISUOG has made every effort to ensure that Guidelines are accurate when issued, neither the Society nor any of its employees or members accept any liability for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinions or statements issued by the CSC. The ISUOG CSC documents are not intended to establish a legal standard of care because interpretation of the evidence that underpins the Guidelines may be influenced by individual circumstances, local protocol and available resources. Approved Guidelines can be distributed freely with the permission of ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCTION

Routine ultrasound examination is an established part of antenatal care if resources are available and access possible. It is commonly performed in the second trimester¹, although routine scanning is offered increasingly during the first trimester, particularly in high-resource settings. Ongoing technological advancements, including high-frequency transvaginal scanning, have allowed the resolution of ultrasound imaging in the first trimester to evolve to a level at which early fetal development can be assessed and monitored in detail.

The aim of this document is to provide guidance for healthcare practitioners performing, or planning to perform, routine or indicated first-trimester fetal ultrasound scans. 'First trimester' here refers to a stage of pregnancy starting from the time at which viability can be confirmed (i.e. presence of a gestational sac in the uterine cavity with an embryo demonstrating cardiac activity) up to 13 + 6 weeks of gestation. Ultrasound scans performed after this

gestational age are not considered in these Guidelines. Throughout these Guidelines we use the term 'embryo' for before 10 weeks and 'fetus' thereafter, to reflect the fact that after 10 weeks of gestation organogenesis is essentially complete and further development involves predominantly fetal growth and organ maturation^{2,3}.

GENERAL CONSIDERATIONS

What is the purpose of a first-trimester fetal ultrasound scan?

In general, the main goal of a fetal ultrasound scan is to provide accurate information which will facilitate the delivery of optimized antenatal care with the best possible outcomes for mother and fetus. In early pregnancy, it is important to confirm viability, establish gestational age accurately, determine the number of fetuses and, in the presence of a multiple pregnancy, assess chorionicity and amnionicity. Towards the end of the first trimester, the scan also offers an opportunity to detect gross fetal abnormalities and, in health systems that offer first-trimester aneuploidy screening, measure the nuchal translucency thickness (NT). It is acknowledged, however, that many gross malformations may develop later in pregnancy or may not be detected even with appropriate equipment and in the most experienced of hands.

When should a first-trimester fetal ultrasound scan be performed?

There is no reason to offer routine ultrasound simply to confirm an ongoing early pregnancy in the absence of any clinical concerns, pathological symptoms or specific indications. It is advisable to offer the first ultrasound scan when gestational age is thought to be between 11 and 13 + 6 weeks' gestation, as this provides an opportunity to achieve the aims outlined above, i.e. confirm viability, establish gestational age accurately, determine the number of viable fetuses and, if requested, evaluate fetal gross anatomy and risk of aneuploidy^{4–20}. Before starting the examination, a healthcare provider should counsel the woman/couple regarding the potential benefits and limitations of the first-trimester ultrasound scan. (GOOD PRACTICE POINT)

Who should perform the first-trimester fetal ultrasound scan?

Individuals who perform obstetric scans routinely should have specialized training that is appropriate to the practice of diagnostic ultrasound for pregnant women. (GOOD PRACTICE POINT)

To achieve optimal results from routine ultrasound examinations it is suggested that scans should be performed by individuals who fulfill the following criteria:

1. have completed training in the use of diagnostic ultrasonography and related safety issues;
2. participate in continuing medical education activities;
3. have established appropriate care pathways for suspicious or abnormal findings;
4. participate in established quality assurance programs²¹.

What ultrasonographic equipment should be used?

It is recommended to use equipment with at least the following capabilities:

- real-time, gray-scale, two-dimensional (2D) ultrasound;
- transabdominal and transvaginal ultrasound transducers;
- adjustable acoustic power output controls with output display standards;
- freeze frame and zoom capabilities;
- electronic calipers;
- capacity to print/store images;
- regular maintenance and servicing.

How should the scan be documented?

An examination report should be produced as an electronic and/or paper document (see Appendix for an example). Such a document should be stored locally and, in accordance with local protocol, made available to the woman and referring healthcare provider. (GOOD PRACTICE POINT)

Is prenatal ultrasonography safe during the first trimester?

Fetal exposure times should be minimized, using the shortest scan times and lowest possible power output needed to obtain diagnostic information using the ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle. (GOOD PRACTICE POINT)

Many international professional bodies, including ISUOG, have reached a consensus that the use of B-mode and M-mode prenatal ultrasonography, due to its limited acoustic output, appears to be safe for all stages of pregnancy^{22,23}. Doppler ultrasound is, however, associated with greater energy output and therefore more potential bioeffects, especially when applied to a small region of interest^{24,25}. Doppler examinations should only be used in the first trimester, therefore, if clinically indicated. More details are available in the ISUOG Safety Statement²².

What if the examination cannot be performed in accordance with these Guidelines?

These Guidelines represent an international benchmark for the first-trimester fetal ultrasound scan, but consideration must be given to local circumstances and medical practices. If the examination cannot be completed in accordance with these Guidelines, it is advisable to document the reasons for this. In most circumstances, it will be appropriate to repeat the scan, or to refer to another healthcare practitioner. This should be done as soon as possible, to minimize unnecessary patient anxiety and any associated delay in achieving the desired goals of the initial examination. (GOOD PRACTICE POINT)

What should be done in case of multiple pregnancies?

Determination of chorionicity and amnionicity is important for care, testing and management of multifetal pregnancies. Chorionicity should be determined in early pregnancy, when characterization is most reliable^{26–28}. Once this is accomplished, further antenatal care, including the timing and frequency of ultrasound examinations, should be planned according to the available health resources and local guidelines. (GOOD PRACTICE POINT)

GUIDELINES FOR EXAMINATION

1. Assessment of viability/early pregnancy

In this Guideline, 'age' is expressed as menstrual or gestational age, which is 14 days more than conceptional age. Embryonic development visualized by ultrasound closely agrees with the 'developmental time schedule' of human embryos described in the Carnegie staging system³. The embryo is typically around 1–2 mm long when first detectable by ultrasound and increases in length by approximately 1 mm per day. The cephalic and caudal ends are indistinguishable until 53 days (around 12 mm), when the diamond-shaped rhombencephal cavity (future fourth ventricle) becomes visible¹⁸.

Defining viability

The term 'viability' implies the ability to live independently outside the uterus and, strictly speaking, cannot be applied to embryonic and early fetal life. However, this term has been accepted in ultrasound jargon to mean that the embryonic or fetal heart is seen to be active and this is taken to mean the conceptus is 'alive'. Fetal viability, from an ultrasound perspective, is therefore the term used to confirm the presence of an embryo with cardiac activity at the time of examination. Embryonic cardiac activity has been documented in normal pregnancies at as early as 37 days of gestation²⁹, which is when the embryonic heart tube starts to beat³⁰. Cardiac activity is often evident when the embryo measures 2 mm or more³¹, but is not evident in around 5–10% of viable embryos measuring between 2 and 4 mm^{32,33}.

Defining an intrauterine pregnancy

The presence of an intrauterine gestational sac clearly signifies that the pregnancy is intrauterine, but the criteria for the definition of a gestational sac are unclear. The use of terms such as an 'apparently empty' sac, the 'double-decidual ring' or even 'pseudosac' do not accurately confirm or refute the presence of an intrauterine pregnancy. Ultimately, the decision is a subjective one and is, therefore, influenced by the experience of the person performing the ultrasound examination. In an asymptomatic patient, it is advisable to wait until the embryo becomes visible within the intrauterine sac as this confirms that the 'sac' is indeed a gestational sac. (GOOD PRACTICE POINT)

2. Early pregnancy measurements

The mean gestational sac diameter (MSD) has been described in the first trimester from 35 days from the last menstrual period onwards. The MSD is the average of the three orthogonal measurements of the fluid-filled space within the gestational sac³⁴. Nomograms for both crown-rump length (CRL) and MSD are available, but, in the presence of the embryo, the CRL provides a more accurate estimation of gestational age because MSD values show greater variability of age prediction^{35,36}.

3. First-trimester fetal measurements

Which measurements should be performed in the first trimester?

CRL measurements can be carried out transabdominally or transvaginally. A midline sagittal section of the whole embryo or fetus should be obtained, ideally with the embryo or fetus oriented horizontally on the screen. An image should be magnified sufficiently to fill most of the width of the ultrasound screen, so that the measurement line between crown and rump is at about 90° to the ultrasound beam^{37,38}. Electronic linear calipers should be used to measure the fetus in a neutral position (i.e. neither flexed nor hyperextended). The end points of crown and rump should be defined clearly. Care must be taken to avoid inclusion of structures such as the yolk sac. In order to ensure that the fetus is not flexed, amniotic fluid should be visible between the fetal chin and chest (Figure 1). However, this may be difficult to achieve at earlier gestations (around 6–9 weeks) when the embryo is typically hyperflexed. In this situation, the actual measurement represents the neck-rump length, but it is still termed the CRL. In very early gestations it is not usually possible to distinguish between the cephalic and caudal ends and a greatest length measurement is taken instead.

The biparietal diameter (BPD) and head circumference (HC) are measured on the largest true symmetrical axial view of the fetal head, which should not be distorted by adjacent structures or transducer pressure. At about 10 weeks' gestation, structures such as the midline third ventricle, interhemispheric fissure and choroid



Figure 1 Crown-rump length (CRL) measurement technique in a fetus with CRL 60 mm (12 + 3 weeks). Note neutral position of neck.

plexuses should be visible. Towards 13 weeks, the thalamus and third ventricle provide good landmarks. Correct axial orientation is confirmed by including in the image both anterior horns and low occipital lobes of the cerebral ventricles, whilst keeping the plane above the cerebellum^{1,38–41}.

For BPD measurement, caliper placement should follow the technique used to produce the selected nomogram. Both outer-to-inner (leading edge) and outer-to-outer measurements are in use^{1,39,42,43} (Figure 2).

Other measurements

Nomograms are available for abdominal circumference (AC), femur length and most fetal organs, but there is no reason to measure these structures as part of the routine first-trimester scan.

4. Assessment of gestational age

Pregnant women should be offered an early ultrasound scan between 10 + 0 and 13 + 6 weeks to establish accurate gestational age. (Grade A recommendation)

Ultrasound assessment of embryonic/fetal age (dating) uses the following assumptions:

- gestational (menstrual age) represents post-conception age + 14 days;
- embryonic and fetal size correspond to post-conception (post fertilization) age;
- structures measured are normal;
- measurement technique conforms to the reference nomogram;
- measurements are reliable (both within and between observers);
- the ultrasound equipment is calibrated correctly.

Accurate dating is essential for appropriate follow-up of pregnancies and has been the primary indication for routine ultrasound in the first trimester. It provides valuable information for the optimal assessment of fetal

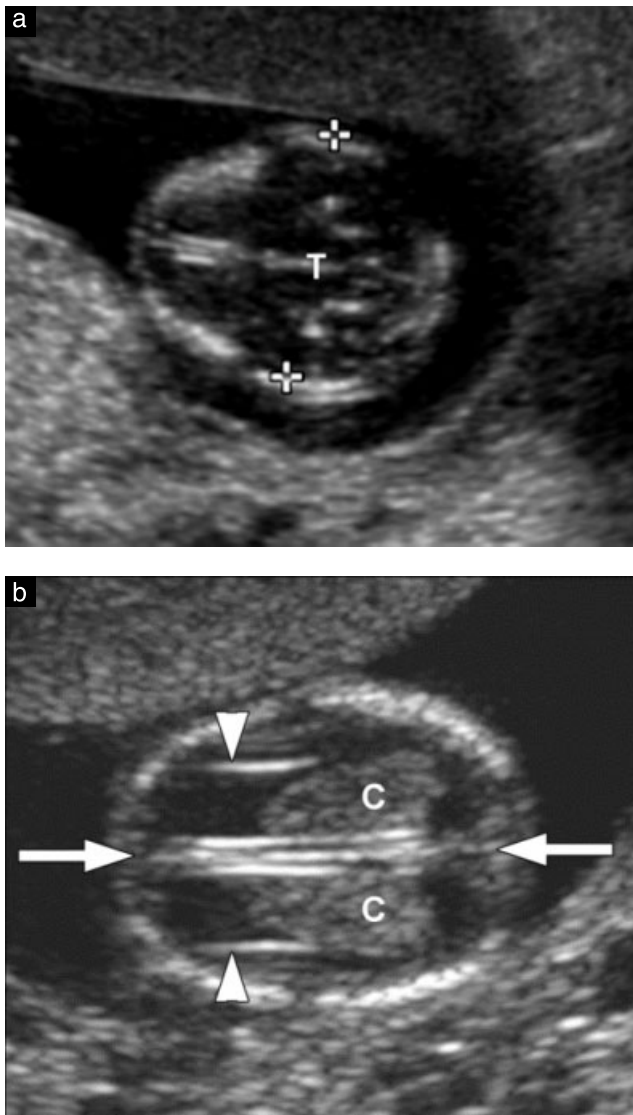


Figure 2 Fetal head. (a) Biparietal diameter (BPD) measurement (calipers). Note true axial view through head and central position of third ventricle and midline structures (T indicates third ventricle and thalamus). Head circumference would also be measured in this plane. (b) Normal choroid plexuses (C) and midline falx and interhemispheric fissure (arrows). Note that choroid plexuses extend from the medial to the lateral border of the posterior horn. Lateral walls of anterior horns are indicated by arrowheads.

growth later in pregnancy, appropriate obstetric care in general and management of preterm or post-term pregnancies in particular^{44,45}. Except in pregnancies arising following assisted reproductive technology, the exact day of conception cannot be determined reliably and, therefore, dating a pregnancy by ultrasound appears to be the most reliable method with which to establish true gestational age^{39,46}. It has been recommended, therefore, that all pregnant women be offered an early ultrasound scan between 10 and 13 completed weeks (10+0 to 13+6 weeks) to determine gestational age and to detect multiple pregnancies⁴⁷. In the first trimester, many parameters are related closely to gestational age, but CRL appears to be the most precise, allowing accurate determination of the

day of conception, to within 5 days either way in 95% of cases^{48–52}.

At very early gestations, when the fetus is relatively small, measurement errors will have a more significant effect on gestational age assessment; the optimal time for assessment appears, therefore, to be somewhere between 8 and 13+6 weeks⁴⁸. (**GOOD PRACTICE POINT**)

At 11 to 13+6 weeks, the CRL and BPD are the two most commonly measured parameters for pregnancy dating. Many authors have published nomograms for these variables. Measurements can be made transabdominally or transvaginally. Singleton nomograms remain valid and can be applied in the case of multiple pregnancy^{27,53}. Details of a few published nomograms are provided in Table 1. It is recommended that CRL measurement should be used to determine gestational age unless it is above 84 mm; after this stage, HC can be used, as it becomes slightly more precise than is BPD⁴¹. (**GOOD PRACTICE POINT**)

5. Assessment of fetal anatomy

The second-trimester '18–22-week' scan remains the standard of care for fetal anatomical evaluation in both low-risk and high-risk pregnancies^{54–57}. First-trimester evaluation of fetal anatomy and detection of anomalies was introduced in the late 1980s and early 1990s with the advent of effective transvaginal probes^{58,59}. The introduction of NT aneuploidy screening in the 11 to 13+6-week window has rekindled an interest in early anatomy scanning (Table 2). Reported advantages include early detection and exclusion of many major anomalies, early reassurance to at-risk mothers, earlier genetic diagnosis and easier pregnancy termination if appropriate. Limitations include need for trained and experienced personnel, uncertain cost/benefit ratio and late development of some anatomical structures and pathologies (e.g. corpus callosum, hypoplastic left heart), which make early detection impossible and can lead to difficulties in counseling due to the uncertain clinical significance of some findings^{54–56,60–62}.

Head

Cranial bone ossification should be visible by 11 completed weeks (Figure 2a). It is helpful to look specifically for bone ossification in the axial and coronal planes. No bony defects (distortion or disruption) of the skull should be present.

The cerebral region at 11 to 13+6 weeks is dominated by lateral ventricles that appear large and are filled with the echogenic choroid plexuses in their posterior two thirds (Figure 2b). The hemispheres should appear symmetrical and separated by a clearly visible interhemispheric fissure and falx. The brain mantle is very thin and best appreciated anteriorly, lining the large fluid-filled ventricles, an appearance which should not be mistaken for hydrocephalus. At this early age, some cerebral structures (e.g. corpus

Table 1 Biometry nomograms for consideration in first trimester to around 13 + 6 weeks

Reference	Structure measured	Age range (weeks)	Notes
Robinson & Fleming ⁵² (1975); quoted by Loughna <i>et al.</i> ⁴¹ (2009)	CRL	9 to 13 + 6	Selected for use by British Medical Ultrasound Society ⁴¹
Hadlock <i>et al.</i> ⁸³ (1992)	CRL	5.0 to 18.0	
Daya ⁸⁴ (1993)	CRL	6.1 to 13.3	
Verburg <i>et al.</i> ⁴³ (2008)	CRL	6 + 2 to 15 + 0	Includes BPD, HC, AC, femur, cerebellum
McLennan & Schluter ⁸⁵ (2008)	CRL	5 to 14	Includes BPD to 14 weeks
Hadlock <i>et al.</i> ⁸⁶ (1982)	BPD	12 to 40	In early pregnancy 1982 chart more accurate than 1984 chart
Altman & Chitty ³⁹ (1997); quoted by Loughna <i>et al.</i> ⁴¹ (2009)	BPD	12 + 6 to 35 + 4	Selected for use by British Medical Ultrasound Society ⁴¹
Verburg <i>et al.</i> ⁴³ (2008)	BPD	10 to 43	Includes CRL, HC, AC, femur, cerebellum

Measurements should be performed according to techniques described in these articles and tested on the local population before being adopted into practice. BPD, biparietal diameter; CRL, crown–rump length.

Table 2 Suggested anatomical assessment at time of 11 to 13 + 6-week scan

Organ/anatomical area	Present and/or normal?
Head	Present Cranial bones Midline falx Choroid-plexus-filled ventricles
Neck	Normal appearance Nuchal translucency thickness (if accepted after informed consent and trained/certified operator available)*
Face	Eyes with lens* Nasal bone* Normal profile/mandible* Intact lips*
Spine	Vertebrae (longitudinal and axial)* Intact overlying skin*
Chest	Symmetrical lung fields No effusions or masses
Heart	Cardiac regular activity Four symmetrical chambers*
Abdomen	Stomach present in left upper quadrant Bladder* Kidneys*
Abdominal wall	Normal cord insertion No umbilical defects
Extremities	Four limbs each with three segments Hands and feet with normal orientation*
Placenta	Size and texture
Cord	Three-vessel cord*

*Optional structures. Modified from Fong *et al.*²⁸, McAuliffe *et al.*⁸⁷, Taipale *et al.*⁶⁰ and von Kaisenberg *et al.*⁸⁸.

callosum, cerebellum) are not sufficiently developed to allow accurate assessment. It has been proposed that the posterior fossa intracranial translucency can be evaluated between 11 and 13 + 6 weeks as a screening test for open neural tube defect, but this is not a standard⁶³. At 11 to 13 + 6 weeks, an attempt can be made to visualize the eyes with their lenses, interorbital distances, the profile including the nose, the nasal bone and mandible as well as the integrity of the mouth and lips^{28,64,65} (Figure 3).

However, in absence of obvious anomaly, failure to examine the fetal face at this time should not prompt further examination earlier than the mid-trimester scan.

Neck

Sonographic assessment of NT is part of the screening for chromosomal anomalies and is discussed below. Attention should be paid to proper alignment of the neck with the trunk and identification of other fluid collections such as hygromas and jugular lymph sacs^{28,65}.

Spine

Longitudinal and axial views should be obtained to show normal vertebral alignment and integrity, and an attempt should be made to show intact overlying skin (Figure 4). However, in the absence of obvious anomaly, failure to examine the spine at this time should not prompt further examination earlier than the mid-trimester scan. Particular attention should be paid to the normal appearance of the spine when BPD < 5th centile⁶⁶.

Thorax

The chest normally contains lungs of homogeneous echogenicity on ultrasound, without evidence of pleural effusions or cystic or solid masses. Diaphragmatic continuity should be evaluated, noting normal intra-abdominal position of stomach and liver.

Heart

The normal position of the heart on the left side of the chest (levocardia) should be documented (Figure 5). More detailed sonographic assessment of cardiac anatomy has been demonstrated to be feasible at 11 to 13 + 6 weeks^{67,68}, but this is not part of routine assessment. For safety reasons, use of Doppler is not indicated during routine scanning.

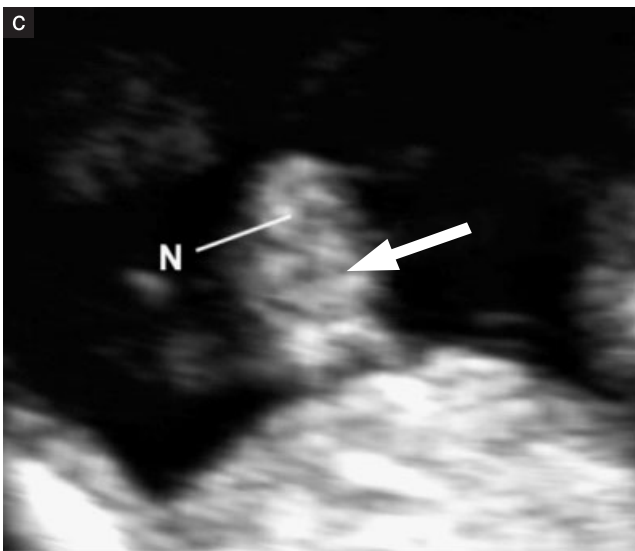
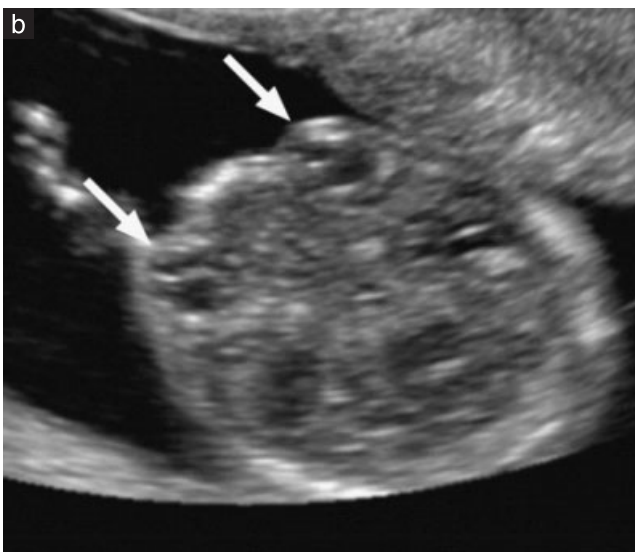
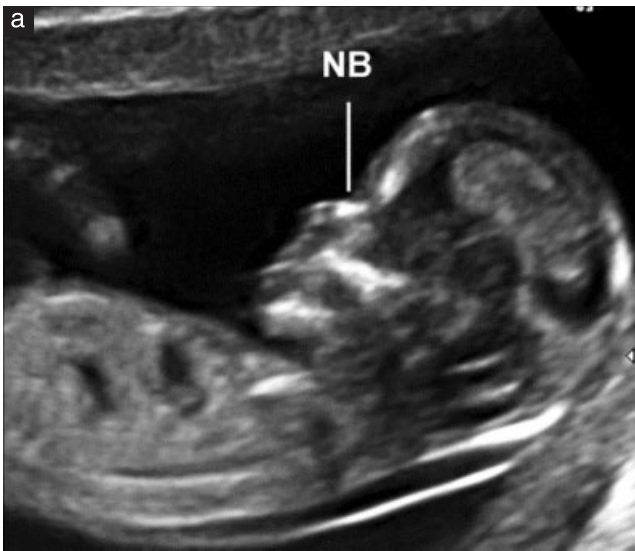


Figure 3 Fetal face. (a) Normal profile showing nasal bones (NB). Note normal length of maxilla and mandible. (b) Normal eyes with globes and lenses (arrows) visible. (c) Fetal lips at 13 weeks. Note intact upper lip and line between the lips (arrow). Nasal detail (N) is limited.



Figure 4 Fetal spine. Intact skin (short thick arrow) is visible posterior to the vertebrae from neck to sacrum in a true median view. Note vertebral bodies show ossification, but neural arches, which are still cartilaginous, are isoechoic or hypoechoic. In cervical region (long arrow) the vertebral bodies have not yet ossified and the cartilaginous anlage is hypoechoic; this is normal.

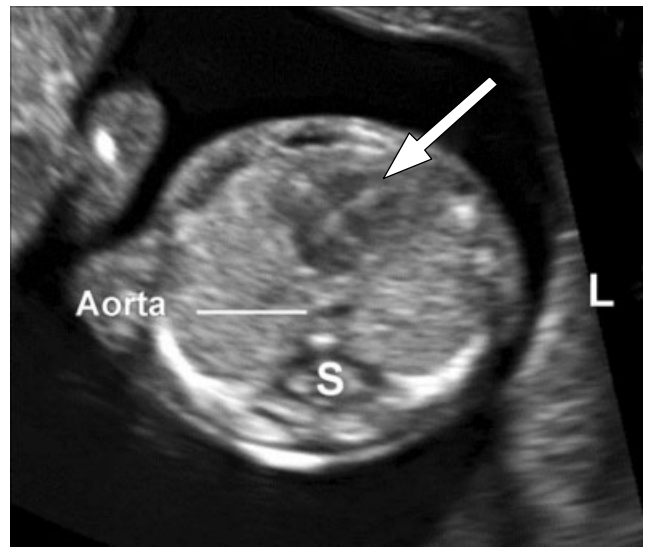


Figure 5 Axial section of the fetal thorax at the level of the four-chamber view of the heart, with the cardiac apex pointing to the left (L). Note atria and ventricles are symmetrical on either side of the septum (arrow). Lung fields are of homogeneous echogenicity and symmetrical. Aorta is just to left side of spine (S).

Abdominal content

At 11 to 13 + 6 weeks, the stomach and bladder are the only hypoechoic fluid structures in the abdomen (Figure 6a and 6b). The position of the stomach on the left side of the abdomen together with levocardia helps confirm normal situs visceralis. The fetal kidneys should be noted in their expected paraspinous location as bean-shaped slightly echogenic structures with typical hypoechoic central renal pelvis (Figure 6b). By 12 weeks of gestation, the fetal bladder should be visible as a median hypoechoic round structure in the lower abdomen.

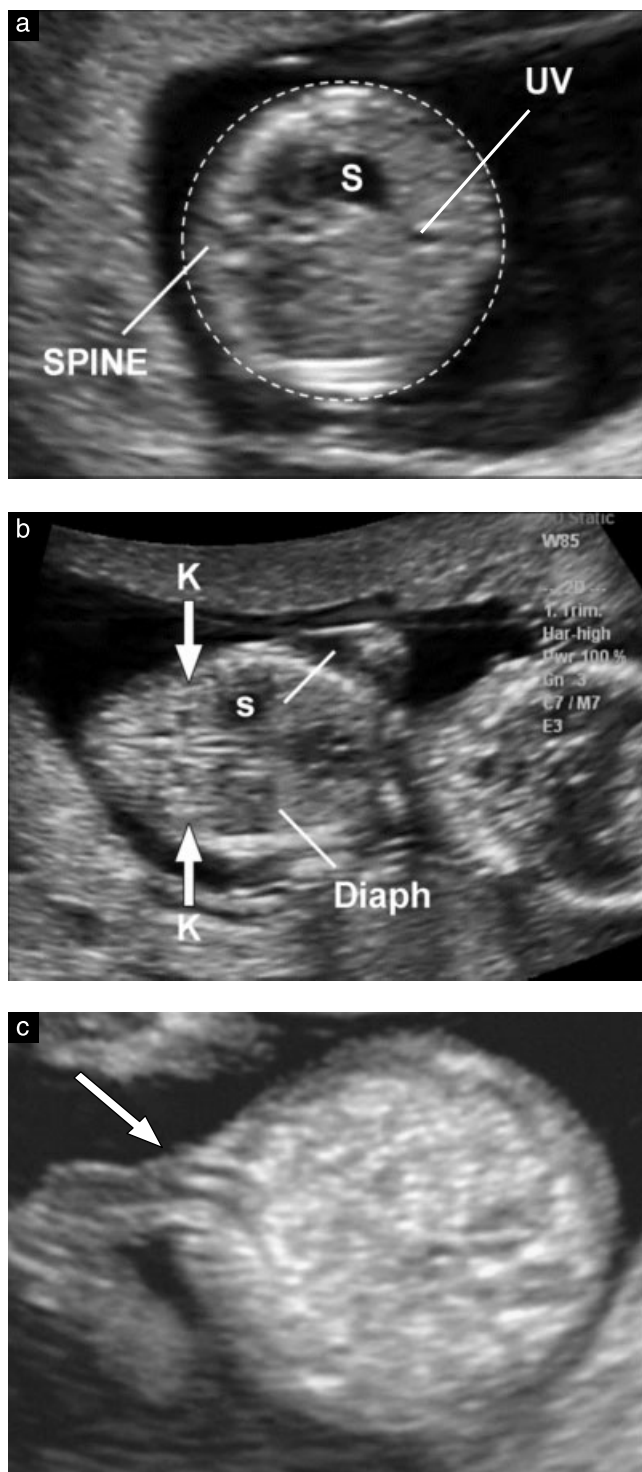


Figure 6 Fetal abdomen. (a) Axial view of abdomen at level at which abdominal circumference is measured (dashed line), showing stomach (S) and umbilical vein (UV). (b) Coronal view of abdomen showing kidneys with central hypoechoic renal pelvis (K, arrows), stomach (S) and diaphragm (Diaph, lines). (c) Umbilical cord insertion (arrow). Note that the two umbilical arteries are visible.

Abdominal wall

The normal insertion of the umbilical cord should be documented after 12 weeks (Figure 6c). The physiological umbilical hernia is present up to 11 weeks

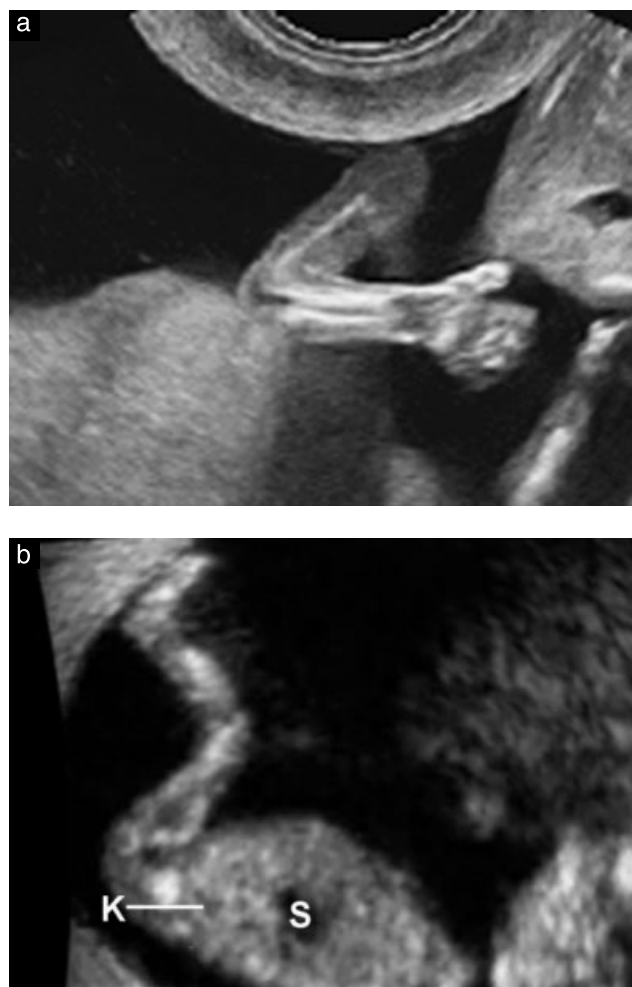


Figure 7 Fetal limbs. (a) Normal arm showing normal alignment of hand and wrist. (b) Normal leg showing normal orientation of foot with respect to lower leg. Also visible are kidney (K) and stomach (S).

and should be differentiated from omphalocele and gastroschisis^{28,65,69}.

Limbs

The presence of each bony segment of the upper and lower limbs and presence and normal orientation of the two hands and feet should be noted at the 11 to 13 + 6-week ultrasound scan. The terminal phalanges of the hands may be visible at 11 weeks, especially with transvaginal scanning (Figure 7a).

Genitalia

The evaluation of genitalia and gender is based upon the orientation of the genital tubercle in the mid-sagittal plane, but is not sufficiently accurate to be used for clinical purposes.

Umbilical cord

The number of cord vessels, cord insertion at the umbilicus and presence of cord cysts should be noted. Brief evaluation of the paravesical region with color or

power Doppler can be helpful in confirming the presence of two umbilical arteries, but this is not part of the routine assessment.

Role of three-dimensional (3D) and 4D ultrasound

Three-dimensional (3D) and 4D ultrasound are not currently used for routine first-trimester fetal anatomical evaluation, as their resolution is not yet as good as that of 2D ultrasound. In expert hands, these methods may be helpful in evaluation of abnormalities, especially those of surface anatomy⁷⁰.

6. Chromosomal anomaly assessment

Ultrasound-based screening for chromosomal anomalies in the first trimester may be offered, depending on public health policies, trained personnel and availability of healthcare resources. The first-trimester screening should include NT measurement^{71,72}. Screening performance is further improved by the addition of other markers, including biochemical measurement of free beta or total human chorionic gonadotropin (hCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)⁷³. In appropriate circumstances, additional aneuploidy markers, including nasal bone, tricuspid regurgitation, ductal regurgitation and others, may be sought by personnel with appropriate training and certification^{74–76}. Most experts recommend that NT should be measured between 11 and 13 + 6 weeks, corresponding to a CRL measurement of between 45 and 84 mm. This gestational age window is chosen because NT as a screening test performs optimally and fetal size allows diagnosis of major fetal abnormalities, thus providing women who are carrying an affected fetus with the option of an early termination of pregnancy⁷⁷. NT implementation requires several elements to be in place, including suitable equipment, counseling and management as well as operators with specialized training and continuing certification. Further details can be obtained from relevant national bodies and charities such as The Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com). However, even in the absence of NT-based screening programs, qualitative evaluation of the nuchal region of any fetus is recommended and, if it appears thickened, expert referral should be considered.

How to measure NT

NT measurements used for screening should only be done by trained and certified operators. NT can be measured by a transabdominal or transvaginal route. The fetus should be in a neutral position, a sagittal section should be obtained and the image should be magnified in order to include only the fetal head and upper thorax. Furthermore, the amniotic membrane should be identified separately from the fetus. The median view of the fetal face is defined by the presence of the echogenic tip of



Figure 8 Sonographic measurement of nuchal translucency thickness.

the nose and rectangular shape of the palate anteriorly, the translucent diencephalon in the center and the nuchal membrane posteriorly. If the section is not exactly median, the tip of the nose will not be visualized and the orthogonal osseous extension at the frontal end of the maxilla will appear. The ultrasound machine should allow measurement precision of 0.1 mm. Calipers should be placed correctly (on-on) to measure NT as the maximum distance between the nuchal membrane and the edge of the soft tissue overlying the cervical spine (Figure 8). If more than one measurement meeting all the criteria is obtained, the maximum one should be recorded and used for risk assessment. Multiple pregnancy requires special considerations, taking into account chorionicity.

How to train and control for the quality of NT measurement

A reliable and reproducible measurement of NT requires appropriate training. A rigorous audit of operator performance and constructive feedback from assessors has been established in many countries and should be considered essential for all practitioners who participate in NT-based screening programs. **(GOOD PRACTICE POINT)**

7. Other intra- and extrauterine structures

The echostructure of the placenta should be evaluated. Clearly abnormal findings, such as masses, single or multiple cystic spaces or large subchorionic fluid collection (> 5 cm), should be noted and followed up. Position of the placenta in relation to the cervix is of less importance at this stage of pregnancy since most 'migrate' away from the internal cervical os⁷⁸. Placenta previa should not be reported at this stage.

Special attention should be given to patients with a prior Cesarean section, who may be predisposed to scar pregnancy or placenta accreta, with significant complications. In these patients, the area between the bladder and

the uterine isthmus at the site of the Cesarean section scar should be scrutinized. In suspected cases, consideration should be given to prompt specialist referral for further evaluation and management^{79,80}. Although the issue of routine scans in women with a history of Cesarean section may be raised in the future^{81,82}, there is currently insufficient evidence to support inclusion of such a policy in routine practice.

Gynecological pathology, both benign and malignant, may be detected during any first-trimester scan. Abnormalities of uterine shape, such as uterine septa and bicornuate uteri, should be described. The adnexa should be surveyed for abnormalities and masses. The relevance and management of such findings are beyond the scope of these Guidelines.

GUIDELINE AUTHORS

L. J. Salomon*, Department of Obstetrics and Fetal Medicine and SFAPE (Société Française d'Amélioration des Pratiques Echographique), Paris Descartes University, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Necker Enfants, Paris, France

Z. Alfirevic*, Department for Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

C. M. Bilardo, Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

G. E. Chalouhi, Department of Obstetrics and Fetal Medicine and SFAPE (Société Française d'Amélioration des Pratiques Echographique), Paris Descartes University, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Necker Enfants, Paris, France

T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynaecology, Policlinico S.Orsola-Malpighi, University of Bologna, Bologna, Italy

K. O. Kagan, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

T. K. Lau, Fetal Medicine Centre, Paramount Clinic, Central, Hong Kong

A. T. Papageorghiou, Fetal Medicine Unit, St George's, University of London, London, UK

N. J. Raine-Fenning, Division of Obstetrics & Gynaecology, School of Clinical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

J. Stirnemann, Obstetrics and Fetal Medicine, GHU Necker-Enfants Malades, University Paris Descartes, Paris, France

S. Suresh, Mediscan Systems & Fetal Care Research Foundation, Mylapore, Chennai, India

A. Tabor, Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

I. E. Timor-Tritsch, Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

A. Toi, Medical Imaging and Obstetrics and Gynaecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

G. Yeo, Department of Maternal Fetal Medicine, Obstetric Ultrasound and Prenatal Diagnostic Unit, KK Women's and Children's Hospital, Singapore

*L. J. S. and Z. A. contributed equally to this article.

CITATION

These Guidelines should be cited as: 'Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102–113.'

REFERENCES

- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinge G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116–126.
- Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson SA. Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**: 90–98.
- Blaas HG. The examination of the embryo and early fetus: how and by whom? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 153–158.
- Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **4**: CD007058.
- Bennett KA, Crane JMG, O'Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 1077–1081.
- Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; **22**: 587–596.
- Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 189–194.
- Skalkidou A, Kieler H, Stephansson O, Roos N, Cnattingius S, Haglund B. Ultrasound pregnancy dating leads to biased perinatal morbidity and neonatal mortality among post-term-born girls. *Epidemiology* 2010; **21**: 791–796.
- Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG* 2006; **113**: 171–176.
- Ott WJ. Accurate gestational dating: revisited. *Am J Perinatol* 1994; **11**: 404–408.
- Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; **4**: 457–462.
- Tunón K, Eik-Nes SH, Grøttum P, Von Düring V, Kahn JA. Gestational age in pregnancies conceived after *in vitro* fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 41–46.
- Grange G, Pannier E, Goffinet F, Cabrol D, Zorn JR. Dating biometry during the first trimester: accuracy of an every-day practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; **88**: 61–64.


14. Chalouhi GE, Bernard JP, Benoist G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24**: 51–57.
15. Salomon LJ, Pizzi C, Gasparrini A, Bernard J-P, Ville Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 1–9.
16. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 703.e1–6.
17. Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Expected day of delivery from ultrasound dating versus last menstrual period-obstetric outcome when dates mismatch. *BJOG* 2008; **115**: 585–589.
18. Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; **4**: 439–452.
19. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; **145**: 45–61.
20. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**: 216–226.
21. Ville Y. ‘Ceci n’est pas une échographie’: a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 1–5.
22. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 100.
23. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betrán AP, Allen T, González R, Platt LD; ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 599–608.
24. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **101**: 15–18.
25. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Maršál K. ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13 + 6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 628.
26. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of mono chorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 493.e1–7.
27. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 530–532.
28. Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson JA. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics* 2004; **24**: 157–174.
29. Jurkovic D, Gruboeck K, Campbell S. Ultrasound features of normal early pregnancy development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; **7**: 493–504.
30. Tezuka N, Sato S, Kanasugi H, Hiroi M. Embryonic heart rates: development in early first trimester and clinical evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1991; **32**: 210–212.
31. Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 1990; **176**: 71–74.
32. Goldstein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; **80**: 670–672.
33. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1990; **9**: 631–636.
34. Oh JS, Wright G, Coulam CB. Gestational sac diameter in very early pregnancy as a predictor of fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 267–269.
35. Robinson HP, Sweet EM, Adam AH. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; **86**: 525–528.
36. Robinson HP. “Gestation sac” volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82**: 100–107.
37. Salomon LJ, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 506–511.
38. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in *in-vitro* fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 504–511.
39. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 174–191.
40. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Dorion A, Ville Y. Revisiting first-trimester fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 63–66.
41. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 2009; **17**: 161–167.
42. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. *AJR Am J Roentgenol* 1981; **137**: 83–85.
43. Verburg BO, Steegers EAP, De Ridder M, Snijders RJM, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VW, Witteman JC. 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**: 388–396.
44. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000170.
45. Mongelli M, Wong YC, Venkat A, Chua TM. Induction policy and missed post-term pregnancies: a mathematical model. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; **41**: 38–40.
46. Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; **22**: 587–596.
47. NICE. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence: London, 2010.
48. Savitz DA, Terry JW, Dole N, Thorp 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**: 1660–1666.
49. Bagratee JS, Regan L, Khullar V, Connolly C, Moodley J. Reference intervals of gestational sac, yolk sac and embryo volumes using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 503–509.
50. Grisolia G, Milano K, Pilu G, Banzi C, David C, Gabrielli S, Rizzo N, Morandi R, Bovicelli L. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; **3**: 403–411.
51. Robinson HP. Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1973; **4**: 28–31.
52. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82**: 702–710.
53. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; **117**: 979–984.
54. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses

- by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006; **113**: 664–674.
55. Chen M, Lee CP, Lam YH, Tang RYK, Chan BCP, Wong SF, Tse LH, Tang MH. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 136–146; discussion 146.
 56. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'Alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 402–407.
 57. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med* 2010; **29**: 1445–1452.
 58. Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan AA. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1247–1252.
 59. Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound diagnosis of fetal clubfeet at 13 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound*. 1989; **17**: 518–520.
 60. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 273–278.
 61. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11–14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85**: 912–915.
 62. Fisher J. First-trimester screening: dealing with the fall-out. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 46–49.
 63. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 133–138.
 64. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 7–13.
 65. 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; **31**: 90–102.
 66. Bernard J-P, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 306.e1–5.
 67. DeVore GR. First-trimester fetal echocardiography: is the future now? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 6–8.
 68. Yagel S, Cohen SM, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; **19**: 183–190.
 69. van Zalen-Sprock RM, Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; **17**: 511–518.
 70. Bhaduri M, Fong K, Toi A, Tomlinson G, Okun N. Fetal anatomic survey using three-dimensional ultrasound in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 267–273.
 71. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*; 1992; **304**: 867–869.
 72. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; **340**: 704–707.
 73. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 618–624.
 74. 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; **33**: 259–264.
 75. 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; **33**: 18–22.
 76. 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; **33**: 512–517.
 77. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 7–15.
 78. Mustafá SA, Brizot ML, Carvalho MHB, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 356–359.
 79. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 44.e1–13.
 80. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 14–29.
 81. Stirnemann JJ, Chalouhi GE, Forner S, Saidji Y, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. First-trimester uterine scar assessment by transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 551.e1–6.
 82. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11–14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 547.e1–6.
 83. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5–18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; **182**: 501–505.
 84. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 903–908.
 85. McLennan AC, Schluter PJ. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; **52**: 471–479.
 86. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1982; **1**: 97–104.
 87. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson J-A. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 1260–1265.
 88. von Kaisenberg CS, Kuhling-von Kaisenberg H, Fritzer E, Schemm S, Meinhold-Heerlein I, Jonat W. Fetal transabdominal anatomy scanning using standard views at 11 to 14 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 535–542.

(Guideline review date: June 2015)

The authorship of this article was incomplete as initially published. This version of the article correctly acknowledges all authors who contributed to the development of the Guidelines.

APPENDIX: ROUTINE ULTRASOUND WORKSHEET (EXAMPLE)



Patient: _____ **ID number:** _____

Date of birth (DD/MM/YYYY): _____
Referring physician: _____

Date of exam (DD/MM/YYYY): _____
Sonographer / Supervisor: _____

Indication for scan and relevant clinical information:

LMP

Technical conditions: *Good / Limited by:*
Singleton / Multiple (use 1 sheet/fetus)
=> Chorionicity:

ADNEXA:
Appearance Normal Abnormal*
Anomaly:

MEASUREMENTS	mm	Centile (Reference range)
Crown-rump length		
Nuchal translucency (optional)		
Biparietal diameter		
Head circumference		
Abdominal circumference		
Femoral diaphysis length		

***Abnormal findings (please detail):**

Ultrasound-based estimate of GA:

.....weeks +days

CONCLUSION:

Normal and complete examination.
 Normal but incomplete examination.
 Abnormal examination*
 Plans: No further ultrasound scans required
 Follow up planned in weeks.
 Referred to
 Other:

SONOGRAPHIC APPEARANCE OF FETAL ANATOMY: (N = Normal; Ab = Abnormal*; NV = Not visualized) Gray = optional	N	Ab*	NV
Head			
Shape			
Cranial ossification			
Midline falx			
Choroid plexus			
Face			
Orbits			
Profile			
Neck			
Thorax			
Pulm. area			
Diaphragm			
Heart			
Heart activity			
Size			
Cardiac axis			
Four-chamber view			
Abdomen			
Stomach			
Bowel			
Kidneys			
Urinary bladder			
Cord insertion / abdominal wall			
Cord vessels			
Spine			
Limbs			
Right arm (incl. hand)			
Right leg (incl. foot)			
Left arm (incl. hand)			
Left leg (incl. foot)			
Gender (optional): <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			
Other:			

	Produced	Printed	Stored
No. of images			

Translation by Prof. Constantin von Kaisenberg (Germany)

Reviewed by Prof. Philipp Klaritsch (Austria)

ISUOG Practice Guideline: Durchführung des fetalen Ersttrimester Ultraschalls

Komitee für klinische Standards

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) ist eine wissenschaftliche Organisation, die sowohl die sichere klinische Praxis als auch eine qualitative hochwertige Lehre und Forschung in Zusammenhang mit diagnostischer Bildgebung der Krankenversorgung der Frau unterstützt. Das ISUOG Komitee für klinische Standards (CSC) hat es sich zur Aufgabe gemacht, Praxis-Leitlinien und Consensus-Statements zu entwickeln, die Mitarbeitern des Gesundheitssystems einen konsensusbasierten Ansatz für diagnostische Bildgebung liefern. Sie sind gedacht, wiederzugeben, was von der ISUOG zum Zeitpunkt der Erstellung als beste Praxis angesehen wird. Obgleich ISUOG jede denkbare Anstrengung unternommen hat, dass Leitlinien zum Zeitpunkt des Erscheinens richtig sind, können weder die Gesellschaft noch ihre Angestellten oder Mitglieder eine Haftung für die Folgen von ungenauen oder irreführenden Daten, Meinungen oder Äußerungen übernehmen, die durch das CSC abgegeben werden. Die Dokumente des ISUOG CSC sind nicht als legaler Behandlungs-Standard gedacht, da die Interpretation der Evidenz, die die Begründung für die Leitlinien bildet, durch individuelle Umstände, lokale Protokolle und verfügbare Ressourcen beeinflusst werden kann. Verabschiedete Leitlinien können mit der Erlaubnis von ISUOG frei verfügbar gemacht werden (info@isuog.org).

Einführung

Wenn Ressourcen verfügbar sind und der Zugang dazu möglich ist, stellen routinemäßige Ultraschalluntersuchungen einen etablierten Bestandteil der Schwangerenvorsorge dar. Sie werden meist im zweiten Trimenon durchgeführt¹, obgleich zunehmend routinemäßige Ultraschalluntersuchungen im ersten Trimenon angeboten werden, insbesondere wenn die Ressourcen gut sind. Der anhaltende technische Fortschritt, einschließlich hochfrequenter vaginaler Ultraschalluntersuchungen, haben eine Entwicklung der Auflösung im ersten Trimenon hin zu einem Niveau ermöglicht, auf dem die frühe fetale Entwicklung untersuchbar geworden ist und im Detail gemonitort werden kann.

Ziel dieses Dokumentes ist es, Mitarbeitern des Gesundheitssystems eine Leitlinie an die Hand zu geben, die indizierte oder Routine-Ersttrimester Ultraschalluntersuchungen durchführen oder planen. Mit 'Ersttrimester' ist hier die Zeitspanne ab Beginn der Viabilität (intrauteriner Gestationsack und Embryo mit Herzaktionen) bis 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen gemeint. Ultraschalluntersuchungen nach diesem Zeitpunkt werden

in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt. Vor 10 Schwangerschaftswochen wird der Begriff 'Embryo' verwendet, danach der Begriff 'Fetus', um der Tatsache gerecht zu werden, dass zum Zeitpunkt 10 Wochen die Organogenese im Wesentlichen abgeschlossen ist und die weitere Entwicklung überwiegend das fetale Wachstum und die Reifung der Organe betrifft^{2,3}.

Allgemeine Überlegungen

Was ist das Ziel einer fetalen Ersttrimester Ultraschalluntersuchung?

Im Allgemeinen ist das wesentliche Ziel einer fetalen Ultraschalluntersuchung, genaue Informationen zu gewinnen, die es ermöglichen, eine optimale Schwangerenvorsorge mit den bestmöglichen Outcomes für Mutter und Fetus anzubieten. In der Frühschwangerschaft ist es wichtig, positive Herzaktionen zu bestätigen, das Schwangerschaftsalter genau festzulegen, die Zahl der Feten zu etablieren und für Mehrlingsschwangerschaften die Chorionizität und Amnionizität festzulegen. Gegen Ende des ersten Trimenons können auch schwere fetale Fehlbildungen erkannt werden und in Gesundheitssystemen, die ein Ersttrimester Screening für Chromosomenstörungen anbieten, die Nackentransparenz (NT) gemessen werden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich viele schwere Fehlbildungen später in der Schwangerschaft entwickeln können oder selbst in der Hand der erfahrensten Untersucher mit den besten Ultraschallgeräten unerkannt bleiben können.

Wann sollte ein fetaler Ersttrimesterultraschall durchgeführt werden?

Es besteht kein Grund dafür, nur deshalb einen Routineultraschall anzubieten, um eine Frühschwangerschaft ohne klinische Begründung, pathologische Symptome oder eine spezifische Indikation zu untersuchen. Es wird angeraten, die erste Ultraschalluntersuchung zwischen 11 und 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen anzubieten, da dies die Gelegenheit dazu bietet, die oben genannten Ziele zu erreichen, z.B. positive Herzaktionen zu bestätigen, genau das Schwangerschaftsalter zu etablieren, die Zahl der lebenden Feten zu bestimmen und, wenn gewünscht, nach schweren Fehlbildungen zu suchen und das Risiko für eine Chromosomenstörung zu bestimmen⁴⁻²⁰. Vor Beginn der Untersuchung sollte die Frau / das Paar bezüglich des möglichen Nutzens und der Grenzen des Ersttrimester Ultraschalls beraten werden.

(GOOD PRACTICE POINT)

Wer sollte eine Ersttrimester Ultraschalluntersuchung durchführen?

Individuen, die routinemäßig Ultraschalluntersuchungen durchführen, sollten ein spezielles Training zur Durchführung von diagnostischem Ultraschall bei Schwangeren erhalten. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Um durch die routinemäßige Ultraschalluntersuchung optimale Ergebnisse zu erzielen wird empfohlen, dass die Untersuchung durch Personen durchgeführt wird, die die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Abgeschlossene Ausbildung in diagnostischem Ultraschall und den damit verbundenen Sicherheitsfragen;
2. Teilnahme an regelmäßiger medizinischer Weiterbildung;
3. Etablierung von Behandlungspfaden für verdächtige oder abnormale Befunde;
4. Teilnahme an etablierten Qualitätssicherungsprogrammen²¹.

Welche Anforderungen für Ultraschallgeräte sollten berücksichtigt werden?

Es wird empfohlen, Geräte mit mindestens der folgenden Ausstattung zu verwenden:

- real-time, gray-scale, zweidimensionaler (2D) Ultraschall;
- transabdominale und transvaginale Ultraschallköpfe;
- adjustierbare akustische “Power-Output” Kontrollen mit Standards für die Output Anzeige;
- “freeze”- und “zoom”-Möglichkeiten;
- elektronische Kaliper;
- Bild Speicherung, Bilddrucker;
- regelmäßige Wartung & Reparatur.

Wie sollte ein Ultraschall dokumentiert werden?

Es sollte ein elektronischer Untersuchungsbericht und/oder Papierausdruck erstellt werden (s.a. Appendix für ein Beispiel). Er sollte lokal gespeichert und entsprechend der lokalen Protokolle der Frau und dem Überweiser verfügbar gemacht werden. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Ist pränataler Ultraschall im ersten Trimenon sicher?

Die fetale Expositionszeit sollte minimiert werden, eine möglichst kurze Schall-Zeit und die niedrigste mögliche Energie unter Beachtung des ALARA Prinzips (“As Low As Reasonably Achievable”) sollten verwendet werden, um diagnostische Informationen zu gewinnen. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Viele internationale Fachgesellschaften, einschließlich ISUOG, haben einen Konsens darüber erzielt, dass die Verwendung des B-mode und M-mode in der pränatalen Ultraschalldiagnostik wegen ihres limitierten akustischen Outputs für alle Stadien der Schwangerschaft als sicher gilt^{22,23}. Der Dopplerultraschall ist jedoch mit einem höheren Energie-Output und mehr potentiellen Bioeffekten assoziiert, insbesondere wenn auf eine kleine ‘region of interest’ angewandt^{24,25}. Dopplerultraschall sollte daher im ersten Trimenon nur wenn klinisch indiziert angewendet werden. Weitere Details sind im ISUOG Safety Statement verfügbar²².

Was sollte passieren, wenn die Untersuchung nicht entsprechend dieser LL durchgeführt werden kann?

Diese Leitlinie stellt eine internationale Mindestanforderung für den Ersttrimesterultraschall dar, es

sollten jedoch lokale Gegebenheiten und die medizinische Praxis beachtet werden. Wenn die Untersuchung nicht entsprechend dieser LL durchgeführt werden kann, sollten die Gründe hierfür dokumentiert werden. In den meisten Fällen wird es ausreichend sein, die Untersuchung zu wiederholen, oder an einen anderen Ultraschalldiagnostiker zu überweisen. Dies sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, um unnötige Ängste der Patientin sowie Verzögerungen im Erreichen der angestrebten Ziele der initialen Untersuchung zu minimieren. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Wie sollte eine Mehrlingsschwangerschaft behandelt werden?

Die Bestimmung der Chorionizität und Amnionizität ist für Vorsorge, Untersuchungen und das Management von multifetalen Schwangerschaften wichtig. Die Chorionizität sollte in der Frühschwangerschaft bestimmt werden, wenn sie am Verlässlichsten durchgeführt werden kann²⁶⁻²⁸. Nach dem dies erfolgt ist, sollte die weitere Schwangerenvorsorge einschließlich der Zeitpunkte und Häufigkeiten der Ultraschalluntersuchungen unter Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen des Gesundheitssystems und lokaler Leitlinien festgelegt werden. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Leitlinien zur Untersuchung

1. Beurteilung positiver Herzaktionen / der Frühschwangerschaft

In dieser Leitlinie ist mit ‘Alter’ das menstruelle oder Schwangerschaftsalter ab dem ersten Tag der letzten Regel gemeint, das 14 länger ist als ab der Konzeption. Die durch Ultraschall visualisierbare Embryonalentwicklung spiegelt eng die ‘zeitlichen Entwicklungsstadien’ humaner Embryonen des Carnegie Staging Systems wieder³. Der Embryo ist typischerweise 1-2 mm lang, wenn er erstmalig im Ultraschall erkennbar wird und nimmt pro Tag etwa 1 mm an Länge zu. Die kephalischen und kaudalen Enden können erst ab 53 Tagen (etwa 12 mm) unterschieden werden, wenn die diamantenförmige Höhle des Rhombenzephalons (der zukünftige vierte Ventrikel) sichtbar wird¹⁸.

Definition der Viabilität

Der Begriff ‘Viabilität’ meint die Fähigkeit, außerhalb des Uterus unabhängig zu leben und kann daher, strenggenommen, nicht auf des embryonale und frühe Fetalleben angewendet werden. Der Begriff wurde jedoch in den Ultraschalljargon aufgenommen und bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die fetalen Herzaktionen positiv sind, was gleichbedeutet damit ist, dass das Schwangerschaftsprodukt ‘am Leben’ ist. Die fetale Viabilität, aus der Perspektive des Ultraschalls, ist daher derjenige Begriff, der verwendet wird, um das Vorhandensein eines Embryos mit zum Zeitpunkt der Untersuchung positiven Herzaktionen zu beschreiben. Embryonale Herzaktionen können bei einer normalen Schwangerschaft bereits ab 37 Tagen Gestationsalter beobachtet werden²⁹, dies ist der Zeitpunkt, wenn das embryonale Herzrohr beginnt zu schlagen³⁰. Herzaktionen können häufig dargestellt werden, wenn der Embryo 2 mm oder größer ist³¹, lassen sich jedoch bei 5-10% der viablen Embryos zwischen 2 bis 4 mm noch nicht nachweisen^{31,33}.

Definition einer intrauterinen Schwangerschaft

Das Vorhandensein eines intrauterinen Gestationssackes bedeutet klar, dass die Schwangerschaft intrauterin sitzt, die Kriterien der Definition eines Gestationssackes jedoch sind unklar. Die Verwendung der Begriffe ‘offensichtlich leerer Sack’, ‘doppelter-Dezidua Ring’ oder sogar ‘Pseudogestationssack’ sind keine sichere Bestätigung oder Widerlegung einer intrauterinen Schwangerschaft. Letztlich ist die Entscheidung subjektiv und wird daher durch die Erfahrungen des Ultraschalldiagnostikers beeinflusst. Bei einer asymptomatischen Patientin ist es ratsam, abzuwarten, bis der Embryo innerhalb des intrauterinen Sackes sichtbar wird, da dies bestätigt, dass der Sack tatsächlich ein Gestationssack ist. **(GOOD PRACTICE POINT)**

2. Messungen in der Frühschwangerschaft

Der mittlere Durchmesser des Gestationssackes (MSD) kann ab Tag 35 seit dem ersten Tag der letzten Regel gemessen werden. Der MSD ist der Mittelwert von drei senkrecht aufeinander stehenden Messungen des flüssigkeitsgefüllten Raumes innerhalb des Gestationssackes³⁴. Es existieren Referenzwertkurven sowohl für die Scheitel-Steiß-Länge als auch den MSD. In der Gegenwart eines Embryos liefert die SSL jedoch eine genauere Schätzung des Gestationsalters, da die MSD Messwerte bezüglich der Vorhersage des Schwangerschaftsalters eine höhere Variabilität aufweisen^{35,36}.

3. Fetale Ersttrimester Messungen

Welche Messwerte sollten im ersten Trimenon erhoben werden?

Messwerte für die SSL können transabdominal oder transvaginal erhoben werden. Es sollte eine median-sagittale Schnittebene des gesamten Embryos oder Feten eingestellt werden, dabei sollte der Fetus idealerweise horizontal auf dem Bildschirm liegen. Das Bild sollte soweit vergrößert werden, dass die Breite des Bildschirms nahezu ausgefüllt wird und die Linie zwischen Scheitel und Steiß etwas 90° zum Ultraschall-Strahl beträgt^{37,38}. Elektronische lineare Kaliper sollten verwendet werden, um den Feten in einer neutralen Position zu messen (nicht gebeugt oder überstreckt). Die Endpunkte von Scheitel und Steiß sollten klar definiert sein. Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, Strukturen wie den Dottersack nicht mit einzuschließen. Wenn zwischen fetalem Kinn und der Brust Fruchtwasser erkennbar ist, ist der Fetus nicht gebeugt (Abbildung 1). Dies kann jedoch zu einem früheren Zeitpunkt (zwischen 6-9 SSW) schwierig zu erreichen sein, wenn der Embryo typischerweise überstreckt ist. In dieser Situation repräsentiert die aktuelle Messung die Nacken-Steiß-Länge, die jedoch dennoch SSL genannt wird. Sehr früh in der Schwangerschaft kann meist nicht zwischen kephalischem und kaudalem Ende unterschieden werden, es wird daher stattdessen der längstmögliche Messwert erhoben.

Der Biparietale Durchmesser (BPD) und Kopfumfang (HC) werden auf der größten echten symmetrischen axialen Einstellung des fetalen Kopfes gemessen, die nicht durch anliegende Strukturen oder Druck des Schallkopfes deformiert sein sollte. Um etwa 10 SSW sollten Strukturen wie die Mittellinie, der dritte Ventrikel, die interhemisphärische Fissur und Plexus chorioideus sichtbar sein. Gegen 13 SSW liefern Thalamus und dritter

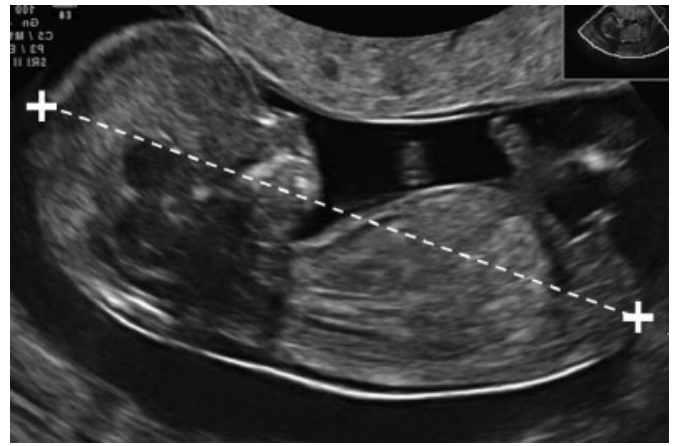


Abbildung 1 Technik der Scheitel-Steiß-Längen (SSL)-Messung eines Feten mit einer SSL von 60 mm (12⁺³ SSW). Beachte die neutrale Haltung des Nackens.

Ventrikel gute Orientierungspunkte. Die korrekte axiale Einstellung wird durch die Einbeziehung beider Vorderhörner und Hinterhörner der cerebralen Ventrikel in das Bild bestätigt, das oberhalb des Cerebellums eingestellt wird^{1,38-41}.

Für die Messung des BPD sollte die Platzierung der Kaliper der Technik folgen, die für die Erstellung der Referenzwertkurve verwendet wurde. Sowohl die außen-zuinnen (führende Kante) als auch außen-zu-außen Messungen werden verwendet^{1,39,42,43} (Abbildung 2).

Andere Messungen

Normwertkurven sind für den Abdomenumfang (AC), die Femurlänge sowie die meisten fetalen Organe vorhanden, es gibt jedoch keinen Grund, diese Strukturen als Teil einer Ersttrimester Routineuntersuchung zu messen.

4. Überprüfung des Schwangerschaftsalters

Schwangeren sollte ein früher Ultraschall zwischen 10⁺⁰ und 13⁺⁶ SSW angeboten werden, um das genaue Schwangerschaftsalter zu etablieren. **(Grad A Empfehlung)** Das Dating des embryonalen / fetalen Alters durch Ultraschall geht von den folgenden Annahmen aus:

- das Schwangerschaftsalter (menstruelles Alter) repräsentiert das postkonzeptionelle Alter + 14 Tage;
- embryonale und fetale Größe korrespondieren mit dem postkonzeptionellen (post Empfängnis) Alter;
- die gemessenen Strukturen sind normal;
- die Messtechnik ist mit derjenigen konform, die für die Referenzwertkurvenerstellung verwendet wurde;
- die Messungen sind verlässlich (beim gleichen und bei unterschiedlichen Untersuchern);
- das Ultraschallgerät ist richtig kalibriert.

Eine genaue Datierung ist für ein adäquates Follow-up der Schwangerschaften wesentlich und war in der Vergangenheit die primäre Indikation für eine Routine Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon. Sie liefert wertvolle Informationen für eine optimale Bestimmung des fetalen

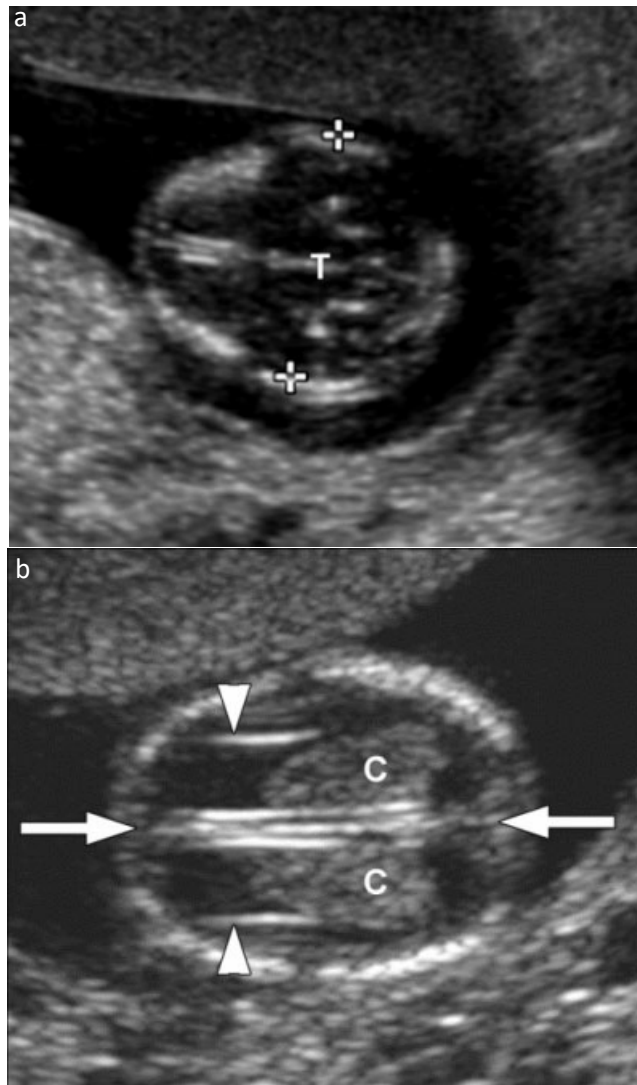


Abbildung 2 Fetaler Kopf. (a) Messung des Biparietalen Diameters (BPD) (Kaliper). Achte auf die echte axiale Ansicht des Kopfes und die zentrale Position des dritten Ventrikels und der Mittellinienstrukturen (T: dritter Ventrikel und Thalamus). Der Kopfumfang wird auch in dieser Ebene gemessen. (b) Normale Plexus chorioidei (C) und Falx cerebri (Mittellinie) und interhemisphärische Fissuren (Pfeile). Beachte, dass sich die Plexus chorioidei zwischen der medialen bis zur lateralen Grenze des Hinterhorns erstrecken. Die lateralen Wände des Vorderhorns werden durch Pfeilspitzen dargestellt.

Wachstums später in der Schwangerschaft, der adäquaten geburtshilflichen Versorgung im Allgemeinen sowie dem Management der Frühgeburt oder der Übertragung im Speziellen^{44,45}. Bis auf Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion kann der genaue Konzeptionstermin nicht verlässlich bestimmt werden, weshalb die Datierung der Schwangerschaft mit Ultraschall die verlässlichste Methode zu sein scheint, das wahre Gestationsalter zu bestimmen^{39,46}. Es wird daher empfohlen, allen Schwangeren eine frühe Ultraschalluntersuchung zwischen 10 und 13 vollendeten Schwangerschaftswochen anzubieten (10⁺⁰-13⁺⁶ SSW), um das Schwangerschaftsalter festzulegen und Mehrlingschwangerschaften zu entdecken⁴⁷. Im ersten Trimenon sind viele Parameter eng mit dem Gestationsalter assoziiert, aber die SSL scheint der genaueste zu sein, der eine akkurate Bestimmung des Konzeptionstages, in 95% der Fälle mit einer Genauigkeit von 5 Tagen in jede Richtung, ermöglicht⁴⁸⁻⁵².

Zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft, wenn der Fetus noch relativ klein ist, haben Messfehler einen signifikanteren Effekt auf das Schwangerschaftsalter, weshalb der beste Zeitpunkt für eine Datierung irgendwo zwischen 8 und 13⁺⁶ SSW zu liegen scheint⁴⁸.

(GOOD PRACTICE POINT)

Zwischen 11 und 13⁺⁶ SSW sind die SSL und der BPD die am häufigsten gemessenen Parameter zur Datierung der Schwangerschaft. Viele Autoren haben Referenzwerte für diese Variablen publiziert. Die Messungen können transabdominal oder transvaginal durchgeführt werden. Normwertkurven für Einlingsschwangerschaften können auch für Mehrlinge verwendet werden^{27,53}. Details einiger publizierter Normogramme sind in Tabelle 1 dargestellt. Es wird empfohlen, die SSL zur Datierung der Schwangerschaft zu verwenden, es sei denn sie ist größer als 84mm. Danach kann der Kopfumfang verwendet werden, da er dann etwas genauer ist, als der BPD⁴¹.

(GOOD PRACTICE POINT)

5. Untersuchung der fetalen Anatomie

Die Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt 18-22 Schwangerschaftswochen bleibt der Standard für die fetale anatomische Evaluierung sowohl in niedrig-Risiko als auch in hoch-Risiko Schwangerschaften⁵⁴⁻⁵⁷. Die Ersttrimesterevaluierung der fetalen Anatomie und Detektion von Anomalien wurde in den späten 1980er und frühen 1990er Jahren eingeführt mit der Einführung von effektiven transvaginalen Ultraschallsonden^{58,59}. Die Einführung der NT für das Aneuploidiescreening im Fenster 11-13⁺⁶ SSW hat das Interesse an früher Fehlbildungsdiagnostik wiederaufleben lassen (Tabelle 2). Die Vorteile schließen die frühe Detektion sowie den Ausschluss von schweren Fehlbildungen, die frühe Beruhigung von Risikoschwangerschaften, die frühere genetische Diagnose und den einfacheren Schwangerschaftsabbruch ein, wenn indiziert. Dies wird durch die Notwendigkeit ausgebildeter und erfahrener Diagnostiker, eine ungewisse Kosten/Nutzen-Ratio sowie die späte Entwicklung einiger anatomischer Strukturen und Pathologien limitiert (z.B. Corpus callosum, hypoplastisches Linksherz), die eine Frühdiagnose unmöglich machen und Schwierigkeiten in der Beratung verursachen, da einige Befunde eine ungewisse klinische Signifikanz besitzen^{54-56,60-62}.

Kopf

Die Ossifikation der Schädelknochen sollte nach 11 vollendeten SSW erkennbar sein (Abbildung 2a). Es ist hilfreich, nach der Ossifikation spezifisch in axialen und koronaren Ebenen zu suchen. Es sollten keine knöchernen Defekte (Unterbrechungen oder Verformungen) vorhanden sein.

Das Gehirn wird zum Zeitpunkt 11-13⁺⁶ SSW durch große Seitenventrikel dominiert, die mit den echogenen Plexus chorioidei in ihren posterioren 2/3 gefüllt sind (Abbildung 2b). Die Hemisphären sollten symmetrisch erscheinen und durch eine klar erkennbare Falx und interhemisphärische Fissur getrennt werden. Der Gehirnmantel ist sehr dünn und wird am besten anterior beurteilt, wo er die großen flüssigkeitsgefüllten Ventrikel begrenzt, ein Aussehen, das nicht für einen Hydrozephalus gehalten werden sollte. In diesem frühen Stadium sind einige zerebrale Strukturen (z.B. Corpus

Tabelle 1 Biometrie Referenzwertkurven im ersten Trimester bis etwa 13⁺⁶ SSW.

Literaturstelle	gemessener Parameter	SS Alter (Wochen)	Bemerkungen
Robinson & Fleming ⁵² (1975); zitiert durch Loughna <i>et al.</i> ⁴¹ (2009)	SSL	9-13 ⁺⁶	Wahl der British Medical Ultrasound Society ⁴¹
Hadlock <i>et al.</i> ⁸³ (1992)	SSL	5.0-18.0	
Daya ⁸⁴ (1993)	SSL	6.1-13.3	
Verburg <i>et al.</i> ⁴³ (2008)	SSL	6 ⁺² -15 ⁺⁰	einschließlich BPD, KU, AU, Femur, Cerebellum
McLennan & Schluter ⁸⁵ (2008)	SSL	5-14	einschließlich BPD bis 14 SSW
Hadlock <i>et al.</i> ⁸⁶ (1982)	BPD	12- 40	in der Frühschwangerschaft 1982
Kurven genauer als 1984 Kurven Altman & Chitty ³⁹ (1997); zitiert durch Loughna <i>et al.</i> ⁴¹ (2009)	BPD	12 ⁺⁶ -35 ⁺⁴	Wahl der British Medical Ultrasound Society ⁴¹
Verburg <i>et al.</i> ⁴³ (2008)	BPD	10-43	einschließlich SSL, KU, AU, Femur, Cerebellum

Die Messungen sollten entsprechend der in diesen Veröffentlichungen beschriebenen Technik durchgeführt werden und an der lokalen Population getestet werden bevor sie in die Praxis eingeführt werden. BPD, Biparietaler Durchmesser; SSL, Scheitel-Steiß-Länge.

Tabelle 2 Vorschlag zur Untersuchung der Anatomie zum Zeitpunkt 11-13⁺⁶-Schwangerschaftswochen

Organ / anatomische Region	Vorhanden und/oder normal?
Kopf	vorhanden Schädelknochen Falx cerebri (Mittellinie) Plexus chorioideus-gefüllte Ventrikel
Nacken	normales Aussehen Nackentransparenz-Dicke (wenn nach Aufklärung gewünscht u. ausgebildeter / zertifizierter Untersucher verfügbar)*
Gesicht	Augen mit Linsen* Nasenknöchel* normales Profil / Unterkiefer* intakte Lippen*
Wirbelsäule	Wirbelkörper (longitudinal und axial)* intakte Haut über der Wirbelsäule*
Brustkorb	symmetrische Lungenfelder keine Ergüsse oder Tumore
Herz	Herzaktionen regelmäßig vier symmetrische Kammern*
Abdomen	Magen i. li. oberen Quadrant Blase* Nieren*
Bauchwand	normale Nabelschnurinsertion keine Nabelfehlbildungen
Extremitäten	vier Extremitäten, je 3 Segmente, Hände und Füße mit normaler Haltung*
Plazenta	Größe und Textur
Nabelschnur	Dreigefäß-Nabelschnur*

*optionale Strukturen. Modifiziert nach Fong *et al.*²⁸, McAuliffe *et al.*⁸⁷, Taipale *et al.*⁶⁰ und von Kaisenberg *et al.*⁸⁸.

callosum, Cerebellum) nicht ausreichend entwickelt, um eine genaue Untersuchung zu ermöglichen. In der posterioren Fossa kann die intrakranielle Transluzenz zwischen 11 und 13⁺⁶ SSW als Screeningtest für offene Neuralrohrdefekte untersucht werden, was jedoch noch kein Standard ist⁶³. Zum Zeitpunkt 11-13⁺⁶ SSW kann der Versuch unternommen werden, die Augen und Linsen, den interorbitalen Abstand, das Profil einschließlich der Nase, der Nasenknöchel und Unterkiefer, als auch die Integrität von Mund und Lippen darzustellen^{28,64,65} (Abbildung 3).

Sollten die Gesichtsstrukturen noch nicht ausreichend beurteilbar sein, ist es jedoch nicht notwendig eine neuerliche Untersuchung vor 20 SSW zu veranlassen, sofern kein Hinweis auf offensichtliche Fehlbildungen vorhanden ist.

Nacken

Die sonographische Messung der NT ist Teil des Screenings für Chromosomenstörungen und wird weiter unten diskutiert. Es sollte auf eine indifferente Haltung des Kopfes geachtet werden (nicht zu stark gebeugt oder gestreckt), es sollten Flüssigkeitsansammlungen wie Hygrome und juguläre Lymphsacke beachtet werden^{28,65}.

Wirbelsäule

Es sollten longitudinale und axiale Schnittebenen eingestellt werden, um die Integrität und Anordnung der Wirbelkörper zu demonstrieren, es sollte versucht werden, die Haut über der Wirbelsäule darzustellen (Abbildung 4). Falls sich die Wirbelsäule zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht vollständig darstellen lässt und keine offensichtlichen Fehlbildungen vorliegen, sollte sie frühestens erneut um 20 SSW erneut untersucht werden. Die Wirbelsäule sollten dann besonders gründlich untersucht werden, wenn der BPD < 5. Perzentile ist⁶⁶.

Thorax

Der Brustkorb enthält normalerweise Lungen von im Ultraschall homogener Echogenität, ohne Evidenz von Pleuraergüssen oder zystischen oder soliden Massen. Die Kontinuität des Zwerchfelles sollte untersucht werden, es sollte auf die normale intraabdominale Lage des Magens und der Leber geachtet werden.

Herz

Es sollte die normale Lage des Herzens auf der linken Seite des Brustkorbs dokumentiert werden (Levokardie) (Abbildung 5). Eine weiterführende detaillierte Untersuchung kann bereits zwischen 11-13⁺⁶ SSW durchgeführt werden^{67,68}, ist jedoch nicht Teil der Routine. Es besteht aus Sicherheitsgründen keine Indikation für die Verwendung der Dopplersonographie bei der normalen Routineuntersuchung.

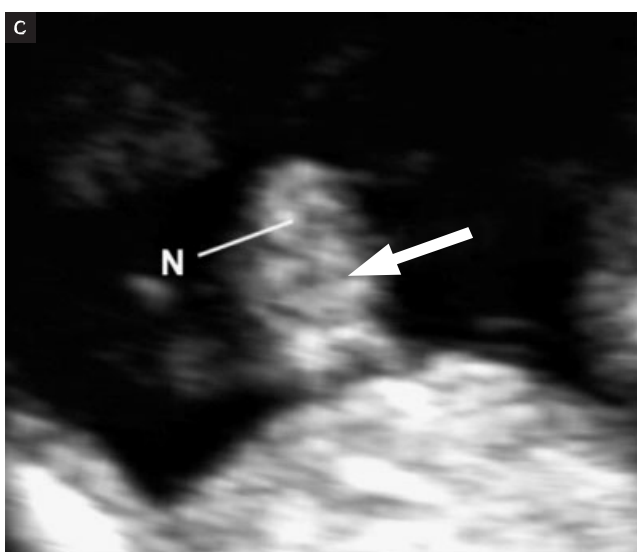
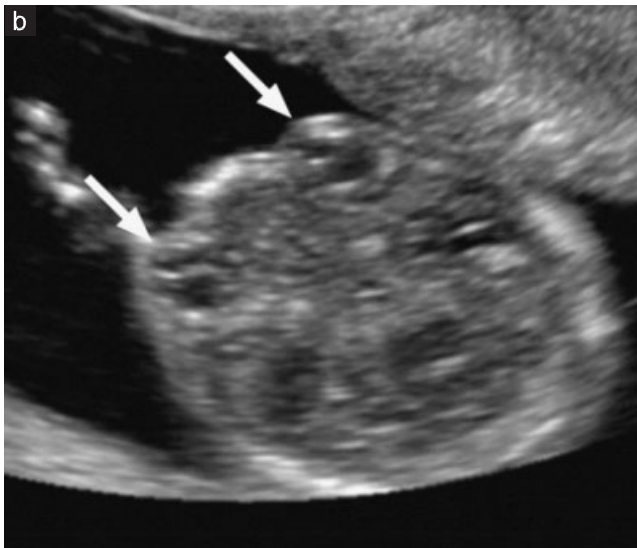
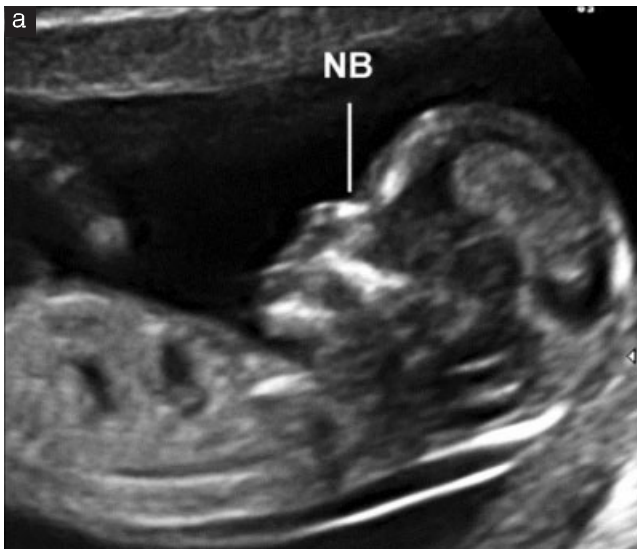


Abbildung 3 Fetales Gesicht. (a) Normales Profil mit Nasenbein (NB). Beachte die normale Länge von Maxilla und Mandibula. (b) Normale Augen mit Bulbi und Linsen (Pfeile). (c) Fetale Lippen bei 13 SSW. Beachte die intakte Oberlippe und Linien zwischen beiden Lippen (Pfeil). Die Details der Nase (N) sind begrenzt.

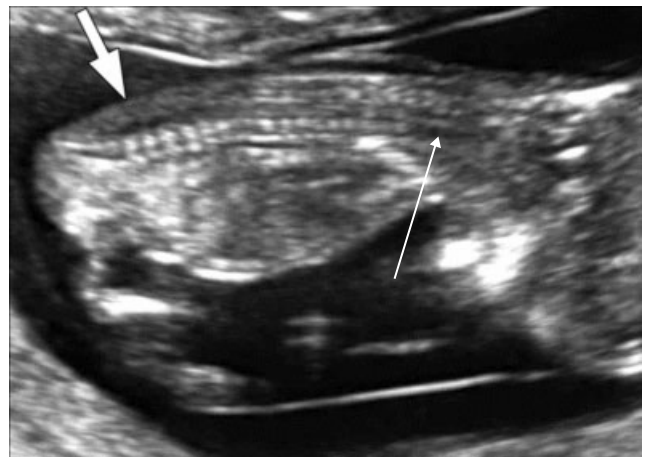


Abbildung 4 Fetale Wirbelsäule. Intakte Haut (kurzer dicker Pfeil) ist posterior der Wirbel zwischen Nacken und Sakrum in einer medial sagittalen Ansicht darstellbar. Beachte, dass die Wirbelkörper eine Ossifikation zeigen, während die noch knorpeligen Wirbelbögen iso- oder hypoechogen erscheinen. Im Hals (langer Pfeil) sind die Wirbelkörper noch nicht ossifiziert und die Knorpelanlagen sind hypoechogen, was normal ist.



Abbildung 5 Axiale Schnittebene des fetalen Thorax auf der Höhe des Vierkammerblicks des Herzens, die Herzspitze zeigt nach links (L). Beachte symmetrische Vorhöfe und Ventrikel auf jeder Seite des Septums (Pfeil). Die Lungenfelder sind von homogener Echogenität und symmetrisch. Die Aorta liegt gerade links der Wirbelsäule (S).

Bauchorgane

Zwischen 11-13⁺⁶ SSW sind Magen und Blase nur hypoechogen flüssigkeitsgefüllte Strukturen im Abdomen (Abbildung 6a und 6b). Die Lage des Magens auf der linken Seite des Bauches und die Levokardie hilft, einen normalen Situs visceralis zu bestätigen. Es sollte auf die Nieren in ihrer paraspinale Lage geachtet werden, bohnenförmige leicht echogene Strukturen mit typischen hypoechogenen zentralen Nierenbecken (Abbildung 6b). Zum Zeitpunkt 12 SSW sollte die fetale Blase als mediane hypoechogene runde Struktur im unteren Abdomen sichtbar sein.

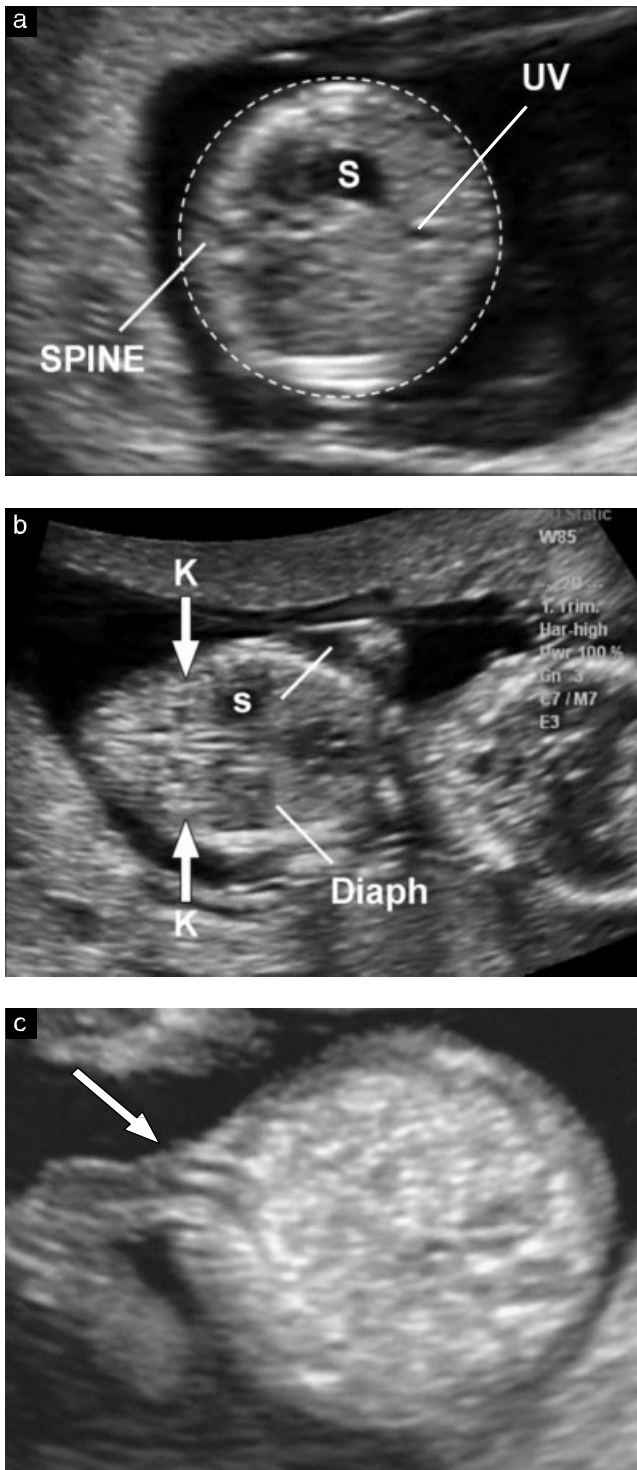


Abbildung 6 Fetales Abdomen. (a) Axiale Ebene des Abdomens auf der Höhe, auf der der Umfang gemessen wird (gestrichelte Linie), Magen (S) und Umbilikalvene (UV). (b) Koronare Ebene des Abdomens, Niere mit zentralem hypoechogenem Nierenbecken (K, Pfeile), Magen (S) und Zwerchfell (Diaph, Linien). (c) Ansatz der Nabelschnur (Pfeil). Beachte, dass zwei Nabelarterien sichtbar sind.

Bauchwand

Der normale Ansatz der Nabelschnur sollte nach 12 SSW dokumentiert werden (Abbildung 6c). Die physiologische Nabelhernie ist bis 11 SSW nachweisbar

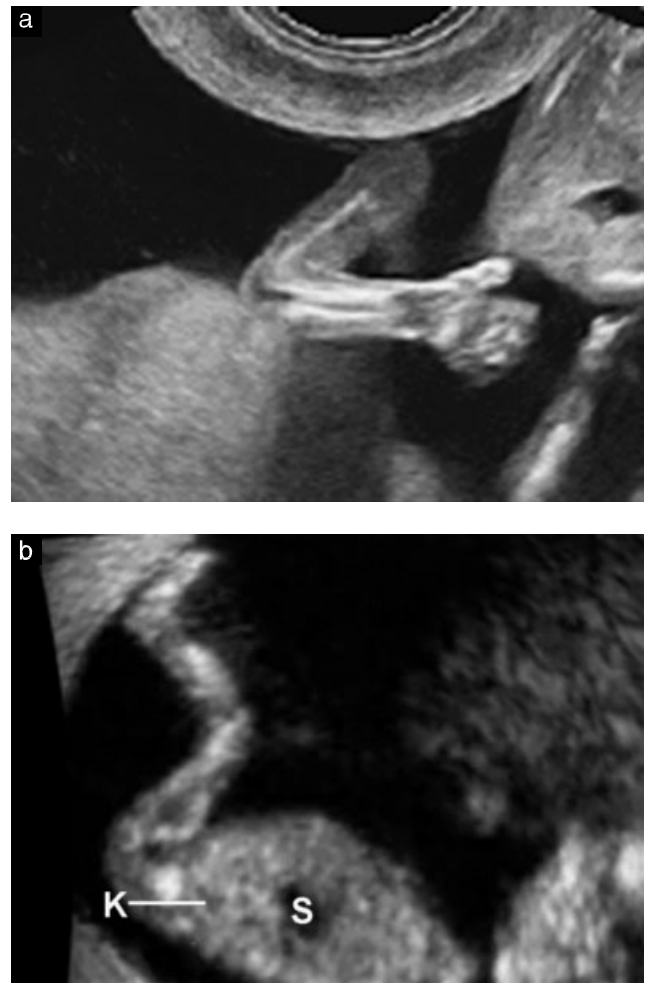


Figure 7 Fetale Extremitäten. (a) Normaler Arm mit normaler Haltung der Hand und des Handgelenkes. (b) Normales Bein mit normaler Haltung des Fußes in Bezug zum Unterschenkel. Auch die Nieren (K) und Magen (S) sind darstellbar.

und sollte von einer Omphalozele oder Gastroschisis unterschieden werden^{28,65,69}.

Extremitäten

Die Anwesenheit jedes knöchernen Segmentes der oberen und unteren Extremitäten und die normale Haltung beider Hände und Füße sollte zwischen 11-13⁺⁶ SSW im Ultraschall dargestellt werden. Die terminalen Phalangen der Hände können zum Zeitpunkt 11 SSW dargestellt werden, insbesondere im Vaginalschall (Abbildung 7a).

Genitale

Die Untersuchung der Genitalien und des Geschlechtes basiert auf der Orientierung des Genitalhöckers in der median-sagittalen Ebene, ist jedoch für klinische Zwecke nicht genau genug.

Nabelschnur

Die Zahl der Nabelschnurgefäße, die Insertion am Nabel und das Vorhandensein von Nabelschnurzysten sollte untersucht werden. Eine kurze Evaluation der paravesikalen Region mit Farb- oder Power Doppler kann hilfreich sein, das Vorhandensein von zwei Nabelschnurarterien zu bestätigen, ist jedoch nicht Teil der Routineuntersuchung.

Die Rolle von dreidimensionalem (3D) und 4D Ultraschall

Drei-dimensionaler (3D) und 4D Ultraschall werden gegenwärtig nicht für die routinemäßige Ersttrimester Ultraschalldiagnostik der fetalen Anatomie verwendet, da ihre Auflösung noch nicht so gut wie 2D Ultraschall ist. In der Hand von Experten kann die Methode in der Abklärung von Fehlbildungen hilfreich sein, insbesondere solcher der Oberflächenanatomie⁷⁰.

6. Untersuchungen auf Chromosomenstörungen

Das Ultraschall-basierte Screening für Chromosomenanomalien im ersten Trimenon kann, abhängig von der Gesundheitspolitik, ausgebildetem Personal sowie der Verfügbarkeit von Ressourcen der Krankenversorgung, angeboten werden. Das Ersttrimesterscreening sollte die NT Messung einschließen^{71,72}. Die Screening-Performance kann weiter durch die Verwendung zusätzlicher Marker verbessert werden, z.B. biochemischer Marker, wie das freie beta- oder totale humane Choriongonadotropin (hCG) und das Schwangerschafts-assoziierte Plasma Protein-A (PAPP-A)⁷³. Wenn angemessen können zusätzliche sonographische Aneuploidiemarker wie das Nasenbein, die Trikuspidalinsuffizienz, die Ductus venosus Regurgitation und weitere durch Ultraschalldiagnostiker mit adäquatem Training und Zertifizierung untersucht werden⁷⁴⁻⁷⁶. Die meisten Experten empfehlen, dass die NT zwischen 11 und 13⁺⁶ SSW gemessen werden sollte, entsprechend einer SSL zwischen 45 und 84mm. Dieses Schwangerschaftsalter wurde gewählt, da die NT zu diesem Zeitpunkt am besten für das Screening geeignet ist und die Größe des Feten die Diagnose schwerer Fehlbildungen ermöglicht, was Frauen, die einen erkrankten Feten in sich tragen, die Möglichkeit eines frühen Schwangerschaftsabbruches eröffnet⁷⁷. Die Einführung des NT Screenings erfordert die Anwesenheit mehrerer Elemente wie die entsprechende Ausstattung, Beratung und Management sowie Ultraschalldiagnostiker mit spezialisiertem Training und kontinuierlicher Zertifizierung. Weitere Details können von den relevanten nationalen Fachgesellschaften und gemeinnützigen Vereinen wie der Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com) bezogen werden. Eine qualitative Untersuchung der Nackenregion jedes Feten wird jedoch empfohlen, selbst wenn kein NT basiertes Screeningprogramm existiert und wenn die NT erhöht ist, sollte eine Überweisung an einen Experten erwogen werden.

Messung der NT

Die NT-Messung in Zusammenhang mit Screening für Chromosomenstörungen sollte nur durch einen ausgebildeten und zertifizierten Ultraschalldiagnostiker erfolgen. Die NT kann transabdominal oder transvaginal gemessen werden. Der Fetus sollte in einer neutralen Haltung liegen, eine median-sagittale Schnittebene wird gewonnen und das Bild so vergrößert, dass nur der fetale Kopf und obere Thorax abgebildet sind. Die Eihaut sollte von der Hautoberfläche des Feten unterscheidbar sein. Die mediane Ebene des fetalen Gesichtes wird durch folgende Parameter definiert: anterior die echogene Spitze der Nase und die rechteckige Form des Gaumens,



Abbildung 8 Ultraschall-Messung der Dicke der Nackentransparenz.

das durchscheinende Dienzephalon in der Mitte und die Nackenhaut posterior. Wenn die Ebene nicht genau median ist, ist die Nasenspitze nicht sichtbar und die orthogonalen ossären Fortsätze am frontalen Ende der Maxilla sind zu sehen. Das Ultraschallgerät sollte eine Messung mit einer Genauigkeit von 0.1mm ermöglichen. Die Kaliper sollten korrekt (on-to-on) platziert werden, um die NT an der größtmöglichen Distanz zwischen der Nackenhaut und der Begrenzung des Bindegewebes zu messen, das der Wirbelsäule aufliegt (Abbildung 8). Wenn mehr als eine Messung durchgeführt wird, die alle Kriterien erfüllt, sollte diejenige mit der größten Messung aufgezeichnet werden und für die Risikoberechnung verwendet werden. Mehrlingsschwangerschaften erfordern besondere Überlegungen, die die Chorionizität einschließt.

Training und Qualitätskontrolle der Nackentransparenzmessung

Eine verlässliche und reproduzierbare Messung der NT erfordert ein angemessenes Training. Ein rigoroses Audit der Performance des Ultraschalldiagnostikers, sowie ein konstruktives Feedback durch Prüfer, ist in vielen Ländern etabliert und ist für alle diejenigen essentiell, die an NT-basierten Screening Programmen teilnehmen. **(GOOD PRACTICE POINT)**

7. Andere intra- und extrauterine Strukturen

Die Echogenität der Plazenta sollte untersucht werden. Eindeutig abnormale Befunde wie Tumore, einzelne oder multiple Zysten oder große subchoriale Flüssigkeitsansammlungen (>5cm) sollten aufgezeichnet und nachuntersucht werden. Die Lage der Plazenta im Verhältnis zur Zervix ist in diesem Stadium der Schwangerschaft weniger wichtig, da die meisten vom Os internum der Zervix weg 'migrieren'⁷⁸. In diesem Stadium sollte eine Plazenta praevia noch nicht mitgeteilt werden.

Besondere Aufmerksamkeit sollte Patientinnen mit Z.n. Sektio gewidmet werden, die ein erhöhtes Risiko für eine Sektionarbschwangerschaft oder Placenta accreta, mit signifikanten Komplikationen, aufweisen können. Bei diesen Patientinnen sollte die Region zwischen der Blase und dem Isthmus des Uterus an der Sektionarbe eingehend untersucht werden. In Verdachtsfällen sollte erwogen werden, an ein Zentrum zu überweisen, um weiterführende Untersuchungen durchzuführen und das

Management zu planen^{79,80}. Obgleich das Thema Ultraschall-basierte Routineuntersuchungen bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Kaiserschnitten in der Zukunft noch mehr Bedeutung gewinnen könnte^{81,82}, ist die Evidenz derzeit gering, um eine solche Politik in Routine-Ultraschalluntersuchungen aufzunehmen.

Bei jedem Ersttrimester Ultraschall können sowohl benigne als auch maligne gynäkologische Befunde entdeckt werden. Uterusanomalien wie Septen und ein Uterus bicornis sollten beschrieben werden. Die Adnexe sollten auf Auffälligkeiten und Tumore hin untersucht werden. Die Relevanz und das Management solcher Befunde sind jedoch jenseits der Zielsetzung dieser Leitlinie.

Leitlinien Autoren

L.J. Salomon*, Department of Obstetrics and Fetal Medicine and SFAPE (Soci'et'e Franc,aise d'Am'elioration des Pratiques Echographique), Paris Descartes University, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Necker Enfants, Paris, France

Z. Alfirevic*, Department for Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

C.M. Bilardo, Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

G.E. Chalouhi, Department of Obstetrics and Fetal Medicine and SFAPE (Soci'et'e Franc,aise d'Am'elioration des Pratiques Echographique), Paris Descartes University, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Necker Enfants, Paris, France

T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynaecology, Policlinico S.Orsola-Malpighi, University of Bologna, Bologna, Italy

K.O. Kagan, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

T.K. Lau, Fetal Medicine Centre, Paramount Clinic, Central, Hong Kong

A.T. Papageorghiou, Fetal Medicine Unit, St George's, University of London, London, UK

N.J. Raine-Fenning, Division of Obstetrics & Gynaecology, School of Clinical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

J. Stirnemann, Obstetrics and Fetal Medicine, GHU Necker-Enfants Malades, University Paris Descartes, Paris, France

S. Suresh, Mediscan Systems&Fetal Care Research Foundation, Mylapore, Chennai, India

A. Tabor, Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

I.E. Timor-Tritsch, Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

A. Toi, Medical Imaging and Obstetrics and Gynaecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

G. Yeo, Department of Maternal Fetal Medicine, Obstetric Ultrasound and Prenatal Diagnostic Unit, KK Women's and Children's Hospital, Singapore

*L. J. S. und Z. A. haben in gleichem Maße zu diesem Artikel beigetragen.

Zitierweise

These Guidelines should be cited as: 'Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102–113.'

Literaturstellen

- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116–126.
- Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson SA. Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**: 90–98.
- Blaas HG. The examination of the embryo and early fetus: how and by whom? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 153–158.
- Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **4**: CD007058.
- Bennett KA, Crane JMG, O'Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 1077–1081.
- Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; **22**: 587–596.
- Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 189–194.
- Skalkidou A, Kieler H, Stephansson O, Roos N, Cnattingius S, Haglund B. Ultrasound pregnancy dating leads to biased perinatal morbidity and neonatal mortality among post-term-born girls. *Epidemiology* 2010; **21**: 791–796.
- Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG* 2006; **113**: 171–176.
- Ott WJ. Accurate gestational dating: revisited. *Am J Perinatol* 1994; **11**: 404–408.
- Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; **4**: 457–462.
- Tunon K, Eik-Nes SH, Grøttum P, Von Düring V, Kahn JA. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 41–46.
- Grange G, Pannier E, Goffinet F, Cabrol D, Zorn JR. Dating biometry during the first trimester: accuracy of an every-day practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; **88**: 61–64.


14. Chalouhi GE, Bernard JP, Benoist G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24**: 51–57.
15. Salomon LJ, Pizzi C, Gasparrini A, Bernard J-P, Ville Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 1–9.
16. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 703.e1–6.
17. Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Expected day of delivery from ultrasound dating versus last menstrual period—obstetric outcome when dates mismatch. *BJOG* 2008; **115**: 585–589.
18. Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; **4**: 439–452.
19. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; **145**: 45–61.
20. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**: 216–226.
21. Ville Y. ‘Ceci n’est pas une ‘echographie’: a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 1–5.
22. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 100.
23. Torloni MR, Vedmedovska N, Meriardi M, Betr’an AP, Allen T, Gonz’alez R, Platt LD; ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 599–608.
24. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **101**: 15–18.
25. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Mar’s’al K. ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13+6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 628.
26. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, VanMieghem T, Done’ E, Boes AS, Hecher K, Grataco’s E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 493.e1–7.
27. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dorman S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 530–532.
28. Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson JA. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics* 2004; **24**: 157–174.
29. Jurkovic D, Gruboeck K, Campbell S. Ultrasound features of normal early pregnancy development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; **7**: 493–504.
30. Tezuka N, Sato S, Kanasugi H, Hiroi M. Embryonic heart rates: development in early first trimester and clinical evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1991; **32**: 210–212.
31. Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 1990; **176**: 71–74.
32. Goldstein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; **80**: 670–672.
33. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1990; **9**: 631–636.
34. Oh JS, Wright G, Coulam CB. Gestational sac diameter in very early pregnancy as a predictor of fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 267–269.
35. Robinson HP, Sweet EM, Adam AH. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; **86**: 525–528.
36. Robinson HP. ‘‘Gestation sac’’ volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82**: 100–107.
37. Salomon LJ, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 506–511.
38. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 504–511.
39. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 174–191.
40. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Dorion A, Ville Y. Revisiting first-trimester fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 63–66.
41. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 2009; **17**: 161–167.
42. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. *AJR Am J Roentgenol* 1981; **137**: 83–85.
43. Verburg BO, Steegers EAP, De Ridder M, Snijders RJM, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VW, Witteman JC. 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**: 388–396.
44. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000170.
45. Mongelli M, Wong YC, Venkat A, Chua TM. Induction policy and missed post-term pregnancies: a mathematical model. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; **41**: 38–40.
46. Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; **22**: 587–596.
47. NICE. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence: London, 2010.
48. Savitz DA, Terry JW, Dole N, Thorp 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**: 1660–1666.
49. Bagratee JS, Regan L, Khullar V, Connolly C, Moodley J. Reference intervals of gestational sac, yolk sac and embryo volumes using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 503–509.
50. Grisolia G, Milano K, Pilu G, Banzi C, David C, Gabrielli S, Rizzo N, Morandi R, Bovicelli L. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; **3**: 403–411.
51. Robinson HP. Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1973; **4**: 28–31.
52. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar ‘‘crown-rump length’’ measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82**: 702–710.
53. Dias T, Mahsud-Dorman S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; **117**: 979–984.
54. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses

- by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006; **113**: 664–674.
55. Chen M, Lee CP, Lam YH, Tang RYK, Chan BCP, Wong SF, Tse LH, Tang MH. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 136–146; discussion 146.
 56. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'Alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 402–407.
 57. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med* 2010; **29**: 1445–1452.
 58. Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan AA. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1247–1252.
 59. Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound diagnosis of fetal clubfeet at 13 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound*. 1989; **17**: 518–526.
 60. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 273–278.
 61. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11–14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85**: 912–915.
 62. Fisher J. First-trimester screening: dealing with the fall-out. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 46–49.
 63. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 133–138.
 64. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 7–13.
 65. 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; **31**: 90–102.
 66. Bernard J-P, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 306.e1–5.
 67. DeVore GR. First-trimester fetal echocardiography: is the future now? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 6–8.
 68. Yagel S, Cohen SM, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; **19**: 183–190.
 69. van Zalen-Sprock RM, Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; **17**: 511–518.
 70. Bhaduri M, Fong K, Toi A, Tomlinson G, Okun N. Fetal anatomic survey using three-dimensional ultrasound in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 267–273.
 71. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*; 1992; **304**: 867–869.
 72. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; **340**: 704–707.
 73. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 618–624.
 74. 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; **33**: 259–264.
 75. 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; **33**: 18–22.
 76. 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; **33**: 512–517.
 77. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 7–15.
 78. Mustafá SA, Brizot ML, Carvalho MHB, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 356–359.
 79. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsybalyk T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 44.e1–13.
 80. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 14–29.
 81. Stirnemann JJ, Chalouhi GE, Forner S, Saidji Y, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. First-trimester uterine scar assessment by transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 551.e1–6.
 82. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11–14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 547.e1–6.
 83. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5–18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; **182**: 501–505.
 84. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 903–908.
 85. McLennan AC, Schluter PJ. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; **52**: 471–479.
 86. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1982; **1**: 97–104.
 87. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson J-A. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 1260–1265.
 88. von Kaisenberg CS, Kuhling-von Kaisenberg H, Fritzer E, Schemm S, Meinhold-Heerlein I, Jonat W. Fetal transabdominal anatomy scanning using standard views at 11 to 14 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 535–542.

(Guideline review date: June 2015)

The authorship of this article was incomplete as initially published. This version of the article correctly acknowledges all authors who contributed to the development of the Guidelines.

Appendix: Routine Ultraschall-Arbeitsblatt (Beispiel)



Patient: _____ **ID Nummer:** _____

Geburtsdatum (TT/MM/Jahr): _____
überweisender Gynäkologe:

Datum Untersuchung (TT/MM/Jahr): _____
Ultraschalldiagnostiker / Supervisor: _____

Indikation für US und relevante klinische Informationen:

Erster Tag der letzten Regel: _____

Technische Bedingungen: gut / limitiert durch: _____
Einling / Mehrlinge (verwende 1 Blatt pro Fetus)
=> **Chorionizität:** _____

Adnexe:

Aussehen normal abnormal*

Anomalie:

Messungen	mm	Perzentile (Referenzbereich)
Scheitel-Steiß-Länge		
Nackentransparenz (optional)		
Biparietaler Durchmesser		
Kopfumfang		
Abdomenumfang		
Femurlänge		

***abnormale Befunde (Details):**

Ultraschall-basierte Schätzung des SS Alters:

.....**Wochen** +**Tage**

Schlussfolgerung:

normal, vollständige Untersuchung

normal, unvollständige Untersuchung

abnormale Untersuchung*

Pläne: keine weiteren Ultraschälle notwendig.

follow up geplant in Wochen.

überwiesen an:

andere:

Sonographisches Aussehen der fetalen Anatomie:	N	Ab*	NV
(N = Normal; Ab = Abnormal*; NV = Nicht visualisierbar; grau = optional)			
Kopf			
Form			
kraniale Ossifikation			
Falx in der Mittellinie			
Plexus chorioideus			
Gesicht			
Orbitae			
Profil			
Nacken			
Thorax			
Lungen			
Diaphragma			
Herz			
Herzschlag			
Größe			
Herzachse			
Vierkammerblick			
Abdomen			
Magen			
Darm			
Nieren			
Harnblase			
NS Insertion / Bauchwand			
NS Gefäße			
Wirbelsäule			
Extremitäten			
Re Arm (incl. Hand)			
Re Bein (incl. Fuß)			
Li Arm (incl. Hand)			
Li Bein (incl. Fuß)			
Geschlecht (optional): m/fw			
andere:			

	produziert	gedruckt	gespeichert
Zahl der Bilder			

Outline Abstract Key Words REFERENCES Show full outline

Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada Volume 33, Issue 7, July 2011, Pages 736-750

Recommended articles Therapeutic Choices for Nausea... Ultrasound in Twin Pregnancies

JOGC-CCMG CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies David Chitayat MD, Sylvie Langlois MD, R. Douglas Wilson MD SOGC GENETICS COMMITTEE

CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE Show more

Share Cite https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34961-1 Get rights and content

Abstract

Objective

To develop a Canadian consensus document on maternal screening for fetal aneuploidy (e.g., Down syndrome and trisomy 18) in singleton pregnancies.

Options

Pregnancy screening for fetal aneuploidy started in the mid 1960s, using maternal age as the screening test. New developments in maternal serum and ultrasound screening have made it possible to offer all pregnant patients a non-invasive screening test to assess their risk of having a fetus with aneuploidy to determine whether invasive prenatal diagnostic testing is necessary.

Outcomes

To offer non-invasive screening for fetal aneuploidy (trisomy 13, 18, 21) to all pregnant women. Invasive prenatal diagnosis would be offered to women who screen above a set risk cut-off level on non-invasive screening or to pregnant women whose personal, obstetrical, or family history places them at increased risk.

- (1) first trimester screening (nuchal translucency, maternal age, and maternal serum biochemical markers), (2) second trimester serum screening (maternal age and maternal serum biochemical markers), or (3) 2-step integrated screening, which includes first and second trimester serum screening with or without nuchal translucency (integrated prenatal screen, serum integrated prenatal screening, contingent, and sequential). These options are reviewed, and recommendations are made

Evidence

Studies published between 1982 and 2009 were retrieved through searches of PubMed or Medline and CINAHL and the Cochrane Library, using appropriate controlled vocabulary and key words (aneuploidy, Down syndrome, trisomy, prenatal screening, genetic health risk, genetic health surveillance, prenatal diagnosis) Results were restricted to systematic reviews, randomized controlled trials, and relevant observational studies.

Values

The quality of evidence was rated using the criteria described in the Report of the Canadian Task Force on Preventive Health Care

Benefits, harms, and costs

This guideline is intended to reduce the number of prenatal invasive procedures done when maternal age is the only indication. This will have the benefit of reducing the numbers of normal pregnancies lost because of complications of invasive procedures.

Recommendations

- 1. All pregnant women in Canada, regardless of age, should be offered, through an informed counselling process, the option of a prenatal screening test for the most common clinically significant fetal aneuploidies in addition to a second trimester ultrasound for dating, assessment of fetal anatomy, and detection of multiples. (I-A)
2. Counselling must be non-directive and must respect a woman's right to accept or decline any or all of the testing or options offered at any point in the process. (III-A)
3. Maternal age alone is a poor minimum standard for prenatal screening for aneuploidy, and it should not be used as a basis for recommending invasive testing when non-invasive prenatal screening for aneuploidy is available. (II-2A)
4. Invasive prenatal diagnosis for cytogenetic analysis should not be performed without multiple marker screening results except for women who are at increased risk of fetal aneuploidy (a) because of ultrasound findings, (b) because the pregnancy was conceived by in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection, or (c) because the woman or her partner has a history of a previous child or fetus with a chromosomal abnormality or is a carrier of a chromosome rearrangement that increases the risk of having a fetus with a chromosomal abnormality. (II-2E)
5. At minimum, any prenatal screen offered to Canadian women who present for care in the first trimester should have a detection rate of 75% with no more than a 3% false-positive rate. The performance of the screen should be substantiated by annual audit. (III-B)
6. The minimum standard for women presenting in the second trimester should be a screen that has a detection rate of 75% with no more than a 5% false-positive rate. The performance of the screen should be substantiated by annual audit. (III-B)
7. First trimester nuchal translucency should be interpreted for risk assessment only when measured by sonographers or sonologists trained and accredited for this service and when there is ongoing quality assurance (II-2A), and it should not be offered as a screen without biochemical markers in singleton pregnancies (I-E)
8. Evaluation of the fetal nasal bone in the first trimester should not be incorporated as a screen unless it is performed by sonographers or sonologists trained and accredited for this service and there is ongoing quality assurance. (II-2E)
9. For women who undertake first trimester screening, second trimester serum alpha fetoprotein screening and/or ultrasound examination is recommended to screen for open neural tube defects. (II-1A)
10. Timely referral and access is critical for women and should be facilitated to ensure women are able to undergo the type of screening test they have chosen as first trimester screening The first steps of integrated screening (with or without nuchal translucency), contingent, or sequential screening are performed in an early and relatively narrow time window. (II-1A)
11. Ultrasound dating should be performed if menstrual or conception dating is unreliable For any abnormal serum screen calculated on the basis of menstrual dating, an ultrasound should be done to confirm gestational age. (II-1A)
12. The presence or absence of soft markers or anomalies in the 18- to 20-week ultrasound can be used to modify the a priori risk of aneuploidy established by age or prior screening. (II-2B)
13. Information such as gestational dating, maternal weight, ethnicity, insulin-dependent diabetes mellitus, and use of assisted reproduction technologies should be provided to the laboratory to improve accuracy of testing. (II-2A)
14. Health care providers should be aware of the screening modalities available in their province or territory (III-B)
15. A reliable system needs to be in place ensuring timely reporting of results. (III-C)
16. Screening programs should be implemented with resources that support audited screening and diagnostic laboratory services, ultrasound, genetic counselling services, patient and health care provider education, and high quality diagnostic testing, as well as resources for administration, annual clinical audit, and data management. In addition, there must be the flexibility and funding to adjust the program to new technology and protocols. (II-3B)

Previous article Next article

Key Words

Aneuploidy; Down syndrome; trisomy; prenatal screening; genetic health risk; genetic health surveillance; prenatal diagnosis

This clinical practice guideline has been prepared by the Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) and the Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). It was approved by both the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Board of Directors of the Canadian College of Medical Geneticists.

Disclosure statements have been received from all members of the committees.

This document reflects emerging clinical and scientific advances on the date issued, and is subject to change. The information should not be construed as instituting an exclusive course of treatment or procedure to be followed. Local institutions can dictate amendments to these opinions. They should be well documented if modified at the local level. None of these contents may be reproduced in any form without prior written permission of the SOGC.

View full text

Copyright © 2011 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Antenatal care for uncomplicated pregnancies

Clinical guideline

Published: 26 March 2008

www.nice.org.uk/guidance/cg62

Your responsibility

The recommendations in this guideline represent the view of NICE, arrived at after careful consideration of the evidence available. When exercising their judgement, professionals and practitioners are expected to take this guideline fully into account, alongside the individual needs, preferences and values of their patients or the people using their service. It is not mandatory to apply the recommendations, and the guideline does not override the responsibility to make decisions appropriate to the circumstances of the individual, in consultation with them and their families and carers or guardian.

Local commissioners and providers of healthcare have a responsibility to enable the guideline to be applied when individual professionals and people using services wish to use it. They should do so in the context of local and national priorities for funding and developing services, and in light of their duties to have due regard to the need to eliminate unlawful discrimination, to advance equality of opportunity and to reduce health inequalities. Nothing in this guideline should be interpreted in a way that would be inconsistent with complying with those duties.

Commissioners and providers have a responsibility to promote an environmentally sustainable health and care system and should assess and reduce the environmental impact of implementing NICE recommendations wherever possible.

Contents

Introduction	5
Woman-centred care.....	6
Key priorities for implementation	7
1 Guidance	9
1.1 Woman-centred care and informed decision-making	9
1.2 Provision and organisation of care	12
1.3 Lifestyle considerations	14
1.4 Management of common symptoms of pregnancy	18
1.5 Clinical examination of pregnant women	20
1.6 Screening for haematological conditions.....	21
1.7 Screening for fetal anomalies	23
1.8 Screening for infections	25
1.9 Screening for clinical conditions.....	28
1.10 Fetal growth and well-being	30
1.11 Management of specific clinical conditions.....	31
2 Research recommendations	32
2.1 Information for pregnant women	32
2.2 Chlamydia screening	32
2.3 Fetal growth and well-being.....	32
2.4 The 'Antenatal assessment tool'	33
2.5 Vitamin D	33
Finding more information and resources	34
Update information.....	35
Appendix A: The Guideline Development Group	36
Appendix B: The Guideline Review Panel	38
Appendix C: Women requiring additional care	39

Appendix D: Antenatal appointments (schedule and content) 41

This guideline replaces CG6.

This guideline is partially replaced by CG192 and PH56.

This guideline is the basis of QS22, QS35, QS105 and QS98.

This guideline should be read in conjunction with PH11 and NG137.

Introduction

The ethos of this guideline is that pregnancy is a normal physiological process and that, as such, any interventions offered should have known benefits and be acceptable to pregnant women. The guideline has been developed with the following aims: to offer information on best practice for baseline clinical care of all pregnancies and comprehensive information on the antenatal care of the healthy woman with an uncomplicated singleton pregnancy. It provides evidence-based information for use by clinicians and pregnant women to make decisions about appropriate treatment in specific circumstances.

The guideline will complement the Children's national service framework (England and Wales) (2004), which provides standards for service configuration, with emphasis on how care is delivered and by whom, including issues of ensuring equity of access to care for disadvantaged women and women's views about service provision. The guideline has also drawn on the evidence-based recommendations of the UK National Screening Committee.

The 'Changing childbirth' report (Department of Health 1993) and 'Maternity matters' (Department of Health 2007) explicitly confirmed that women should be the focus of maternity care, with an emphasis on providing choice, easy access and continuity of care. Care during pregnancy should enable a woman to make informed decisions, based on her needs, having discussed matters fully with the healthcare professionals involved.

Woman-centred care

This guideline offers best practice advice on the care of healthy pregnant women.

Women, their partners and their families should always be treated with kindness, respect and dignity. The views, beliefs and values of the woman, her partner and her family in relation to her care and that of her baby should be sought and respected at all times.

Women should have the opportunity to make informed decisions about their care and treatment, in partnership with their healthcare professionals. If women do not have the capacity to make decisions, healthcare professionals should follow the [Department of Health's advice on consent](#) and the [code of practice that accompanies the Mental Capacity Act](#). In Wales, healthcare professionals should follow [advice on consent from the Welsh Government](#).

Good communication between healthcare professionals and women is essential. It should be supported by evidence-based, written information tailored to the woman's needs. Care and information should be culturally appropriate. All information should also be accessible to women with additional needs such as physical, sensory or learning disabilities, and to women who do not speak or read English.

Every opportunity should be taken to provide the woman and her partner or other relevant family members with the information and support they need.

Key priorities for implementation

Antenatal information

- Pregnant women should be offered information based on the current available evidence together with support to enable them to make informed decisions about their care. This information should include where they will be seen and who will undertake their care. [2008]

Lifestyle considerations

- All women should be informed at the booking appointment about the importance for their own and their baby's health of maintaining adequate vitamin D stores during pregnancy and whilst breastfeeding. In order to achieve this, women should be advised to take a vitamin D supplement (10 micrograms of vitamin D per day), as found in the Healthy Start multivitamin supplement. Women who are not eligible for the Healthy Start benefit should be advised where they can buy the supplement. Particular care should be taken to enquire as to whether women at greatest risk are following advice to take this daily supplement. These include:
 - women with darker skin (such as those of African, African–Caribbean or South Asian family origin).
 - women who have limited exposure to sunlight, such as women who are housebound or confined indoors for long periods, or who cover their skin for cultural reasons.

(See also NICE's guideline on [vitamin D: supplement use in specific population groups](#).) [2008]

Screening for haematological conditions

- Screening for sickle cell diseases and thalassaemias should be offered to all women as early as possible in pregnancy (ideally by 10 weeks). The type of screening depends upon the prevalence and can be carried out in either primary or secondary care. [2008]

Screening for fetal anomalies

- Participation in regional congenital anomaly registers and/or UK National Screening Committee-approved audit systems is strongly recommended to facilitate the audit of detection rates. [2008]

- The 'combined test' (nuchal translucency, beta-human chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A) should be offered to screen for Down's syndrome between 11 weeks 0 days and 13 weeks 6 days. For women who book later in pregnancy the most clinically and cost-effective serum screening test (triple or quadruple test) should be offered between 15 weeks 0 days and 20 weeks 0 days. [2008]

Screening for clinical conditions

- Screening for gestational diabetes using risk factors is recommended in a healthy population. At the booking appointment, the following risk factors for gestational diabetes should be determined:
 - body mass index above 30 kg/m²
 - previous macrosomic baby weighing 4.5 kg or above
 - previous gestational diabetes (refer to NICE's guideline on [diabetes in pregnancy](#))
 - family history of diabetes (first-degree relative with diabetes)
 - family origin with a high prevalence of diabetes:
 - ◇ South Asian (specifically women whose country of family origin is India, Pakistan or Bangladesh)
 - ◇ black Caribbean
 - ◇ Middle Eastern (specifically women whose country of family origin is Saudi Arabia, United Arab Emirates, Iraq, Jordan, Syria, Oman, Qatar, Kuwait, Lebanon or Egypt).

Women with any one of these risk factors should be offered testing for gestational diabetes (refer to NICE's guideline on [diabetes in pregnancy](#)). [2008]

1 Guidance

The following guidance is based on the best available evidence. The [full guideline](#) gives details of the methods and the evidence used to develop the guidance.

People have the right to be involved in discussions and make informed decisions about their care, as described in [your care](#).

[Making decisions using NICE guidelines](#) explains how we use words to show the strength (or certainty) of our recommendations, and has information about prescribing medicines (including off-label use), professional guidelines, standards and laws (including on consent and mental capacity), and safeguarding.

1.1 Woman-centred care and informed decision-making

The principles outlined in this section apply to all aspects of the Antenatal care guideline.

1.1.1 Antenatal information

1.1.1.1 Antenatal information should be given to pregnant women according to the following schedule.

- At the first contact with a healthcare professional:
 - folic acid supplementation
 - food hygiene, including how to reduce the risk of a food-acquired infection
 - lifestyle advice, including smoking cessation, and the implications of recreational drug use and alcohol consumption in pregnancy
 - all antenatal screening, including screening for haemoglobinopathies, the anomaly scan and screening for Down's syndrome, as well as risks and benefits of the screening tests.

- At booking (ideally by 10 weeks):
 - how the baby develops during pregnancy
 - nutrition and diet, including vitamin D supplementation for women at risk of vitamin D deficiency, and details of the [Healthy Start programme](#)
 - exercise, including pelvic floor exercises
 - place of birth (refer to NICE's guideline on [intrapartum care](#))
 - pregnancy care pathway
 - breastfeeding, including workshops
 - participant-led antenatal classes
 - further discussion of all antenatal screening
 - discussion of mental health issues (refer to NICE's guideline on [antenatal and postnatal mental health](#))

- Before or at 36 weeks:
 - breastfeeding information, including technique and good management practices that would help a woman succeed, such as detailed in the UNICEF [Baby Friendly Initiative](#)
 - preparation for labour and birth, including information about coping with pain in labour and the birth plan
 - recognition of active labour
 - care of the new baby
 - vitamin K prophylaxis
 - newborn screening tests
 - postnatal self-care
 - awareness of 'baby blues' and postnatal depression.

- At 38 weeks:
 - options for management of prolonged pregnancy.

This can be supported by information such as 'The pregnancy book' (Department of Health 2007) and the use of other relevant resources such as UK National Screening Committee publications and the [Midwives Information and Resource Service](#) (MIDIRS) information leaflets. [2008]

- 1.1.1.2 Information should be given in a form that is easy to understand and accessible to pregnant women with additional needs, such as physical, sensory or learning disabilities, and to pregnant women who do not speak or read English. [2008]
- 1.1.1.3 Information can also be given in other forms such as audiovisual or touch-screen technology; this should be supported by written information. [2008]
- 1.1.1.4 Pregnant women should be offered information based on the current available evidence together with support to enable them to make informed decisions about their care. This information should include where they will be seen and who will undertake their care. [2008]
- 1.1.1.5 At each antenatal appointment, healthcare professionals should offer consistent information and clear explanations, and should provide pregnant women with an opportunity to discuss issues and ask questions. [2008]
- 1.1.1.6 Pregnant women should be offered opportunities to attend participant-led antenatal classes, including breastfeeding workshops. [2008]
- 1.1.1.7 Women's decisions should be respected, even when this is contrary to the views of the healthcare professional. [2008]
- 1.1.1.8 Pregnant women should be informed about the purpose of any test before it is performed. The healthcare professional should ensure the woman has understood this information and has sufficient time to make an informed decision. The right of a woman to accept or decline a test should be made clear. [2008]
- 1.1.1.9 Information about antenatal screening should be provided in a setting where discussion can take place; this may be in a group setting or on a one-to-one

basis. This should be done before the booking appointment. [2008]

- 1.1.1.10 Information about antenatal screening should include balanced and accurate information about the condition being screened for. [2008]

1.2 Provision and organisation of care

1.2.1 Who provides care?

- 1.2.1.1 Midwife- and GP-led models of care should be offered to women with an uncomplicated pregnancy. Routine involvement of obstetricians in the care of women with an uncomplicated pregnancy at scheduled times does not appear to improve perinatal outcomes compared with involving obstetricians when complications arise.

1.2.2 Continuity of care

- 1.2.2.1 Antenatal care should be provided by a small group of healthcare professionals with whom the woman feels comfortable. There should be continuity of care throughout the antenatal period.
- 1.2.2.2 A system of clear referral paths should be established so that pregnant women who require additional care are managed and treated by the appropriate specialist teams when problems are identified.

1.2.3 Where should antenatal appointments take place?

- 1.2.3.1 Antenatal care should be readily and easily accessible to all pregnant women and should be sensitive to the needs of individual women and the local community.
- 1.2.3.2 The environment in which antenatal appointments take place should enable women to discuss sensitive issues such as domestic violence, sexual abuse, psychiatric illness and recreational drug use.

1.2.4 Documentation of care

- 1.2.4.1 Structured maternity records should be used for antenatal care.

- 1.2.4.2 Maternity services should have a system in place whereby women carry their own case notes.
- 1.2.4.3 A standardised, national maternity record with an agreed minimum data set should be developed and used. This will help healthcare professionals to provide the recommended evidence-based care to pregnant women.

1.2.5 Frequency of antenatal appointments

- 1.2.5.1 A schedule of antenatal appointments should be determined by the function of the appointments. For a woman who is nulliparous with an uncomplicated pregnancy, a schedule of 10 appointments should be adequate. For a woman who is parous with an uncomplicated pregnancy, a schedule of 7 appointments should be adequate.
- 1.2.5.2 Early in pregnancy, all women should receive appropriate written information about the likely number, timing and content of antenatal appointments associated with different options of care and be given an opportunity to discuss this schedule with their midwife or doctor.
- 1.2.5.3 Each antenatal appointment should be structured and have focused content. Longer appointments are needed early in pregnancy to allow comprehensive assessment and discussion. Wherever possible, appointments should incorporate routine tests and investigations to minimise inconvenience to women.

1.2.6 Gestational age assessment

- 1.2.6.1 Pregnant women should be offered an early ultrasound scan between 10 weeks 0 days and 13 weeks 6 days to determine gestational age and to detect multiple pregnancies. This will ensure consistency of gestational age assessment and reduce the incidence of induction of labour for prolonged pregnancy. [2008]
- 1.2.6.2 Crown–rump length measurement should be used to determine gestational age. If the crown–rump length is above 84 mm, the gestational age should be estimated using head circumference. [2008]

1.3 Lifestyle considerations

1.3.1 Working during pregnancy

- 1.3.1.1 Pregnant women should be informed of their maternity rights and benefits.
- 1.3.1.2 The majority of women can be reassured that it is safe to continue working during pregnancy. Further information about possible occupational hazards during pregnancy is available from the [Health and Safety Executive](#).
- 1.3.1.3 A woman's occupation during pregnancy should be ascertained to identify those who are at increased risk through occupational exposure.

1.3.2 Nutritional supplements

- 1.3.2.1 Pregnant women (and those intending to become pregnant) should be informed that dietary supplementation with folic acid, before conception and throughout the first 12 weeks, reduces the risk of having a baby with a neural tube defect (for example, anencephaly or spina bifida). The recommended dose is 400 micrograms per day.
- 1.3.2.2 Iron supplementation should not be offered routinely to all pregnant women. It does not benefit the mother's or the baby's health and may have unpleasant maternal side effects.
- 1.3.2.3 Pregnant women should be informed that vitamin A supplementation (intake above 700 micrograms) might be teratogenic and should therefore be avoided. Pregnant women should be informed that liver and liver products may also contain high levels of vitamin A, and therefore consumption of these products should also be avoided.
- 1.3.2.4 All women should be informed at the booking appointment about the importance for their own and their baby's health of maintaining adequate vitamin D stores during pregnancy and whilst breastfeeding. In order to achieve this, women should be advised to take a vitamin D supplement (10 micrograms of vitamin D per day), as found in the Healthy Start multivitamin supplement. Women who are not eligible for the Healthy Start benefit should be advised where they can buy the supplement. Particular care should be taken to enquire as to whether women at greatest risk are following advice to take this daily

supplement. These include:

- women with darker skin (such as those of African, African–Caribbean or South Asian family origin)
- women who have limited exposure to sunlight, such as women who are housebound or confined indoors for long periods, or who cover their skin for cultural reasons.

(See also NICE's guideline on [vitamin D: supplement use in specific population groups.](#)) [2008]

1.3.3 Food-acquired infections

1.3.3.1 Pregnant women should be offered information on how to reduce the risk of listeriosis by:

- drinking only pasteurised or UHT milk
- not eating ripened soft cheese such as Camembert, Brie and blue-veined cheese (there is no risk with hard cheeses, such as Cheddar, or cottage cheese and processed cheese)
- not eating pâté (of any sort, including vegetable)
- not eating uncooked or undercooked ready-prepared meals.

1.3.3.2 Pregnant women should be offered information on how to reduce the risk of salmonella infection by:

- avoiding raw or partially cooked eggs or food that may contain them (such as mayonnaise)
- avoiding raw or partially cooked meat, especially poultry.

1.3.4 Prescribed medicines

1.3.4.1 Few medicines have been established as safe to use in pregnancy. Prescription medicines should be used as little as possible during pregnancy and should be limited to circumstances in which the benefit outweighs the risk.

1.3.5 Over-the-counter medicines

- 1.3.5.1 Pregnant women should be informed that few over-the-counter medicines have been established as being safe to take in pregnancy. Over-the-counter medicines should be used as little as possible during pregnancy.

1.3.6 Complementary therapies

- 1.3.6.1 Pregnant women should be informed that few complementary therapies have been established as being safe and effective during pregnancy. Women should not assume that such therapies are safe and they should be used as little as possible during pregnancy.

1.3.7 Exercise in pregnancy

- 1.3.7.1 Pregnant women should be informed that beginning or continuing a moderate course of exercise during pregnancy is not associated with adverse outcomes.
- 1.3.7.2 Pregnant women should be informed of the potential dangers of certain activities during pregnancy, for example, contact sports, high-impact sports and vigorous racquet sports that may involve the risk of abdominal trauma, falls or excessive joint stress, and scuba diving, which may result in fetal birth defects and fetal decompression disease.

1.3.8 Sexual intercourse in pregnancy

- 1.3.8.1 Pregnant woman should be informed that sexual intercourse in pregnancy is not known to be associated with any adverse outcomes.

1.3.9 Alcohol consumption in pregnancy

- 1.3.9.1 The recommendation has been withdrawn. See [the UK Chief Medical Officers' low-risk drinking guidelines](#) for advice on drinking in pregnancy.
- 1.3.9.2 The recommendation has been withdrawn. See [the UK Chief Medical Officers' low-risk drinking guidelines](#) for advice on drinking in pregnancy.
- 1.3.9.3 The recommendation has been withdrawn. See [the UK Chief Medical Officers' low-risk drinking guidelines](#) for advice on drinking in pregnancy.

1.3.10 Smoking in pregnancy^[1]

- 1.3.10.1 At the first contact with the woman, discuss her smoking status, provide information about the risks of smoking to the unborn child and the hazards of exposure to secondhand smoke. Address any concerns she and her partner or family may have about stopping smoking. [NICE PH 2008]
- 1.3.10.2 Pregnant women should be informed about the specific risks of smoking during pregnancy (such as the risk of having a baby with low birthweight and preterm birth). The benefits of quitting at any stage should be emphasised.
- 1.3.10.3 Offer personalised information, advice and support on how to stop smoking. Encourage pregnant women to use local NHS Stop Smoking Services and the NHS pregnancy smoking helpline, by providing details on when, where and how to access them. Consider visiting pregnant women at home if it is difficult for them to attend specialist services. [NICE PH 2008]
- 1.3.10.4 Monitor smoking status and offer smoking cessation advice, encouragement and support throughout the pregnancy and beyond. [NICE PH 2008]
- 1.3.10.5 Discuss the risks and benefits of nicotine replacement therapy (NRT) with pregnant women who smoke, particularly those who do not wish to accept the offer of help from the NHS Stop Smoking Service. If a woman expresses a clear wish to receive NRT, use professional judgement when deciding whether to offer a prescription. [NICE PH 2008]
- 1.3.10.6 Advise women using nicotine patches to remove them before going to bed. [NICE PH 2008]

This supersedes NICE technology appraisal guidance 39 on NRT and bupropion. [NICE PH 2008]

- 1.3.10.7 This recommendation has been withdrawn. See NICE's guideline on [smoking: stopping in pregnancy and after childbirth](#).

1.3.11 Cannabis use in pregnancy

- 1.3.11.1 The direct effects of cannabis on the fetus are uncertain but may be harmful. Cannabis use is associated with smoking, which is known to be harmful;

therefore women should be discouraged from using cannabis during pregnancy.

1.3.12 Air travel during pregnancy

1.3.12.1 Pregnant women should be informed that long-haul air travel is associated with an increased risk of venous thrombosis, although whether or not there is additional risk during pregnancy is unclear. In the general population, wearing correctly fitted compression stockings is effective at reducing the risk.

1.3.13 Car travel during pregnancy

1.3.13.1 Pregnant women should be informed about the correct use of seatbelts (that is, three-point seatbelts 'above and below the bump, not over it').

1.3.14 Travelling abroad during pregnancy

1.3.14.1 Pregnant women should be informed that, if they are planning to travel abroad, they should discuss considerations such as flying, vaccinations and travel insurance with their midwife or doctor.

1.4 Management of common symptoms of pregnancy

1.4.1 Nausea and vomiting in early pregnancy

1.4.1.1 Women should be informed that most cases of nausea and vomiting in pregnancy will resolve spontaneously within 16 to 20 weeks and that nausea and vomiting are not usually associated with a poor pregnancy outcome. If a woman requests or would like to consider treatment, the following interventions appear to be effective in reducing symptoms:

- non-pharmacological:
 - ginger
 - P6 (wrist) acupressure
- pharmacological:
 - antihistamines.

1.4.1.2 Information about all forms of self-help and non-pharmacological treatments

should be made available for pregnant women who have nausea and vomiting.

1.4.2 Heartburn

1.4.2.1 Women who present with symptoms of heartburn in pregnancy should be offered information regarding lifestyle and diet modification.

1.4.2.2 Antacids may be offered to women whose heartburn remains troublesome despite lifestyle and diet modification.

1.4.3 Constipation

1.4.3.1 Women who present with constipation in pregnancy should be offered information regarding diet modification, such as bran or wheat fibre supplementation.

1.4.4 Haemorrhoids

1.4.4.1 In the absence of evidence of the effectiveness of treatments for haemorrhoids in pregnancy, women should be offered information concerning diet modification. If clinical symptoms remain troublesome, standard haemorrhoid creams should be considered.

1.4.5 Varicose veins

1.4.5.1 Women should be informed that varicose veins are a common symptom of pregnancy that will not cause harm and that compression stockings can improve the symptoms but will not prevent varicose veins from emerging.

1.4.6 Vaginal discharge

1.4.6.1 Women should be informed that an increase in vaginal discharge is a common physiological change that occurs during pregnancy. If it is associated with itch, soreness, offensive smell or pain on passing urine there may be an infective cause and investigation should be considered.

1.4.6.2 A 1-week course of a topical imidazole is an effective treatment and should be considered for vaginal candidiasis infections in pregnant women.

- 1.4.6.3 The effectiveness and safety of oral treatments for vaginal candidiasis in pregnancy are uncertain and these treatments should not be offered.

1.4.7 Backache

- 1.4.7.1 Women should be informed that exercising in water, massage therapy and group or individual back care classes might help to ease backache during pregnancy.

1.5 Clinical examination of pregnant women

1.5.1 Measurement of weight and body mass index

- 1.5.1.1 Maternal weight and height should be measured at the booking appointment, and the woman's body mass index should be calculated (weight [kg]/height[m]²).
- 1.5.1.2 Repeated weighing during pregnancy should be confined to circumstances in which clinical management is likely to be influenced.

1.5.2 Breast examination

- 1.5.2.1 Routine breast examination during antenatal care is not recommended for the promotion of postnatal breastfeeding.

1.5.3 Pelvic examination

- 1.5.3.1 Routine antenatal pelvic examination does not accurately assess gestational age, nor does it accurately predict preterm birth or cephalopelvic disproportion. It is not recommended.

1.5.4 Female genital mutilation

- 1.5.4.1 Pregnant women who have had female genital mutilation should be identified early in antenatal care through sensitive enquiry. Antenatal examination will then allow planning of intrapartum care.

1.5.5 Domestic violence

- 1.5.5.1 Healthcare professionals need to be alert to the symptoms or signs of domestic violence and women should be given the opportunity to disclose domestic

violence in an environment in which they feel secure.

1.5.6 Prediction, detection and initial management of mental disorders

- 1.5.6.1 This recommendation has been replaced by [recommendation 1.5.2](#) in the NICE guideline on antenatal and postnatal mental health.
- 1.5.6.2 This recommendation has been replaced by [recommendation 1.5.9](#) in the NICE guideline on antenatal and postnatal mental health.
- 1.5.6.3 This recommendation has been replaced by [recommendation 1.5.4](#) in the NICE guideline on antenatal and postnatal mental health.
- 1.5.6.4 This recommendation has been replaced by [recommendations 1.5.5, 1.5.6, 1.5.7 and 1.5.10](#) in the NICE guideline on antenatal and postnatal mental health.

1.6 Screening for haematological conditions

1.6.1 Anaemia

- 1.6.1.1 Pregnant women should be offered screening for anaemia. Screening should take place early in pregnancy (at the booking appointment) and at 28 weeks when other blood screening tests are being performed. This allows enough time for treatment if anaemia is detected.
- 1.6.1.2 Haemoglobin levels outside the normal UK range for pregnancy (that is, 11 g/100 ml at first contact and 10.5 g/100 ml at 28 weeks) should be investigated and iron supplementation considered if indicated.

1.6.2 Blood grouping and red-cell alloantibodies

- 1.6.2.1 Women should be offered testing for blood group and rhesus D status in early pregnancy.
- 1.6.2.2 It is recommended that routine antenatal anti-D prophylaxis is offered to all non-sensitised pregnant women who are rhesus D-negative^[2].
- 1.6.2.3 Women should be screened for atypical red-cell alloantibodies in early

pregnancy and again at 28 weeks, regardless of their rhesus D status.

- 1.6.2.4 Pregnant women with clinically significant atypical red-cell alloantibodies should be offered referral to a specialist centre for further investigation and advice on subsequent antenatal management.
- 1.6.2.5 If a pregnant woman is rhesus D-negative, consideration should be given to offering partner testing to determine whether the administration of anti-D prophylaxis is necessary.

1.6.3 Screening for haemoglobinopathies

- 1.6.3.1 Pre-conception counselling (supportive listening, advice-giving and information) and carrier testing should be available to all women who are identified as being at higher risk of haemoglobinopathies, using the Family Origin Questionnaire from the [NHS Antenatal and Newborn Screening Programme](#). [2008]
- 1.6.3.2 Information about screening for sickle cell diseases and thalassaemias, including carrier status and the implications of these, should be given to pregnant women at the first contact with a healthcare professional. Refer to 1.1.1 for more information about giving antenatal information. [2008]
- 1.6.3.3 Screening for sickle cell diseases and thalassaemias should be offered to all women as early as possible in pregnancy (ideally by 10 weeks). The type of screening depends upon the prevalence and can be carried out in either primary or secondary care. [2008]
- 1.6.3.4 Where prevalence of sickle cell disease is high (fetal prevalence above 1.5 cases per 10,000 pregnancies), laboratory screening (preferably high-performance liquid chromatography) should be offered to all pregnant women to identify carriers of sickle cell disease and/or thalassaemia. [2008]
- 1.6.3.5 Where prevalence of sickle cell disease is low (fetal prevalence 1.5 cases per 10,000 pregnancies or below), all pregnant women should be offered screening for haemoglobinopathies using the [Family Origin Questionnaire](#).

- If the Family Origin Questionnaire indicates a high risk of sickle cell disorders, laboratory screening (preferably high-performance liquid chromatography) should be offered.
- If the mean corpuscular haemoglobin is below 27 picograms, laboratory screening (preferably high-performance liquid chromatography) should be offered. [2008]

1.6.3.6 If the woman is identified as a carrier of a clinically significant haemoglobinopathy then the father of the baby should be offered counselling and appropriate screening without delay.

For more details about haemoglobinopathy variants refer to the [NHS Antenatal and Newborn Screening Programme](#). [2008]

1.7 Screening for fetal anomalies

1.7.1 Screening for structural anomalies

1.7.1.1 Ultrasound screening for fetal anomalies should be routinely offered, normally between 18 weeks 0 days and 20 weeks 6 days. [2008]

1.7.1.2 At the first contact with a healthcare professional, women should be given information about the purpose and implications of the anomaly scan to enable them to make an informed choice as to whether or not to have the scan. The purpose of the scan is to identify fetal anomalies and allow:

- reproductive choice (termination of pregnancy)
- parents to prepare (for any treatment/disability/palliative care/termination of pregnancy)
- managed birth in a specialist centre
- intrauterine therapy. [2008]

1.7.1.3 Women should be informed of the limitations of routine ultrasound screening and that detection rates vary by the type of fetal anomaly, the woman's body mass index and the position of the unborn baby at the time of the scan. [2008]

1.7.1.4 If an anomaly is detected during the anomaly scan pregnant women should be

informed of the findings to enable them to make an informed choice as to whether they wish to continue with the pregnancy or have a termination of pregnancy. [2008]

- 1.7.1.5 Fetal echocardiography involving the four-chamber view of the fetal heart and outflow tracts is recommended as part of the routine anomaly scan. [2008]
- 1.7.1.6 Routine screening for cardiac anomalies using nuchal translucency is not recommended. [2008]
- 1.7.1.7 When routine ultrasound screening is performed to detect neural tube defects, alpha-fetoprotein testing is not required. [2008]
- 1.7.1.8 Participation in regional congenital anomaly registers and/or UK National Screening Committee-approved audit systems is strongly recommended to facilitate the audit of detection rates. [2008]

1.7.2 Screening for Down's syndrome

- 1.7.2.1 All pregnant women should be offered screening for Down's syndrome. Women should understand that it is their choice to embark on screening for Down's syndrome. [2008]
- 1.7.2.2 Screening for Down's syndrome should be performed by the end of the first trimester (13 weeks 6 days), but provision should be made to allow later screening (which could be as late as 20 weeks 0 days) for women booking later in pregnancy. [2008]
- 1.7.2.3 The 'combined test' (nuchal translucency, beta-human chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A) should be offered to screen for Down's syndrome between 11 weeks 0 days and 13 weeks 6 days. For women who book later in pregnancy the most clinically and cost-effective serum screening test (triple or quadruple test) should be offered between 15 weeks 0 days and 20 weeks 0 days. [2008]
- 1.7.2.4 When it is not possible to measure nuchal translucency, owing to fetal position or raised body mass index, women should be offered serum screening (triple or quadruple test) between 15 weeks 0 days and 20 weeks 0 days. [2008]

- 1.7.2.5 Information about screening for Down's syndrome should be given to pregnant women at the first contact with a healthcare professional. This will provide the opportunity for further discussion before embarking on screening. Refer to 1.1.1 for more information about giving antenatal information. Specific information should include:
- the screening pathway for both screen-positive and screen-negative results
 - the decisions that need to be made at each point along the pathway and their consequences
 - the fact that screening does not provide a definitive diagnosis and a full explanation of the risk score obtained following testing
 - information about chorionic villus sampling and amniocentesis
 - balanced and accurate information about Down's syndrome. [2008]
- 1.7.2.6 If a pregnant woman receives a screen-positive result for Down's syndrome, she should have rapid access to appropriate counselling by trained staff. [2008]
- 1.7.2.7 The routine anomaly scan (at 18 weeks 0 days to 20 weeks 6 days) should not be routinely used for Down's syndrome screening using soft markers. [2008]
- 1.7.2.8 The presence of an isolated soft marker, with the exception of increased nuchal fold, on the routine anomaly scan, should not be used to adjust the a priori risk for Down's syndrome. [2008]
- 1.7.2.9 The presence of an increased nuchal fold (6 millimetres or above) or two or more soft markers on the routine anomaly scan should prompt the offer of a referral to a fetal medicine specialist or an appropriate healthcare professional with a special interest in fetal medicine. [2008]

1.8 Screening for infections

1.8.1 Asymptomatic bacteriuria

- 1.8.1.1 Women should be offered routine screening for asymptomatic bacteriuria by midstream urine culture early in pregnancy. Identification and treatment of asymptomatic bacteriuria reduces the risk of pyelonephritis. [2008]

1.8.2 Asymptomatic bacterial vaginosis

- 1.8.2.1 Pregnant women should not be offered routine screening for bacterial vaginosis because the evidence suggests that the identification and treatment of asymptomatic bacterial vaginosis does not lower the risk of preterm birth and other adverse reproductive outcomes.

1.8.3 Chlamydia trachomatis

- 1.8.3.1 At the booking appointment, healthcare professionals should inform pregnant women younger than 25 years about the high prevalence of chlamydia infection in their age group, and give details of their local [National Chlamydia Screening Programme](#). [2008]
- 1.8.3.2 Chlamydia screening should not be offered as part of routine antenatal care. [2008]

1.8.4 Cytomegalovirus

- 1.8.4.1 The available evidence does not support routine cytomegalovirus screening in pregnant women and it should not be offered.

1.8.5 Hepatitis B virus

- 1.8.5.1 Serological screening for hepatitis B virus should be offered to pregnant women so that effective postnatal interventions can be offered to infected women to decrease the risk of mother-to-child transmission.

1.8.6 Hepatitis C virus

- 1.8.6.1 Pregnant women should not be offered routine screening for hepatitis C virus because there is insufficient evidence to support its clinical and cost effectiveness.

1.8.7 HIV

- 1.8.7.1 Pregnant women should be offered screening for HIV infection early in antenatal care because appropriate antenatal interventions can reduce mother-to-child transmission of HIV infection.

1.8.7.2 A system of clear referral paths should be established in each unit or department so that pregnant women who are diagnosed with an HIV infection are managed and treated by the appropriate specialist teams.

1.8.8 Rubella

1.8.8.1 This recommendation has been withdrawn. See [update information](#) for more details. [2019]

1.8.9 Group B streptococcus

1.8.9.1 Pregnant women should not be offered routine antenatal screening for group B streptococcus because evidence of its clinical and cost effectiveness remains uncertain.

1.8.10 Syphilis

1.8.10.1 Screening for syphilis should be offered to all pregnant women at an early stage in antenatal care because treatment of syphilis is beneficial to the mother and baby.

1.8.10.2 Because syphilis is a rare condition in the UK and a positive result does not necessarily mean that a woman has syphilis, clear paths of referral for the management of pregnant women testing positive for syphilis should be established.

1.8.11 Toxoplasmosis

1.8.11.1 Routine antenatal serological screening for toxoplasmosis should not be offered because the risks of screening may outweigh the potential benefits.

1.8.11.2 Pregnant women should be informed of primary prevention measures to avoid toxoplasmosis infection, such as:

- washing hands before handling food
- thoroughly washing all fruit and vegetables, including ready-prepared salads, before eating
- thoroughly cooking raw meats and ready-prepared chilled meals

- wearing gloves and thoroughly washing hands after handling soil and gardening
- avoiding cat faeces in cat litter or in soil.

1.9 Screening for clinical conditions

1.9.1 Gestational diabetes

For guidance on assessing risk of gestational diabetes, see the section on [risk assessment](#) in the NICE guideline on diabetes in pregnancy.

1.9.2 Pre-eclampsia

1.9.2.1 Blood pressure measurement and urinalysis for protein should be carried out at each antenatal visit to screen for pre-eclampsia. [2008]

1.9.2.2 At the booking appointment, the following risk factors for pre-eclampsia should be determined:

- age 40 years or older
- nulliparity
- pregnancy interval of more than 10 years
- family history of pre-eclampsia
- previous history of pre-eclampsia
- body mass index 30 kg/m² or above
- pre-existing vascular disease such as hypertension
- pre-existing renal disease
- multiple pregnancy.

More frequent blood pressure measurements should be considered for pregnant women who have any of the above risk factors. [2008]

1.9.2.3 The presence of significant hypertension and/or proteinuria should alert the healthcare professional to the need for increased surveillance. [2008]

1.9.2.4 Blood pressure should be measured as outlined below:

- remove tight clothing, ensure arm is relaxed and supported at heart level
- use cuff of appropriate size
- inflate cuff to 20–30 mmHg above palpated systolic blood pressure
- lower column slowly, by 2 mmHg per second or per beat
- read blood pressure to the nearest 2 mmHg
- measure diastolic blood pressure as disappearance of sounds (phase V). [2008]

1.9.2.5 Hypertension in which there is a single diastolic blood pressure of 110 mmHg or two consecutive readings of 90 mmHg at least 4 hours apart and/or significant proteinuria (1+) should prompt increased surveillance. [2008]

1.9.2.6 If the systolic blood pressure is above 160 mmHg on two consecutive readings at least 4 hours apart, treatment should be considered. [2008]

1.9.2.7 All pregnant women should be made aware of the need to seek immediate advice from a healthcare professional if they experience symptoms of pre-eclampsia. Symptoms include:

- severe headache
- problems with vision, such as blurring or flashing before the eyes
- severe pain just below the ribs
- vomiting
- sudden swelling of the face, hands or feet. [2008]

1.9.2.8 Although there is a great deal of material published on alternative screening methods for pre-eclampsia, none of these has satisfactory sensitivity and specificity, and therefore they are not recommended. [2008]

1.9.3 Preterm birth

1.9.3.1 Routine screening for preterm labour should not be offered. [2008]

1.9.4 Placenta praevia

- 1.9.4.1 Because most low-lying placentas detected at the routine anomaly scan will have resolved by the time the baby is born, only a woman whose placenta extends over the internal cervical os should be offered another transabdominal scan at 32 weeks. If the transabdominal scan is unclear, a transvaginal scan should be offered. [2008]

1.10 Fetal growth and well-being

- 1.10.1 Symphysis–fundal height should be measured and recorded at each antenatal appointment from 24 weeks. [2008]
- 1.10.2 Ultrasound estimation of fetal size for suspected large-for-gestational-age unborn babies should not be undertaken in a low-risk population. [2008]
- 1.10.3 Routine Doppler ultrasound should not be used in low-risk pregnancies. [2008]
- 1.10.4 Fetal presentation should be assessed by abdominal palpation at 36 weeks or later, when presentation is likely to influence the plans for the birth. Routine assessment of presentation by abdominal palpation should not be offered before 36 weeks because it is not always accurate and may be uncomfortable.
- 1.10.5 Suspected fetal malpresentation should be confirmed by an ultrasound assessment.
- 1.10.6 Routine formal fetal-movement counting should not be offered.
- 1.10.7 Auscultation of the fetal heart may confirm that the fetus is alive but is unlikely to have any predictive value and routine listening is therefore not recommended. However, when requested by the mother, auscultation of the fetal heart may provide reassurance.
- 1.10.8 The evidence does not support the routine use of antenatal electronic fetal heart rate monitoring (cardiotocography) for fetal assessment in women with an uncomplicated pregnancy and therefore it should not be offered.
- 1.10.9 The evidence does not support the routine use of ultrasound scanning after 24

weeks of gestation and therefore it should not be offered.

1.11 Management of specific clinical conditions

1.11.1 Pregnancy after 41 weeks

- 1.11.1.1 Prior to formal induction of labour, women should be offered a vaginal examination for membrane sweeping.
- 1.11.1.2 Women with uncomplicated pregnancies should be offered induction of labour beyond 41 weeks.
- 1.11.1.3 From 42 weeks, women who decline induction of labour should be offered increased antenatal monitoring consisting of at least twice-weekly cardiotocography and ultrasound estimation of maximum amniotic pool depth.

1.11.2 Breech presentation at term

- 1.11.2.1 All women who have an uncomplicated singleton breech pregnancy at 36 weeks should be offered external cephalic version. Exceptions include women in labour and women with a uterine scar or abnormality, fetal compromise, ruptured membranes, vaginal bleeding and medical conditions.
- 1.11.2.2 Where it is not possible to schedule an appointment for external cephalic version at 37 weeks, it should be scheduled at 36 weeks.

^[1] Recommendations 1.3.10.1, 1.3.10.3, 1.3.10.4, 1.3.10.5 and 1.3.10.6 are from NICE's guideline on stop smoking services. They replace recommendation 1.3.9.3 from the original NICE guideline on antenatal care published in 2003. Following NICE protocol, the recommendations have been incorporated verbatim into this guideline. Where one of these recommendations appears, it is indicated as [NICE PH 2008].

^[2] This recommendation should be read in conjunction with the recommendations from the NICE diagnostics guidance on [high-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype](#).

2 Research recommendations

The Guideline Development Group has made the following recommendations for research, based on its review of evidence, to improve NICE guidance and patient care in the future. The Guideline Development Group's full set of research recommendations is detailed in the [full guideline](#).

2.1 Information for pregnant women

Alternative ways of helping healthcare professionals to support pregnant women in making informed decisions should be investigated.

Why this is important

Giving pregnant women relevant information to allow them to make an informed decision remains a challenge to all healthcare professionals. The use of media other than leaflets needs to be systematically studied, and the current available evidence is limited.

2.2 Chlamydia screening

Further research needs to be undertaken to assess the effectiveness, practicality and acceptability of chlamydia screening in an antenatal setting.

Why this is important

Chlamydia is a significant healthcare issue, especially among the young, but the current level of evidence provides an insufficient basis for a recommendation. Of particular importance is the possibility that treatment might reduce the incidence of preterm birth and neonatal complications, and studies should be directed to these areas.

2.3 Fetal growth and well-being

Further prospective research is required to evaluate the diagnostic value and effectiveness (both clinical and cost-effectiveness) of predicting small-for-gestational-age babies using:

- customised fetal growth charts to plot symphysis–fundal height measurement
- routine ultrasound in the third trimester.

Why this is important

Poor fetal growth is undoubtedly a cause of serious perinatal mortality and morbidity. Unfortunately, the methods by which the condition can be identified antenatally are poorly developed or not tested by rigorous methodology. However, existing evidence suggests that there may be ways in which babies at risk can be identified and appropriately managed to improve outcome, and this should form the basis of the study.

2.4 The 'Antenatal assessment tool'

Multicentred validation studies are required in the UK to evaluate the use of the 'Antenatal assessment tool'. Using structured questions, the tool aims to support the routine antenatal care of all women by identifying women who may require additional care. The tool identifies women who:

- can remain within or return to the routine antenatal pathway of care
- may need additional obstetric care for medical reasons
- may need social support and/or medical care for a variety of socially complex reasons.

Why this is important

The idea of some form of assessment tool to help group pregnant women into low-risk (midwifery-only care) and increased-risk (midwifery and obstetric care) categories is not new. The 'Antenatal assessment tool' has been developed using a consensus approach. Once developed, it will be essential to subject the tool to a multicentred validation study. The validated tool should have the potential to identify a third group of women who are particularly vulnerable and at increased risk of maternal and perinatal death.

2.5 Vitamin D

There is a need for research into the effectiveness of routine vitamin D supplementation for pregnant and breastfeeding women.

Why this is important

Although there is some evidence of benefit from vitamin D supplementation for pregnant women at risk of vitamin D deficiency, there is less evidence in the case of pregnant women currently regarded as being at low risk of deficiency. It is possible that there will be health gains resulting from vitamin D supplementation, but further evidence is required.

Finding more information and resources

You can see everything NICE says on antenatal care for uncomplicated pregnancies in our interactive flowchart on [antenatal care for uncomplicated pregnancies](#).

To find out what NICE has said on topics related to this guideline, see our web page on [pregnancy](#).

For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the [full version](#). You can also find information about [how the guideline was developed](#), including details of the committee.

NICE has produced [tools and resources](#) to help you put this guideline into practice. For general help and advice on putting NICE guidelines into practice, see [resources to help you put guidance into practice](#).

Update information

January 2019: Recommendation 1.8.8.1 on rubella screening has been withdrawn, as this is no longer offered on the NHS.

December 2018: Recommendations 1.3.9.1–1.3.9.3 have been replaced with a link to [advice from the UK's Chief Medical Officers on low-risk drinking](#).

January 2017: A footnote was added to recommendation 1.6.2.2 linking to the NICE diagnostics guidance on [high-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype](#).

March 2016: Recommendations 1.9.1.1–1.9.1.3 have been deleted as the guideline they were taken from has since been updated. For guidance on assessing risk of gestational diabetes, see the section on [risk assessment](#) in the NICE guideline on diabetes in pregnancy.

December 2014: Recommendations 1.5.6.1 to 1.5.6.4 were replaced by recommendations in the NICE guideline on [antenatal and postnatal mental health](#).

November 2014: Recommendation 1.3.2.4 was updated to take into account NICE's guideline on [vitamin D: supplement use in specific population groups](#).

June 2010: The recommendations about smoking in pregnancy in section 1.3.10 have been further developed in NICE's guideline on [smoking: stopping in pregnancy and after childbirth](#). We have removed the following recommendation from the antenatal care guideline:

1.3.10.7 Women who are unable to quit smoking during pregnancy should be encouraged to reduce smoking.

March 2008: This guideline partially updates and replaces NICE Guideline CG6. Recommendations from the update are labelled [2008]. All other recommendations are from the original 2003 guideline.

Minor updates since publication

October 2016: The way recommendations from the 2008 update are labelled was changed to avoid confusion that they could be from later updates.

Appendix A: The Guideline Development Group

Rhona Hughes (Chair)

Consultant Obstetrician, Simpson Centre for Reproductive Health, Edinburgh

Eva Aitken

Work Programme Coordinator, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Jane Anderson

Specialist Ultrasonographer, Princess Anne Hospital, Southampton

Chris Barry

General Practitioner, Swindon

Marie Benton

Service User Representative, Communications Manager – Down's Syndrome Association

Jennifer Elliott

Service User Representative, National Childbirth Trust

Rupert Franklin

Work Programme Coordinator, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Paul Jacklin

Senior Health Economist, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Rajesh Khanna

Research Fellow, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Nina Khazaezadeh

Consultant Midwife and Supervisor of Midwives, St Thomas' Hospital, London.

Rachel Knowles

Medical Research Council-funded Research Fellow in Public Health, University College London
Institute of Child Health

Rintaro Mori

Research Fellow, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Francesco Moscone

Health Economist, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Tim Overton

Consultant Obstetrician, St Michael's Hospital, Bristol

Debbie Pledge

Senior Information Scientist, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Jeff Round

Health Economist, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Anuradha Sekhri

Research Fellow, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Roz Ullman

Senior Research Fellow, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Martin Whittle

Clinical Co-Director for Women's Health, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

Katie Yiannouzis

Head of Midwifery, King's College Hospital, London

Appendix B: The Guideline Review Panel

The Guideline Review Panel is an independent panel that oversees the development of the guideline and takes responsibility for monitoring adherence to NICE guideline development processes. In particular, the panel ensures that stakeholder comments have been adequately considered and responded to. The panel includes members from the following perspectives: primary care, secondary care, lay, public health and industry.

Professor Mike Drummond – Chair

Director, Centre for Health Economics, University of York

Dr Graham Archard

General Practitioner, Dorset

Ms Karen Cowley

Practice Development Nurse, York

Mr Barry Stables

Lay member

Dr David Gillen

Medical Director, Wyeth Pharmaceutical

Ms Catherine Arkley

Lay member

Appendix C: Women requiring additional care

The guideline covers recommendations on baseline clinical care for all pregnant women. It does not offer information on the additional care that some women will require. Pregnant women with the following conditions usually require care that is additional to that detailed in this guideline:

- cardiac disease, including hypertension
- renal disease
- endocrine disorders or diabetes requiring insulin
- psychiatric disorders (being treated with medication)
- haematological disorders
- autoimmune disorders
- epilepsy requiring anticonvulsant drugs
- malignant disease
- severe asthma
- use of recreational drugs such as heroin, cocaine (including crack cocaine) and ecstasy
- HIV or HBV infection
- obesity (body mass index 30 kg/m^2 or above at first contact) or underweight (body mass index below 18 kg/m^2 at first contact)
- higher risk of developing complications, for example, women aged 40 and older, women who smoke
- women who are particularly vulnerable (such as teenagers) or who lack social support.

Women who have experienced any of the following in previous pregnancies:

- recurrent miscarriage (three or more consecutive pregnancy losses or a mid-trimester loss)
- preterm birth

- severe pre-eclampsia, (H) hemolytic anaemia, (EL) elevated liver enzymes, and (LP) low platelet count (HELLP syndrome) or eclampsia
- rhesus isoimmunisation or other significant blood group antibodies
- uterine surgery including caesarean section, myomectomy or cone biopsy
- antenatal or postpartum haemorrhage on two occasions
- puerperal psychosis
- grand multiparity (more than six pregnancies)
- a stillbirth or neonatal death
- a small-for-gestational-age infant (below 5th centile)
- a large-for-gestational-age infant (above 95th centile)
- a baby weighing below 2.5 kg or above 4.5 kg
- a baby with a congenital abnormality (structural or chromosomal).

Appendix D: Antenatal appointments (schedule and content)

[2008] The schedule below, which has been determined by the purpose of each appointment, presents the recommended number of antenatal care appointments for women who are healthy and whose pregnancies remain uncomplicated in the antenatal period: 10 appointments for nulliparous women and 7 for parous women. These appointments follow the woman's initial contact with a healthcare professional when she first presents with the pregnancy and from where she is referred into the maternity care system. This initial contact should be used as an opportunity to provide women with much of the information they need for pregnancy (see [section 1.1.1](#) for recommendations on information giving).

First contact with a healthcare professional

Give information (supported by written information and antenatal classes), with an opportunity to discuss issues and ask questions. Refer to [section 1.1.1](#) for more about giving antenatal information. Topics covered should include:

- folic acid supplementation
- food hygiene, including how to reduce the risk of a food-acquired infection
- lifestyle advice, including smoking cessation, recreational drug use and alcohol consumption
- all antenatal screening, including risks and benefits of the screening tests.

Booking appointment (ideally by 10 weeks)

At the booking appointment, give the following information (supported by written information and antenatal classes), with an opportunity to discuss issues and ask questions. Refer to [section 1.1.1](#) for more about giving antenatal information. Topics covered should include:

- how the baby develops during pregnancy
- nutrition and diet, including vitamin D supplementation
- exercise, including pelvic floor exercises

- antenatal screening, including risks and benefits of the screening tests
- pregnancy care pathway
- place of birth (refer to NICE's guideline on [intrapartum care](#))
- breastfeeding, including workshops
- participant-led antenatal classes
- maternity benefits.

At this appointment:

- identify women who may need additional care (see [appendix C](#)) and plan pattern of care for the pregnancy
- check blood group and rhesus D status
- offer screening for haemoglobinopathies, anaemia, red-cell alloantibodies, hepatitis B virus, HIV and syphilis
- offer screening for asymptomatic bacteriuria
- inform pregnant women younger than 25 years about the high prevalence of chlamydia infection in their age group, and give details of their local [National Chlamydia Screening Programme](#)
- offering screening for Down's syndrome
- offer early ultrasound scan for gestational age assessment
- offer ultrasound screening for structural anomalies
- measure height, weight and calculate body mass index
- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- offer screening for gestational diabetes and pre-eclampsia using risk factors
- identify women who have had genital mutilation
- ask about any past or present severe mental illness or psychiatric treatment
- ask about mood to identify possible depression

- ask about the woman's occupation to identify potential risks.

At the booking appointment, for women who choose to have screening, the following tests should be arranged:

- blood tests (for checking blood group and rhesus D status and screening for haemoglobinopathies, anaemia, red-cell alloantibodies, hepatitis B virus, HIV and syphilis), ideally before 10 weeks
- urine tests (to check for proteinuria and screen for asymptomatic bacteriuria)
- ultrasound scan to determine gestational age using:
 - crown–rump measurement between 10 weeks 0 days and 13 weeks 6 days
 - head circumference if crown–rump length is above 84 millimetres
- Down's syndrome screening using:
 - 'combined test' at 11 weeks 0 days to 13 weeks 6 days
 - serum screening test (triple or quadruple) at 15 weeks 0 days to 20 weeks 0 days.
- ultrasound screening for structural anomalies, normally between 18 weeks 0 days and 20 weeks 6 days.

16 weeks

The next appointment should be scheduled at 16 weeks to:

- review, discuss and record the results of all screening tests undertaken; reassess planned pattern of care for the pregnancy and identify women who need additional care
- investigate a haemoglobin level below 11 g/100 ml and consider iron supplementation if indicated
- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- give information, with an opportunity to discuss issues and ask questions, including discussion of the routine anomaly scan; offer verbal information supported by antenatal classes and written information.

18 to 20 weeks

At 18 to 20 weeks, if the woman chooses, an ultrasound scan should be performed for the detection of structural anomalies. For a woman whose placenta is found to extend across the internal cervical os at this time, another scan at 32 weeks should be offered.

25 weeks

At 25 weeks, another appointment should be scheduled for nulliparous women. At this appointment:

- measure and plot symphysis–fundal height
- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- give information, with an opportunity to discuss issues and ask questions; offer verbal information supported by antenatal classes and written information.

28 weeks

The next appointment for all pregnant women should occur at 28 weeks. At this appointment:

- offer a second screening for anaemia and atypical red-cell alloantibodies
- investigate a haemoglobin level below 10.5 g/100 ml and consider iron supplementation, if indicated
- offer anti-D prophylaxis to rhesus-negative women
- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- measure and plot symphysis–fundal height
- give information, with an opportunity to discuss issues and ask questions; offer verbal information supported by antenatal classes and written information.

31 weeks

Nulliparous women should have an appointment scheduled at 31 weeks to:

- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- measure and plot symphysis–fundal height

- give information, with an opportunity to discuss issues and ask questions; offer verbal information supported by antenatal classes and written information
- review, discuss and record the results of screening tests undertaken at 28 weeks; reassess planned pattern of care for the pregnancy and identify women who need additional care.

34 weeks

At 34 weeks, all pregnant women should be seen again. Give information (supported by written information and antenatal classes), with an opportunity to discuss issues and ask questions. Refer to [section 1.1.1](#) for more about giving antenatal information. Topics covered should include:

- preparation for labour and birth, including information about coping with pain in labour and the birth plan
- recognition of active labour.

At this appointment:

- offer a second dose of anti-D to rhesus-negative women
- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- measure and plot symphysis–fundal height
- give information, with an opportunity to discuss issues and ask questions; offer verbal information supported by antenatal classes and written information
- review, discuss and record the results of screening tests undertaken at 28 weeks; reassess planned pattern of care for the pregnancy and identify women who need additional care.

36 weeks

At the 36-week appointment, all pregnant women should be seen again. Give the following information (supported by written information and antenatal classes), with an opportunity to discuss issues and ask questions. Refer to [section 1.1.1](#) for more about giving antenatal information. Topics covered should include:

- breastfeeding information, including technique and good management practices that would help a woman succeed, such as detailed in the UNICEF [Baby Friendly Initiative](#)
- care of the new baby

- vitamin K prophylaxis and newborn screening tests
- postnatal self-care
- awareness of 'baby blues' and postnatal depression.

At this appointment:

- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- measure and plot symphysis–fundal height
- check position of baby
- for women whose babies are in the breech presentation, offer external cephalic version (ECV)

38 weeks

Another appointment at 38 weeks will allow for:

- measurement of blood pressure and urine testing for proteinuria
- measurement and plotting of symphysis–fundal height
- information giving, including options for management of prolonged pregnancy, with an opportunity to discuss issues and ask questions; verbal information supported by antenatal classes and written information.

40 weeks

For nulliparous women, an appointment at 40 weeks should be scheduled to:

- measure blood pressure and test urine for proteinuria
- measure and plot symphysis–fundal height
- give information, including further discussion about the options for prolonged pregnancy, with an opportunity to discuss issues and ask questions; offer verbal information supported by antenatal classes and written information.

41 weeks

For women who have not given birth by 41 weeks:

- a membrane sweep should be offered
- induction of labour should be offered
- blood pressure should be measured and urine tested for proteinuria
- symphysis–fundal height should be measured and plotted
- information should be given, with an opportunity to discuss issues and ask questions; verbal information supported by written information.

General

Throughout the entire antenatal period, healthcare providers should remain alert to risk factors, signs or symptoms of conditions that may affect the health of the mother and baby, such as domestic violence, pre-eclampsia and diabetes (refer to NICE's guideline on [diabetes in pregnancy](#)).

ISBN: 978-1-4731-0891-2

Accreditation



Appendix 4

1. Titelseite

Abschlussbericht
zur
Literaturrecherche
für die Leitlinie
„Ersttrimester Diagnostik und Therapie
in der 11-13⁺⁶ Schwangerschaftswoche“

im Auftrag der DEGUM erstellt von

Dr. med. Vladimir Patchev
ExSciMed Consulting

März 2022

2. Inhaltsverzeichnis

1.	Titelseite	1
2.	Inhaltsverzeichnis	2
3.	Liste der Abkürzungen	4
4.	Einführung	8
5.	Suchstrategie.....	10
6.	Suchergebnisse	12
7.	Bewertungsmodus und -kriterien	13
8.	Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen.....	16
8.1	PICO Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	16
8.2	PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	16
8.3	PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz	16
8.4	PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse... 16	
8.5	PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	16
8.6	PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	17
8.7	PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	17
8.8	PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	17
8.9	PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	17
8.10	PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	17
8.11	PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD	17
8.12	PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen	18
8.13	PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa.....	18
8.14	PICO-Frage 5.1. Diabetes Screening	18
8.15	PICO-Frage 5.2. LGA Prognose	18
8.16	PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	18
8.17	PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten	18
9.	Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen	19
9.1	PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	19
9.2	PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	21
9.3	PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz	22
9.4	PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse... 23	
9.5	PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	24
9.6	PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	25
9.7	PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	26
9.8	PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	27
9.9	PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	28
9.10	PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	29
9.11	PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD	31
9.12	PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen	32
9.13	PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa Previa und Insertio velamentosa	33
9.14	PICO 5.1. Diabetes Screening.....	34
9.15	PICO-Frage 5.2. LGA Prognose	35
9.16	PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	36
9.17	PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten	37
10.	Liste der Anhänge	38
10.1	Evidenztabelle und GRADE-Bewertungen von RCT zu den einzelnen PICO-Fragen 38	

10.1.1	Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	38
10.1.2	Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	38
10.1.3	Frage 2.3. Nuchale Transparenz	38
10.1.4	Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen ...	38
10.1.5	Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	38
10.1.6	Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	38
10.1.7	Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	38
10.1.8	Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	38
10.1.9	Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	38
10.1.10	Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	38
10.1.11	Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD.....	38
10.1.12	Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen.....	38
10.1.13	Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa	38
10.1.14	Frage 5.1. Diabetes-Screening	38
10.1.15	Frage 5.2. LGA Prognose.....	38
10.1.16	Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	38
10.1.17	Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten.....	38
10.2	Literaturverzeichnisse	39
10.2.1	Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	39
10.2.2	Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	39
10.2.3	Frage 2.3. Nuchale Transparenz	39
10.2.4	Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen ...	39
10.2.5	Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	39
10.2.6	Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	39
10.2.7	Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	39
10.2.8	Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	39
10.2.9	Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	39
10.2.10	Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	39
10.2.11	Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD.....	39
10.2.12	Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen.....	39
10.2.13	Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa	39
10.2.14	Frage 5.1. Diabetes-Screening	39
10.2.15	Frage 5.2. LGA Prognose.....	39
10.2.16	Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	39
10.2.17	Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten.....	39
10.2.18	Komplettes Literaturverzeichnis	39
10.3	Volltexte referierter Quellen	39

3. Liste der Abkürzungen

	↑	erhöht (Wert)
	↓	vermindert (Wert)
	↔	kontrovers, inkonklusiv (Daten)
	⊕⊕⊕⊕	hoch (Level of Evidence)
	⊕⊕⊕	moderat (Level of Evidence)
	⊕⊕	niedrig (Level of Evidence)
	⊕	sehr niedrig (Level of Evidence)
	3VTV	3 vessels and trachea view / 3 Gefäße plus Trachea-Ansicht (EchoKG)
A	AC	Amniozentese
	AD	arterieller Druck
	AFP	Alpha-Fetoprotein
	AFS	advanced first trimester screening / ETS mit Ausschluss maternaler Risikofaktoren
	AIP	abnormally invasive placenta
	AIx	augmentation index
	AMA	advanced maternal age / hohes maternales Alter
	AMH	Anti-Müller-Hormon
	ANP	atriales natriuretisches Peptid
	APS	Antiphospholipid-Syndrom
	ART	assisted reproductive technology / künstliche Befruchtung
	AUC	area under the curve / Fläche unter der Kurve
B	BF	Blutfluß
	BMI	body mass index
	BPD	bronchopulmonale Dysplasie
C	cf(f)DNA	zellfreie (fetale) DNS
	CHD	congenital heart defect / kongenitale Herzanomalie
	CGH	comparative genomic hybridization / vergleichende genomische Hybridisierung
	CI	Konfidenzintervall
	CL	<i>Corpus luteum</i>
	CMA	chromosomal microarray analysis / chromosomale Mikroarray-Analyse
	CNV	copy number variation / Kopienzahlvariation
	CRL	crown-rump length / Scheitel-Steiß-Länge
	CRD	Center for Review and Dissemination
	CRP	C-reaktives Protein
	CVS	chorionic villus sampling/Chorionzotten-Biopsie

D	DM	Diabetes mellitus
	DOR	diagnostisches odds ratio
	DR	Detektionsrate
	DV	<i>Ductus venosus</i>
E	E3	Estron
	ETS	Ersttrimester-Screening
F	FABP	fatty acid binding protein / Fettsäuren-bindendes Protein
	FG	Fehlgeburt
	FHR	fetale Herzrate
	FI	flow index
	FIGR	fasting insulin/glucose ratio
	FISH	fluorescent in-situ hybridization / fluoreszente in-situ-Hybridisierung
	FMF	Fetal Medicine Foundation
	FPG	fasting plasma glucose / Nüchternblutzucker
	FPR	falsch-positive Rate
	FSLT	Follistatin-like-3
G	GA	Gestationsalter
	GCT	glucose challenge test / Glukosebelastungstest
	GDM	Gestationsdiabetes mellitus
	GG	Geburtsgewicht
	GW	Gestationswoche
	GWG	gestational weight gain / Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
H	Hb	Hämoglobin
	hCG	human chorionic gonadotropin
	HDL	high density lipoprotein
	HOMA-IR	homeostatic model assessment -insulin resistance
	HTA	Health Technology Assessment (UK)
I	ICTRP	International Clinical Trial Registration Platform
	IGF	Insulin-like growth factor
	IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
	IL	Interleukin
	IQR	interquartile range / Interquartilsabstand
	ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
	IT	intrakraniale Transluzenz
	ITA	invasives Trophoblast-Antigen (hyperglykosyliertes hCG)
	ITT	intention-to-treat-Analyse
	IUFD	intrauterine fetal demise / intrauteriner Tod
	IUGR	intrauterine growth restriction

L	LDL	low density lipoprotein
	LGA	large for gestational age
	LMP	last menstrual period / letzte Regelblutung
	LMW	low-molecular-weight / niedermolekular (Heparin)
	LoE	level of evidence / Evidenzniveau
	LoR	level of recommendation / Empfehlungsgrad
	LR (+ / -)	likelihood ratio / Likelihood-Quotient (positiv oder negativ)
M	MA	maternales Alter
	MAD	mittlerer arterieller Druck
	MD	mean difference / durchschnittliche Differenz
	MMP	Matrix-metalloproteinase
	MoM	multiple of the median / Vielfaches des Zentralwertes
	MPSS	massively parallel shotgun sequencing
	MSD	mean gestational sac diameter / durchschnittlicher Fruchtblasendurchmesser
O	n.a.	non-applicable / nicht anwendbar
	NB	Nasenbein
	NGS	next generation sequencing
	NHS	National Health Services (UK)
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
	NIPT	noninvasive prenatal testing
	NPV	negative predictive value / negativer Vorhersagewert
	NT	nuchal translucency / nuchale Transparenz
O	oGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
	OR	odds ratio
P	PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
	PAS	placenta accreta spectrum (disorders)
	PCT	Prokalzitonin
	PE	preeclampsia / Präeklampsie
	PET	positron emission tomography
	PI	Pulsatilitätsindex
	PIGF	placental growth factor
	<i>p.p.</i>	<i>post partum</i>
	PP 13	placental protein 13
	PPA	per-protocol-Analyse
	PPV	positive predictive value / positiver Vorhersagewert
	PROG	Progesteron
	PSV	peak systolic velocity / systolische Spitzengeschwindigkeit
	PTD	pre-term delivery / Frühgeburt
	PTSD	post-traumatic stress disorder / posttraumatische Belastungsstörung
PWV	pulse wave velocity / Pulswellengeschwindigkeit	

Q	QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
R	RAT	rare autosomal aneuploidy / seltene autosomale Aneuploidie
	RHD	Rh Blutgruppe D-Antigen
	RI	Resistenzindex
	ROC	receiver operating characteristic / Isosensitivitätskurve
	RPG	random plasma glucose / zufälliger Plasmaglukosewert
	RR	relatives Risiko
S	SCA	sex chromosome aneuploidy / Geschlechtschromosomen-Aneuploidie
	SD	standard deviation / Standardabweichung vom Mittelwert
	sFLT-1	lösliche Fms-like Tyrosinkinase
	SMD	standardized mean difference / standardisierte Mittelwertdifferenz
	SNV	single nucleotide variation / Einzelnukleotidvariation
	SP1	Schwangerschaftsprotein 1
	SS	Schwangerschaft
T	T13	Trisomie 13 (Patau Syndrom)
	T18	Trisomie 18 (Edwards Syndrom)
	T21	Trisomie 21 (Down Syndrom)
	t.a.	transabdominal (US)
	TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
	TAMXV	time-averaged maximum velocity / gemittelte maximale Flußgeschwindigkeit
	TF	tricuspidal flow / trikuspidaler Blutfluß
	TMPS	targeted massively parallel sequencing
	TR	trikuspidale Regurgitation
	t.v.	transvaginal (US)
U	UA	uterine artery / <i>A. uterina</i>
	US	ultrasound / Ultraschall
	UV	<i>V. umbilicalis</i>
V	VAS	visuelle Analogskala
	VEGF	vascular endothelial growth factor
	VFI	vascularization flow index
	VI	vascularization index
	VLDL	very low density lipoprotein
	Vp	<i>Vasa previa</i>
W	WES	whole exome sequencing / Exom-Sequenzierung
	WGS	whole genome sequencing / Genom-Sequenzierung
	WMD	weighted mean difference / gewichtete Mittelwertdifferenz
Z	ZNS	Zentralnervensystem

4. Einführung

Die Recherche wurde in den elektronischen Literatur-Datenbanken *PubMed*, *Google Scholar* und *Cochrane Database of Systematic Reviews* durchgeführt. Zusätzlich wurden aus den Referenzlisten von Übersichtspublikationen relevante Quellen extrahiert, die durch den vorgegebenen Suchraster nicht erfasst wurden bzw. in den festgelegten Datenbanken nicht referiert werden. Die Suche umfasst Publikationen, die in der Zeit vom 01. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2021 veröffentlicht wurden.

Die Suche fokussierte auf Publikationen, von *a*) randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen (RCT), *b*) systematischen Reviews und Meta-Analysen und *c*) klinischen Beobachtungsstudien. Leitlinien, Konsensus-Fachkonferenzen, Literatur-Übersichtsartikel, Fallberichte und Expertenmeinungen wurden von der Suche grundsätzlich ausgeschlossen.

Die Suchstrategie basiert auf 17 Inhaltspunkten (ferner im Text PICO-Fragen), die für die jeweilige medizinische Fragestellung die Dimensionen **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison und **O**utcome definieren. Ferner wurden zu jedem Inhaltspunkt der zu erarbeitenden Leitlinie Schlüsselwörter ausgewählt und nach zweifacher Durchsicht durch Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe bestätigt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie ist im **Kapitel 5** dargestellt. Die folgenden PICO-Fragen wurden formuliert:

1. Rechtliche Grundlagen (wurde in dieser Recherche nicht bearbeitet)
2. Detektion chromosomaler Aberrationen
 - 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA
 - 2.2. Invasive genetische Diagnostik
 - 2.3. Nuchale Transparenz
 - 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen
3. Detektion fetaler Anomalien
 - 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik
 - 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien
 - 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien
 - 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester
 - 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien
4. Diagnostik und Prävention von PE, IUGR und IUFD, AIP/PAS und Placenta previa
 - 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD
 - 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD
 - 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen
 - 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa
5. Diagnostik und Prävention eines abnormen Glukosemetabolismus und seiner Folgen
 - 5.1. Diabetes-Screening
 - 5.2. LGA Prognose
6. Diagnostik und Prävention von Frühgeburten
 - 6.1. Prognose von Frühgeburten
 - 6.2. Prävention von Frühgeburten

Die primären Suchergebnisse wurden durch Sichtung der Zusammenfassungen gefiltert und irrelevante Treffer und Duplikate aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dieser Prozess ist im **Abschnitt 6** abgebildet.

Die relevanten Artikel wurden als Volltext-Versionen gespeichert und einer detaillierten Analyse unterzogen.

Die Ergebnisse der Analyse zu den jeweiligen Inhaltspunkten wurden in tabellarischer Kompaktform dargestellt. Die Formvorlagen entsprechen den Vorgaben des Guidelines International Network in einer modifizierten deutschen Version der AWMF vom 20.7.2011. Die Vorgehensweise wird in **Kapitel 7** in Details dargestellt.

5. Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde in Zusammenarbeit des Rechercheurs mit dem Auftraggeber etabliert. Auf der Basis der vom Auftraggeber vorgeschlagenen PICO-Fragenformulierungen und Keywords wurde zunächst ein allgemeiner Suchraster mit den folgenden Parametern erstellt:

MeSH terms

(first trimester AND screening[MeSH Terms]) OR (antenatal screening[MeSH Terms]) OR (prenatal diagnosis[MeSH Terms])

AND Title/Abstract

("first trimester screen*" [Title/Abstract] OR "prenatal test*" [Title/Abstract] OR "prenatal screen*" [Title/Abstract])

AND Date Publication

((("2001/01/01" [Date - Publication] : "3000" [Date - Publication])))

AND Language

(English [Language] OR German [Language] OR French [Language] OR Russian [Language] OR Bulgarian [Language])

AND Publication type

Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic clinical trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Validation study

Ferner wurden zu jeder einzelnen Fragestellung spezifische Suchbegriffe (Keywords) definiert und als Bestandteil des Suchfeldes [Title/Abstract] mit dem Booleschen Operator AND dem allgemeinen Suchraster, wie folgt, hinzugefügt:

Zu 2.1. „combined test“ OR „contingent test“ OR „maternal age“ OR „NIPT“ OR “cfDNA”

Zu 2.2. “chorionic villus” OR CVS OR amniocentesis OR “chromosomal microarray” OR “comparative genomic hybridization “ OR “exome sequencing” OR “genome sequencing” OR cytogen* OR karyotyp* OR triploid*

Zu 2.3. “nuchal translucency” OR NT

Zu 2.4. “maternal stress” OR “anxiety”

Zu 3.1. defect OR anomal* OR abnormal* OR “structured test” OR ultraso* OR sonograph*

Zu 3.2. “anomaly scan” OR “indirect screening” OR “fossa posterior” OR “ductus venosus” OR “spina bifida” OR neural tube” OR holoprosencephaly

Zu 3.3. echocardiography OR cardiovascular OR “ductus venosus” OR “tricuspid regurgitation” OR “heart axis” OR Doppler

Zu 3.4. “second trimester” OR “week 18” AND “defect confirmation”

Zu 3.5. “second trimester” AND “first trimester” AND anomaly AND (stress OR anxiety)

Zu 4.1. preeclampsia OR “fetal growth restriction” OR IUGR OR demise OR SGA

Zu 4.2. preeclampsia AND (prevention OR treatment OR therapy OR management)

Zu 4.3. accreta OR “invasive placenta”

Zu 4.4. “vasa previa” OR velament*

Zu 5.1. diabetes OR “gestational diabetes” OR GDM OR “oral GTT”

Zu 5.2. macrosomia OR LGA

Zu 6.1. premature OR preterm OR stillbirth

Zu 6.2. (premature OR preterm OR stillbirth) AND (prevention OR management OR progesterone OR pessary OR cerclage)

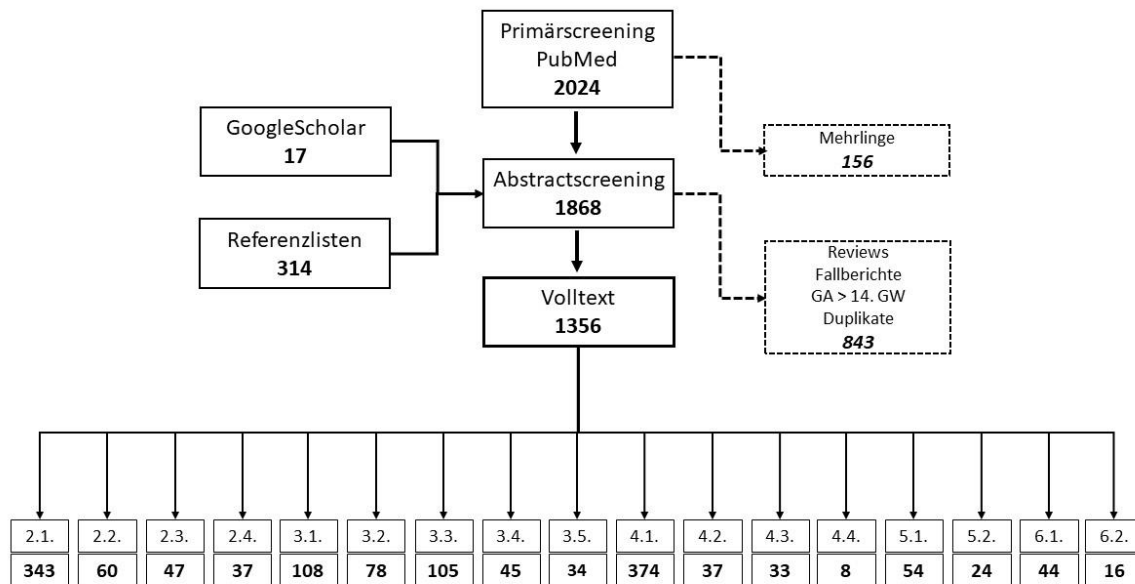
6. Suchergebnisse

Die nach den genannten Parametern durchgeführte Suche in der Datenbank **PubMed** ergab 2024 Treffer. Nach Rücksprache mit dem Auftraggeber wurden 156 Publikationen entfernt, die Untersuchungen bei Mehrlings-schwangerschaften beschreiben.

Die verbleibenden 1868 Veröffentlichungen wurden einem Screening auf dem Niveau der Zusammenfassung und, in mehreren Fällen, des Volltextes unterzogen. Bei diesem Prozess wurden 848 Publikationen aus der weiteren Analyse entfernt. In den meisten Fällen handelte es sich um nicht-systematische Reviews, Studien mit unpräziser Interpretation des Zeitramens des erstes Trimesters (i.e. Inklusion von Patientinnen nach der 14. Gestationswoche), Fallberichte bzw. Fallserien mit weniger als 10 Fällen und Duplikate.

Die Suche in **GoogleScholar** ergab 17 zusätzliche Treffer. In den **Referenzlisten** von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurden weitere 314 Publikationen identifiziert.

Von den 1356 analysierten Quellen waren 131 systematische Reviews/Meta-Analysen, 35 RCT und 1190 Kohorten-/Beobachtungsstudien. Der Suchprozess und die Verteilung der Treffer zu den einzelnen PICO-Fragen sind im folgenden Schema dargestellt*).



*) Die Summe der zu einzelnen PICO-Fragen angegebenen Quellen ist größer als 1356, da einige Publikationen Bezug zu mehr als eine PICO-Frage haben

7. Bewertungsmodus und -kriterien

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 20.7.2011. Die Details der Bewertungen zu den jeweiligen Inhaltspunkten sind folgend geschildert.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Richtlinien des **Center for Evidence Based Medicine der Universität Oxford**^{*)} (weiter im Text als OXFORD). Die Richtlinien enthalten Bewertungsklassifikationen für verschiedene Arten von Studien; in dieser Recherche wurden die Evidenzklassifikationen für diagnostische und therapeutische Studien verwendet (s. Tabellen)

Evidenzempfehlungen für diagnostische Studien	
1a	Systematische Reviews von diagnostischen Kohortenstudien der Qualität 1b
1b	Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard bzw. monozentrische klinische Entscheidungsstudien
1c	Absolute Ja-Nein-Untersuchungen (Sensitivität ist so hoch, dass negative Befunde ausgeschlossen sind)
2a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 2b oder besser
2b	Retrospektive Kohortenstudien bzw. Studien mit unzureichendem Follow-up
3a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 3b oder besser
3b	Studien mit nichtfortlaufender Rekrutierung (willkürliche Stichprobe) bzw. kleine Populationen
4	Fall-Kontroll-Studien; Nutzung überholter Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien	
1a	Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1b	Individuelle RCT
1c	Alles-oder-nichts-Untersuchungen
2a	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität
2c	Ergebnisberichte; ökologische Studien
3a	Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Bei der Bewertung von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurde besondere Beachtung der Einschätzung der Qualität der involvierten Studien geschenkt. In Fällen, wo die Autoren selbst keine Bewertung durch anerkannte Richtlinien (QUADAS, QUIPS, Cochrane, Newcastle-Ottawa, STROBE, AMSTAR etc.) vorgenommen haben, wurde die Studienqualität durch den Rechercheur nach OXFORD-Kriterien bewertet. Ferner wurde darauf geachtet, dass die Sequenz der Literatursuche in einem PRISMA-Diagramm dargestellt oder verbal beschrieben ist.

^{*)} OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) wurden nach den GRADE Richtlinien^{*)} bewertet. Die Bewertungen wurden nach PICO-Fragen/Interventionen gruppiert; insofern möglich, erfolgte innerhalb einer PICO-Frage eine Bündelung der analysierten Studien nach bestimmten Outcomes. Bei den PICO-Fragen 2.4. und 3.5. (Parentale Stressperzeption) wurde auf Grund der sehr hohen Heterogenität und der vorwiegend nicht-numerischen, verbal-deskriptiven Datendarstellung die GRADE Bewertung auf die Qualität der Studienansätze, jedoch ohne quantitative Analyse, limitiert. Eine GRADE-Bewertung erfolgte bei allen RCT, auch wenn diese Bestandteile von systematischen Reviews und Meta-Analysen waren. Die Qualitätsrisikokriterien bei GRADE Bewertung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Kriterion	Inhaltliche Aspekte
Bias-Risiko bei RCT	<ul style="list-style-type: none"> • keine Verblindung • unvollständige Berichterstattung (Protokollabweichungen, Probandenausfall) • selektive Outcome-Berichterstattung • frühe Beendigung (weniger als 200 dichotome bzw. 500 kontinuierliche Events) • nicht validierte Methoden zur Outcome-Erfassung (Befragung, Surrogat-Endpunkte) • Rekrutierung-Bias (Verschiebung von Probanden zwischen Testgruppen) • Übertragung von Effekten bei Cross-over-Studiendesign
Inkonsistenz	<ul style="list-style-type: none"> • große 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 oder Generalpopulation)
Ungenauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • weniger als 300 dichotome oder 400 kontinuierliche Events • grenzüberschreitende Konfidenzintervalle • Nichterreichen der kalkulierten Stichprobenstärke (underpower) • kleine Stichproben bzw. geringe Zahl von Zielevnts (z.B. Mortalität)
Publikation-Bias	<ul style="list-style-type: none"> • vorläufige Ergebnisse • Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse • Veröffentlichung in Periodika mit nicht überzeugender Reputation

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

Die Evidenztabelle zu jeder PICO-Frage sind in den folgenden Abschnitten organisiert:

- a) Auflistung von systematischen Reviews und Meta-Analysen
- b) Auflistung von RCT
- c) Auflistung von individuell bewerteten Kohorten- und Beobachtungsstudien

Die Quellen in den Evidenztabelle sind alphabetisch (Name des Erstautors) und nach Publikationsdatum (anterograd) gelistet; mehrere Publikationen eines Erstautors aus demselben Jahr werden durch Suffixe „Jahr_a“, „Jahr_b“ etc. gekennzeichnet. Diese Bezeichnungen gelten auch für die Volltext-Referenzen**).

Die zusammenfassende Bewertung (**Kapitel 9**) stellt eine kondensierte Auflistung der wichtigsten Erkenntnisse und Schlussfolgerungen (Summary Statements) zu den einzelnen PICO-Fragen dar. Diese kurzen Zusammenfassungen sind stichpunktartig formuliert und mit Angaben zur Evidenzstärke und dem Empfehlungsgrad nach den Kriterien von AHRQ (Agency for Healthcare Research Quality, vormals Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR) ***⁾ und USPSTF (US Preventive Service Task Force) ****⁾ versehen. Die Bewertungskriterien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Empfehlungsgrad	Erklärung
hoch A	Die verfügbare Evidenz basiert auf konsistente Ergebnisse von gut geplanten und durchgeführten Studien in repräsentativen Populationen. Es ist eher unwahrscheinlich, dass die Schlussfolgerungen durch die Ergebnisse zukünftiger Studien stark beeinflusst werden.
moderat B	Die verfügbare Evidenz ist ausreichend, um den Effekt auf die definierten Outcomes zu beschreiben. Jedoch ist die Zuverlässigkeit der Resultate durch a) die Zahl der Studien, b) Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien, c) eingeschränkte Generalisierbarkeit der Befunde und d) fehlende Stimmigkeit der Beweisführung limitiert. Weitere Studien können die Stärke und Richtung der Effekte beeinflussen, so dass die Schlussfolgerungen auch verändert werden müssen.
niedrig C	Die verfügbare Evidenz ist unzureichend auf Grund von a) kleine Studienzahl, b) schwerwiegende Mängel von Studiendesign und -methoden, c) widersprüchliche Befunde unter den einzelnen Studien, d) Lücken in der Beweisführung, e) fehlende Generalisierbarkeit und f) fehlende Information zu wichtigen Outcomes.
unzureichend D	Es ist keine Evidenz verfügbar, die eine Effekteinschätzung ermöglicht bzw. die verfügbare Evidenz hat inakzeptable Mängel und schliesst die Formulierung einer Schlussfolgerung aus.

Bemerkung: Die Bezeichnungen A, B, C und D gehören nicht zur Originalfassung und wurden zwecks besserer Übersichtlichkeit vom Rechercheur eingeführt

*) <https://www.gradeworkinggroup.org/>

***) Es soll vermerkt werden, dass alle Publikationen nach der Veröffentlichung der Druckversion datiert sind, d.h. die Datierung der elektronischen Version, die in vielen Fälle 1 bis 2 Jahre früher ist, wird ignoriert.

****) https://lhspilot.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/methods-guidance-grading-evidence_methods.pdf

*****) <https://www.uspreventiveservicetaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>

8. Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen

8.1 PICO Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

Es wurden 23 systematische Reviews/Meta-Analysen, 3 RCT und 147 Kohorten-/Beobachtungsstudien analysiert und in Evidenztabelle eingetragen. GRADE Bewertung wurde für 2 RCT durchgeführt, während eine Studie Outcomes untersuchte, die für die PICO-Frage irrelevant waren. Die Ergebnisse der Evidenzbewertung sind in *Anhang 1* dargestellt

Die 23 systematischen Reviews/Meta-Analysen umfassten Daten von 170 Publikationen, die keiner separaten Analyse unterzogen wurden..

8.2 PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

Die Recherche identifizierte 3 systematische Reviews/Meta-Analysen, 2 RCT und 33 Kohortenstudien. Die RCT wurden einzeln durch GRADE analysiert. Die Evidenzbewertung ist in *Anhang 2* dargestellt.

Die Suche ergab auch 22 Beobachtungsstudien, die Bestandteil von den Meta-Analysen waren.

8.3 PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz

Wir identifizierten 4 systematische Reviews, eine RCT und 24 Kohortenstudien. Die Ergebnisse der Bewertung sind in *Anhang 3* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 18 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.4 PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse

Es wurden 6 systematische Reviews, 7 RCT und 11 Kohortenstudien nach Evidenzniveau bewertet. Die Resultate sind in *Anhang 4* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 13 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.5 PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

Die Suche identifizierte 6 systematische Reviews/Meta-Analysen, 4 RCT und 43 Beobachtungsstudien. Die Ergebnisse der Evidenzbewertung finden sich in *Anhang 5*.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 55 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.6 PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 7 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 32 Kohortenstudien gefunden. Die Resultate der individuellen Bewertung sind in *Anhang 6* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 39 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.7 PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

Die Suche zu diesem Inhaltspunkt ergab 9 Meta-Analysen, eine RCT und 17 Beobachtungsstudien. Die Evidenzbewertung ist in *Anhang 7* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 78 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.8 PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

Zu diesem Thema wurden 2 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 20 Kohortenstudien gefunden. Die Bewertung ist in *Anhang 8* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 23 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.9 PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

Es wurden eine Meta-Analyse, eine RCT und 9 Beobachtungsstudien identifiziert. Ihre Evidenzbewertung findet sich in *Anhang 9*.

Die Meta-Analyse enthielt 23 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.10 PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

Die Suche identifizierte 39 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 90 Kohortenstudien. Die Ergebnisse ihrer Bewertung sind in *Anhang 10* zusammengefasst.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 245 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.11 PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 7 systematische Reviews/Meta-Analysen, 4 RCT und 7 Beobachtungsstudien gefunden. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 11* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 19 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.12 PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

Die Suche zu dieser PICO-Frage ergab 4 Meta-Analysen, keine RCT und 29 Kohortenstudien. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 12* geschildert.

Alle in den Meta-Analysen aufgezählten Studien wurden in unserer Evidenzbewertung evaluiert.

8.13 PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

Die Recherche ergab 2 systematische Reviews, keine RCT und 6 Beobachtungsstudien. Alle wurden in der Evidenzbewertung aufgenommen und in *Anhang 13* dargestellt.

8.14 PICO-Frage 5.1. Diabetes Screening

Zu dieser PICO-Frage wurden 6 Meta-Analysen, eine RCT und 31 Kohortenstudien gefunden. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 14* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 17 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.15 PICO-Frage 5.2. LGA Prognose

Die Recherche identifizierte 2 Meta-Analysen, keine RCT und 22 Beobachtungsstudien. Alle, einschließlich Studien aus Meta-Analysen, wurden in die Evidenzbewertung einbezogen. Die Resultate finden sich in *Anhang 15*.

8.16 PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

Das Datenbank-Screening ergab 5 Meta-Analysen, eine RCT und 38 Beobachtungsstudien. Bei allen, einschließlich denjenigen aus den Meta-Analysen, erfolgte eine Evidenzbewertung, die in *Anhang 16* dargestellt ist.

8.17 PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 4 systematische Reviews/Meta-Analysen, 10 RCT und eine Beobachtungsstudie identifiziert. Ihre Evidenzbewertung findet sich in *Anhang 17*.

Bemerkung: Die GRADE Bewertungsergebnisse sind in der jeweiligen Evidenztabelle, nach dem Abschnitt „RCT“ eingefügt.

9. Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen

9.1 PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Screening für T21 im 1. Trim. unter Verwendung von MA, NT und Serum-Biomarkern ist leistungsfähiger als Screening durch NT allein
A	Die Kombination aus MA, NT, PAPP-A und β -hCG zeigt die höchste Detektionseffizienz (über 90%) beim T21 Screening
A	Nach Einführung von ETS und NIPT ist die Inanspruchnahme invasiver Diagnostik stark zurückgegangen
A	NIPT mit cfDNA zeichnet sich, unabhängig von der verwendeten Technologie (MPSS oder TMPS), durch fast 100% Sensitivität und Spezifität aus
A	Detektionsraten für T18 und T13 durch NIPT sind niedriger als bei T21
A	Trotz niedriger FPR soll NIPT als Screening-Test, aber nicht als vollwertiges diagnostisches Verfahren für Trisomie-Detektion betrachtet werden
A	Sequenziell verwendete cfDNA-Diagnostik bei bestimmten Risiken, die im ETS identifiziert wurden, ist leistungsfähiger und um 50% kostengünstiger als universelles NIPT
B	Die Verwendung von mehr als 2 Biomarkern im kombinierten ETS ist nicht zu empfehlen, da sie zu keiner großen Leistungssteigerung führt
B	NT >3,0 signalisiert erhöhtes Risiko für chromosomale Aberrationen
B	Die Anwendung mehrerer US Marker (NB, DV, TF) zusätzlich zu NT erhöht die diagnostische Leistung
B	Das kombinierte ETS ist bei Nicht-T21-Aneuploidiedetektion leistungsstärker als die Diagnostik durch Serum-Biomarker im 2. Trimester
B	Durch kombiniertes ETS und Erhöhung der FPR-Grenze um 0,1% können 95% der T18 und T13 diagnostiziert werden
B	Es gibt beträchtliche ethnische Differenzen in Serum-Biomarkerwerten, die sich auf die ETS Risikoeinschätzung auswirken und Korrektur erfordern
B	Eine Risikoeinschätzung durch partielle Ergebnisse (nur MA \pm NT) wird nicht empfohlen
B	Zusätzliche Aufnahme von PlGF ins ETS bringt keine Verbesserung der diagnostischen Leistung
B	Aufnahme von ADAM12 ins ETS Algorithmus bringt keine Verbesserung der diagnostischen Leistung für Trisomien
B	Die Berechnung des sog. Absolutrisikos (ETS Risiko : MA Risiko) ändert die DR nicht, reduziert aber FPR und invasive Diagnostik

B	Die Kombination aus kombiniertem ETS plus cffDNA Untersuchung bei positivem ETS Ergebnis erzielt DR von 94% und ist kostengünstiger als integriertes Biomarker-Screening im 1. und 2. Trimester
B	Erfolgreiche NIPT-Raten sind regional unterschiedlich und können bis zu 3% betragen. Wiederholte Testung ist in mehr als 60% der Fälle erfolgreich
B	Bei negativem NIPT besteht residuales Risiko für genetische Aberrationen (CNV) von ca. 5%. Dieses Risiko wird durch Genomscreening mit hoher Auflösung reduziert.
B	RHD kann im 1. Trimester durch NIPT mit fast 100% Sensitivität und Spezifität detektiert werden
C	Der integrierte T21-Test ist leistungsfähiger als der dreifache (Triple-) Serumtest
C	Serum-Biomarkerspiegel (PAPP-A) unterscheiden sich in Schwangerschaften mit natürlicher und ART Konzeption. Bei den letzteren wäre eine Korrektur zu empfehlen.
C	Ausschluss des MA vom ETS Bewertungsalgorithmus verringert die FPR bei gleichbleibender Sensitivität
C	PAPP-A und β -hCG Werte, aber nicht NT, zeigen starke Korrelation in aufeinanderfolgenden Schwangerschaften
C	Die erfolgreiche Durchführung von NIPT ist von der Menge der fetalen Fraktion in der cfDNA abhängig; als Mindestgrenze gilt 4%
C	Der fetale Anteil von cfDNA korreliert positiv mit dem Gestationsalter und negativ mit dem maternalen BMI, Blutvolumen, ART Konzeption und asiatischer Ethnie
C	NIPT durch CGH oder SNP-Array diagnostiziert Nicht-Trisomie-Aberrationen in 0,01% der Fälle mit normaler NT, würde aber genetische Anomalien in mehr als 10% der Fälle mit abnormer NT (>3,5) vermissen
C	In Anbetracht der diagnostischen Leistung des kombinierten ETS sollten sich zusätzliche NIPT Untersuchungen auf pathologisch relevante Aberrationen außerhalb der Trisomien fokussieren
C	Erfolgreiches NIPT kann aus verändertem genomischen Profil der Mutter, einschließlich Malignomen, resultieren

9.2 PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Im Vergleich zu transabdominalen CVS ist frühe AC mit signifikant höherem Fehlgeburt-Risiko assoziiert
A	Im Vergleich zur Karyotypisierung erhöht die Verwendung von Micro-Arrays die Detektion von CNV
A	Im Vergleich zur Karyotypisierung zeigt die genomische Hybridisierung signifikant höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität
A	Die Einführung von ETS und NIPT reduziert stark die Inanspruchnahme invasiver Diagnostik
A	Die Präsenz genomischer Aberrationen steigt mit der NT an, jedoch hat WES keine diagnostische Bedeutung, wenn vergrößerte NT ein isolierter Befund ist
A	Bei kongenitalen Anomalien erhöht WES die Diagnoserate um ca. 10% im Vergleich zu Standard-Screeningmethoden
B	CGH und SNP-Arrays diagnostizieren mehr chromosomale Aberrationen als die Karyotypisierung oder konventionelle Zytogenetik, jedoch ist bei vielen Befunden die klinische Relevanz unklar
B	Von den durch Trio WES identifizierten genomischen Varianten sind lediglich etwa 60% von diagnostischer Relevanz
B	Die Entscheidung für CVS soll auf der Basis von ETS Ergebnissen getroffen werden
B	WES ist indiziert, wenn Karyotypisierung und CMA unschlussig sind, erfordert aber kompetente multidisziplinäre Auswertung
C	CMA und WES zeigen vergleichbare diagnostische Leistungen, jedoch erfordert WES weniger biologisches Material und kürzere Zeit für die Bereitstellung der Ergebnisse

9.3 PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die durchschnittliche Sensitivität von NT (+MA) bei Aneuploidie-Detektion ist 70%
A	Erhöhte NT (>2,5 mm bzw. >99. Perzentille) kann 70-75% der Fälle mit T21 identifizieren
A	Mit zunehmender NT (>3,5) erhöht sich exponentiell die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen, IUFD und großer fetaler Anomalien
A	Erhöhte NT detektiert mehr T21 Fälle als hohes MA
A	Messung der NT zeigt eine bedeutend höhere DR bei Aneuploidien als NB und vaskuläre US Parameter
B	Aneuploidie-Screening durch NT allein zeigt Sensitivität von mindestens 65-70%, jedoch gibt es Berichte, wonach diese mit der des kombinierten ETS (90%) vergleichbar ist
B	Es besteht keine signifikante Differenz zwischen den T21 DR bei NT-Bestimmung im 1. und 2. Trimester
B	Ungenauigkeit der NT Messung von 0,5 mm senkt signifikant die DR für Aneuploidien
B	Die erste Risikoeinschätzung bei ETS soll auf Serum-Biomarker basieren; die nächste Entscheidung wird durch NT oberhalb oder unterhalb der 99. Perzentille getroffen
C	Die NT MoM-Werte zeigen duale Verteilung: CRL-abhängig und -unabhängig. Die CRL-abhängige Verteilung wird bei aneuploiden Feten viel seltener (in 10-20% der Fälle) beobachtet. Diese Besonderheit soll bei der Berechnung von NT anhand des GA bzw. CRL berücksichtigt werden.

9.4 PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die Angst ist eindeutig erhöht nach positivem Testergebnis, wobei junge Schwangere anfälliger sind
A	Vorübergehend erhöhte Angst normalisiert sich weitgehend im 2. Trimester, wobei residuale Erhöhung auch nach dem Erhalt eines negativen Resultats nicht ausgeschlossen ist
B	Fälle mit negativen ETS Ergebnissen zeigen keine Angstveränderung
B	Schnelle Ergebnismitteilung (z.B. SMS) ist mit signifikant niedrigeren Angstwerten assoziiert
B	Die Erteilung eines Screening-Angebots führt zu keinen Veränderungen des Angstniveaus
B	Aufklärung vor ETS senkt signifikant die Angst, Unsicherheit und Entscheidungskonflikte
B	Informiertheit resultiert in besserem Wohlbefinden, geringerer Besorgnis und weniger Entscheidungskonflikte
C	Das Angstniveau bei invasiver Diagnostik ist höher als bei Anomaliescan, auch wegen Sorge um die Unversehrtheit des Kindes

9.5 PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die durchschnittliche Sensitivität von US Anomaliescan im 1. Trimester bei der Detektion großer fetaler Anomalien ist 50%
A	Im Vergleich zur selektiven US Untersuchung hat der Routine-US-Scan im 1. Trimester keinen gesicherten Einfluß auf maternale und fetale Outcomes
A	Anomalie-Diagnostik im 1. Trimester ist limitiert und erfordert eine Folgeuntersuchung
A	Anomalieverdacht im 1. Trimester ist Indikation für invasive Diagnostik
A	NT >95. Perzentile signalisiert Assoziation mit genetischen Syndromen u./o. Herzanomalien; wiederholte Untersuchung mit EchoKG in GW 16-20 ist empfohlen
A	Ein Anomaliescan zum Zeitpunkt von ETS kann 45-60% der großen fetalen Anomalien diagnostizieren, aber die US-Untersuchung im 2. Trimester nicht ersetzen
A	Die fetale Geschlechtsbestimmung durch US im 1. Trimester ist in mehr als 85% der Fälle möglich und korrekt
B	Die Vollständigkeit der US Darstellung fetaler anatomischer Strukturen erhöht sich graduell von GW 11 bis GW 13
B	Frühe Routine-US-Untersuchung ermöglicht die Detektion großer fetaler Anomalien vor GW 24
B	CRL Mesung im 1. Trimester führt häufiger zu GA-Korrekturen. Die Auswirkung auf die Inzidenz von Übertragungen ist kontrovers.
B	Die Diagnose eines hypoplastischen Nasenbeins im 1. Trimester ist in der 70% der Fälle mit einer Trisomie assoziiert
B	Die Detektionsrate von fetalen Anomalien im 1. Trimester ist nach anatomischer Lokalisation, Typ und Schweregrad unterschiedlich; Herzanomalien zeigen niedrigere DR
C	Die Aufnahme von NB US in den ETS Algorithmus erhöht die T21 DR um 5-6% bei niedrigerer FPR
C	Ein hypoplastisches NB ist bei normalen ETS Werten kein T21-Zeichen
C	Adäquate Fähigkeiten für Anomalie-Diagnostik im 1. Trimester werden nach 3-4 Jahren Training und Erarbeitung von Minimumstandards erreicht

9.6 PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Abnorme DV Doppler Befunde sind signifikant assoziiert mit T21/18/13
A	Nichtvisualisierung von <i>Cysterna magna</i> und <i>Plexus chorioideus</i> , sowie intrakraniale Transparenz sind robuste US Marker von Neuralrohrdefekten
A	Eine aberrante <i>A. subclavia dextra</i> ist ein zuverlässiger T21-Risikozeichen
A	Anomaliescan im 1. Trimester ist imstande alle Fälle von Akranie, Holoprosenzephalie und Omphalozelle zu erkennen
B	Chromosomale Aberrationen (T13 bzw T18) sind in der Mehrheit der Holoprosenzephalie- bzw. Omphalozelle-Fälle vertreten
B	Mehr als 75% der fetalen Anomalien werden durch US Scan und EchoKG im 1. Trimester bei Feten mit normalen NT und Karyotyp diagnostiziert
B	Die Eignung der intrakraniellen Transparenz als einziger US Marker von <i>Spina bifida</i> ist wegen moderater Präzision und hoher FPR fraglich
B	Isolierte echogene kardiaale Foci, Harntrakt-Dilatationen, <i>Plexus chorioideus</i> -Zysten und kürzere Femur/Humerus benötigen bei negativen Serum- oder cfDNA-Resultaten der Aneuploidie-Testung keine weitere Untersuchung
B	Isolierte singuläre Umbilikalarterie erfordert keine weitere Untersuchung nach Aneuploidie, unabhängig von Risikoeinschätzungen
B	Erhöhtes BS/BSOB Verhältnis (Hirnstammdurchmesser/Abstand zum Hinterhauptbein) diagnostiziert <i>Spina bifida aperta</i> mit einer Sensitivität von 70% und Spezifität von 100%
B	Obese Schwangere haben erhöhtes Risiko für Feten mit Neuralrohdefekten, Herz-anomalien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, anorektaler Atresie und Hydrozephalie
B	Alle großen Herzanomalien bei Schwangerschaften mit Prägestationsdiabetes können durch EchoKG im 1. Trimester anhand von HbA1c >8,5% und NT >95. Perzentile diagnostiziert werden
C	T18 ist assoziiert mit adrener Hypoplasie, die in GW 11-13 sichtbar ist
C	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte kann durch 2D- oder 3D-Scan im 1. Trimester visualisiert werden
C	Isolierte große Herzanomalien sind mit niedrigeren PIGF-Werten assoziiert
C	Das Verhältnis zwischen den Abmessungen der Lateralventrikel und des Aquaedukts zum biparietalen Durchmesser ist bei <i>Spina bifida</i> kleiner als bei Normalfeten
C	Im Vergleich zum Anomaliescan im 1. Trimester zeigt eine US Untersuchung im 2. Trimester höhere DR für Anomalien von <i>Fossa posterior</i> , Kleinhirn, Herz, Gefäße, Nieren und Wirbelsäule

9.7 PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die DR der im 1. Trimester diagnostizierten Herzanomalien beträgt je nach Schwangerschaftsrisiko 64-80%
A	Die DR von Herzanomalien im 1. Trimester ist signifikant höher bei Anwendung von Farb-Doppler-Outflow Bildgebung
A	Die Möglichkeiten der Herzanomalie-Diagnostik im 1. Trimester sind begrenzt und eine wiederholte EchoKG-Untersuchung im 2. Trimester wird empfohlen
A	Abnorme DV Zeichen (besonders in Kombination mit NT) sind hilfreich bei der Diagnose von Herzanomalien, aber von Ressourcen und Qualifikation abhängig
A	Der isolierte Befund von TR im 1. Trimester soll in Bezug auf Herzanomalien prognostisch nicht überbewertet werden
A	EchoKG im 1. Trimester zeigt hohe diagnostische Leistung, besonders bei großen Herzanomalien, ist jedoch stark von Methode und Risikoeinstufung abhängig
A	Vorverlegung des Anomalie-Scans von GW 18 nach GW 12 bringt keinen signifikanten diagnostischen Vorteil
B	EchoKG ist indiziert bei erhöhter NT (>3,5) und normalem Karyotyp, da die Anomalie-Inzidenz höher als bei anderen Risiken (Diabetes, Anamnese) ist
B	Erhöhte Glykämie im 1. Trimester und abnormer oGTT sind mit signifikant höherem Herzanomalie-Risiko assoziiert
B	Im Vergleich zu NT >3,5 mm kann NT >99. Perzentile doppelt so viele Risikofälle für Herzanomalien erfassen
B	Obwohl NT allein kein sensitiver Prädiktor von Herzanomalien darstellt, soll bei NT >2,5 mm die Durchführung einer fetalen EchoKG in Betracht gezogen werden

9.8 PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	US Anomaliescan im 2. Trimester erhöht die durch kombiniertes ETS erzielte T21 DR um 9%
A	Die DR von Anomalien im 1. Trimester ist niedrig (22% insgesamt, 37% bei großen Anomalien) und erfordert wiederholtes Screening im 2. Trimester
A	Im 2. Trimester werden mehr Anomalien als im 1. Trimester diagnostiziert
A	Im 1. Trimester werden 30% der Herzanomalien und mehr als 60% der schweren Fehlbildungen diagnostiziert
A	Frühe Anomaliescans sind hilfreich bei der Identifizierung chromosomaler Aberrationen; Strukturanomalien werden im 2. Trimester diagnostiziert
B	Herzanomalien werden mehrheitlich im 2. Trimester diagnostiziert
B	Die Inzidenz von Übertragung nach Dating Scan im 1. Trimester ist niedriger als nach Untersuchung im 2. Trimester
B	Zuverlässige Anomaliebefunde sind erst nach GW 18 möglich
C	Im 2. Trimester diagnostizierte isolierte kardiale echogene Foci (IECF) erhöhen die DR für T21 bei positivem ETS Ergebnis, sind aber bei normalem ETS ohne Bedeutung und erfordern keine Karyotypisierung

9.9 PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die emotionale Anspannung nach einem abnormen Befund wird durch jede Form diagnostischer Unsicherheit gesteigert. In vielen Fällen verwandelt sich die positive Empfindung der SS in ein Gefühl des permanenten Risikos
A	Ein Anomalie-Scan ermöglicht die Planung vieler Aspekte (emotional, finanziell) des Umgangs mit der fetalen Anomalie und ihrer eventuellen Konsequenzen, inklusive TOP bevor die Schwangerschaft sichtbar ist.
B	Angstniveau und Depressivität nach T21 Diagnostik im 1. und 2. Trimester zeigen keine wesentlichen Unterschiede
C	Klinisch relevante Inzidenz von posttraumatischem Distress, Depression und Zustandsangst wird bei 20-40% der Fälle mit Herzanomalie-Diagnose festgestellt
C	Das Distress-Niveau bei Fällen mit positivem Anomaliebefund ist signifikant höher zu mehreren Zeitpunkten, insbesondere unmittelbar nach der Diagnose
C	Das Affekt-Gleichgewicht ist bei positivem Ergebnis beträchtlich gestört
C	Sowohl echt- als auch falsch-positive Ergebnisse rufen erhöhte Angstepfindung hervor

9.10 PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die heterogene PE Pathogenese macht die Prädiktion durch einzelne Biomarker unwahrscheinlich
A	Kein einzelner Biomarker ist für die Prädiktion von PE unter klinischen Routinebedingungen geeignet
A	Die existierenden PE Prädiktionsmodelle erreichen kaum ihre vorgegebene Diskriminierungsleistung unter real-world-Bedingungen und zeigen moderate Zuverlässigkeit
A	Biomarker vom ETS sind sinnvolle, aber ungenügend aussagefähige Prädiktoren von PE und SGA. Biomarker im 2. Trimester bzw. kombiniertes Vorgehen haben bessere Aussagekraft
A	Abnorm niedrige PAPP-A-, PIGF-, PP13- und erhöhte Inhibin A-Werte im Rahmen von ETS können als PE Prädiktionsmarker verwendet werden
A	Antiphospholipid-Antikörper, PE Vorgeschichte, chronische Hypertonie, Prägestationsdiabetes, BMI >30 und ART-Konzeption sind erwiesene pathogene Faktoren und Indikationen für Aspirin-Prophylaxe
A	Erhöhte Harnsäure-Werte im 1. Trimester sind mit PE und IUGR assoziiert
A	UA Doppler-Indizes (PI, Inzisionen) können für die Ermittlung der PE- und IUGR-Risiken eingesetzt werden, wobei ihre Aussagekraft bei Risiko-Schwangerschaften und Messungen im 2. Trimester besser ist
A	Plazenta-Vaskularisierungsindizes (VI, FI, VFI) sind für Prädiktion von PE Risiko geeignet
A	PE Prädiktion ist zuverlässiger bei kombinierter Anwendung von Serum- und US-Biomarkern (PP13 und UA PI zeigen 90% Sensitivität in Hochrisiko-Populationen)
A	Ein Prädiktionsmodell, basierend auf maternaler Anamnese und Biometrie, Blutdruck, UA PI, PAPP-A und PIGF prognostiziert >75% der PE Fälle bei Risiko-Cut-off 1:100 und FPR 10%
B	In Schwangerschaften mit Prägestationsdiabetes steigt das PE Risiko bei HbA1c Anstieg im 1. Trimester
B	Prädiktion von Totgeburten durch einzelne ETS Biomarker ist unzuverlässig; UA PI und PAPP-A gewinnen an Bedeutung bei Zeichen von Plazenta-Insuffizienz
B	Plazenta-Vaskularisierungsindizes (VI, FI, VFI) sind nicht geeignet für IUGR Prädiktion im 1. Trimester
B	Prädiktion adverser Outcomes (IUGR, IUFD) durch isolierte ETS Serum-Biomarker ist wegen geringer Sensitivität und hoher FPR nicht zu empfehlen
B	Die Evidenz für PE und SGA Prädiktion im 1. Trimester durch US Indizes ist kontrovers; die Sensitivität solcher Parameter erhöht sich nach GW 16

B	UA Doppler Pulswellenform zeigt geringe bis moderate Sensitivität bei PE und IUGR Prädiktion, aber die Feststellung abnormer Zeichen bei Niedrigrisiko-Schwangerschaften ist eine Indikation für Aspirin-Prophylaxe
B	Die Prädiktion von PE nach Anamnese-Daten, Blutdruck und PAPP-A-Werte zeigt moderate Sensitivität sowohl im Allgemeinen als auch bei early-onset
B	Einschluß von Biomarkern und US in das Prädiktionsmodell (FMF) erhöht deutlich die Prädiktion von PE Risiko im Vergleich zu Modellen, die nur auf maternale Anamnese basieren (NICE)
B	Invasive Diagnostikprozeduren haben keinen signifikanten Effekt auf Fehlgeburten- und IUFD-Raten
C	Parität, Blutdruck, Diabetes- und Hypertonie-Anamnese sind reliable PE Prädiktoren, während UA PI und Serum-Biomarker keine wichtige Rolle spielen
C	Messungen des Plazentavolumens zeigen niedrige DR für SGA Feten
C	Indizes arterieller Steifigkeit im 1. Trimester weisen auf PE Risiko hin
C	Erhöhter UA PI in Kombination mit niedrigeren PAPP-A und β -hCG Werten prognostizieren PE/IUGR mit hoher Sensitivität, aber niedriger Spezifität
C	Positive ETS Ergebnisse sind assoziiert mit erhöhtem Risiko für PE und Fehlgeburt vor GW 20
C	Schwangere mit BMI <20 haben signifikant geringeres PE Risiko
C	Frühe Wachstumsretardierung ist üblicherweise eine PE Konsequenz
C	UA PI zeigt nur moderate Prädiktionsrate für SGA
C	In Kombination mit maternalen Faktoren, identifizieren ADAM12, PAPP-A und UA PI nur ca. 50% der Patientinnen mit PE-Risiko
C	Der FMF Algorithmus für SGA Prädiktion zeigt niedrige prädiktive Leistung
C	FMF Kriterien erhöhen signifikant die Häufigkeit von Aspirin-Prophylaxe in Hochrisiko-Schwangerschaften
C	In kombinierten PE Prädiktionsmodellen zeigt PIGF eine bessere Leistung als PAPP-A
C	Die Prädiktionsleistung des FMF Algorithmus ist deutlich besser als diejenigen von NICE und ACOG
C	PE Inzidenz bei risiko-negativen Fällen nach dem FMF Algorithmus ist mehrfach niedriger als nach der NICE/ACOG Risikoprognose
C	Die PE-Prädiktionsleistung des NICE Algorithmus ist unterdurchschnittlich und ist anfällig für niedrige Patientenkomplianz
C	Die höhere PE Inzidenz bei GDM resultiert nicht aus gestörter Plazenta-Perfusion
C	Aneuploidie-Risiko im ETS erfordert weitere Überwachung für IUGR/SGA

9.11 PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Aspirin-Behandlung vor GW 16 reduziert signifikant die Inzidenz von PE, IUGR und Gestationshypertonie
A	Bei Schwangerschaften mit anamnestischem Risiko reduziert Aspirin-Therapie die Inzidenz von PE und spontane PTD
A	Behandlung von Risiko-Schwangerschaften mit unfraktioniertem oder LMW Heparin senkt das PE- und IUGR-Risiko. In Kombination mit Aspirin ist der Behandlungseffekt stärker ausgeprägt
A	Behandlung mit Thrombozyten-Aggregationshemmern vor GW 20 verringert das Risiko für PE und SGA. Der Effekt bei Behandlungsbeginn vor GW 16 ist weniger deutlich ausgeprägt
B	Aspirin-Behandlung von PE risiko-positiven Fällen (nach FMF Kriterien) für 6 Wochen ab GW 11 hat keine Auswirkung auf UA Doppler-Indizes, Plazentavolumen und Vaskularisation
C	Gezielte Vitamin D Supplementierung nach Blutspiegelbestimmung reduziert die Inzidenz von PE
C	Aspirin-Behandlung ab GW 11-14 bis GW 28 hat keinen Einfluß auf UA PI
C	Zusätzliche Gaben von Folsäure in GW 8-16 führen zu keinen Veränderungen des PE Risikos

9.12 PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	US Zeichen von AIP sind im 1. Trimester vor GW 11 vorhanden und im Zeitraum GW 11-14 in der Mehrheit der Fälle erkennbar
A*	US Detektion von invasiver Plazentation (besonders Farb-Doppler) hat sehr hohe Sensitivität und Spezifität
A	Die häufigsten AIP US Zeichen sind: tiefliegende Implantation, echo-arme Plazenta-Lakunen, reduzierte Myometriumstärke
A	Eine sichere AIP Diagnose ist in GW 12-16 möglich
B	Abnorm niedrige PAPP-A Werte im ETS sind mit erhöhtem Risiko für vorzeitige Plazentalösung assoziiert. Das Risiko steigt mit abnormen AFP und Inhibin A-Werten im 2. Trimester
B	Plazenta-Implantation in einer exponierten Sektio-Narbe ist ein zuverlässiger AIP Prädiktor
B	Das Auftreten von einem der PAS Zeichen (FIGO Klassifikation) ist mit adversen chirurgischen Outcomes assoziiert
B	PAPP-A im ETS ist signifikant erhöht und β -hCG ist niedriger in AIP, aber nicht in <i>Placenta previa</i>
C	Frühes Screening für AIP ist für die spezifische Follow-up-Diagnostik unterstützend
C	Implantation in der Sektio-Narbe ist mit günstigeren Outcomes verbunden; Implantation „in der Nische“ führt zu Sektio-Entbindung mit Hysterektomie

*Bemerkung: Daten stammen aus Untersuchungen außerhalb des 1. Trimesters

9.13 PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa Previa und Insertio velamentosa

Empfehlungs- grad	Summary statement
A*	Transvaginaler Farb-Doppler ist die diagnostische Methode der Wahl
A*	Die große Mehrheit der Fälle sind durch die folgenden Risikofaktoren belastet: Nabelschnurinsertion im unteren Uterusdrittel, Konzeption durch ART, <i>Placenta biloba</i> oder <i>succenturiata</i>
A*	Die niedrige Prävalenz rechtfertigt kein Screening in der Allgemeinpopulation, auch weil Risikofälle erst im 2. Trimester detektiert werden
A	Tiefer Nabelschnur-Ansatz ist mit erhöhter Inzidenz von <i>Vasa previa</i> und <i>Insertio velamentosa</i> assoziiert
B	<i>Insertio velamentosa</i> kann durch US im 1. Trimester diagnostiziert werden
B	Nabelschnur-Ansatz in Fällen mit <i>Vasa previa</i> im 1. Trimester ist vorwiegend velamentös oder, seltener, marginal

*Bemerkung: Daten stammen aus Untersuchungen außerhalb des 1. Trimesters

9.14 PICO 5.1. Diabetes Screening

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	RPG-, oGTT-, Hb1Ac- und FPG- (mit niedriger Spezifität) Bestimmungen im 1. Trimester können als Prädiktoren verwendet werden
A	Prädiktionsmodelle mit akzeptabler Leistung basieren auf MA, BMI, GDM-Familien- und Makrosomie-Anamnese unter Berücksichtigung ethnischer Differenzen
A	RPG zeigt bessere Prädiktionsleistung als BMI und MA
A	BMI korreliert signifikant positiv mit GDM Risiko
B	Der einstufige 75 g GTT wird auf Grund höherer Sensitivität zu GDM Screening im 1. Trimester empfohlen
B	Niedrigere PAPP-A und β -hCG Werte im 1. Trimester signalisieren höheres GDM Risiko
B	HbA1c im 1. Trimester zeigt ungenügende Spezifität bei GDM Prädiktion
B	Die prädiktive Leistung von SHBG und CRP ist kontrovers
B	Sensitivität und Spezifität von HbA1c sind unzureichend, um es allein als GDM Prädiktor zu verwenden
B	Niedrige PAPP-A- und β -hCG-MoM sind schwache, aber signifikante GDM Prädiktoren, jedoch führt ihre Hinzufügung zu diagnostischen Algorithmen auf Anamnese-Basis zu keiner Verbesserung der diagnostischen Leistung
C	Erhöhte TNF α Werte im 1. Trimester korrelieren positiv mit erhöhter HOMA-IR im 2. Trimester, leisten jedoch keinen Beitrag zur Leistungssteigerung kombinierter diagnostischer Algorithmen
C	Erhöhte Konzentration von Fettsäuren-Bindungsprotein 4 im 1. Trimester ist mit höherem GDM Risiko assoziiert
C	GDM Inzidenz ist mit dem Triglyzeridspiegel im 1. Trimester assoziiert

9.15 PICO-Frage 5.2. LGA Prognose

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	Die maternale Anamnese (Prägestationsdiabetes, GDM- und LGA-Vorgeschichte, BMI >30) und fetale Biometrie im 1. Trimester sind ausschlaggebend für LGA Prognose (DR 35-60% bei FPR 5-20%).
A	Biomarker-Werte im 1. Trimester haben keinen Einfluß auf die Prognose.
B	Erhöhte PAPP-A Werte korrelieren positiv mit hohem Geburtsgewicht
B	Die existierenden Prädiktionsmodelle überschätzen das LGA Risiko.
C	Maternale Glykämie (FPG) und niedrigere Adiponectin-Werte können zur LGA Prognose beitragen
C	Makrosomie korreliert positiv mit NT und PAPP-A; erhöhte NT bei gesunden Feten signalisiert mit hoher Wahrscheinlichkeit LGA Risiko

9.16 PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	Eine Prädiktion adverser Outcomes (einschließlich PTD) durch Serum-Biomarker wird wegen geringer Sensitivität und hoher FPR nicht empfohlen
A	PTD sind mit erhöhten maternalen Spiegeln von Entzündungsmediatoren (IL 6, MMP 8) und niedrigeren Glukosewerten assoziiert
A	Vitamin D Defizit im 1. Trimester hat keinen Einfluß auf PTD Inzidenz
A	Bakterielle Vaginose (besonders <i>Mycoplasma</i>) und Fehlen von <i>Lactobacillus</i> im 1. Trimester ist mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert
A	Niedrigere PAPP-A Werte sind mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert, jedoch erlaubt die geringe Prädiktionsstärke keine Anwendung als selbständiger Prognosezeichen
B	PTD Prädiktionsmodelle, basiert auf maternale Faktoren (MA, BMI, Rauchen und gynäkologische Anamnese), erkennen PTD Risiko in ca. 25% der Fälle. PAPP-A- und Zervix-Werte können in das Modell nicht integriert werden
B	PP13 ist ein besserer PTD Prädiktor als β -hCG und PIGF
B	Abnorm niedrige β -hCG Werte sind mit PTD Risiko assoziiert
B	Die Hälfte von Fehlgeburten vor GW 32 sind mit Zeichen abnormer Plazentation (niedrige PAPP-A und PIGF, erhöhte DV- und UA-PI) assoziiert
B	PTD ist mit Zeichen einer Zervix-Insuffizienz (Länge, Elastizität, Kanalweite) assoziiert, jedoch ist die prädiktive Sensitivität gering

9.17 PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Therapie mit mikronisiertem Progesteron (vaginal) oder Dydrogesteron (oral) hat marginalen Effekt auf die Erhaltung der Schwangerschaft
A	Bei Blutung im 1. Trimester zeigt vaginale Progesterontherapie einen positiven Effekt
A	Beginn der Gestagentherapie im 1. Trimester (auch ab Diagnose der Schwangerschaft) reduziert das Risiko rezidivierender Fehlgeburten und erhöht die Rate der Lebendgeburten. Die Effekte sind von marginaler Signifikanz
B	Gestagenbehandlung reduziert das Fehl-, aber nicht das Frühgeburtsrisiko
B	Ein direkter Vergleich bezüglich der Wirksamkeit einzelner Gestagene bzw. Applikationsformen ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Die Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung einer Substanz oder Dosierung
B	Aspirin-Behandlung beeinflusst nicht die Inzidenz habitueller Fehlgeburten
C	Serum-Progesteronwerte <35 nmol/L indizieren ein Fehlgeburtsrisiko, unabhängig von der Gestagensdosierung und Applikationsmodalität
C	Planmäßige Cerclage bei Frühgeburtsrisiko in GW 10-17 führt zu keiner bedeutenden Verlängerung der Gestationsdauer

10. Liste der Anhänge

Die Anhänge werden als separate Dateien in elektronischem Format (PDF) bereitgestellt

10.1 Evidenztabelle und GRADE-Bewertungen von RCT zu den einzelnen PICO-Fragen

10.1.1 Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

10.1.2 Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

10.1.3 Frage 2.3. Nuchale Transparenz

**10.1.4 Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS
Ergebnissen**

10.1.5 Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

10.1.6 Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

10.1.7 Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

10.1.8 Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

10.1.9 Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

10.1.10 Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

10.1.11 Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

10.1.12 Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

10.1.13 Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

10.1.14 Frage 5.1. Diabetes-Screening

10.1.15 Frage 5.2. LGA Prognose

10.1.16 Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

10.1.17 Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

10.2 Literaturverzeichnisse

10.2.1 Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

10.2.2 Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

10.2.3 Frage 2.3. Nuchale Transparenz

**10.2.4 Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS
Ergebnissen**

10.2.5 Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

10.2.6 Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

10.2.7 Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

10.2.8 Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

10.2.9 Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

10.2.10 Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

10.2.11 Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

10.2.12 Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

10.2.13 Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

10.2.14 Frage 5.1. Diabetes-Screening

10.2.15 Frage 5.2. LGA Prognose

10.2.16 Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

10.2.17 Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

10.2.18 Komplettes Literaturverzeichnis

10.3 Volltexte referierter Quellen

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																														
Aldred et al_2015	Medline, Embase, CINAHL, Medion, Nat. Res. Register, IFCC bis 08.2011	56 Studien 204759 Fälle	<p><i>Down-Syndrom Diagnose im ETS durch Serum-Biomarker (18 analysiert)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teststrategien, die das maternale Alter, PAPP-A und β-hCG verwenden, zeigen eine bessere Diagnostische Leistung als einzelne Biomarker \pm Alter und diagnostizieren korrekt 7 von 10 Fällen bei FPR 5% • Die Verwendung von Tests mit mehr als 2 Biomarkern ist kaum gerechtfertigt <table border="1"> <thead> <tr> <th>Teststrategie</th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>β-hCG</td> <td>25 (18-34)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>PAPP-A</td> <td>52 (39-65)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + β-hCG</td> <td>42 (36-48)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A</td> <td>55 (46-63)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + β-hCG + AFP</td> <td>49 (39-60)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A + β-hCG</td> <td>68 (65-71)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A + β-hCG + AFP</td> <td>74 (65-81)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β-hCG</td> <td>74 (63-83)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PIGF + PAPP-A + β-hCG</td> <td>76 (69-82)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> </tbody> </table>	Teststrategie	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	β -hCG	25 (18-34)	95 (94-96)	PAPP-A	52 (39-65)	95 (94-96)	Alter + β -hCG	42 (36-48)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A	55 (46-63)	95 (94-96)	Alter + β -hCG + AFP	49 (39-60)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A + β -hCG	68 (65-71)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A + β -hCG + AFP	74 (65-81)	95 (94-96)	Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β -hCG	74 (63-83)	95 (94-96)	Alter + PIGF + PAPP-A + β -hCG	76 (69-82)	95 (94-96)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • QUADAS Bewertung ∅ Hohes Bias-Risiko bei Verblindung und Berichten von nicht-interpretierbaren Daten und Withdrawals ∅ mehrheitlich retrospektive und case-control-Studien 	2a
			Teststrategie	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)																														
			β -hCG	25 (18-34)	95 (94-96)																														
			PAPP-A	52 (39-65)	95 (94-96)																														
			Alter + β -hCG	42 (36-48)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A	55 (46-63)	95 (94-96)																														
			Alter + β -hCG + AFP	49 (39-60)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A + β -hCG	68 (65-71)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A + β -hCG + AFP	74 (65-81)	95 (94-96)																														
			Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β -hCG	74 (63-83)	95 (94-96)																														
Alter + PIGF + PAPP-A + β -hCG	76 (69-82)	95 (94-96)																																	
Aldred et al_2017_b	Medline, EMBASE, Biosis, CINAHL, Cochrane, MEDION, HSPROJ bis 2012	22 Studien 228615 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • T21 Teststrategie, basierend auf Alter + NT + PAPP-A (im 1.) und hCG, AFP, E3 und Inhibin A im ① Trim. ist sign. leistungsfähiger als Bestimmungen von einem Serum-Marker oder NT allein im ② Trim. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivität bei 5% FPR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②</td> <td>85 (78-89)</td> </tr> <tr> <td>PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②</td> <td>87 (81-91)</td> </tr> <tr> <td>NT ① + hCG, AFP ②</td> <td>85 (77-91)</td> </tr> <tr> <td>NT ① + hCG, AFP, E3 ②</td> <td>86 (78-92)</td> </tr> <tr> <td>NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②</td> <td>95 (90-97)</td> </tr> <tr> <td>NT, PAPP-A ① + β-hCG, AFP, E3, Inhibin ②</td> <td>92 (88-95)</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Sensitivität bei 5% FPR	PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②	85 (78-89)	PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②	87 (81-91)	NT ① + hCG, AFP ②	85 (77-91)	NT ① + hCG, AFP, E3 ②	86 (78-92)	NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②	95 (90-97)	NT, PAPP-A ① + β -hCG, AFP, E3, Inhibin ②	92 (88-95)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv, mit Exklusion-Begründung • QUADAS Bewertung • keine hohen Bias-Risiken 	2a																
			Test	Sensitivität bei 5% FPR																															
			PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②	85 (78-89)																															
			PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②	87 (81-91)																															
			NT ① + hCG, AFP ②	85 (77-91)																															
			NT ① + hCG, AFP, E3 ②	86 (78-92)																															
			NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②	95 (90-97)																															
NT, PAPP-A ① + β -hCG, AFP, E3, Inhibin ②	92 (88-95)																																		

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE															
Badeau et al_2017	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, ICTRP, NTIS	65 Studien 86139 Fälle	<p><i>Leistungsvergleich MPSS vs. TMPS bei NIPT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Sequenzierungsverfahren haben vergleichbare Leistung bei der Diagnostizierung von Trisomie 21, 13 und 18, sowie Sexchromosomenaneuploidien. Es wurde kein direkter Vergleich publiziert Es gibt wenig Daten über die Leistung in Low-risk-Populationen Spezifität beider Methoden ist >99% <p>* NIPT können invasive diagnostische Tests nicht ersetzen</p> <p>*Leistungsparameter in Hochrisiko-Populationen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>MPSS Sensitivität (CI)</th> <th>TMPS Sensitivität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,7 (98-100)</td> <td>99,2 (96-100)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,8 (92-99)</td> <td>98,2 (93-100)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>95,8 (86-99)</td> <td>100 (84-100)</td> </tr> <tr> <td>45X</td> <td>91,7 (78-97)</td> <td>92,4 (84-96)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	MPSS Sensitivität (CI)	TMPS Sensitivität (CI)	T21	99,7 (98-100)	99,2 (96-100)	T18	97,8 (92-99)	98,2 (93-100)	T13	95,8 (86-99)	100 (84-100)	45X	91,7 (78-97)	92,4 (84-96)	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS Bewertung mehrheitlich prospektive Studien Ø hohes Selektion-Bias Risiko 	1a
Target	MPSS Sensitivität (CI)	TMPS Sensitivität (CI)																		
T21	99,7 (98-100)	99,2 (96-100)																		
T18	97,8 (92-99)	98,2 (93-100)																		
T13	95,8 (86-99)	100 (84-100)																		
45X	91,7 (78-97)	92,4 (84-96)																		
Cernat et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	30 Studien 1237 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> NIPT wird als „nicht-invasiv“, „nicht riskant“ und „weniger stressig“ bevorzugt Körperliches Risiko für das Kind (zusammen mit Präzision und Testzeitpunkt) gehört zu den wichtigsten Argumenten für die Entscheidung für NIPT <p>Die Mehrheit der Patientinnen ignoriert die Notwendigkeit, NIPT Ergebnisse durch darauffolgende invasive Untersuchungen (AC/CVS) zu bestätigen</p>	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) Ø qualitative Datenanalyse 	3a															
Evans et al_2007	PubMed bis 11.2005	6 Studien +285000 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> DR für T21 in GW 9-12 erhöht sich um 4-7%, wenn freies β-hCG zusätzlich zu PAPP-A und NT involviert ist DR für T21 in GW 9-12 erhöht sich um 0-2%, wenn intaktes hCG bei der Diagnose verwendet wird Messung von freiem β-hCG in Hochrisiko-SS (Alter >35 J) reduziert die FPR bei T21 Diagnose um 2,5-4,4%; bei intaktem hCG beträgt die Reduzierung 0-2,2% <p>*Freies β-hCG ist der zuverlässigere Biomarker bei T21 Diagnostik</p>	<ul style="list-style-type: none"> Simulationsuntersuchung PRISMA deskriptiv Meta-Analyse ohne Qualitätsbewertung Ø OXFORD Bewertung der Einzelstudien 1b-2b mit beträchtlichen Selection-Bias 	2a															
Geppert et al_2020	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science 2015-18	5 Studien (1 RCT) 3074 Fälle	<p><i>Leistungsparameter von Microarray-cfDNA-Tests</i></p> <ul style="list-style-type: none"> T21: Sensitivität 99,5 (96-100), Spezifität (100) T18: Sensitivität 97,7 (88-100), Spezifität (100) T13: Sensitivität 100 (83-100), Spezifität (100) Der direkte Vergleich zwischen Microarray- und Sequenzierung zeigt vergleichbare Präzision 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS-2 Bewertung Ø hohes Bias-Risiko durch Selective Reporting 	2a															

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																		
Gjerris et al_2012	Medline, Cochrane bis 5/2011	61 Studien 2639 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS bei ART-SS erfordert Korrektur der Serum-Biomarker Werte • PAPP-A MoM sind sign. niedriger als bei SS mit natürlicher Konzeption • Abweichungen bei β-hCG und NT sind inkonklusiv, weil klein und bidirektional 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung ∅ OXFORD Bewertung mehrheitlich 2b (retrospektiv) ∅ deskriptiv, keine Meta-Analyse 	2a																		
Gil et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane 2011-2015	37 Studien 32429 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Screening für T21 durch cfDNA übertrifft alle anderen Methoden durch höhere DR und niedrigere FPR • Die diagnostische Leistung von cfDNA bei T18 und T13 ist beträchtlich niedriger • Die Rate nicht-verwendbarer Proben beträgt 0,03 bis 11,1% <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>DR (CI)</th> <th>FPR (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,2 (98,5-99,6)</td> <td>0,09 (0,05-0,14)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>96,3 (94,3-97,9)</td> <td>0,13 (0,05-0,26)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>91,0 (85,0-95,6)</td> <td>0,13 (0,05-0,26)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>90,3 (85,7-94,2)</td> <td>0,23 (0,14-0,34)</td> </tr> <tr> <td>Andere gonosomale Aneuploidie</td> <td>93,0 (85,8-97,8)</td> <td>0,14 (0,06-0,24)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	DR (CI)	FPR (CI)	T21	99,2 (98,5-99,6)	0,09 (0,05-0,14)	T18	96,3 (94,3-97,9)	0,13 (0,05-0,26)	T13	91,0 (85,0-95,6)	0,13 (0,05-0,26)	Monosomie X	90,3 (85,7-94,2)	0,23 (0,14-0,34)	Andere gonosomale Aneuploidie	93,0 (85,8-97,8)	0,14 (0,06-0,24)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ hohes Selection Bias Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive Studien 	2a
Target	DR (CI)	FPR (CI)																					
T21	99,2 (98,5-99,6)	0,09 (0,05-0,14)																					
T18	96,3 (94,3-97,9)	0,13 (0,05-0,26)																					
T13	91,0 (85,0-95,6)	0,13 (0,05-0,26)																					
Monosomie X	90,3 (85,7-94,2)	0,23 (0,14-0,34)																					
Andere gonosomale Aneuploidie	93,0 (85,8-97,8)	0,14 (0,06-0,24)																					
Gil et al_2017	PubMed, Embase, Cochrane 2011-2016	36 Studien 227116 Fälle	<p><i>Weitgehend ähnlich zu Gil et al. 2015; anderer Berechnungsmodus</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>DR (CI)</th> <th>FPR (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,7 (99,1-99,9)</td> <td>0,04 (0,02-0,07)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,9 (94,9-99,1)</td> <td>0,04 (0,03-0,07)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>99,0 (65,8-100)</td> <td>0,04 (0,02-0,07)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>95,8 (70,3-99,5)</td> <td>0,14 (0,05-0,38)</td> </tr> <tr> <td>Andere gonosomale Aneuploidie</td> <td>100 (83,6-100)</td> <td>0,04 (0,00-0,08)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	DR (CI)	FPR (CI)	T21	99,7 (99,1-99,9)	0,04 (0,02-0,07)	T18	97,9 (94,9-99,1)	0,04 (0,03-0,07)	T13	99,0 (65,8-100)	0,04 (0,02-0,07)	Monosomie X	95,8 (70,3-99,5)	0,14 (0,05-0,38)	Andere gonosomale Aneuploidie	100 (83,6-100)	0,04 (0,00-0,08)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ hohes Selection Bias Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive Studien 	2a
Target	DR (CI)	FPR (CI)																					
T21	99,7 (99,1-99,9)	0,04 (0,02-0,07)																					
T18	97,9 (94,9-99,1)	0,04 (0,03-0,07)																					
T13	99,0 (65,8-100)	0,04 (0,02-0,07)																					
Monosomie X	95,8 (70,3-99,5)	0,14 (0,05-0,38)																					
Andere gonosomale Aneuploidie	100 (83,6-100)	0,04 (0,00-0,08)																					
Hartwig et al_2017	PubMed 1997-2016	22 Studien 206 Fälle	<p><i>Nichtübereinstimmende NIPT Ergebnisse resultieren aus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Mosaizismus • maternaler Kopienzahlvariation (CNV) • vanishing twin • maternalem Malignom • echter fetaler Mosaizismus <p>Bei etwa 2/3 der Fälle gibt es keine eindeutige biologische oder technische Erklärung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Keine Qualitätsbewertung (mehrheitlich Fallberichte) ∅ Hohe Wahrscheinlichkeit von Publication Bias 	3a																		

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																
Huete-Garcia & Otaola-Barranquero	Medline, PsychInfo, Web of Science, Public Health Database 1980-2019	22 Studien aus 17 Staaten/Regionen	<p><i>Demografische Entwicklung beim Down Syndrom</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinkende Prävalenz der Geburten mit T21 korreliert mit der Verbreitung pränataler Diagnostik • Regional ansteigende Inzidenz von T21 Geburtenraten ist mit steigendem maternalem Alter und zunehmender Nutzung von ART assoziiert • Regionale Differenzen sind auf soziokulturelle Faktoren zurückzuführen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ Qualitätsbewertung nach eigenem nicht-standardisierten Verfahren ∅ mehrheitlich retrospektive nationale Registerstudien ∅ gesundheitspolitische Aspekte (TOP Politik) nicht berücksichtigt 	2a																
Iwarsson et al_2017	Medline, EMBASE, Cochrane 2011-2015	31 Artikel +170000 Fälle	<p><i>NIPT für T21, T18 und T13 Diagnostik in Hochrisiko- und der Generalpopulation</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> <th>LoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21 (General-)</td> <td>99,3 (99,5-99,9)</td> <td>>99,9</td> <td>moderat</td> </tr> <tr> <td>T21/T18 (Hochrisiko-)</td> <td>99,8 (98,1-99,9)</td> <td>>99,9</td> <td>moderat</td> </tr> <tr> <td>T13 (Hochrisiko-)</td> <td>97,5 (81,9-99,7)</td> <td>>99,9</td> <td>niedrig</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Obwohl FPR von NIPT niedriger als beim konventionelle ETS ist, wird (besonders bei Überlegungen über TOP) eine Bestätigung durch invasive Diagnostik empfohlen</p>		Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	LoE	T21 (General-)	99,3 (99,5-99,9)	>99,9	moderat	T21/T18 (Hochrisiko-)	99,8 (98,1-99,9)	>99,9	moderat	T13 (Hochrisiko-)	97,5 (81,9-99,7)	>99,9	niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und GRADE Bewertung • Nur hoch- und moderat-qualitative Studien analysiert ∅ massives Bias-Risiko durch Industrie-Sponsoring 	1a
	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	LoE																		
T21 (General-)	99,3 (99,5-99,9)	>99,9	moderat																		
T21/T18 (Hochrisiko-)	99,8 (98,1-99,9)	>99,9	moderat																		
T13 (Hochrisiko-)	97,5 (81,9-99,7)	>99,9	niedrig																		
Kagan et al_2016	Medline, EMBASE	7 Studien 4269 Fälle	<p><i>Detektion von Sexchromosomen-Monosomie durch cfDNA Screening</i></p> <p>DR für X-Monosomie beträgt 94% bei FPR 0,53%</p> <p>*Die Detektion von X0 durch cfDNA Screening ist besser als durch andere Verfahren (US), kann aber das Niveau der invasiven Tests nicht erreichen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv ∅ keine Qualitätsbewertung, OXFORD 1b bis 4 ∅ hohe Methodenheterogenität ∅ keine Meta-Analyse 	3a																
Liu et al_2015	PubMed, Web of Knowledge, CNKI bis 08/2014	24 Studien 129719 Fälle	<p><i>Diagnostische Leistung von US und Serum-Biomarker bei T21 Diagnostik im ETS (NT, Nasenbein-US, Alter, PAPP-A, β-hCG)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kombination aus NT, β-hCG und PAPP-A zeigt -Sensitivität 86 (75-92)%, -Spezifität 96 (95-97)%, -LR+ 23,3 (16,7-32,5) -LR- 0,15 (0,08-0,26) • Die Kombination aus Alter, NT, PAPP-A und β-hCG zeigt die höchste Effizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ ernsthaftes Bias-Risiko wegen Nichtverblindung der Index-Test-Ergebnisse ∅ Selective Reporting Bias 	1a																

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																					
Mackie et al_2017	Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane 1997-2015	117 Studien (33 An-euploidie) 472935 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Präzision von NIPT in Singleton-SS *Für Geschlechts- und Rh-Bestimmung kann NIPT als diagnostischer Test dienen *Bei Trisomie-Diagnostik soll NIPT nur als Screening-Test betrachtet werden. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,4 (98,3-99,8)</td> <td>99,9 (99,9-100)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,7 (95,2-98,9)</td> <td>99,9 (99,8-100)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>90,6 (82,3-95,8)</td> <td>100 (99,9-100)</td> </tr> <tr> <td>Rhesus D</td> <td>99,3 (98,2-99,7)</td> <td>98,4 (96,4-99,3)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>98,9 (98,0-99,4)</td> <td>99,6 (98,9-99,8)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>92,9 (74,1-98,4)</td> <td>99,9 (99,5-99,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	T21	99,4 (98,3-99,8)	99,9 (99,9-100)	T18	97,7 (95,2-98,9)	99,9 (99,8-100)	T13	90,6 (82,3-95,8)	100 (99,9-100)	Rhesus D	99,3 (98,2-99,7)	98,4 (96,4-99,3)	Geschlecht	98,9 (98,0-99,4)	99,6 (98,9-99,8)	Monosomie X	92,9 (74,1-98,4)	99,9 (99,5-99,9)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø mehrere Kongress-Abstracts (Publication Bias) Ø inkonklusive Resultate werden nicht veröffentlicht (Publication Bias) 	1a
Target	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)																								
T21	99,4 (98,3-99,8)	99,9 (99,9-100)																								
T18	97,7 (95,2-98,9)	99,9 (99,8-100)																								
T13	90,6 (82,3-95,8)	100 (99,9-100)																								
Rhesus D	99,3 (98,2-99,7)	98,4 (96,4-99,3)																								
Geschlecht	98,9 (98,0-99,4)	99,6 (98,9-99,8)																								
Monosomie X	92,9 (74,1-98,4)	99,9 (99,5-99,9)																								
Mersy et al_2013	PubMed 1997-2012	16 Studien 11614 Fälle	<p><i>Diagnostische Präzision von NIPT für T21</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogenität erlaubt keine Meta-Analyse • Sensitivität 98,6-100 (95,9-99,5); Spezifität 98-100 (94-100) • NPV 100% bei low-risk-Fällen; PPV variabel (19,7-100) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø Selection-Bias Ø starke methodische Heterogenität Ø nur 7 Studien für quantitative Analyse verwendbar 	1a																					
Palomaki & Kloza_2018	PubMed 2015-2017	30 Studien 17639 Fälle	<p><i>Sequenzierungsfehlerquoten bei NIPT für T21</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR für T21-Diagnose bei erfolgreichen vs. fehlerhaften Tests ist 0,98 (0,62-1,55) • Testwiederholung (mit erneute Probenentnahme) ist in 79% (62-89) der Fälle erfolgreich • Fehlerquoten sind regional unterschiedlich: Primärtest in Asien 0,6%, im Westen 3,3%; Re-Test im Westen 1,2% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung aus Publikationen übernommen Ø starke methodische Heterogenität 	1a																					
Petersen et al_2020	<ul style="list-style-type: none"> • Medline • EMBASE • Cochrane • Web of Science • Google Scholar • eigene Daten 	3 Studien 311 Fälle eigene Kohorte 522 Fälle	<p><i>Risiko für chromosomale Aberrationen bei NT >3,5 mm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chromosomale Aberrationen werden in 6 bis 25% der Fälle mit NT 3,0-3,4 diagnostiziert • Das Risiko für Aberration beträgt 1:4 – 1:15 (Durchschnitt Meta-Analyse 1:7,4) • Das residuale Risiko für nicht diagnostizierte Nicht-Trisomie-Aberration (CNV) nach normalem NIPT Ergebnis ist 1:21 (4,8%) • Das residuale Risiko kann durch NIPT Genom-Screening mit 10 Mb Auflösung auf 1:464 reduziert werden * Die NT Grenze für invasiven Test kann auf 3,0 gesenkt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Qualitätsbewertung nach eigener Zielstellung • OXFORD Bewertung 2b Ø Selection Bias 	2a																					

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																													
Scheffer et al_2021	Medline, EMBASE bis 2021	5 Studien 11610 Fälle	<p>Assoziation zwischen niedriger fetaler cfDNA Fraktion und adversen SS Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • SS-Hypertonie (sign.) • PTD (Trend) • SGA (Trend) • GDM (unsicher) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Newcastle-Ottawa-Qualitätsbewertung Ø nur retrospektive Studien Ø sehr große Heterogenität Ø Selection Bias Ø unterschiedliche Cut-offs und Outcomes 	2a																																													
Taylor-Phillips et al_2016	Medline, EMBASE, Cochrane 1997-2015	41 Studien 228151 Fälle	<p>Leistungsparameter von NIPT bei der Diagnostizierung von T21, T18 und T13</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifität beträgt in allen Aspekten >99,5% • Niedrigere Sensitivität im 1. Trim. und bei Zwillingen <p>*NIPT Präzision ist nicht absolut und soll nicht für Enddiagnose verwendet werden</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>Prävalenz (%)</th> <th>falsch-negativ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Generalpopulation</td> </tr> <tr> <td>T21</td> <td>95,9</td> <td>82</td> <td>0,43</td> <td>1/5570</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>86,5</td> <td>37</td> <td>0,10</td> <td>1/7194</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>77,5</td> <td>49</td> <td>0,05</td> <td>1/8506</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hochrisiko-Population</td> </tr> <tr> <td>T21</td> <td>97,0</td> <td>91</td> <td>3,33</td> <td>1/1054</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>93,0</td> <td>84</td> <td>1,50</td> <td>1/930</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>95,0</td> <td>87</td> <td>0,50</td> <td>1/4265</td> </tr> </tbody> </table>		Sensitivität (%)	PPV (%)	Prävalenz (%)	falsch-negativ	Generalpopulation					T21	95,9	82	0,43	1/5570	T18	86,5	37	0,10	1/7194	T13	77,5	49	0,05	1/8506	Hochrisiko-Population					T21	97,0	91	3,33	1/1054	T18	93,0	84	1,50	1/930	T13	95,0	87	0,50	1/4265	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø moderates Bias-Risiko bez. Flow & Timing und Einfluß des Sponsors Ø Anpassung auf Grund von Heterogenität kann die Präzision unterbewertet haben Ø GA im 1. Trim. nur in 7 Studien 	1a
	Sensitivität (%)	PPV (%)	Prävalenz (%)	falsch-negativ																																														
Generalpopulation																																																		
T21	95,9	82	0,43	1/5570																																														
T18	86,5	37	0,10	1/7194																																														
T13	77,5	49	0,05	1/8506																																														
Hochrisiko-Population																																																		
T21	97,0	91	3,33	1/1054																																														
T18	93,0	84	1,50	1/930																																														
T13	95,0	87	0,50	1/4265																																														
Tu et al_2016	Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science, China Bio-medical 2004-2015	78 Studien (davon 9 ETS) 1185661 Fälle	<p>Leistungsparameter von Serum- und US-Markern (NT ± PAPP-A, β-hCG) bei T21 Diagnostik in der chinesischen Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombiniertes ETS zeigt Sensitivität 92% (85-97) und Spezifität 93% (91-94) • Leistung (insbesondere Spezifität) wird beeinflusst durch Publikationssprache (Chinesisch < Englisch), Art der Einrichtung (sekundär < tertiär), Studiendesign (retrospektiv < prospektiv), geografischer Standort (China < Taiwan) und Referenzstandard (Karyotypisierung < andere) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø monoethnisch, Daten nicht generalisierbar Ø 72 Publikationen in Chinesisch Ø ungenügende demografische Information Ø Publication Bias 	n.a.																																													

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																				
Yankova et al_2015	keine Angabe (Medline?)	21 Studien	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leistungsvergleich zwischen den Zeitpunkten der NIPT</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Algorithmus</th> <th>DR T21</th> <th>DR T18</th> <th>DR T13</th> <th>Invasive Diagnostik notwendig in</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Einzelmethode des ETS</td> <td>99</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)</td> <td>87</td> <td>92</td> <td>92</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko</td> <td>97</td> <td>98</td> <td>98</td> <td>0,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Die NIPT Kosten rechtfertigen eine Anwendung bei SS mit intermediärem Risiko. Fälle mit Risiko >1:10 sollen bevorzugt durch invasive Diagnostik behandelt werden; bei Risiko < 1:2500 ist NIPT nicht erforderlich</p>	Algorithmus	DR T21	DR T18	DR T13	Invasive Diagnostik notwendig in	Einzelmethode des ETS	99	96	92	1,0	Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)	87	92	92	2,2	Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko	97	98	98	0,9	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • erfüllt nicht die Anforderungen für Systematic Review bzw. Meta-Analyse 	5
Algorithmus	DR T21	DR T18	DR T13	Invasive Diagnostik notwendig in																					
Einzelmethode des ETS	99	96	92	1,0																					
Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)	87	92	92	2,2																					
Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko	97	98	98	0,9																					
Yao et al_2016	PubMed, EMBASE, Web of Science bis 10/2014	18 Studien 183998 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leistungsvergleich zwischen Serum-Trippl- und integriertem Screeningtest für T21</i> *Der integrierte Test zeigt höhere Leistungsfähigkeit <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>DOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trippl</td> <td>77 (73-81)</td> <td>94 (94-94)</td> <td>9,8 (6,9-13,9)</td> <td>0,26 (0,22-0,31)</td> <td>44,7 (30,8-65,0)</td> </tr> <tr> <td>integriert</td> <td>93 (90-95)</td> <td>93 (93-93)</td> <td>22,4 (12,5-40,1)</td> <td>0,08 (0,05-0,11)</td> <td>289,8 (169-497)</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	DOR	Trippl	77 (73-81)	94 (94-94)	9,8 (6,9-13,9)	0,26 (0,22-0,31)	44,7 (30,8-65,0)	integriert	93 (90-95)	93 (93-93)	22,4 (12,5-40,1)	0,08 (0,05-0,11)	289,8 (169-497)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • befriedigende Studienqualität ∅ beträchtliche Heterogenität bei 30% der Studien ∅ Daten aus 2. Trim. in einigen Quellen 	1a		
Test	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	DOR																				
Trippl	77 (73-81)	94 (94-94)	9,8 (6,9-13,9)	0,26 (0,22-0,31)	44,7 (30,8-65,0)																				
integriert	93 (90-95)	93 (93-93)	22,4 (12,5-40,1)	0,08 (0,05-0,11)	289,8 (169-497)																				

PICO-Frage 2.1.

Kombiniertes ETS vs. maternales Alter bzw. nichtinvasive Pränataldiagnostik

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kagan et al_2018	GW 11-13, keine Anomalien, NT <3,5	1376	ETS nach US und cfDNA Analyse	Kombiniertes ETS n. FMF Algorithmus	FPR für T21	<ul style="list-style-type: none"> • T21 Detektion durch US und cfDNA zeigt eine niedrigere FPR als das kombinierte ETS (FPR 2,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ open-label 	1b
Migliorini et al_2020	GW <12 ⁺⁶	40	ETS nach US und cfDNA Analyse	Kombiniertes ETS n. FMF Algorithmus	Maternale <ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz • Zufriedenheit • Angst 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening durch US und cfDNA ist assoziiert mit höherer Akzeptanz und Zufriedenheit • US/cfDNA Screening ist assoziiert mit niedrigerer Angstempfindung vor, aber nicht nach dem Test 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ open-label, Einfachblindstudie ∅ prä-post-Design ∅ underpowered für Angsterfassung 	n.a.
Saltvedt et al_2005	GW <13 ⁺²	39572	US Scan in GW 12-14	US Scan in GW 15-20	Inzidenz von T21 bei Lebendgeborenen nach GW 22	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr T21 werden bei Scan in GW 12 identifiziert (12 vs. 16; nicht sign.) • T21 Rate 0,5‰ in GW 12 und 0,8‰ in GW 18-Screen (nicht sign.) • NT detektiert 71% von T21 Fällen, während durch maternales Alter 58% der T21-Fälle entdeckt werden • Karyotypisierung für Diagnosebestätigung ist in der GW 12-Gruppe sign. seltener erforderlich als in der GW 18 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ 8% Dropouts ∅ sign. mehr TOP, IUFD und spontane Fehlgeburten in Interventionsgruppe 	1b

PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS vs. maternales Alter bzw. nichtinvasive Pränataldiagnostik

GRADE zu Frage 2.1.: Kombiniertes ETS verglichen mit NIPT oder andere Verfahren bei Detektion von Aneuploidien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Kombiniertes ETS	NIPT oder andere Verfahren	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Komb. ETS vs. cfDNA und NT bei T21 Diagnostik: Risikoverteilung bei Risiko 1:100-1:999 (bewertet mit: Häufigkeit)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	79/688 (11.5%)	2/688 (0.3%)	OR 0.020 (0.006 bis 0.090)	3 weniger pro 1.000 (von 3 weniger bis 3 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	--------------	--------------------------------------	---	-----------------	--

T21 Detektion durch NT in GW 12-14 vs. NT + MA in GW 15-20

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19766 (0.2%)	OR 0.86 (0.58 bis 1.26)	0 weniger pro 1.000 (von 1 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Präselektion
- b. ungleiche Drop-out Quote

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abele et al_2015	SS mit ETS	1823	Screening mit • MA & NT • +NB • +TF • +DV	Screening m. • MA & NT	T21 DR bei 3% FPR	<ul style="list-style-type: none"> • MA+NT 68 • MA+NT+NB 80 • MA+NT+NB+DV 87 • MA+NT+NB+DV+TF 94 *Anwendung mehrerer US Marker erhöht DR	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Abib et al_2018	SS mit komb. ETS	2748	MA,NT,NB,DV PAPP-A β-hCG	Publizierte Ergebnisse	Aneuploidie DR	Bei Risiko >1:1000 und FPR 7,4 <ul style="list-style-type: none"> • DR 73; Sensitivität 71, Spezifität 93 • PPV 6,9, NPV 99,8 *Die Leistung ist niedriger als die publizierten DR >80%	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Bahado-Singh et al_2013 b	SS GW 11-13	90	Metabolom-Analyse in T21 (n = 30)	Metabolom-Analyse in normalen Feten (n = 60)		<ul style="list-style-type: none"> • 2-OH-Isovalerat und 3-OH-Oxybutyrat sind sign. erhöht in T21 • Detektion durch Metabolite: Sensitivität 48% bei FPR 3,% • Detektion durch Metabolite + MA: Sensitivität 52% bei FPR 2% 	• Case-control, monozentrisch ∅ Wahl der Analyte nicht begründet	4
Ball et al_2007	T21 Screening im 1. und 2. Trim	38033	<ul style="list-style-type: none"> • Triple • Quad • Komb. ETS • Integriert • Serum-Integriert • Sequenziell • Contingent sequenziell 		Leistungsvergleich Kostenvergleich	Sensitivität bei FPR 5% <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes ETS 85 • Triple im 2. Trim. 69 • Quad im 2. Trim. 81 • Serum-Integriert 86 • Integriert 95 • Contingent-sequenziell 93 • Sequenziell 95 *Bei vergleichbarer Leistung zur sequenziellen Strategie, ist die contingent-sequenzielle kostengünstiger	• retrospektiv, multizentrisch ∅ Berechnungen ohne Berücksichtigung der Versicherungsverhältnisse	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Benachi et al 2016	SS mit cf DNA Analyse	886	Hohes US Anomalie-Risiko (n =376)	Moderates US Anomalie Risiko (n = 510)	DR Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko-Kohorte: Sensitivität 100% (T21), 88% (T18), 100% (T13) • Moderates Risiko: Sensitivität 100% (T21) • 0,4 % (2 Fälle) durch Karyotypisierung festgestellt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ nur 60% der Fälle im 1. Trim. 	1b
Benn et al 2018	NIPT Fälle mit Empfehlung für wiederholte Blutentnahme	4018	Unsicheres NIPT Ergebnis allgemein (n = 4018)	Fetale Fraktion <2,8% (n = 2959)	Erfolgsaussicht der wiederholten Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allgemeiner Unsicherheit bringt die 2. Untersuchung Resultate in 71% • Bei niedriger fetaler Fraktion ist die 2. Untersuchung in 63% erfolgreich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Ergebnisse von Leistung eines Einzellabors abhängig 	2b
Berkthold et al 2013	SS GW 11-13 mit ETS	14862	Advanced first trimester screening <ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG 		Aneuploidie DR einzelner Komponenten	<ul style="list-style-type: none"> • AFS gesamt 85, NT 69, PAPP-A 68, β-hCG 63, Serum-Marker 81 *Alle AFS Komponenten sind für optimale Leistung notwendig *β-hCG zeigt die niedrigste diagnostische Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ missing data nachgeahmt 	2b
Bindra et al 2002	SS GW 11-14 mit ETS	15030	<ul style="list-style-type: none"> • MA • NT • PAPP-A • β-hCG 	Karyotyp o. p.p. Phänotyp	T21 DR einzelner Komponenten bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • MA 30,5 • MA+NT 79,3 • MA+PAPP-A+β-hCG 59,8 • MA+NT+Serummarker 90,2 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Breathnach et al 2007	SS GW 10-13	36171	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG in GW 11-13	<ul style="list-style-type: none"> • AFP • total hCG • E3 • Inhibin A in GW 15-18	DR für Nicht-T21-Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. 78% • DR im 2. Trim. 69% *Die Mehrheit von T21, aber auch anderen Aneuploidien werden im 1. Trim diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Bredaki et al 2011	SS GW 10-13 nach ETS	1600	Komb. ETS + AFP	Komb. ETS	DR T21 bei Risiko-Cut-off 1:100	<ul style="list-style-type: none"> • AFP MoM ist sign. niedriger in T21 • Aufnahme von AFP ins ETS reduziert FPR, verbessert die DR unwesentlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Brossard et al 2008	SS mit komb. ETS und Screening für neurale Defekte mit AFP im 2. Trim	1070	HIV-Infektion (n = 214)	Gesunde Kontrollen (n = 856)	Reliabilität von ETS Komponenten und AFP bei Aneuploidie- und Anomalie-Screening bei HIV	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG MoM sind sign. niedriger in HIV, beeinträchtigen aber die Risikoeinschätzung nicht • NT und AFP MoM sind vergleichbar • Antiretrovirale Therapie hat keinen Einfluß auf das Screening 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch ∅ Kontrollfälle aus Datenbank 	4
Canick et al 2006	SS GW 11-13 mit T21 und gesunde Kontrollen	474	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • total hCG • Inhibin A 	<ul style="list-style-type: none"> • + PAPP-A • + NT 	Biomarker-Einfluß auf T21 DR bei 5% FPR	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG, total hCG und Inhibin MoM separat zeigen DR von 31, 23 und 29% • Kombination von NT und PAPP-A plus ein Zusatzbiomarker zeigt DR von 83-85%, die mit derjenigen von NT+PAPP-A vergleichbar ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch ∅ Registerdaten 	4
Canini et al 2002	SS GW 10-13 mit Serum-Biomarker im 1. und 2. Trim	927	• Komb. ETS im 1. Trim	<ul style="list-style-type: none"> • AFP • total hCG • E3 im 2. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Biomarkern • Aussagefähigkeit sequenzieller Anwendung für T21 Detektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Biomarker-Werte korrelieren nicht miteinander bzw. mit MA • Die Information aus dem 1. und 2. Trim.-Screening ist nicht überlappend • Sequenzielle Markeranwendung würde kaum Vorteile bringen, aber eventuelle TOP verzögern 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Carmichael et al 2015	SS GW 9-13 mit trockenen Blutproben	1219	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG 	+AFP aus trockenen Blutproben	T21 DR bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • AFP Werte steigen an zwischen GW 9 und 13 in gesunden, aber nicht in T21 • Aufnahme von AFP in das ETS erhöht T21 DR von 92 auf 94% und reduziert die FPR um 1-2% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ ETS Daten aus Register ∅ Interessenkonflikt 	2b
Carmichael et al 2017	SS GW 11-13 mit/ohne Trisomien	392	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • PIGF • AFP • Inhibin A 	<ul style="list-style-type: none"> • +NT • +NB 	Trisomie DR	<p>T21 bei FPR 5%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Biomarker 93 • Serum + NT.....98 • Serum + NT + NB.....99 <p>T18/13 bei FPR 1%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Biomarker.....86 • Serum + NT.....97 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Conner et al_2012	SS GW 11-13 mit ETS	20710	Individuelle Risikobewertung mit eigener Software	SS Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Invasive Testraten Inzidenz von T21 Geburten 	<ul style="list-style-type: none"> DR 90% T21-Inzidenz nach Testeinführung unverändert (Gesamtpopulation) Inanspruchnahme von invasiver Diagnostik sinkt von 15 auf 8%. 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten ∅ T21-Inzidenz inkorrekt, da Testprogramm nur 1/3 der Population umfasst 	2b
Conner et al_2015	SS GW 11-13	35780	Komb. ETS	Contingent sequenziell mit invasiver Diagnostik in high-risk-SS	<ul style="list-style-type: none"> Aneuploidie DR Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> DR vergleichbar bei 87% NT in nur 41% erforderlich NIPT hätte DR 98%, aber die Kosten wären 83% höher als bei Komb. EST 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten 	2b
Dai et al_2021	SS mit NIPT	17428	NIPT		PPV für chromosomale Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> Alle Trisomien – 75% T21 – 84; T18 – 61; T13 – 33 Sex-Chromosomen-Mosaik – 83 XXY – 57, XXY – 38, XXX – 36, X0 - 29 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch ∅ viele sprachliche Unklarheiten 	1b
Ekelund et al_2008	SS in der Zeit 2000-2007	65000	Nach Einführung von ETS 2005-2006	Vor Einführung von ETS 2000-2004	<ul style="list-style-type: none"> T21 Inzidenz (prä- & postnatal) Zahl invasiver Diagnostikfälle Screening-DR 	<ul style="list-style-type: none"> Zahl der Neugeborenen mit T21 verringert sich um ca. 50% Die Rate der pränatal festgestellten T21 erhöht sich von 61 auf 81% CVS und AC verringern sich um 53% Screening DR 86-93% bei FPR 3,6-3,3 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten ∅ regionale Population (Dänemark) 	2b
Ekelund et al_2012	SS GW 9-14	917	Komb. ETS	zusätzliche DV und TF bei Risiko 1:50–1:1000	Quote screen-positiver Fälle	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Contingent Screening mit zusätzlichen US Markern reduziert sign. die screen-positive Quote (48 → 18%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch ∅ unterschiedliche Inklusionsprozedur in Einzelzentren 	1b
Engelbrechtsen et	SS GW 11-14	198427	Komb. ETS	Karyotypisierung oder Pathologie	Triploidie-DR	<ul style="list-style-type: none"> DR 83% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Engels et al 2013	SS GW 9-14	32448	Absolutrisiko (ETS Risiko: MA Risiko)	ETS Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • DR Vergleich • FPR Vergleich 	<ul style="list-style-type: none"> • DR vergleichbar in allen MA Gruppen • Mit Absolutrisiko-Berechnung ist FPR -sign. niedriger insgesamt -sign. niedriger in MA 36-40 und 41-45 -sign. höher in MA <25 *Reduzierung invasiver Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Engels et al 2014	SS in der Zeit 2000-2010	52395	ETS für alle (2007-2010)	<ul style="list-style-type: none"> • ETS für MA >36 (2004-2006) • ETS auf Wunsch (2001-2003) 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Inanspruchnahme • Inanspruchnahme invasiver Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Inanspruchnahme steigt kontinuierlich an und erreicht 35% • Fallzahl invasiver Diagnostik nimmt insgesamt ab, wird aber bei Risiko im ETS häufiger in Anspruch genommen *Allgemeiner Zugang zu ETS hat keine verstärkte Inanspruchnahme bewirkt 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • regional (Nord-Niederlande) 	2b
Fairbrother et al 2016	Medline Publikationen 1997-2014	4 Mill. (virtuell)	NIPT mit cfDNA	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung bei T21/18/13 • Kostenvergleich 	<p>NIPT</p> <ul style="list-style-type: none"> • identifiziert 15% mehr Trisomien • senkt invasive Diagnostik um 88% • reduziert iatrogenen Fetal Tod nach invasiven Prozeduren um 94% • kostet weniger als ETS (453 US \$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellrechnung mit virtueller Kohorte (~USA jährliche Geburtenzahl) ∅ DR nach Literatur ∅ regional (USA) 	3b
Falcon et al 2006	SS GW 11-13 mit verifiziertem Karyotyp (inkl. T21)	309	Komb. ETS +TR	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • T21 DR 	<ul style="list-style-type: none"> • TR wird bei 74% der T21 und 7% der gesunden Feten festgestellt • Integriertes Screening durch komb. ETS+TR – 95% bei FPR 5% • DR bei sequenzieller TR Anwendung – 91% bei FPR 2,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Fiorentino et al 2017	SS GW 10-29	12114	Genom-Sequenzierung	NIPT für Trisomie	<ul style="list-style-type: none"> • Detektion klinisch relevanter Aberrationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Genom-Sequenzierung entdeckt 7,4% mehr relevante Aberrationen • Sensitivität 100 vs. 92,6%; Spezifität 99,9 vs. 99,8 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Publikation aus Unternehmen ∅ GA z.T. >1. Trim 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Flöck et al_2017	SS GW 11-13	2232	NIPT	Karyotypisierung	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • T21: DR, Spezifität, PPV, NPV – 100% • T18: DR 80, Spezifität 99,8, PPV 57, NPV 100% • T13: DR, Spezifität, PPV, NPV – 100% *NIPT ist ein zuverlässiger Screening- aber kein diagnostischer Test.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Fujimoto et al_2020	Modellstudie SS im 1. Trim.	3855500 (virtuell)	Contingent cfDNA Screening (i.e. komb. ETS + cfDNA)	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • nicht-diagnostizierte T21 Fälle • unerwünschte Folgen invasiver Diagnostik bei normalen Feten 	<ul style="list-style-type: none"> • cfDNA Screening zeigt niedrigste Rate unerwünschter Ereignisse bei der Diagnostik • Contingent cfDNA Screening zeigt bessere Leistungen als ETS, wenn das Trisomie-Risiko niedrig (>1:4000) angesetzt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • virtuelle Modellstudie • Registerdaten (SURUSS Trial) 	3b o. n.a.
Garshasbi et al_2020	SS GW 10-37 (90% GW<16)	11223	NIPT	Karyotypisierung o. Phänotyp	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • T21 99 X0 91 • T18 100 XXX 100 • T13 100 XYY 100 • XXY 100 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Ge et al_2021	SS GW 12-33	24702	NIPT	Karyotypisierung/CMA (Risikofälle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Akzeptanz der Diagnose 	PPV <ul style="list-style-type: none"> • T21 - 91, T18 - 78, T13 - 29 • SCA – 59, RAT – 6, CNV – 50 Akzeptanz der Diagnose (keine TOP) <ul style="list-style-type: none"> • SCA – 80, CNV - 25 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch • Ø GA >1. Trim 	2b
Gil et al_2013	SS GW 10	1005	NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. EST in GW 12 • Karyotypisierung (Risikofälle) 	<ul style="list-style-type: none"> • DR Trisomien • FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • DR beider Methoden sind 100% (alle Trisomien diagnostiziert) • FPR: Komb. EST – 3,4; NIPT – 0,1 *NIPT Ergebnisse in 7-14 Tagen *Kein Ergebnis in 4,8%; Re-Test erfolgreich in 67% der Ausfälle	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Guy et al. 2019	Aneuploidie-Hochrisiko SS GW 10-28	69794 (58% im 1.Trim.)	NIPT mit QNatal-Test		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • PPV allgemein 87 -T21 - 98, T18 - 88, T13 – 59 -SCA – 69, Mikrodeletionen – 75 • Sensitivität 98, Spezifität 99,9 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA >1. Trim ∅ Interessenkonflikt 	2b
Hackshaw & Wald 2001	SS im 1. und 2. Trim.	97319 (hypothetisch auf 100000 erhöht)	Komb. ETS	Integrierter Test	Risikoeinschätzung durch Test-Teilergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Von den durch MA/NT geschätzten Risikofällen werden nur 0,14% im komb. ETS und 0,06% im integrierten Test als Hochrisiko eingestuft *Risikoeinschätzung durch partielle Ergebnisse ist nicht zu empfehlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Modellstudie ∅ fusionierte Daten aus 2 unabhängigen älteren Studien 	2b
Hadlow et al. 2005	SS GW 10-13	10436	Komb. ETS		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21 – 90,6% • FPR 3,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Hancock et al. 2020	SS GW 10-41 (mehrheitlich GW 10-20)	58105	NIPT Genom-Sequenzierung ohne Fetalfraktion-Mindestwert		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolgreicher Test in 0,1% • Bei Fetalfraktion-Mindestwert von 4% wäre die Erfolglosrate 6,6% • DR: T21 - 98, T18 - 97, T13 – 94 • PPV: T21 - 93, T18 - 85; T13 - 48 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA >1. Trim ∅ Interessenkonflikt 	2b
Hörmandörfer et al. 2007	SS GW 11-13 mit ETS	2743	Risikokalkulation mit AFS® Algorithmus	Risikokalkulation mit PIA® Algorithmus	Software-Leistungsvergleich bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Beide Verfahren sind gleichwertig bez. Sensitivität, falsch-negative Rate und NPV • AFS® ist überlegen bez. Spezifität (97 vs. 96), FPR (3,0 vs. 3,9) und PPV (11,8 vs. 9,2) 	<ul style="list-style-type: none"> • pro- (PIA®) und retrospektiv (AFS®) • monozentrisch 	2b
Hörmandörfer 2009	SS GW 11-13 mit ETS	2653	Risikokalkulation mit PRC® Algorithmus	Risikokalkulation mit PIA® Algorithmus	Software-Leistungsvergleich bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • PRC® ist deutlich unterlegen in allen Aspekten (Sensitivität, falsch-negative Rate und PPV), unabhängig vom Risiko-Cut-off (1:230 oder 1:300) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Hörmandsörfer 2011	SS GW 11-13 mit bekanntem Outcome	6508	PIA®, PRC® und JOY®- Software nach MA Exklusion	PIA®, PRC® und JOY®- Software	Vergleich der diagnostischen Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminierung von MA als Komponente resultiert in geringer Reduzierung der Sensitivität und starke Verringerung der FPR • Von den modifizierten FPR wären Frauen über 35 J. betroffen 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Huang et al. 2015	SS GW 11-13	821	ETS +PIGF +AFP	ETS	Leistungsvergleich bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von PIGF und AFP ins ETS erhöht DR von 84 auf 88% • FPR wird um 8% reduziert 	• retrospektiv, Case-control	4
Huang et al. 2017	SS GW 11-18	97385	<ul style="list-style-type: none"> • ① Integriertes 1./2. Trim. Screening • ④ cffDNA Screening 	<ul style="list-style-type: none"> • ② ETS +AFP +PIGF • ③ ETS +cffDNA bei positivem ETS Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Leistungsvergleich bei T21 • Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> • Testvarianten ② und ③ zeigen DR 94% bei FPR 0,1, die mit cffDNA Test ④ vergleichbar und besser als die des Integrierten Tests ① sind • Die niedrigsten Kosten sind bei Variante ③ 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Ø Modellierung von Registerdaten • Ø GA z.T. >1. Trim 	2b
Illescas et al. 2012	SS GW 11-13 mit ETS und mehr als eine euploide SS	2291	PAPP-A, β-hCG und NT in der ersten SS	PAPP-A, β-hCG und NT in der folgenden SS	Biomarker-Korrelation zwischen aufeinanderfolgenden SS	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate positive Korrelation bei PAPP-A und β-hCG • Keine Korrelation bei NT *Bei niedriger FPR ist die Korrelation ohne Bedeutung 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Kagan et al. 2007	SS GW 11-13	109263	Raucherinnen (n = 95287)	Nichtraucherinnen (n = 13976)	Abhängigkeit der PAPP-A und β-hCG Spiegel von Nikotindosis	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG MoM sind sign. niedriger bei Raucherinnen • PAPP-A, aber nicht β-hCG, zeigt negative Korrelation zum täglichen Zigarettenkonsum *Die Differenz bleibt vergleichbar bei Berechnung nach „alles oder nichts“ 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Kagan et al. 2008.a	SS GW 11-13 Komb. ETS	56954	Komb. ETS		DR Trisomien <ul style="list-style-type: none"> • bei FPR 3% • bei FPR 0,2 für T18 and T13 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 - 90, T18 - 91, T13 - 87 • T21 - 91, T18 - 97, T13 - 94 *95% von T18/T13 können durch FPR Erhöhung um 0,1% entdeckt werden 	• prospektiv, multizentrisch	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Kagan et al_2008_b	SS GW 11-13 Komb. ETS	57410	Detektionsal- gorithmus für T18	Detektionsal- gorithmus für T21	DR T18 Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei T21 Algorithmus: T21 - 89, T18 – 82; FPR 3% • DR bei T18 Algorithmus: T18 – 93; FPR 0,2% *T21 Screening entdeckt die Mehrzahl der T18 Fälle *Simultane Anwendung spezialisierter Algorithmen erhöht T18 DR bei FPR Anstieg um 0,1% 	• prospektiv, multi- zentrisch	1b
Kagan et al_2008_c	SS GW 11-13 Komb. ETS	97294	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Daten • Maternale Anamnese 		PAPP-A- und β- hCG Variationen bedingt durch anamnestische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A- und β-hCG-Werte zeigen Differenzen im Zusammenhang mit Ethnie, Parität, Rauchen und ART-Konzeption • PAPP-A+β-hCG+MA diagnostizieren T21 mit DR 65% bei FPR 5% 	• prospektiv, multi- zentrisch	1b
Kagan et al_2015_a	SS GW 11-13	87408	<ul style="list-style-type: none"> • MA • NT • DV PI • +CVS/AC bei Risiko >1:10 • +cfDNA bei moderatem Risiko 	cfDNA Univer- salscreening	<ul style="list-style-type: none"> • DR Aneuploidie • Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> Contingent-Screening • T21 -96, T18 - 95, T13 – 91; FPR 0,8 Universal cfDNA-Screening • T21 -99, T18 - 97, T13 – 92; FPR Kosten • Contingent-Screening 250€/Fall • Univers. cfDNA Screening >500€ 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Kagan et al_2015_b	SS GW 11-13	21052	ETS + NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • ETS • NIPT 	Leistungsvergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR ETS: 81 (Risiko 1:50), 91 (1:250) • DR NIPT: 88 • DR ETS+NIPT: 94 (1:50-1:1000) • DR ETS+NIPT: 93 (1:150-1:500) 	• retrospektiv, monozentrisch	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kagan et al 2019_a	SS GW 11-13	1376	Erweitertes komb. ETS +NB +TF +DVF (n = 688)	cfDNA +NT +NB +TF +DVF (n = 688)	T21 FPR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> erweitertes komb. ETS: 0,9-3,2% cfDNA+US: keine falsch-positive *FPR bei cfDNA Screening ist sehr niedrig, unabhängig von der Aufnahme von US Parametern 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Subanalyse von RCT Daten 	2b
Kagan et al 2019_b	SS GW 11-13	1376	Komb. ETS	cfDNA+NT	T18/T13 FPR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> FPR bei T21: 2,5% bei ETS, 0% bei cfDNA Algorithmen für T18/T13 Detektion verändern FPR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Subanalyse von RCT Daten 	2b
Karlsson et al 2021	SS GW 9-40 Freiwillige Spender	545	NIPT		<ul style="list-style-type: none"> Rate erfolgloser Tests Erfolgsquote bei Wiederholungen 	<ul style="list-style-type: none"> Ausfallrate 1,5% erfolgreiche Wiederholung in 87% Ausfallrate nach Re-Test 0,2% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b o. n.a.
Kaul et al 2017	SS GW 11-13	4523	Komb. ETS +NB +DV +TR		T21 diagnostische Leistung einzelner ETS Variablen	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A + β-hCG: Sensitivität 62%, PPV 7% MA, NT >95. Perzentile, NB, DV und TF zeigen DR 94% bei FPR 1,9% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Indien) 	1b
Khalil et al 2015	Hochrisiko SS GW 11-13 mit CVS Karyotyp	5036	NIPT +CVS für Fälle mit erhöhter NT	<ul style="list-style-type: none"> CVS NIPT 	<ul style="list-style-type: none"> DR klinisch relevanter Anomalien Vermeidung von Fehlgeburt infolge CVS 	<ul style="list-style-type: none"> DR CVS - 100% DR NIPT - 89% DR NIPT+CVS bei NT >3,0 – 95% Vermeidung von 41 Fehlgeburten (78% von den tatsächlichen 53) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch ∅ NIPT DR als 100% angenommen ∅ nicht generalisierbar 	2b
Kinnings et al 2015	SS GW 10-35 (mehrheitlich GW 10-25)	140377	Fetale cfDNA Fraktion		Beeinflussende Faktoren der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> negative Korrelation mit maternalem Gewicht, BMI, Blutvolumen positive Korrelation mit GA Aneuploidie hat biphasischen Einfluß, mit Anstieg ab GW 16-20 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kirkegaard et al. 2009	SS GW 8-13 mit T18/T13	28	Komb. ETS mit Serum-Biomarker vor GW 10	Komb. ETS mit Serum-Biomarker nach GW 10	DR T18/T13 bez. Zeitpunkt der Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenz zwischen Biomarker-Bestimmung vor und nach GW 10 DR im 1. Trim. 73% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Registerdaten ∅ kleine Fallzahl 	3b
Kleinsorge et al. 2010	SS GW 11-13 mit ETS	2351	Bewertung durch JOY® Software	Bewertung durch AFS® Software	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> Bei vergleichbarer Sensitivität von 100%, zeigt AFS® höhere Spezifität (93 vs. 88%) AFS® reduziert FPR und unnötige invasive Interventionen um 39% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Koster et al. 2008	SS mit ETS	40730	GA Bestimmung		Übersicht der Methoden	<ul style="list-style-type: none"> CRL Messung in 44% unbekannte Methode 23% *Es gibt keinen Standard für GA Bestimmung in der Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	n.a.
Koster et al. 2009	SS GW 8-14	1006	PP13		Assoziation mit Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> PP13 MoM ist sign. niedriger in T18 und T13; ähnliche nicht-sign. Tendenz auch bei T21 vorhanden Aufnahme von PP13 in ETS Schema denkbar, aber unsicher 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Case-control 	4
Kubicak et al. 2009	SS GA 9-14	3907	T21 Risikokalkulation-Software - neue Version	T21 Risikokalkulation-Software - alte Version	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> Die neue Version zeigt DR 90% bei FPR 5% und Cut-off 1:200 Die niedrigere FPR der alten Version (3,7%) bei Cut-off 1:300 hat DR 79 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch ∅ regional 	n.a.
La Verde et al. 2021	SS GA 9-32 Niedrig-(54%) und Hoch-Risiko (46%)	36456 (76% im 1. Trim)	NIPT	AC/ CVS bei positivem NIPT	Diagnostische Leistung bei Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität: T21/T18/T13 – 100% Bestätigung: T21 – 99; T18 – 91; T13 – 84; SCA - 87 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch ∅ regional ∅ 2% Mehrlings-SS 	2b
Lambert-Messerlian	SS im 1. und 2. Trim	101	Biomarker in Serum (AFP, E3, PAPP-A, hCG, Inhibin)	Biomarker in EDTA Plasma	Wertevergleich	<ul style="list-style-type: none"> Messwerte und MoM zeigen hohe Korrelation *Biomarkerbestimmung in Plasma zuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control enthält T21 Proben 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Lambert-Messierlia	SS im 1. und 2. Trim	83	Biomarker in Serum (AFP, E3, PAPP-A, hCG, Inhibin)	Biomarker in Plasma für cfDNA Test	Wertevergleich	<ul style="list-style-type: none"> Messwerte und MoM zeigen hohe Korrelation *Biomarkerbestimmung in Plasmaresten aus cfDNA zuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control enthält T21 Proben 	4
Lan et al 2018	SS im 1. und 2. Trim	28726	Komb. ETS (n = 23990)	β-hCG + AFP im 2. Trim. (n = 5149)	DR T21	<ul style="list-style-type: none"> DR im 1. Trim 98% bei FPR 3,5% DR im 2. Trim. 33% bei FPR 6,4% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch (Taiwan) 	1b
Lau et al 2014	SS GA 12-20	1982	NIPT mit low-coverage Genomsequenzierung	Karyotypisierung	DR Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität und Spezifität für Trisomien 100% Notwendigkeit einer Wiederholung in 1,6% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Hongkong) 	1b
Li et al 2015 a	SS GA 7-31 (>80% 1. Trim)	169	NIPT	AC	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität & Spezifität 100% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Taiwan) Ø 20% mit ART 	1b
Li et al 2015 b	Singleton SS GW 11-13	10295	ETS nach FMF		Diagnostische Leistung für Aneuploidien bez. MA und Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Allgemeinr Sensitivität und Spezifität in MA > und <35 vergleichbar DR für Trisomien tendenziell höher bei MA <35 J 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Li et al 2016	SS GW 11-14	10442	ETS nach FMF		<ul style="list-style-type: none"> T21 DR Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> Alle T21 Fälle diagnostiziert Kosten für ETS (out of pocket) sind ca. 3x niedriger als für NIPT 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (China) 	1b o. n.a.
Liao et al 2010	SS GW 9-13	608	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> Korrelation mit Aneuploidie Ethnische Differenzen 	<ul style="list-style-type: none"> korreliert mit PAPP-A nimmt mit GA zu und mit maternalem Gewicht ab ADAM12 in Chinesinnen ist niedriger als in Schwarzen und Weißen korreliert nicht mit Aneuploidie 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch monoethnisch (China) Ø Vergleich nach Literaturdaten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lichtenbelt et al 2015	SS GW 11-13	25057 (225 mit NT>3,5 im ETS)	Komb. ETS	NIPT (CGH/SNP Array)	Quote nichtdiagnostizierter Aberrationen (außerT21/18/13)	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT diagnostiziert klinisch relevante Aberration in 0,01% der Fälle mit normaler NT • NIPT hätte Anomalien in 11% der Fälle mit NT>3,5 vermisst 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ keine NIPT in 6% ∅ kleine pathologische Fallzahl 	2b
Luewan et al 2012	Low-risk SS GW 10-14	2339	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG Referenzbereich Thailand	Referenzbereich Weiße (Wright et al. 2010)	Vergleich der Referenzbereiche	<ul style="list-style-type: none"> • Thai Biomarker-MoM (nach Justierung für GA und BMI) sind niedriger als bei Weißen • T21 Risiko wäre bei Nutzung der Thai-Werte um 1,1% erhöht, 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch 	1b
Luo et al 2020	Low-risk SS GW 12-36	40311	NIPT mit Genom-Screening für CNV und RAT	SS Outcome	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • PPV für T21 - 84, T18 – 48, T13 – 14, SAC – 35 bei Spezifität ~100% • Höhere FPR bei CNV und RAT schränken die Anwendbarkeit ein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b
Lüthgens_2008	SS GW 11-13 mit ETS	39004	Risikobewertung mit PRC® Software	Risikobewertung mit FMF Software ASTRAIA	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21: 91% PRC®, 90% FMF • Bei FPR 5% sind PRC® und FMF Algorithmen bei T21/18/13 Detektion gleichwertig • FPR bei Risikobewertung durch Serumbiomarker: PRC® 18, FMF 9 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lüthgens et al 2011	SS GW 11-13 mit ETS	39004	Risikobewertung mit FMF Software		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • FMF Algorithmus ist, trotz NT Unterbewertung in Deutschland, für T21 Diagnostik geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Daten und Befund mit Lüthgens 2008 identisch 	2b
Lüthgens et al 2013	SS GW 11-13 mit ETS	22449	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG nach „Degree of Extremeness“(DoE) 	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG nach MoM 	FPR bei T21 Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • DoE-Version 2007 ist vom maternalen Gewicht; FPR steigt von 3,6 auf 11,8 bei Gewicht 50 bzw. 100 kg • DoE 2011 und FMF Berechnungen sind von MA und Gewicht weitgehend unabhängig 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Manotaya et al 2015	SS GW 11-14	3162	PAPP-A β-hCG in Asiatinnen	PAPP-A β-hCG in Weißen	Ethnische MoM Differenzen	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. Differenz der MoM zwischen Weißen und Asiatinnen von ~10% • Risikobewertung bei Asiatinnen nach europäischen Werten wäre niedriger als real 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ weiße Vergleichsgruppe aus anderer Studie 	1b
Martin et al 2015	SS GW 8-13	32371	Contingent Screening ohne β-hCG im 1.Trim.	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS: Sensitivität 91 FPR 2,8 • Contingent: Sensitivität 89 FPR 1,3 • Nur 11% der Fälle erfordern eine Untersuchung im 2.Trim. *Contingent Screening zeigt vergleichbare Leistung bei niedrigeren Kosten und weniger Invasiv-Tests 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • virtuelle Modellierung ∅ Daten aus komb. ETS zur Modellierung verwendet 	2b
Marittala et al 2011	SS GW 9-13	76949	ETS		<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung bei T21 	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 5% steigt mit MA an • Die Zahl der für die Diagnose eines T21 Falls benötigten invasiven Prozeduren verringert sich stark mit MA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Mazer Zumaeta et	SS GW 11-13	71266	Komb. ETS +PIGF	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung in Trisomien bei 5% FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21/18/13 mit PAPP-A: 88/96/97 • DR T21/18/13 mit PIGF: 85/96/96 • Aufnahme von PIGF in ETS verbessert die Leistung nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
McKanna et al 2019	SS GW 9-15	165000 (Modell) 1148 (Test)	NIPT bei Fetal fraktion >1%	NIPT bei Fetal fraktion <1%	Risikoberechnung nach relativer Menge der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalfraktion >1% ist mit sign. höheren T18/T13 Raten assoziiert • Trisomie-Inzidenz bei Fetalfraktion <1% ist mit der durch MA und NT ermittelten vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • prospektiv, multizentrisch 	1b
McLennan et al 2016	SS GW 10-36 (43% vor GW 11)	5267	NIPT als Ersttest (n = 3359)	NIPT nach Hochrisiko ETS (n = 1908)	Diagnostische Leistung bei chromosomalen Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT als Primärtest: DR 93,4 (T21/T13 - 100%, T18 - 88%) • Contingent-Verfahren: DR 82% • Komb. ETS DR: 66% • NIPT zeigt höhere FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Miltoft et al_2018	SS mit ETS Risiko >1:1000	6449	Contingent Screening mit cfDNA bei Risiko 1:100-1:1000 und invasiver Diagnostik bei Risiko >1:100	Komb. ETS mit invasiver Diagnostik bei Risiko >1:300	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> Contingent Screening hat höhere Spezifität (99 vs. 97) bei vergleichbarer Sensitivität Contingent Screening würde die Zahl der invasiven Prozeduren verringern 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch verblindet 	1b
Moise et al_2016	SS im 1., 2. und 3. Trim	467	NIPT für RHD	Neonatale Serologie	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> RHD wird zu jedem Zeitpunkt mit Sensitivität >99% und Spezifität >98% detektiert FPR bleiben während der SS stabil (1,5 – 1,5 – 0,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch verblindet 	1b
Munoz-Cortes et	SS GW <13 ⁺⁶	16001	Komb. ETS +NB +DV +TR bei Risiko 1:100-1:1000	Komb. ETS	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> Contingent Screening mit zusätzlichen US Parametern reduziert sign. FPR (1,3-1,8 vs. 3,0) DR der Verfahren sind vergleichbar (75-79 vs. 76%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Nicolaides et al_2013_a	SS GW 8-13	87241	Modellvarianten für cfDNA Contingent Screening	ETS mit NT+DV PI PAPP-A +AFP +β-hCG +PIGF	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> *DR von 98% durch Contingent Screening bei Rate invasiver Diagnostik <0,5% kann erreicht werden mit cfDNA Tests bei 36% der Fälle mit komb. ETS 21% der Fälle mit ETS+PIGF+AFP 11% ETS+PIGF+AFP+DV PI *Einschluss von DV PI in komb. ETS verbessert die ETS Leistung 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektive Analyse z.T. Case-control Studien 	2b
Nicolaides et al_2014_b	SS GW 11-13	56	cfDNA Screening		Diagnostische Leistung bei Triploidien	<ul style="list-style-type: none"> DR 91,7% cfDNA Screening kann diandrische Triploidie feststellen und Verdacht auf digynische erwecken 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Noh et al_2019	SS im 1. und 2. Trim	817	NIPT (n = 327)	Integriertes Screening im 1./2. Trim.	Konsequenzen der NIPT Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT hat den integrierten Test aus der Praxis verdrängt • NIPT Angebot reduziert invasive Diagnostik um ~50% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ deskriptiv, ohne Angaben zur diagnostischen Leistung 	5
Norgaard et al 2013	SS GW 8-14	3891	Zweifache PAPP-A und β-hCG Messung		Korrelation zwischen den Messwerten	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-Korrelation ist hoch • Cross-Korrelation zwischen PAPP-A und β-hCG nimmt mit GA und Zeitintervall ab 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ keine unerwartete Erkenntnisse 	5
Norton et al 2014	SS im 1. und 2. Trim mit positivem Ergebnis im konventionellen Tests	26059	CVS/AC	NIPT (virtuell)	Erkennbarkeit chromosomaler Defekte	<ul style="list-style-type: none"> • 17% der Aberrationen wären durch NIPT nicht erkennbar (state-of-the-art 2014) • Aneuploidien stellen die Mehrheit der Defekte bei älteren Schwangeren dar 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten ∅ Modellstudie 	2b
Padula et al 2017	SS GW 11-13	3610	ETS Bewertung durch absolutes Risiko anhand von Follow-up	Konventionelle ETS Bewertung	Diagnostische Leistung bei Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei absolutem Risiko: 96% bei FPR 9% und FNR 4% • DR bei konventionellem Risiko: 82% bei FPR 5% und FNR 18% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ DR Vergleich mit älterer Studie ∅ Missing data 13% 	2b
Palomaki et al 2005	SS GW 9-15	330	Invasives Trophoblast-Antigen (ITA) + Komb. ETS	Komb. ETS	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • ITA Konzentration steigt mit GA an • Aufnahme von ITA ins ETS zeigt DR und FPR vergleichbar mit der Kombination aus MA und PAPP-A 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control 	4
Palomaki et al 2006 a	SS im 1. und 2. Trim.	548	Quadruple Test mit wiederholter PAPP-A Messung im 1. und 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Quadruple Test • Quadruple +PAPP-A (1x) 	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer zweiten PAPP-A Messung in die Kombination MA +AFP+E3+hCG+Inhibin erhöht T21 DR um 5-6% bei konstanter FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE												
Palomaki et al_2006_b	SS im 1. und 2.Trim.	600000 hypothetisch	Risikokalkulation auf Basis • MA • NT • PAPP-A • β-hCG	Risikokalkulation auf Basis • MA, NT, β-hCG, PAPP-A im 1.Trim. • E3, AFP, hCG und Inhibin im 2.Trim.	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei festgelegter FPR zeigen sequenzielle und Contingent-Strategie bessere Leistung als die integrierte Strategie, wenn die FPR im 2.Trim. höher ist • Anhebung der FPR von 2 auf 5% erhöht DR um 5-6% bei allen Verfahren • Sequenzielle und Contingent-Strategie identifizieren die meisten T21 früher als die integrierte Strategie • Contingent Strategie erlaubt den Prozess im 1.Trim abzuschließen 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie ∅ Parameterübernahme aus früherer Studie ∅ Hypothetische Fallzahl ∅ Schlussfolgerungen durch direkte Ergebnisse nicht bestätigt 	5												
Palomaki et al_2007_a	SS GW 10-13	2799	PAPP-A und β-hCG Messung in Trockenblut (n = 1024)	PAPP-A und β-hCG Messung in frischem Serum (n = 1775)	<ul style="list-style-type: none"> • Messwert-Vergleich • Anwendbarkeit bei ETS 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarker-Werte nehmen mit GA ab in beiden Modalitäten • Messwerte MoM in Trockenblut zeigen sign. größere Varianz • Trockenblut-Messungen würden die T21 DR um ca. 2% reduzieren 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b												
Pan et al_2018	SS in hohem MA	6443	• nur-cfDNA Screening auf Basis von NT	• Komb. ETS • cfDNA Test +US für GA anstatt NT	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung Trisomie • Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> • DR Komb. ETS: 91-94% bei 847 invasiven Tests und 116 US\$/Fall • DR cfDNA+NT: 100% bei 260 invasiven Tests und 281 US\$/Fall • DR cfDNA+Dating: 100% bei 154 invasiven Tests und 260 US\$/Fall *cfDNA Tests sind teuer und wären nur bei AMA-Fällen kosteneffizient 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • monoethnisch ∅ Kalkulationen nicht auf realen Daten basiert 	2b												
Panchalee et al_2020	SS GW 13±2	8572	SNP-orientiertes NIPT		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • PPV für <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>-T21</td> <td>94</td> <td>-XO</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>-T18</td> <td>100</td> <td>-SCA</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>-T13</td> <td>58</td> <td>-vanishing twin</td> <td>57</td> </tr> </table>	-T21	94	-XO	67	-T18	100	-SCA	70	-T13	58	-vanishing twin	57	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (Thai) 	2b
-T21	94	-XO	67																	
-T18	100	-SCA	70																	
-T13	58	-vanishing twin	57																	

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Persico et al_2020	SS mit ETS Risiko >1:250 und low-risk NIPT Ergebnis	486	Invasive Diagnostik		Inzidenz und Art chromosomaler Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Neben Trisomien wurden bei 16% Aberrationen mit hoher Relevanz und bei 6% Anomalien mit niedrigem klinischen Risiko festgestellt *Die invasive Untersuchung soll auf Defekte außerhalb der Trisomien zielen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Peuhkurinen et al_2013	SS GW 9-13	35314	• Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • NT allein • Serummarker allein 	Diagnostische Leistung bei T21 und Risiko-Cut-off 1:250	<ul style="list-style-type: none"> • Serummarker: DR - 64, FPR – 7,8 • NT: DR - 64, FPR – 4,4 • Komb. ETS: DR - 72, FPR – 4,0 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • regional 	1b
Platt et al_2004	Follow-up Untersuchung für T21 im 2.Trim nach komb. ETS	4325	Komb. ETS negativ (n = 4145)	Komb. ETS positiv (n = 180)	Diagnostische Leistung von Serummarkern (E3, AFP und total hCG) in GW 15	<ul style="list-style-type: none"> • T21 DR bei ETS-negativen 86% bei FPR 8,9% • T21 DR bei ETS-positiven 100% bei FPR 38,7% *Sequenzielles Screening identifiziert 98% T21, wobei 17% der Patientinnen als Invasivtest-Kandidaten eingestuft werden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Ramos-Corpas & Santiago_2006	SS GW 11-14 mit ETS	4248	Einschätzung nach Parametern aus Meta-Analysen	Einschätzung nach Parametern aus Einzelstudien (FMF,SURUSS)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Parametern aus Meta-Analysen zeigt DR 77%, während bei Einzelstudien DR 92% ist • Bei fixierter DR von 85% ist FPR bei Meta-Analysen sign. höher (6 vs. 4%) *Auswertung von Studien mit wenigen abnormen Fällen erfordert Parameter, die für die jeweilige Population geeignet sind 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Vergleichskriterien aus anderen Populationen abgeleitet ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Ramos-Corpas & Santiago 2008	SS GW 11-13	47053 (SURUSS)	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. EST +Inhibin bei Risiko <1:50 • Komb. EST +Inhibin bei Risiko 1:50-1:200 	Komb. EST	Diagnostische Leistung	Inhibin-Bestimmung im 1. Trim. ermöglicht Ergebnisse innerhalb kürzerer Zeit bei unveränderten DR 91% und FPR 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Virtuelle Analyse fremder Daten (Wald et al. 2003, SURUSS-Studie) 	5
Revello et al. 2016	SS GW 10-14	10698	Erfolgloser cfDNA Test für Trisomien	Erfolgreicher cfDNA Test	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale und fetale Faktoren für Fehlergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale Fraktion nimmt ab mit BMI, MA, Ethnie (Südasien) und ART • Fetale Fraktion ist kleiner in Feten mit T18 und T13 und ist dadurch mit höheren Fehltest-Raten assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Sanchez-Duran et	SS mit komb. ETS im 1. und Quad-Test im 2.Trim.	2639	Contingent Screening mit cfDNA bei Risiko 1:10-1:1500	Konventionelles Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Test-Präferenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Contingent: DR 90, FPR 1,3 • Konventionell: DR 67, FPR 5,3 • cfDNA: DR 100, FPR 0,2 • 82% würden cfDNA wählen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Santorum et al. 2017	SS GW 11-13	108982	Komb. ETS	Karyotyp/Phänotyp p.p.	<ul style="list-style-type: none"> • DR Trisomien • DR SCA 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 – 90, T18 – 97, T13 – 92 • SCA >95 • andere Aberrationen >50 • FPR 4% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Savidou et al. 2011	SS GW 11-13	540	SS mit HIV (n = 90)	SS ohne HIV (n = 450)	Biomarker-Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit antiviraler Therapie zeigen niedrigere β-hCG Werte • PAPP-A und NT weisen keine Differenzen auf 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
Schielen et al. 2006	SS GW 8-14	4033	Komb. ETS		Diagnostische Leistung T21 bei Risiko 1:250	<ul style="list-style-type: none"> • DR 71% bei FPR 4,7% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Schmidt et al 2018	SS GW 10-40	1736 Testvalidierung 217 bestätigte Fälle	NIPT für 22.q.11.2 Deletion	FISH/Mikroarray	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Deletionslänge 1,96-3,25 Mbp • Sensitivität 75,4%, Spezifität 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Schmidt et al 2007 a	SS GW 11-13	8116	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG • MA 		Korrelation zwischen Biomarker und MA	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Biomarker zeigen keine Korrelation mit MA sowohl bei gesunden als auch bei Feten mit chromosomalen Aberrationen • MA von ETS abgekoppeln (AFS®) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Schmidt et al 2007 b	SS GW 11-14 mit bekanntem Outcome	1463	AFS® Algorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • JOY® Algorithmus • FMF Algorithmus 	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Algorithmen zeigen vergleichbare Sensitivität und Spezifität • AFS® zeigt die niedrigste FPR • Exklusion von MA senkt FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Schmidt et al 2007 c	SS GW 11-14 mit bekanntem Outcome	1463	JOY® Algorithmus	FMF Algorithmus	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Algorithmen zeigen vergleichbare Sensitivität und Spezifität • JOY® zeigt niedrigere test-positive Rate und reduziert die Zahl unnötiger Interventionen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Schmidt et al 2008 a	SS GW 11-13	10017	AFS® Algorithmus	FMF Algorithmus (ViewPoint®)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • AFS® zeigt sign. höhere Spezifität und niedrigere FPR bei vergleichbarer Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • ∅ MA >35 überrepräsentiert 	2b
Schmidt et al 2008 b	SS GW 11-13	10136	3D-AFS® Algorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • FMF Algorithmus • AFS® Algorithmus 	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Der 3D- AFS® Algorithmus ermöglicht weitere Verbesserung der Spezifität (98%) und Senkung der FPR • Die Notwendigkeit invasiver Diagnostik wird um 65% reduziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Schmidt et al 2010	SS GW 11-13	15228	AFS® Algorithmus	Konventionelle Bewertung (FMF Algorithmus)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminierung des MA aus dem Algorithmus führt zu Aneuploidie-Detektion bei jüngeren Frauen • AFS® reduziert FPR um 25% bei gleichbleibender Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Sifakis et al 2011	SS GW 11-13	180	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-I • IGFBP-1 • IGFBP-3 		Serumspiegel in T21, T18 und euploiden Fällen	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenzen • Eine Rolle für IGF-I und IGFBP beim Aneuploidie-Screening ist eher unwahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4
Sorensen et al 2011	SS GW 8-13	19594	Risikoberechnung mit eigenen MoM Werten auf GA Basis	ASTRAIA	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoberechnung mit Justierung der MoM auf GA (in Tagen) ermöglichen bei fixiertem Risiko 1:300 leichte Erhöhung der DR auf Kosten von FPR-Anstieg 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Sotiriadis et al 2017	SS im 1. und 2. Trim. mit invasiver Diagnostik	2779	Virtuelles NIPT	Array-CGH von invasiver Diagnostik	Detektion pathologischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei NT >95.-99. Perzentile hätte NIPT 28% der Fälle nicht entdeckt • Bei Hochrisiko im 1. Trim. (ohne Berücksichtigung von NT) wären 34%, und im 2. Trim. 52% vermisst • Bei hohem MA wären 50% nicht entdeckt • NIPT hätte 44% der pathologisch relevanten Aberrationen vermisst 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Neubewertung von CGH Daten 	2b
Spencer_2002	ETS in zwei aufeinanderfolgenden SS	1002	Biomarker in 2. SS	Biomarker in 1. SS	Biomarker-Korrelation zwischen 1. und folgender SS	<ul style="list-style-type: none"> • Bei NT keine Korrelation gefunden • PAPP-A und β-hCG MoM zeigen starke positive Korrelation *Bezogen auf MA ist die Risikowahrscheinlichkeit in der 2. SS erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE																
Spencer & Cowans 200	T18 Screening im 1. und 2. Trim	874	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • T18 Assoziation • Korrelation mit ETS Biomarkern 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei T18 ist ADAM12 MoM sign. niedriger im 1., erhöht im 2. Trim und korreliert mit PAPP-A • ADAM12 + ETS Biomarker zeigen T18 DR 96% bei FPR 1% (modelliert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4																
Spencer et al. 2005_a	SS GW 11-14	72922	Komb. ETS Biomarker		Ethnische Biomarkerdifferenzen zu Weißen (MoM % nach Gewichtskorrektur)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAPP-A</th> <th>β-hCG</th> <th>NT ↓</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>afro-karibbisch</td> <td>↑55</td> <td>↑11</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>südasiatisch</td> <td>↓8</td> <td>↓8</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>ostasiatisch</td> <td>↑9</td> <td>↑6</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Ohne ethnische Korrektur wären screen-positive Raten in Nicht-Weißen niedriger. 		PAPP-A	β-hCG	NT ↓	afro-karibbisch	↑55	↑11	0,06	südasiatisch	↓8	↓8	0,04	ostasiatisch	↑9	↑6	0,01	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
	PAPP-A	β-hCG	NT ↓																					
afro-karibbisch	↑55	↑11	0,06																					
südasiatisch	↓8	↓8	0,04																					
ostasiatisch	↑9	↑6	0,01																					
Spencer et al. 2007_a	Aneuploidie-Screening im 1. und 2. Trim	958	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation mit T13 • Turner Syndrom • Triploidie I/II • SCA 	<ul style="list-style-type: none"> • MoM niedriger als 1,0 sind mit allen Typen seltener Aneuploidien assoziiert • ADAM12 zeigt sign. positive Korrelation mit GA in T13 und Turner 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4																
Spencer et al. 2008_b	SS GW 8-13 ⁺⁶	622	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • GA Variation • Assoziation mit T21 	<ul style="list-style-type: none"> • ADAM12 Spiegel steigen mit GA in T21 und gesunden SS • Zusatz von ADAM12 zu komb. ETS Biomarkern verbessert T21 DR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch 	4																
Stokowski et al. 2020	SS GW >10 Blutproben	12908	Hämolyse (Hb >500 mg/dL)	keine Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale cfDNA Fraktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse hat keinen Einfluss auf die Abundanz der fetalen cfDNA Fraktion 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Ø visuelle Hämolyse-Bewertung 	2b																
Suzumori et al. 2019	SS GW 10-20	34626	No-call-Fälle bei NIPT durch MPSS		Ursächliche Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • 20% mit niedriger Fetalfraktion • 16% mit verändertem genomischen Profil (inklusive maternale Malignome) • Re-Test Erfolg in 25-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b																

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Syngelaki et al_2014	SS GW 11-13	1831	Komb. ETS mit cfDNA	Komb. ETS mit CVS	Prävalenz von T21/18/13, SCA und andere chromosomale Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> Bei komb. ETS mit CVS stellen T21 83% , T18 - 8, T13 – 4 und SCA, Triploidien und andere 5% der Anomalien dar Bei komb. ETS mit CVS für Risiko 1:10 und cfDNA für Risiko 1:10-1:2500 sind die DR für T21 97% und für T18/13 98% cfDNA nach ETS kann 86% der X-Monosomien, 50% der SCA, 50% der Triploidien und 30% anderer Anomalien finden, die bei Risiko >1:100 durch CVS detektiert werden *cfDNA verbessert die Detektion von Trisomien, vermisst aber einige Anomalien, die CVS diagnostiziert 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Unal et al_2020	SS GW 11-14 mit komb.ETS	115	Behandlung mit Antiepileptika	Keine Medikation	Serum-Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A MoM sind vergleichbar β-hCG MoM sind sign. niedriger bei Behandlung mit Antiepileptika 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ heterogene Medikation/Dosierung 	2b
Valinen et al_2012	SS GW 9-13 mit komb.ETS	972	Inklusion von ADAM12 in Diagnostik-Software LifeCycle®		Diagnostische Leistung bei T18/13	<ul style="list-style-type: none"> ADAM12 MoM in T18 sind sign. niedriger in GW 9-11 ADAM 12 MoM in T13 sind sign. niedriger in GW 11-13 *Inklusion von ADAM12 in den Algorithmus verbessert DR nicht 	• prospektiv, multizentrisch	1b
van Heesch et al_2010	SS GW 8-13 mit komb.ETS und CRL US	100	GA Bestimmung nach LMP bei regulärem Zyklus	GA Bestimmung nach LMP bei irregulärem Zyklus	GA-abhängige Biomarker-Differenzen	<ul style="list-style-type: none"> CRL- vs. LMP GA ist 2 Tage höher bei regulärem und 6 Tage höher bei irregulärem Zyklus *Biomarker-Werte sollen dem durch CRL-GA zugeordnet werden 	• retrospektiv, monozentrisch	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Veduta et al_2018	SS GW 11-13	6072	Komb. ETS	Karyotyp / SS Outcome	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21 – 87,5% • DR T18 – 66% (Rest in GW 16 diagnostiziert) • DR T13 – 100% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Vivanti et al_2016	SS GW 10-14	416	RHD Detektion durch NIPT	Phänotyp p.p.	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 100 • Spezifität 95 • PPV 97 • NPV 100 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
von Kaisenberg et	SS GW 11-14	3551	Komb. ETS	SS Outcome	Diagnostische Leistung	Bei Risiko-Cut-off 1:300 <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 84%, FPR 6,6% Bei Risiko-Cut-off 1:100 <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 74%, FPR 2,4% 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Wald et al_2005	SS GW 10-13 und 14-20 mit bekanntem Outcome	47507	Integrierter Test (PAPP-A +NT in 1.Trim; AFP +β-hCG +E3 +Inhibin im 2.Trim)	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS • Serum-Integrierter Test • Quad (AFP +β-hCG +E3 +Inhibin) 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 FPR bei fixierter DR 85% • Fetenverluste durch Diagnostik • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FPR</u> Integriert: 0,9%; Serum-Integriert: 2,7; Komb. ETS: 4,3; Quad:15,2 • <u>Fetenverluste per 100000 SS</u>: Integriert-6; Komb. ETS-35; Quad:-45 • Kosten: Integriert 23€; Komb. ETS 15€; Quad 14€ *Der Integrierte Test zeigt die beste Leistung. Es gibt keine Argumente für die isolierte Nutzung von NT oder einzelner Biomarker 	• prospektiv, multizentrisch Ø Kommerzieller Interessenkonflikt	1b
Wald et al_2006_b	SS im 1. und 2.Trim	100000 (virtuell)	Korrektur aktueller Biomarker-MoM auf Basis von Daten aus der vorausgegangenen SS		<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 1% • FPR bei DR 85% 	<ul style="list-style-type: none"> • DR steigt in allen Testverfahren um 3-5% • FPR nimmt ab um 0,5-2% • Die Quote falsch-positive Ergebnisse in der 1. SS reduziert die FPR in der 2. SS um ~12% (in Komb. ETS) 	• Virtuelle Modellstudie Ø Kommerzieller Interessenkonflikt	5

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • Ø Bias	LoE
Wang et al. 2021 b	SS GW 9-36	14316	NIPT durch Genom-Sequenzierung	Invasive Diagnostik (teilweise)	PPV	<ul style="list-style-type: none"> T21 - 92, T18 - 69, T13 - 37, SCA - 67, autosomale Aneuploidien - 14, CNV – 6 cffDNA Konzentrationen korrelieren linear mit GA >10 GW 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø Fälle älter als 1. Trim 	2b
Wapner_2005	SS GW 10-13	8216	Komb. ETS		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> T21 DR 79% bei FPR 5%; 64% bei FPR 1%; 85% bei FPR 9% T18 DR 91% bei FPR 2% DR ist stark vom MA abhängig Sequenzielles Screening mit Biomarkern im 2. Trim. kann weitere T21 Fälle bei inakzeptabel hohen FPR identifizieren 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø MA >35 überrepräsentiert (45%) 	1b
Wojdemann et al. 2006	SS GW 11-14	2702	Komb. ETS		<ul style="list-style-type: none"> GA-unabhängige Biomarker MoM-Verteilung Präzision der Methoden für PAPP-A Messung 	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A und NT steigen und β-hCG sinkt mit GA PAPP-A und β-hCG sind durch maternales Gewicht, aber nicht durch MA und Parität beeinflusst Manuelle PAPP-A Messmethoden zeigen 40-50% Abweichungen vs. automatische Analyseverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Wortelboer et al. 2009 a	SS GW 8-13	2684	ADAM12		Assoziation mit Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> ADAM12 ist sign. niedriger in allen Trisomien, insbesondere in GW 8-11 *Die diagnostische Leistung von Komb. ETS wird durch die Aufnahme von ADAM12 nicht sign. verbessert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Wright et al. 2007	SS GW 8-14	500000 (virtuell)	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A Total-hCG NT 		Diagnostische Leistung in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> Eine Kombination aus PAPP-A und total-hCG in GW 8 und NT in GW 12 erreicht DR 75% bei FPR 3% Vorteile von hCG-Werten können nur bis zur GW 10 erzielt werden 	<ul style="list-style-type: none"> virtuelle Modellstudie Daten aus Studien von Spencer 2000 	5 o. n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wright et al_2015_b	SS im 1. Trim mit ETS und cfDNA Test	keine Angabe	Komb. ETS +cfDNA Test		Effekt der Aufnahme von cfDNA Test in komb. ETS auf Trisomie-DR	<ul style="list-style-type: none"> Die Kombination aus <i>a priori</i>-Risiko im ETS und cfDNA Test bei Fetalfraktion >9% kann T21 DR von 62 auf 100 erhöhen Auch Ergebnisse aus Fällen mit Fetalfraktion <4% können die ETS Leistung verbessern 	<ul style="list-style-type: none"> virtuelle Modellstudie ∅ keine reale Stichprobe 	5 o. n.a.
Wright et al_2015_c	SS GW 11-13, 19-24 und 30-34	94966	PAPP-A		Unabhängige demografische und anamnestiche Einflussfaktoren	PAPP-A <ul style="list-style-type: none"> steigt an mit GA und maternaler Größe sinkt mit maternalem Gewicht ist höher bei Schwarzen, Ost- und Süd-Asiatinnen ist niedriger bei Raucherinnen, ART-Konzeption und DM (insbesondere insulin-behandelte DM2) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Wright et al_2015_d	SS GW 11-13, 19-24 und 30-34	94985	β-hCG		Unabhängige demografische und anamnestiche Einflussfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> steigt an mit GA und MA (3. Trim) sinkt mit maternalem Gewicht ist höher im 1. und niedriger im 2.-3. Trim bei Schwarzen und Ost-Asiatinnen 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Xiong et al_2017	SS im 1. Trim	19	NIPT mit trockener Blutprobe	<ul style="list-style-type: none"> NIPT mit nativem Blut Phänotyp p.p. 	RHD Genotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV 100% *RHD Genotypisierung mit trockenen Blutproben funktioniert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monoethnisch ∅ kleine Fallzahl 	1b
Yu et al_2017	SS GW 13-27	10275	NIPT		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> erfolgreiche Tests 0,09% T21/18/13: DR 98,6, Spezifität 100, PPV 97, FPR 0,02 SCA: PPV 54% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch ∅ GA >1.Trim. 	n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Yu et al_2019	SS GW 13-27 mit MA >35	14035	NIPT	Karyotyp	Diagnostische Leistung für T21/18/13 und SCA	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomien: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 92, NPV – 100 • SCA: PPV – 41% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • monoethnisch Ø GA >1.Trim. 	n.a.
Zhen et al_2016	SS GW 11-14 mit homozygotem Thalassämierisiko	288	Aneuploidie-Screening	Karyotyp	Screening-Protokoll	<p>Das Screening von Thalassämie-Risikofällen</p> <ul style="list-style-type: none"> • beginnt mit NT und US Bestimmung der Herz-Thorax-Ratio (Suche nach Kardiomegalie) • bei positivem Kardiomegalie-Befund erfolgt Karyotypisierung • Kardiomegalie-negative Fälle werden komb. ETS unterzogen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch 	1b
Zhen et al_2019	SS GW 12-22 mit positivem NIPT für T18/13	81	NIPT + US	NIPT	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<p>NIPT allein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPV T18 - 61%; T13 - 30% <p>NIPT+US:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPV T18 – 100, NPV – 92 (86 im 1. und 100 im 2.Trim.) • T13 PPV und NPV: 100 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ØGA>1.Trim.in 52% 	1b
Zhu et al_2021	SS GW 12-30 mit MA >35	29343	NIPT	Karyotyp	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • T21: Sensitivität - 99, Spezifität - 100, PPV - 91, NPV – 100 • T18: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 68, NPV – 100 • T13: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 28, NPV – 100 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • monoethnisch Ø GA >1.Trim. 	1b o. n.a.

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE															
Alfirevic et al_2017	Cochrane Register (Medline, Embase, CINAHL) ClinicalTrials ICTRP	16 RCT 33555 Fälle	<p>Sicherheit und Präzision von AC und CVS</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC im 2. Trim. ↑ die FG-Rate (im Vergleich zu keiner AC) um 1% (RR 1,41; CI 0,99-2,0 ⊕⊕⊕⊕) • Frühe AC ist unsicherer als AC im 2. Trim.: Gesamt-FG-Raten (↑) (RR 1,29; CI 1,03-1,61 ⊕⊕), spontane FG-Raten (↑) (RR 1,41; CI 1,0-1,98 ⊕⊕⊕), Inzidenz fetaler Anomalien (↑) (RR 1,73; CI 1,26-2,38, ⊕⊕⊕⊕) • Der Vergleich negativer Effekte von transabdominaler CVS und AC im 2. Trim zeigt inkonklusive Ergebnisse bei niedriger LoE. • Der Vergleich von Nebenwirkungen zwischen transabdominaler und transzervikaler CVS ist inkonklusiv, bei sehr niedriger LoE • Im Vergleich zu transabdominaler CVS ist frühe AC mit (↑) FG-Risiko assoziiert (RR 1,73; CI 1,15-2,60 ⊕⊕⊕) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach GRADE ∅ 2 Publikationen mit hohem Bias-Risiko 	1a															
Grande et al_2015	PubMed, Medline, Web of Science	17 Studien 1693 Fälle	<p>CNV Detektion durch genomische Hybridisierung und Karyotypisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verwendung von Mikroarrays erhöht die CNV Detektionsausbeute um 5% im Vergleich zur Karyotypisierung bei Feten mit positivem NT Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ ca. 40% der Studien mit unklarem Bias-Risiko bez. des Indextests 	1a															
Saldarriaga et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar, Handbücher	6 Studien 9974 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Präzision von genomischer Hybridisierung und Karyotypisierung • CGH zeigt sign. höhere Sensitivität als Karyotypisierung, bei vergleichbarer Spezifität <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CGH (% , CI)</th> <th>Karyotypisierung (% , CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>94 (84-98)</td> <td>63 (41-80)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99 (98-100)</td> <td>99 (98-100)</td> </tr> <tr> <td>LR+</td> <td>1346 (389-4694)</td> <td>841 (226-3128)</td> </tr> <tr> <td>LR-</td> <td>0,05 (0,015-0,173)</td> <td>0,35 (0,10-1,22)</td> </tr> </tbody> </table>		CGH (% , CI)	Karyotypisierung (% , CI)	Sensitivität	94 (84-98)	63 (41-80)	Spezifität	99 (98-100)	99 (98-100)	LR+	1346 (389-4694)	841 (226-3128)	LR-	0,05 (0,015-0,173)	0,35 (0,10-1,22)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ erhöhtes Bias-Risiko bez. Selektion und Indextests ∅ pro- und retrospektive Studien 	2a
	CGH (% , CI)	Karyotypisierung (% , CI)																		
Sensitivität	94 (84-98)	63 (41-80)																		
Spezifität	99 (98-100)	99 (98-100)																		
LR+	1346 (389-4694)	841 (226-3128)																		
LR-	0,05 (0,015-0,173)	0,35 (0,10-1,22)																		

PICO-Frage 2.2.

Invasive Pränataldiagnostik vs. Zytogenetik/Karyotypisierung

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Malan et al_2018	SS mit Down-Syndrom-Risiko >1:250 GW 11-18	2051	Invasive Prozedur nach positivem cfDNA-Befund	Invasive Prozedur ohne cfDNA Untersuchung	Fehlgeburt oder IUFD vor GW 24	<ul style="list-style-type: none"> keine sign. Differenz zwischen den Fehlgeburtenraten (jeweils 0,8%) Detektion von 21-Trisomie durch cfDNA beträgt 100% (CI 82-100) 	<ul style="list-style-type: none"> schwerwiegende Biasrisiken Ø Dropout o. Non-Compliance in 24%; dadurch Verringerung der projizierten Outcome-Rate Ø Screening nur für 21-Trisomie 	2b
Philip et al_2004	SS in GW 12-14 mit hohem maternalem Alter und positivem ETS	3698	Frühe AC	Transabdominales CVS	Inzidenz von FG/Totgeburt oder PTD GW <28	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenz bei zytogenetisch normalen SS AC ist assoziiert mit höherer Inzidenz spontaner und prozedurabhängigen FG in GW <20, sowie mit mehr Fällen von <i>Pes equinovarus</i> 	Ø Daten zuverlässig für Prozedur in GW 13, jedoch ungenügende Fallzahl für GW 14	1b

PICO-Frage 2.2.

Invasive Pränataldiagnostik vs. Zytogenetik/Karyotypisierung

GRADE zu Frage 2.2.: Invasive Pränataldiagnostik verglichen mit keine invasive Diagnostik bei Fehl-/Totgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Invasive Pränataldiagnostik	keine invasive Diagnostik	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Fehl-/Totgeburten-Raten nach AC/CVS

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	17/1015 (1.7%)	17/982 (1.7%)	RR 0.97 (0.50 bis 1.88)	1 weniger pro 1.000 (von 9 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------	---------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Frühe Amniozentese vs. CVS in GW 14

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	42/1820 (2.3%)	39/1878 (2.1%)	RR 1.11 (0.72 bis 1.71)	2 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Drop-Out-Rate >20%

b. unterschiedliche Diagnostikverfahren

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Aoi et al 2021	Feten mit pränatal diagnostizierten Strukturanomalien	19	WES		DR genetischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • DR beträgt 36,8% • Übereinstimmung der Befunde mit Anomalie-Phänotyp • Zusätzliche Varianten, die mit dem postnatalen Phänotyp übereinstimmen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Fallserie 	4
Becher et al 2020	Feten mit Risiko für oder nachgewiesener Anomalie	35	WES		DR genetischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • mit Phänotyp-Übereinstimmung 26% • mit unsicherer Relevanz 20% • Diagnose bei bestehender SS 36% • bei multiplen Anomalien 54% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Fallserie 	4
Bjerrgaard et al 2017	Hochrisiko SS (T21 >1:300)	555	vor Einführung von NIPT (n = 253)	nach Einführung von NIPT (n = 302)	Inanspruchnahme invasiver Testung	<ul style="list-style-type: none"> • Einführung von NIPT reduziert sign. die Rate invasiver Tests • die Rate von Hochrisiko-SS, die auf einen weiteren Test verzichten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ demografische und klinische Gruppenunterschiede 	2b
Chan et al 2014	SS bei ETS (vor NT Bestimmung)	252	Befragung zu Test-Präferenz		Präferenz für Invasivtest oder NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • 50% würden NIPT bevorzugen, wenn die DR über 95% liegt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, monoethnisch (Hongkong) ∅ „Glücksspiel“ Testdesign 	3b
Chen et al 2018	Risiko-SS wegen MA	4194	Karyotypisierung n. Amniozentese in GW 18-23	Eigene historische und fremde Daten von NIPT	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT DR für Trisomien 96-99% • NIPT hätte 12,4 der chromosomalen Anomalien vermisst (Sexchromosomen Aneuploidie und Mosaizismus) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ unzulässige Vergleiche 	5
Cheng et al 2005	SS in GW 11-12	98	NT vor Karyotypisierung	Karyotypisierung nach CVS	Assoziation von NT mit chromosomalen Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT ist sign. größer in Fällen mit unbalancierter Translokation und vergleichbar bei normalem Karyotyp und balancierter Translokation • erhöhte NT kann als Signal für unbalancierte Translokation dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Coppinger et al 2009	Risiko-SS mit unbekanntem Chromosomal status	244	Whole-genome-CGH	Targeted CGH	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Whole-genome-CGH DR von 3,8 % ist höher als bei Routine-Karyotypisierung und bei Targeted CGH • DR von benignen CNV und klinisch unklaren Ergebnissen ist 8,8 bzw. 0,5% 	• prospektiv, mono-zentrisch	1b
D' Amours et al 2012	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp	49	Array-CGH		DR von CGH	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch bedeutsame Abberationen bei 8,2% • Abberationen mit unklarer klinischer Signifikanz bei 12,2% *Die klinische Signifikanz von CGH Ergebnissen ist z.T. nicht erkennbar 	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl	2b
Dagklis et al 2012	Singleton SS mit Amnio-zentese im 2.Trim.	4511	Anomalie-Risiko nach Karyotypisierung	Anomali-Risiko nach FMF Algorithmus	Präzision des FMF Algorithmus bei T21 Risikobestimmung	• T21 Risikojustierung nach MA ist sehr präzise, wenn bezogen auf Risikoberechnung nach Karyotypisierung im 2.Trim.	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Faas et al 2012	Feten mit US Anomalie	220	Quantitative Fluoreszenz + SNP-Array	Quantitative Fluoreszenz + Karyotypisierung	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Chromosomenaberrationen -SNP-Array 23%; Karyotyp 34% *SNP-Arrays entdecken weniger sub-mikroskopische Aberrationen, aber auch weniger nicht-interpretierbare 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ ungleiche Gruppenverteilung der US Anomalien	1b
Gimovsky et al 2020	Frühabort in GW 9	130	CVS vor Evakuierung und Karyotypisierung		DR abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormer Karyotyp in 73%, davon -Trisomie 41% -Triploidie/Tetraploidie 14% -Monosomie 12% -chromosomales Rearrangement 5% 	• retrospektiv, multizentrisch ∅ deskriptiv	2b
Kleeman et al 2009	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp in GW 11-38	50	Array-CGH		DR genomischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • genomische Aberration in 8%, davon -2% von klinischer Relevanz -6% vererbte benigne Variationen 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ GA über 1. Trim	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Le Caignec et al 2005	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp	49	Array-CGH		DR submikroskopischer chromosomaler Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Genomische Rearrangements in 16%, • Subtelomerische und interstitielle Deletionen und Duplikationen • Nur 10% der Aberrationen sind kausativ und klinisch plausibel 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl 	2b
Lefkowitz et al 2016	Hochrisiko-SS mit pathologischen Zeichen im ETS	1222	Genomweites NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • G-Band Karyotyping • Microarray • NGS 	Diagnostische Leistung	Sensitivität/Spezifität <ul style="list-style-type: none"> • T21, T18, T13 100/100 • Sexchromosomaneuploidie 100/100 • CNV 98/100 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • verblindet Ø kommerzieller Interessenkonflikt 	2b
Liu et al 2019	Feten in GW 11-13 mit US Befund „kurzer Femur“ und invasiver Diagnostik	64	CMA	Karyotypisierung	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Karyotypisierung DR 13,6%, • CMA DR 27,2% • CMA identifiziert chromosomale Aberrationen in 36% der Fälle mit Femurlänge 2-4 SD unter der GA Norm 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Vergleich diagnostischer Methoden an denselben Probanden 	2b
Loncar et al 2010	SS in GW 11-13 ⁶	745	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • CRL • NT 	Karyotypisierung nach Amniozentese	Korrelation zwischen ETS Markern und Karyotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Korrelation zwischen MA bzw. ETS Markern beträgt 0,955-1,000 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø inadequate statistische Bearbeitung mit zweifelhaften Schlußfolgerungen 	5
Lord et al 2019	Feten mit Strukturanomalien und ihre Eltern	610 Feten 596 Trios	Trio-WES		Bewertung der klinischen Relevanz von genetischen Varianten	Von 321 genetischen Varianten, assoziiert mit 255 potenziellen Diagnosen wurden identifiziert <ul style="list-style-type: none"> • 52 diagnostische Varianten • 24 Varianten mit unsicherer Relevanz Diagnostische Varianten präsent in Multisystem- (15%), Herz- (11%) und -Skelettanomalien (15%), aber selten in Fällen mit NT >4,0 (3%)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lund et al_2020	Historische CVS Kollektion	2288	CMA in nicht-kultivierten CVS		Mosaizismus-Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz 4,1% • 84% der Fälle mit ETS Risikoergebnis • Raten von echtem fetalen Mosaizismus bezüglich CNV und Ganzchromosomen sind vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Marshall et al_2012	Historische CVS Kollektion mit Karyotypisierung	467	Pathologische Zeichen im ETS (n = 203)	MA >35 J. bzw. Aneuploidie-Anamnese (n = 264)	Prävalenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • OR (CI) für abnorme Karyotypen -positives ETS – 11,8 (5,8-24,6) -75% der path. Karyotypen in MA >35 *Kombiniertes ETS wird vor der Entscheidung für CVS empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b
Maya et al_2017_a	CMA bei isolierter abnormer NT	770	NT 3,0-3,4 (n = 170) NT >3,5 (n = 138)	Normale NT <2,9 (n = 462)	Prävalenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • NT <2,9 1,7% • NT 3,0-3,4 6,5% • NT >3,5 13,8% *CMA wird empfohlen bei isoliert erhöhter NT ab 3,0-3,4 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kein Outcome-Follow-up 	2b
Maya et al_2017_b	Feten mit aberranter A. <i>subclavia dextra</i>	63	CMA		Inzidenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • isolierte Arterienanomalie ist keine Indikation für invasive Diagnostik, da sie mit genomischen Aberrationen nicht assoziiert ist *CMA wird empfohlen, wenn andere US Zeichen oder genetische Risiken vorhanden sind 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	2b
Mellis et al_2021	Feten in GW 11-14 mit NT >3,5	213	WES		Rate genetischer Varianten mit diagnostischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • NT↑ kein Einzelbefund im ETS -22% • NT↑ und später diagnostizierte Anomalie – 32% • NT↑ als isolierter Befund – 1,8% *WES hat geringen diagnostischen Wert bei isolierter NT-Vergrößerung 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Mone et al_2021	Literaturdaten		WES		Leistungsspektrum	<ul style="list-style-type: none"> • Bei kongenitalen Anomalien erhöht WES die „diagnostische Ausbeute“ um 8,5-10% im Vergleich zu Standard-Screeningmethoden • Der diagnostische Wert kann durch sorgfältige klinische genetische Analyse und Suche nach monogenen Ätiologien erhöht werden • Präzise pränatale Phänotypbestimmung ist essenziell • Trio-Verfahren ermöglichen schnelle Analyse durch Exklusion familiärer benigner Varianten 	• Praxisempfehlung	5
Neagos et al_2011	Hochrisiko-SS in GW 13-25 mit Amniozentese	1159	Karyotypisierung	FISH	Aberration-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Numerische Aberrationen -Karyotypisierung – 2,56% -FISH – 2,53% • Inversionen und Translokationen bei Karyotypisierung – 4,50% 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Petrovski et al_2019	Feten in GW 11-35 mit Strukturano-malien	234	Trio-WES		Genetische Vari-anten mit diagnos-tischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Varianten in 20% • Mutationen mit potenzieller patho-gener Rolle in 20% *WES ist indiziert, wenn Karyotypisie-rung und CMA unschlüssig sind, erfordert aber kompetente multidis-ziplinäre Auswertung 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Schmid et al_2012	Feten in GW >20 mit Strukturano-malien und normalem Ka-ryotyp	12	CMA		Genetische Vari-anten mit diagnos-tischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis hängt von Auflösung ab -bei 1 Mb – 25% -bei 0,2 Mb – weitere 25% mit unklar-er Bedeutung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallserie Ø keine Kontrolle Ø GA über 1.Trim. 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Shaffer et al_2012_a	Gewebeproben von Feten mit Normal-, Abnorm- oder unbekanntem Karyotyp	5003	Microarray-CGH		DR für klinisch relevante CNV	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei Exklusion von Familienanamnese und fetalen Todesfällen – 5,3% • DR bei abnormem US Befund – 6,5% • DR bei fetalen Todesfällen – 8,2% • unklare klinische Relevanz – 4,2% • 70% der CNV sind für die Auflösung konventioneller Karyotypisierung nicht zugänglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA unbekannt ∅ deskriptiv 	2b
Sotiriadis et al_2017	Hochrisiko SS im 1. und 2. Trim	2779	CGH	NIPT (modelliert nach Daten aus Meta-Analysen)	DR Vergleich vs. NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • für NT 95.-99. Perz. - +28% • für NT >99. Perz. - +14% • für Hochrisiko ETS (ohne NT) - +34% • für 2.Trim.-Marker - +52% • für MA - +50% *Gesamt-DR 5%; 44% der Befunde wären durch NIPT nicht identifiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Modellierte Studie ∅ verschiedene CGH Methoden 	2b
Tynan et al_2016	Hochrisiko- und normale SS	1100	WGS durch MPS an cfDNA		Leistungsparameter bei Detektion von T21, T18, T13 und Fetalgeschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität und Spezifität für Trisomien 99 und 100% • Präzision für Geschlechtsbestimmung 99,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • Methodvalidierung 	n.a.
Valduga et al_2010	Feten mit multiplen Anomalien und normalen Karyotypen	50	CGH mit Oligonukleotid-Array		Klinisch relevante CNV	<ul style="list-style-type: none"> • DR 10% • geeignet für CNV Detektion bei multiplen Anomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • Methodvalidierung • deskriptive Fallserie 	n.a.
Vialard et al_2009	Feten mit multiplen Anomalien	39	CGH		DR für Mikrodeletionen und subtelomerische Rearrangements	<ul style="list-style-type: none"> • DR 15,6%, bestehend aus 2 Karyotypen mit <i>de-novo</i>-Imbalance und 4 unerklärliche Aberrationen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • deskriptive Fallserie ∅ GA unbekannt 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Vogel et al_2018	SS mit ETS Risiko >1:300 und CVS/Amniozentese	575	CGH mit Oligonukleotid-Array		Abberation-DR	<ul style="list-style-type: none"> • für T21, 18 und 13 – 3,8% • für andere Aneuploidien – 2,4% • für pathogene und vermutlich pathogene CNV – 2,6% • Gesamt-DR – 8,9% sign. höher als bei konventioneller Zytogenetik 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Wray et al_2005	SS mit hohem MA nach genetische Beratung in GW 13	1280	Vor Einführung von ETS (2001) (n = 552)	Nach Einführung von ETS (2003) (n = 728)	Inanspruchnahme von invasivem Testing	<ul style="list-style-type: none"> • vor ETS – 68% • nach ETS – 19% *Nach Einführung von ETS mit NT sinkt die Inanspruchnahme von invasivem Screening 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Zhou et al_2021	Feten mit US Strukturnormalien	111	Trio-WGS	CMA, gefolgt von WES	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Sowohl WGS als auch CMA+WES identifizieren 19% pathogener genetischer Varianten • WGS erfordert weniger Material • WGS gibt zusätzliche klinisch wichtige Information • WGS dauert kürzer (18 vs. 31 Tage) 	• prospektiv, multi-zentrisch	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Caughey et al._2002	keine Angabe 1995-1998	13 Studien 133106 Fälle	<i>Modell- und Kostenvergleich zwischen NT allein vs. ETS Serum-Biomarker, 2. Trim. AFP und kombiniertes ETS für T21 Diagnostik</i> <ul style="list-style-type: none"> • NT allein zeigt durchschnittliche Sensitivität von 70% bei FPR 4,3% • PAPP-A und β-hCG zeigen Sensitivität von 60% bei FPR 5% • Sowohl NT allein als auch kombiniertes ETS zeigen bessere diagnostische Leistung als AFP-Bestimmung im 2. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • mathematische Modellierung anhand von publizierten Daten ∅ keine Meta-Analyse ∅ erfüllt nicht die Kriterien einer Systematic Review 	5
Nicolaides_2004	PubMed 1990-2004	? prospektive Studien 200868 Fälle	<i>NT als diagnostischer Marker im ETS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte NT (Cut-off >2,5 mm bzw. 99. Perzentile) kann 78,6% der Fälle mit T21 bei FPR 4,2% identifizieren • FMF Software für spezifische individuelle Risiken (MA, GA und NT) diagnostiziert bei FPR von 5% über 80% und bei FPR 1% - 60% der chromosomalen Aberrationen • NT >3,0 mm/95. Perzentile hat eine durchschnittliche DR von 38,4% bei FPR 5%. • In Kombination mit Serum-Biomarkern (PAPP-A und β-hCG) erhöht sich die DR für T21 auf 87% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung ∅ erfüllt nicht die Anforderungen an Systematic Review ∅ keine Meta-Analyse im eigentlichen Sinne; ∅ vorwiegend deskriptive Datenzusammenfassung 	1a ?
Roosbeh et al._2017	Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, IMS, DOAJ, CINAHL	22 Studien 182345 Fälle	<i>Abnorme NT und SS-Outcomes</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte NT (>2,5 mm) ist häufiger mit Herzanomalien assoziiert • Die Inzidenz chromosomaler Defekte steigt mit NT an 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach STROBE (Cut-off >60%) und Cochrane Risk of Bias Tool ∅ sehr primitive Darstellung ∅ keine Meta-Analyse mit unklarer Begründung 	5
Souka et al._2005	keine Angaben	keine Angaben	<i>SS-Outcomes bei abnormer NT und normalem Karyotyp</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mit zunehmender NT (Cut-off Bereich 3,5 -6,5 mm) erhöht sich exponentiell die Inzidenz von chromosomalen Defekten (21-64%), IUFD (3-19%) und großen fetalen Anomalien (10-46%), darunter häufiger Herzanomalien • Herzanomalien werden durch NT >2,5 mm mit einer DR von 37% bei FPR 5% erkannt • Wenn Aneuploidie ausgeschlossen ist, besteht ein Anomalie-Risiko erst ab NT >3,5mm/>99. Perzentile • Falls der Anomalie-Scan in GW 20-22 ohne Ergebnis bleibt, ist das Risiko negativer Outcomes nicht sign. erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Systematic Review • keine Qualitätsbewertung • deskriptive Datenzusammenfassung mit Expertenmeinung 	5

PICO-Frage 2.3.

Detektion durch nuchale Transparenz

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Saltvedt et al_2005	GW <13 ⁺²	39572	US Scan in GW 12-14	US Scan in GW 15-20	Inzidenz von T21 bei Lebendgeborenen nach GW 22	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr T21 werden bei Scan in GW 12 identifiziert (12 vs. 16; nicht sign.) • T21 Rate 0,5‰ in GW 12 und 0,8‰ in GW 18-Screen (nicht sign.) • NT detektiert 71% von T21 Fällen, während durch maternales Alter 58% der T21-Fälle entdeckt werden • Karyotypisierung für Diagnosebestätigung ist in der GW 12-Gruppe sign. seltener erforderlich als in der GW 18 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø 8% Dropouts Ø sign. mehr TOP, IUFD und spontane Fehlgeburten in Interventionsgruppe 	1b

PICO-Frage 2.3. Detektion durch nuchale Transparenz

GRADE zu Frage 2.3.: NT in GW 12 verglichen mit MA in GW 18 bei T21 Diagnostik

Certainty assessment							Nz der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nz der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT in GW 12	MA in GW 18	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

T21 Detektionsrate

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19776 (0.2%)	OR 1.28 (0.86 bis 1.90)	1 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	WICHTIG
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Del Carmen Saucedo et al. 2009	SS mit TOP o. Lebendgeburten in Paris-Region	159624	NT im 1. Trim	Serum-Screening im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Zeitpunkt der T21 Diagnose über 6 Jahre (2001-2006) 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS durch NT allein hat niedrigere Sensitivität (56%) als Serum-Screening im 2. Trim. (72%) • NT erhöht die frühe T21 Diagnose (GW <15) über die Zeit von 22 auf 52%, insbesondere bei Frauen <38 J. • TOP Inzidenz steigt von 19 auf 48% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Evans et al. 2007 a	ETS Aneuploidie	14030 (davon 103 mit Aneuploidien)	Mathematische Simulation eine ungenauen NT Messung	Native NT Messung	Chromosomenaberrationen <ul style="list-style-type: none"> • DR • Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungenauigkeit der NT Messung von 0,5 mm (25%) reduziert die Sensitivität für Detektion von -T21 von 81,7 auf 67,1% -anderen Aneuploidien von 70,5 auf 62,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Gilbert et al. 2001	ETS in 1995 (England & Wales)	10000	ETS nach NT	ETS nach <ul style="list-style-type: none"> • Alter • PAPP-A + β-hCG • kombiniert 	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei 5% FPR • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • DR/Kosten in £ -NT: 74% / 4,40 £ -Alter: 32% / 0 £ -PAPP-A + β-hCG: 63% / 11 £ -kombiniert: 86% / 15 £ 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Gyselaers et al. 2006	ETS GW 11-14	16127 Modell 13493 Testung	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A + β-hCG • NT 		Validierung von Triage-Modell für ETS nach Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Die erste Risikoeinschätzung soll durch Serum-Biomarker erfolgen. • Bei hohem Biomarker Risiko werden die Patientinnen gleich zu invasiver Diagnostik eingeteilt. • Als nächste Entscheidungsstufe soll das NT Cut-off der 99. Perzentile dienen. NT <99. Perzentile signalisiert geringes Risiko und keine Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch • Modellierung aus Registerdaten • prospektive Validierungsstudie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kim et al 2006	NT in GW 11-14	2570	NT Cut-off 2,5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • NT Cut-off 3,0 mm • NT Cut-off 95.Perzentille 	T21 DR und FPR	<ul style="list-style-type: none"> • Cut-off 2,5 → 67,7 / 6,3 • Cut-off 3,0 → 54,8 / 3,5 • Cut-off 95. Perz. → 70,9 / 5,8 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten ∅ monoethnisch 	2b
Kublickas et al_2011	ETS in GW 11-14 mit CRL 45-84 mm	20887	Berechnung von NT Perzentillen für CRL 45-84	NT/CRL Medianwerte nach <ul style="list-style-type: none"> • FMF „alt“ • FMF „neu“ • Glasgow 	<ul style="list-style-type: none"> • NT Anstieg mit GA und CRL • Vergleich nationaler NT Standards 	<ul style="list-style-type: none"> • NT Anstieg stoppt bei CRL 70-75mm • Die NT-Wachstumskurven bei FMF „neu“, Glasgow und Schweden verlaufen non-linear • NT Medianwerte weisen beträchtliche nationale Differenzen auf (Schweden 20% höher als Schottland) 	<ul style="list-style-type: none"> • gemischtes Design (Registerdaten und prospektiv) • multizentrisch 	2b
Lam et al 2002	SS in GW <15	16237	NT in GW 10-14	AFP und hCG in GW 15-20	DR für T21 bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • NT allein 61% • NT + Alter 69% • AFP + hCG + Alter 73% • NT + AFP + hCG + Alter 86% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ monoethnisch, Ergebnis nicht generalisierbar 	2b
Liao et al 2015	SS in GW 11-14	113	<ul style="list-style-type: none"> • ETS kombiniert • Spurenelemente in Plasma 		Korrelation zwischen NT und Spurenelemente-Serumspiegeln	<ul style="list-style-type: none"> • NT korreliert negativ mit K (sign.) und Mg, Cu, Zn, Na, Ca (nicht sign.) • NT korreliert positiv mit AS, Hg, Pb (nicht signifikant) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ fehlende T21-Fälle lassen keine FNR ermitteln 	3b
Michailidis & Economides 200	SS in GW 12-14	6650	<ul style="list-style-type: none"> • ETS NT • Anomalie-Scan in GW 19-22 		Assoziation von NT mit Struktur-Anomalien, TOP, IUFD	RR bei NT > 95./99. Perzentille <ul style="list-style-type: none"> • frühe Fehlgeburt 4,4 / 12,8 • IUFD 2,7 / 5,9 • Struktur-Anomalien 3,8 / 4,97 • Herzanomalien 15,5 / 33,5 • TOP wegen Anomalie 11,5 / 28,7 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle 	2b
Prefumo &	SS im 1. Trim.	11847	ETS NT		Übereinstimmung zw. risiko- und NT-bestimmter T21-Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • Von 27 T21 Fällen wurden 20 (74%) durch NT diagnostiziert • Risiko- und NT-ermittelte Prävalenz stimmen überein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ NT Cut-off 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sahota et al_2010_a	SS in GW 12	5907	Δ-NT (relative Differenz des Messwerts vom erwarteten Medianwert)	<ul style="list-style-type: none"> • NT MoM • NT-Bewertung als zwei Komponenten (CRL-abhängig und unabhängig) 	Korrelation der durch verschiedene Methoden bestimmten Plausibilitätsquotiente	<ul style="list-style-type: none"> • Keine der Methoden der Berechnung von T21 Plausibilitätsquotienten zeigt eine eindeutig bessere Prädiktionsleistung • Die durch Δ-NT berechnete Quotienten sind im Allgemeinen größer als bei den anderen Methoden • Die T21 DR beträgt 78,6% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Daten aus Register ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle ∅ monoethnisch (China) 	2b
Schmidt et al_2008_c	SS in GW 11-13 ⁶	10116	Artifizielle Modifizierung von NT Messungen	Aktuelle NT Messung	Durch Ungenauigkeit bedingte Veränderung von FPR und FNR	<ul style="list-style-type: none"> • Messfehler von ± 0,1 mm resultiert in sign. Veränderung der FPR • Messfehler von -0,3 bis +0,4 mm resultiert in klinisch relevanter Veränderung der FNR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Socolov et al_2017	ETS mit NT >3,5 mm	71	NT	Verifizierung durch Karyotypisierung	Übereinstimmung der NT Messung mit Karyotyp	<ul style="list-style-type: none"> • keine Aneuploidie in 78% der Fälle • Die Mehrheit der Fälle mit isoliert erhöhtem NT-Wert sind mit keiner Anomalie assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Kontrolle ∅ Selection Bias 	4
Spencer et al_2003_b	ETS NT	128458	Berechnung von Δ-NT (relative Differenz des Messwerts vom erwarteten Medianwert)	Berechnung von NT MoM	Eignung des Verfahrens zur Kalkulation des patienten-spezifischen Risikos	<ul style="list-style-type: none"> • In normalen SS ist die Verteilung von MoM nichtgaussisch und die Standardabweichung nimmt mit GA ab • In T21 Fällen nimmt MoM mit dem GA sign. ab • Der Medianwert von Δ-NT erfährt keine Veränderung mit dem GA *Die MoM Berechnung ist ungenau und führt zu Überbewertung des Risikos in GW 11 und Unterbewertung in GW 13 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mehrere Datensets ∅ keine Angaben zur Messpräzision der einzelnen Zentren 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE																		
Staboulidou et al. 2006	ETS in GW 11-13 ⁺⁶	744	NT	<ul style="list-style-type: none"> Alter PAPP-A & β-hCG 	Leistungsparameter bei Aneuploidie-Diagnostik	Sensitivität/Spezifität/PPR/NPR <ul style="list-style-type: none"> Alter 67/74/2/97 Alter+NT 67/94/8/100 Alter+Serum 100/85/2/100 Alter+kombiniert 50/97/6/100 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø kleine Zahl pathologischer Fälle 	1b																		
Thornburg et al. 2009	NT in GW 11-13 ⁺⁶	1678	Normaler BMI	<ul style="list-style-type: none"> Übergewicht Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer der US Untersuchung Fehlerrate 	<ul style="list-style-type: none"> Mit zunehmendem BMI (>30) steigt die Untersuchungsdauer signifikant Hoher BMI ist mit sign. erhöhter Fehlerquote und Wiederholungen assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b																		
Wayda et al. 2001	SS in GW 10-12	6841	NT		Leistungsparameter bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> NT diagnostiziert bei Cut-off 2,5 mm <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alle</th> <th>T21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>97</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>96</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>10</td> <td>5,5</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>FPR</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>		Alle	T21	Sensitivität	97	100	Spezifität	96	96	PPV	10	5,5	NPV	100	100	FPR	4	4	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø Cut-off 2,5 mm Ø deskriptiv 	2b
	Alle	T21																								
Sensitivität	97	100																								
Spezifität	96	96																								
PPV	10	5,5																								
NPV	100	100																								
FPR	4	4																								
Westin et al. 2007	Feten mit erhöhter NT und normalem Karyotyp	16260	NT		Risiko fetaler und maternaler Komplikationen bei verschiedenen NT Cut-offs	<ul style="list-style-type: none"> Ab NT >95. Perzentile (>3,0 – 3,5 – 4 mm) progressive Erhöhung der Sensitivität, PPV und LR+ bei kontinuierlich Abnahme von FPR LR+ bei NT >3,0: schwere und lethale Anomalien – 15,0; mittelschwere Anomalien – 8,1; TOP – 41,6; beliebige SS Komplikation – 6,4 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b																		
Wiehec et al. 2016 a	ETS	10878	NT (+FHR, NB, DV, TR) n=5733	Kombiniertes ETS (NT, FHR, PAPP-A, β-hCG) n=5145	<ul style="list-style-type: none"> T21 DR bei FPR von 3 und 5% Leistungsparameter 	<ul style="list-style-type: none"> DR bei FPR 3% → NT 89, komb. 78 DR bei FPR 5% → NT 93, komb. 84 Sensitivität NT 91, komb. 90 Spezifität NT 96, komb. 87 PPV NT 6,4, komb. 23,8 NPV NT 100, komb. 100 Präzision NT 95, komb. 87 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø Zahl von T21-Fällen höher als in der Generalpopulation (Zentrumseffekt) 	1b																		

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Wiehce et al 2016 b	ETS US-Diagnostik	5696	NT	NT + zusätzliche US Marker (DV, TR, NB)	T21 DR bei FPR von 3 und 5%	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 3% → NT 74; NT+ 92 • DR bei FPR 5% → NT 82; NT+ 85 • Abnorme US-Marker sind bei 72% der Aneuploidie-Fälle nachweisbar • Die Leistung beider Verfahren wird durch Einbeziehung des Alters erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Ø kleine Zahl pathologischer Fälle 	1b
Wiehce et al 2017	ETS	10820	NT (+FHR, NB, DV, TR) n=5688	Kombiniertes ETS (NT, FHR, PAPP-A, β-hCG) n=5132	<ul style="list-style-type: none"> • T18 DR bei FPR von 3% • Leistungsparameter bei Risiko-Cut-off 1:300 	<ul style="list-style-type: none"> • DR NT 100, kombiniert 86 • Sensitivität NT 100, komb. 89 • Spezifität NT 97, komb. 96 • PPV NT 16, komb. 10 • NPV NT 100, komb. 100 • Präzision NT 97, komb. 96 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Ø Zahl von T18-Fällen höher als in der Generalpopulation (Zentrumseffekt) 	1b
Wright et al 2008	ETS	37078	NT in Bezug zu CRL in GW 11-11 ⁺⁶ , 12-12 ⁺⁶ und 13-13 ⁺⁶		Statistische Verteilungsmuster von Δ-NT und MoM	<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilungsmuster von Δ-NT und NT MoM sind nichtgaussisch und nicht komplett vom GA abhängig • NT Werte sind dual verteilt: CRL-abhängig und -unabhängig • CRL-abhängige Verteilung wird bei 95% der normalen, aber viel seltener bei Aneuploidien beobachtet (T21 5%, T18 30%, T13 15% und 45X 10%) • CRL-unabhängige NT Medianwerte sind 2,0 für normale SS, 3,4 für T21, 5,5 für T18, 4,0 für T13, 7,8 für 45X 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zoppi et al 2005	ETS in GW 10-14	20743	<ul style="list-style-type: none"> • NT • CRL 		Präzision der NT-Bestimmung bei Cut-off 1,5 oder 2,0 MoM	<ul style="list-style-type: none"> • Mit fortschreitendem GA nimmt die Sensitivität der NT-Bestimmung ab, und Spezifität zu • Ansteigende Spezifität, LR und Präzision sind in beiden Cut-offs präsent 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cernat et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	30 Studien 1237 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT wird als „nicht-invasiv“, „nicht riskant“ und „weniger stressig“ bevorzugt • Körperliches Risiko für das Kind (zusammen mit Präzision und Testzeitpunkt) gehört zu den wichtigsten Argumenten für die Entscheidung für NIPT • Die Mehrheit der Patientinnen ignoriert die Notwendigkeit, NIPT Ergebnisse durch darauffolgende invasive Untersuchungen (AC/ CVS) zu bestätigen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) ∅ qualitative Datenanalyse 	3a o. n.a.
Green et al_2004	Medline, CINAHL, PsyLIT, BIDS	24 pränatale Studien zu Angst	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Aufklärung steigert nicht die Angstempfindung • Angst ist eindeutig erhöht nach positiver (pathologischer) Testergebnisse • Angstempfindung geht zurück nach Nichtbestätigung positiver Testergebnisse, bleibt jedoch residual erhöht • Es gibt keine eindeutigen Daten über Veränderungen der Angst nach dem Erhalt eines negativen (normalen) Testergebnisses • Junge Patientinnen sind anfälliger für Angstanstieg nach positivem Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Collins et al. (2004) ∅ Studien hauptsächlich aus Down-Syndrom-Screening 	1a
Labonte et al_2019	Medline, Cochrane, CINAHL, PsychInfo	7 Studien 1757 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Zustandsangst und psychischer Distress nehmen sign. ab nach dem Erhalt des NIPT (insbesondere, negativen) Befunds • Distress ist sign. erhöht, besonders in Hochrisiko-SS, in Erwartung eines NIPT • Bedauern bez. der Durchführung eines NIPT ist sehr schwach vertreten 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) ∅ qualitative deskriptive Datenanalyse 	1a
Lou et al_2015	PubMed, Embase, CINAHL, PsychInfo, Cochrane	7 Studien (3 RCT) 9460 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Screening für Down Syndrom (Angebot und Durchführung) führt zu keiner Verstärkung von Angst und Besorgnis bei Frauen mit negativem Ergebnis • Vorübergehend erhöhte Angst- und Besorgnisempfindung bei test-positiven Fällen normalisiert sich wieder im 2. Trimester 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Danish National Board of Health und OXFORD ∅ Selection Bias 	1a
Mujezinovic et al_2010	Cochrane Trial Register Medline	2 RCT 286 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 1: Schnelle Mitteilung des Amniozentese-Befundes ist assoziiert mit „wesentlich geringerer Zustandsangst“ während der Wartezeit • Studie 2: Keine Differenz in Angstempfindung zwischen schneller und verzögerter NIPT-Ergebnismitteilung 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Cochrane ∅ keine Verblindung ∅ missing data 19-23% ∅ Ergebnisse nicht kombinierbar wegen verschiedener Methodik 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Vanstone et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	36 Studien	Angst im Zusammenhang mit NIPT und pränatales Testing überhaupt basiert auf: <ul style="list-style-type: none"> • Sorge um den SS Status im Allgemeinen • Warten auf das Ergebnis (angeblich stärker als Angst vor Fehlgeburt infolge eines invasiven Tests) • Unsicherheit bez. Zuverlässigkeit und Präzision des Tests • Unsicherheit bez. unklarer oder falsch-positiver Ergebnisse • Notwendigkeit, nach dem Test Entscheidungen über die SS treffen zu müssen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ "academic peer review" als Ersatz für Qualitätsbewertung ∅ nur qualitative Daten aus kleinen Stichproben ∅ Daten aus Internet-Chat-Foren 	3b

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cheng et al_2008	SS in GW 14-18 mit ETS	2782	Bei Anmeldung und 3 Tage nach Ergebnismitteilung per SMS	Bei Anmeldung und 3 Tage nach persönlicher Ergebnismitteilung	Habituelle und Zustandsangst	<ul style="list-style-type: none"> • Fälle mit negativem ETS zeigen keine Angstveränderung • Wissen, dass keine SMS Mitteilung erfolgt, erhöht sign. die Angst vor der Untersuchung • Keine Angstveränderungen über die Zeit bei Fällen mit positivem ETS 	• prospektiv, monozentrisch	1b
de Leeuw et al_2019	SS im 1. Trim mit Beratungswunsch bez. Pränatalscreening	141	Face-to-face Information	Digitale Information (Video oder e-Print)	Patientenzufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> • Digitale Information (insbesondere Video) verbessert sign. das Wissen der Patienten über die Intervention • keine sign. Differenz bei der Zufriedenheit • Video, zusätzlich zum Gespräch, verkürzt die Dauer der Aufklärung von 17 auf 6 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ keine individuelle Randomisierung ∅ überdurchschnittlich gebildete Teilnehmerinnen ∅ beträchtliche Follow-up-Ausfälle 	2b o. n.a.
Hewison et al_2007	SS GW 14-20 AC (FISH/PCR) wegen ETS Ergebnis oder Patientenbesorgnis	226	Schnelle Mitteilung (3-4 Tage) klinisch wichtiger Ergebnisse	Mitteilung des vollständigen Karyotyps nach mindestens 7 Tagen	Angst (durchschnittliche Werte über die Zeit)	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle Ergebnismitteilung ist mit sign. niedrigeren Werten assoziiert • Mitteilung an einem bestimmten Tag oder innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne ändert das Angstniveau nicht. 	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch, open-label ∅ underpower 	1b
Kleinveld et al_2006	SS in GW <16	1846	Angebot zu ETS (NT, Biomarker) ohne Grundangabe NT (n=686) Biomarker (n=648)	Kein Angebot zu ETS (n=512)	Habituelle und Zustandsangst (state & trait anxiety)	<ul style="list-style-type: none"> • Erteilung eines Screening-Angebots hat keinen Einfluss auf Angstniveau • Positives Ergebnis führt zu stärkerer (auf das Kind bezogene) Angst, die mit Klärung der Diagnose zurückgeht • Mitteilung eines negativen Ergebnisses senkt das Angstniveau unter das bei der Kontrolle. 	• multizentrisch, open label	1b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Kuppermann et al_2014	SS in GW<20	710	Aufklärung und Angebot zu kostenlosem invasivem Pränataltest	Keine Aufklärung und Angebot	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit invasiver Pränataltest • Entscheidungskonflikt • Entscheidungsbedauern in GW 24-36 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung führt zu verbessertem Wissen über Risiken und sign. niedriger Inanspruchnahme von invasiven, sogar etlichen, Pränataltests • 72% würden ein nichtinvasives Screening vor dem invasiven Test bevorzugen • keine Differenzen bez. Entscheidungskonflikt bzw. -bedauern 	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch, multiethnisch • Ø niedriges Bildungsniveau bei 46% (z.T. analphabet) • Ø Aufklärung durch interaktives Computerprogramm • Ø langes Intervall bis Datenerhebung 	1b
Leung et al_2002	SS in GW 15-20 mit AC wegen Trisomie-21-Verdacht im ETS	58	Schnelle PCR-Ergebnismitteilung	PCR Ergebnismitteilung in 2-3 Wo.	Habituelle und Zustandsangst	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle Ergebnismitteilung kann das Angstniveau zu keinem Zeitpunkt beeinflussen 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch, open label • Ø Angstniveau auf dem Hintergrund bekannter ETS Ergebnisse ermittelt • Ø relativ kleine Stichprobe 	1b
Yesilcinar & Güvenc_2021	SS in GW 8-15	210	Face-to-face Aufklärung über pränatale genetische Testung	Routine Information	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Unsicherheit • Entscheidungskonflikt • Zufriedenheit mit Entscheidung bis GW 22 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung verringert sign. Angst, Unsicherheit und Entscheidungskonflikte • Aufklärung erhöht Verständnis über die Testung, Akzeptanz und Zufriedenheit mit der eigenen Entscheidung • Genetische Beratung ist effizienter, wenn sie bereits bei der 1. Visite erfolgt 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch, • Ø open label • Ø demografische Differenzen (Beschäftigung, Parität) 	1b

PICO-Frage 2.4.

Maternale Stressperzeption nach ETS bzw. NIPT

GRADE zu Frage 2.4.: NT Ergebnis Aufklärung verglichen mit keine Aufklärung bei Stressbewältigung

Certainty assessment							No der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
No der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT Ergebnis Aufklärung	keine Aufklärung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Schnelle vs. verzögerte Ergebnismitteilung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

Aufklärung/Testangebot vs. keine Aufklärung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d,e}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^{d,f}	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	------------------------------------	----------------------------	------------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

CI: confidence interval

Erklärungen

- a. keine Verblindung
- b. qualitative Auswertung
- c. subjektive Selbsteinschätzung
- d. heterogene Studienpopulationen
- e. variable Endpunktauswertung
- f. heterogene Interventionen

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Aite et al_2011	Mütter/Ehepartner nach US Anomalie-Diagnose	221 (145 F, 76 M)	Mitteilung der Diagnose		Traumatisches Erlebnis nach den Kriterien der American Psychiatric Association	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnismitteilung war traumatisierend bei 75-89% der Teilnehmern • keine Differenz zwischen maternalen und paternalen Reaktionen • keine Korrelation zwischen Art der Anomalie und Trauma-Erlebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ deskriptiv ∅ keine Referenzkontrolle 	3b
Allison et al_2011	Elternpaare vor und nach pränataler Diagnostik (GW 12-22)	295	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive Diagnostik (n=14 Paare) • Anomalie-Scan mit negativem Ergebnis (n=81) 	Anmeldung zu ETS (n=200)	<ul style="list-style-type: none"> • Angsterlebnis • elterliche Verbundenheit zum Kind 	<ul style="list-style-type: none"> • Angstniveau nach invasivem Test ist sign. höher als nach Anomalie-Scan bzw. Anmeldung • positive Korrelation zwischen Angst und Verbundenheit bei invasivem Test • paternale Angst bei invasivem Test ist sign. niedriger 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ „Momentaufnahme“-Studie: habituelle Angst nicht ermittelt ∅ sehr kleine Untergruppe 	3b
Cederholm et al_2001	Risiko-SS in GW 10-13 ⁺⁶ AC/ CVS	51	AC (n=28)	CVS (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> • Angstsymptome • Depression <p>vor, unmittelbar und 1 Wo. nach der Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mehrheitlich größere Angst vor Fehlgeburt infolge der Intervention bzw. vor Warten auf das Ergebnis • keine Besorgnis über mögliche fetale Verletzung durch die Intervention • CVS wird als körperlich belastend empfunden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv ∅ partielle Randomisierung (50% der Fälle) 	3b
Dahl et al_2011	SS vor NT-Untersuchung	4111	Befragung zu Wissen über Inhalt und Bedeutung der NT Messung		<ul style="list-style-type: none"> • Entscheidungskonflikt • Wohlbefinden • Besorgnis 	<p>Informiertheit resultiert in</p> <ul style="list-style-type: none"> • geringerem Entscheidungskonflikt (OR 1,31; CI 1,26-1,37) • besserem Wohlbefinden (Linearkoeffizient 0,51; CI 0,26-0,78) • Trend zu niedrigerer Besorgnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnitt, multizentrisch ∅ Alter 15-24 J. unterrepräsentiert ∅ gebildete dänische Stadtbevölkerung 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kowalcek et al_2003	SS in GW 12-20	332	Bevorstehende Pränataldiagnostik		Habituelle Angst vor und nach der Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • permanent erhöhtes Angstniveau bei Fällen mit positivem Testbefund • Angstniveau sinkt sign. nach der Feststellung eines negativen Resultats • Pränataldiagnostik ist ein stressvolles Ereignis 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ prä-post-Design mit möglichem Lerneffekt 	1b
Lo et al_2019_a	SS mit positivem Trisomie 21 ETS und NIPT Option	216	Information zu Trisomie 21, 13 und 18	Information zu auto- und gonosomalen Aberrationen	Entscheidung für Basis- oder erweiterte Information zu NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • 82% bevorzugen erweiterte Information • Entscheidung für erweiterte Information ist mit höherr Bildung (OR 2,85; CI 1,15-7,06) und besseren Kenntnissen über NIPT assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Kurzbericht ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar 	3b o. n.a.
Lo et al_2019_b	SS mit positivem Trisomie 21 ETS und NIPT Option	262 (davon 207 mit NIPT)	Befragung vor NIPT	Befragung nach vorliegendem NIPT Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • habituelle Angst • Entscheidungskonflikt • Bedauern der Entscheidung 	<ul style="list-style-type: none"> • Angstepfindung ist erhöht in 56% zur Zeit der Entscheidung und bleibt erhöht danach bei 30% • ungenügendes Wissen über NIPT ist mit erhöhter Angst sign. assoziiert • Entscheidungskonflikt wird bei 3,5% vermerkt • Bedauern der Entscheidung für NIPT ist sign. höher bei unzureichender Information 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Kurzbericht ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar 	1b
Nagle et al_2009	Post-partum	294	Befragung		Verständnis über Down-Syndrom Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Verständnis ist besser, wenn die Risiken als Prozent und nicht als Verhältnis dargestellt werden (0,5% werden besser verstanden als 1:200) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Nishiyama et al_2016	SS vor GW 22 mit chromosomalen Aberrationen	931	Retrospektive Datenanalyse		<ul style="list-style-type: none"> • TOP Raten • Gründe für die parentale Entscheidung 	<ul style="list-style-type: none"> • TOP Rate 75 %; autosmale Aneuploidien 89%, gonosomale 41% • Häufigste TOP Diagnosen <ul style="list-style-type: none"> -Trisomie 21 - 94% -Trisomie 18 – 84% -Trisomie 13 – 72% • Indikation für Karyotypisierung korreliert sign. mit der parentalen Entscheidung • Häufigste Entscheidungen basieren auf (US Befund als Referenz) <ul style="list-style-type: none"> -NIPT Ergebnis (OR 13,7; CI 4,1-45,9) -maternales Alter (OR 2,9; CI 1,2-7,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten ∅ Daten nicht generalisierbar ∅ Entscheidungen auf Grund von US-Befund unbekannt 	2b
Thorlodsottir et al_2020	SS mit ETS	101	Falsch-positives ETS (n=59)	Sicher-negatives ETS (n=42)	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Erfahrung mit ETS • NIPT Akzeptanz (falls angeboten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Angst sign. stärker ausgeprägt bei falsch-positiven als bei negativen Ergebnissen • Akzeptanz für US (97%) EST (93%) und NIPT (84%) ist viel höher als für invasive Diagnostik (36%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control • Registerdaten ∅ Angst-Art nicht definiert ∅ Recall bias (Befragung 2-6 J. nach Ereignis) 	4
Zoppi et al_2001	SS mit pränataler Diagnostik wegen maternalen Alters >35 J.	2368	Pränatale Diagnostik vor NT Einführung (n=928)	Pränatale Diagnostik nach NT Einführung (n=1386)	<ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz invasiver pränataler Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive pränatale Diagnostik wurde nach 1995 von 30% abgelehnt (sign. mehr als vor 1995) • Interventionen vor 1995: 31% CVS, 69% AC • Interventionen nach 1995: 29% CVS, 71% AC • Einführung von NT reduziert die Akzeptanz für invasive Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE																																																
Allred et al. 2017_a	Medline, EMBASE, BIOSIS, CINAHL, MEDION, Cochrane, HSRPROJ	126 Studien	<p><i>Leistungscharakteristika von US-Aneuploidiemarkern</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die durchschnittliche Sensitivität bei FPR 5% von NT (+Alter) beträgt 71%; Hinzufügung von PAPP-A und β-hCG erhöht die Sensitivität auf 87% Hochrisiko-Populationen zeigen niedrigere DR im Vergleich zur Gesamtpopulation <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker (bei FPR 5%)</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasenbein (NB)</td> <td>49 (34-64)</td> <td>99 (99-100)</td> </tr> <tr> <td>NT</td> <td>70 (61-78)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + Alter</td> <td>71 (66-75)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Nasenbein + Alter</td> <td>68 (28-92)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>DV + Alter</td> <td>68 (49-83)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + NB + Alter</td> <td>78 (55-91)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + NB</td> <td>89 (75-97)</td> <td>93 (91-95)</td> </tr> <tr> <td>Abweichende A. subclavia dextra</td> <td>8 (2-19)</td> <td>99 (98-100)</td> </tr> <tr> <td>Frontomaxillärer Gesichtswinkel</td> <td>18 (5-40)</td> <td>98 (95-99)</td> </tr> <tr> <td>Mitrale E/A Dopplerlücke</td> <td>20 (6-44)</td> <td>87 (81-91)</td> </tr> <tr> <td>Maxillare Länge</td> <td>24 (15-34)</td> <td>95 (93-96)</td> </tr> <tr> <td>TR</td> <td>50 (27-73)</td> <td>98 (96-99)</td> </tr> <tr> <td>90° Winkel der A. iliaca</td> <td>60 (45-73)</td> <td>98 (97-98)</td> </tr> <tr> <td>DV a-Wellenumkehr</td> <td>68 (56-79)</td> <td>70 (64-75)</td> </tr> <tr> <td>DV PI</td> <td>81 (70-89)</td> <td>58 (52-63)</td> </tr> </tbody> </table>	Marker (bei FPR 5%)	Sensitivität	Spezifität	Nasenbein (NB)	49 (34-64)	99 (99-100)	NT	70 (61-78)	95	NT + Alter	71 (66-75)	95	Nasenbein + Alter	68 (28-92)	95	DV + Alter	68 (49-83)	95	NT + NB + Alter	78 (55-91)	95	NT + NB	89 (75-97)	93 (91-95)	Abweichende A. subclavia dextra	8 (2-19)	99 (98-100)	Frontomaxillärer Gesichtswinkel	18 (5-40)	98 (95-99)	Mitrale E/A Dopplerlücke	20 (6-44)	87 (81-91)	Maxillare Länge	24 (15-34)	95 (93-96)	TR	50 (27-73)	98 (96-99)	90° Winkel der A. iliaca	60 (45-73)	98 (97-98)	DV a-Wellenumkehr	68 (56-79)	70 (64-75)	DV PI	81 (70-89)	58 (52-63)	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement deskriptiv, Exklusion begründet QUADAS Bewertung Ø Daten aus Einzelstudien zu isolierten US-Parametern Ø fehlende chromosomale Verifizierung bei einigen Studien 	1a
		Marker (bei FPR 5%)		Sensitivität	Spezifität																																																
		Nasenbein (NB)		49 (34-64)	99 (99-100)																																																
		NT		70 (61-78)	95																																																
		NT + Alter		71 (66-75)	95																																																
		Nasenbein + Alter		68 (28-92)	95																																																
		DV + Alter		68 (49-83)	95																																																
		NT + NB + Alter		78 (55-91)	95																																																
		NT + NB		89 (75-97)	93 (91-95)																																																
		Abweichende A. subclavia dextra		8 (2-19)	99 (98-100)																																																
		Frontomaxillärer Gesichtswinkel		18 (5-40)	98 (95-99)																																																
		Mitrale E/A Dopplerlücke		20 (6-44)	87 (81-91)																																																
		Maxillare Länge		24 (15-34)	95 (93-96)																																																
		TR		50 (27-73)	98 (96-99)																																																
		90° Winkel der A. iliaca		60 (45-73)	98 (97-98)																																																
DV a-Wellenumkehr	68 (56-79)	70 (64-75)																																																			
DV PI	81 (70-89)	58 (52-63)																																																			
Farraposo et al. 2014	Medline bis 2013	19 Studien (2 RCT) 126937 Fälle	<p><i>Detektion großer Fehlbildungen durch ETS US</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Prävalenz großer Fehlbildungen 1,2% Durchschnittliche Sensitivität 50% (44,1-55,9) 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS Bewertung meist prospektive Studien moderates Bias-Risiko (Heterogenität, Zeitdauer) 	1a																																																
Kaelin Agten et al. 2021	Cochrane Trials Register ClinicalTrials ICTRP	13 RCT 85265 Fälle (davon 4/1791 ET-US)	<p><i>ETS Routine US vs. selektive US Untersuchung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Maternale Situationsangst wird reduziert (RR 0,80; CI 0,65-0,99); Persistenz des Effektes unklar Sehr niedrige LoE bez. Einfluss auf perinatale Fehlgeburt (RR 0,97; CI 0,55-1,73) Sehr niedrige LoE bez. Einfluss auf Geburtseinleitung (RR 0,83; CI 0,55-1,37) *Kein gesicherter Einfluss auf fetale und maternale Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement GRADE Bewertung Ø keine Verblindung 	1a																																																

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Sagi-Dain et al_2017	Medline, EMBASE, Google Scholar, Cochrane, ClinicalTrials	12 Studien 10014 Fälle	<p><i>CRL und chromosomale Aberrationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine CRL ist mit erhöhtem Risiko chromosomaler Aberrationen assoziiert (OR 5,54; CI 1,2-26,1) • T18 und Triploidien, aber nicht T21, sind mit sign. Wachstumsverzögerung assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Newcastle-Ottawa- und GRADE-Bewertung Ø Studienqualität sehr niedrig Ø nur 2 Studien für Meta-Analyse geeignet 	3a
von Kaisenberg et al_2016	Publikationsauswahl (1997-2015)	22 Artikel	<p><i>US Untersuchungen im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Biometrie-Standard</u>: CRL, BPD, NT • <u>Biometrie-optional</u>: Kopf- und Bauch-Umfang, Femur-Länge, NB, IT/Hirnstamm, FHR, TR, DV, UA, Zervixlänge • Die Qualität im Anatomie-Scan ist beeinflusst von CRL, US-Zugang, maternalem BMI, Auflösung des US-Geräts und der Qualifikation des Untersuchenden • Anomalie-Diagnostik im 1.Trim. ist limitiert und erfordert eine Folgeuntersuchung • Anomalieverdacht ist eine Indikation für invasive Diagnostik. CVS ist die Methode der Wahl, da cfDNA-Analyse nicht alle Aneuploidien diagnostiziert • Bei moderatem Risiko sollen zusätzliche US Indizes (TR, DV, NB) herangezogen oder durch cfDNA-Analyse ersetzt werden. • Bei Feten mit Anomalien und normalem Karyotyp soll den Eltern CGH empfohlen werden. • NT >95. Perzentile signalisiert Assoziation mit genetischen Syndromen u./o. Herzanomalie. Wiederholte Untersuchung mit EchoKG in GW 16-20 ist empfohlen • Niedrige PAPP-A und β-hCG Werte erfordern Serien-US-Monitoring zur Erkennung von IUGR, PE und drohendem IUFD 	<ul style="list-style-type: none"> • Konsensempfehlung für die Praxis 	5
Whitworth et al_2015	Cochrane Trials Register, Medline, EMBASE, CINAHL	11 RCT 37505 Fälle	<p><i>Routine vs. selektive US Untersuchung im 1. Trimester ist assoziiert mit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • frühzeitiger Detektion fetaler Anomalien vor GW 24 (RR 3,46; CI 1,67-7,14) • Detektion von Mehrlings-SS vor GW 24-26 (Fehldiagnose RR 0,07; CI 0,03-0,17) • seltenerer Geburtseinleitung wegen Übertragung (RR 0,59; CI 0,42-0,83) • niedrigerer perinataler Mortalität (RR 0,89; CI 0,70-1,12) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Bewertung nach Cochrane und GRADE Ø LoE niedrig bis moderat 	1a

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bennett et al_2004	Low-risk-SS im 1. und 2. Trimester	196	CRL Messung im 1. Trim.	CRL Messung im 2. Trim.	Inzidenz von Geburtseinleitung wegen Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> • CRL Messung im 1. Trim ist sign. seltener mit Induktion wegen Übertragung assoziiert (RR 0,37; CI 0,14-0,96) • CRL Messung im 2. Trim. resultiert sign. seltener in GA-Korrektion (RR 0,26; CI 0,15-0,46) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ vorzeitig unterbrochen aus administrativen Gründen 	1b
Chen et al_2008	Singleton SS in GW <15	7531	detaillierte US Morphologie in GW 12-14 ⁺⁶ , gefolgt von detailliertem Scan in GW 16-23	NT in GW 10-14 ⁺⁶ , gefolgt von detailliertem Scan in GW 16-23	DR von Struktur-anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR in GW 10-14 beträgt 32,8% (CI 21,6-45,7); Gesamt-DR in beiden Untersuchungen ist 64,1% (CI 51,1-75,7) • DR in GW 12-14 ist 47,6% (CI 34,9-60,6); Gesamt-DR ist 66,7 (CI 53,7-68) • Keine sign. Differenz zwischen den Gesamt-DR *Anomaliescan mit NT kann Anomalien diagnostizieren, jedoch die Untersuchung im 2. Trim. nicht ersetzen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ monoethnisch 	1b
Harrington et al_2006	Singleton SS	463	CRL Messung in GW 8-12, Termin nach CRL bestimmt	Keine CRL Messung, Termin nach letzter Regel	Inzidenz von Geburtseinleitung wegen Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz in der Häufigkeit von Geburtsinduktionen wegen Übertragung (RR 1,10; CI 0,59-2,07) • Geburtstermin-Korrekturen sind häufiger nach CRL Messung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ unterbrochen aus admin. Gründen ∅ underpower 	1b
Saltvedt et al_2006	Singleton SS	39572	US Scan mit NT in GW 12-14 (Nachuntersuchung falls NT >3,5 ohne Aneuploidie)	Anomalie-Scan in GW 15-22	DR großer Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei frühem oder spätem Anomalie-Scan sind nicht sign. unterschiedlich (38 vs. 47%) • Frühe US Untersuchung detektiert 69% der letalen Anomalien *Kein Scan-Zeitpunkt hat eindeutige Vorteile. *Frühe Anomalie-Diagnose ermöglicht rechtzeitige TOP; spätere Diagnostik hat etwas höhere DR 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

GRADE zu Frage 3.1.: US Untersuchung im 1. Trimester verglichen mit keine/andere/spätere Untersuchung bei Voraussage von Anomalien oder Komplikationen

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	US Untersuchung im 1. Trimester	keine/andere/spätere Untersuchung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

US Dating Scan und Übertragung

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	24/306 (7.8%)	29/283 (10.2%)	RR 0.76 (0.46 bis 1.28)	25 weniger pro 1.000 (von 55 weniger bis 29 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	----------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Anomalie-Scan im 1. Trimester vs. Anomalie-Scan im 2. Trimester

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	706/22002 (3.2%)	723/21748 (3.3%)	RR 0.96 (0.87 bis 1.06)	1 weniger pro 1.000 (von 4 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Vorzeitiger Rekrutierungsstopp

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Adiego et al 2014	SS GW 11-13	1767	Diagnose von hypoplastischem/fehlendem NB über retronsales Dreieck	Karyotyp-Verifizierung	<ul style="list-style-type: none"> • Zeichen-Prävalenz • Aneuploidie DR 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz in normalen Feten 0,7% • Prävalenz bei Trisomie 70,6% • Sensitivität 70,6; Spezifität 99,3, PPV 50,0; NPV 99,7; LR+ 101; LR- 0,3 *Leistungsparameter mit Sagittal-US vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Alphonse et al 2010	SS GW 11-13	251	2D- und 3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel	3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel	Assoziation mit GA	<ul style="list-style-type: none"> • Gesichtswinkel in 2D-Bestimmung fällt sign. größer aus in GW 11-12⁺³ • Nach Ende der 12. GW werden die Differenzen ausgeglichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • multiethnisch ∅ 3D Analyse offline ∅ kein Referenzstandard 	3b
Alphonse et al 2014	SS GW 11-13 mit 2D- und 3D-Messung des fronto-maxillären Gesichtswinkels	272	T21 (n = 22)	Euploide Feten (n = 250)	Messwertvergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Der frontomaxilläre Gesichtswinkel ist sign. größer in T21 Feten, unabhängig von der Messmethode *Die Verwendung des Parameters im ETS wird empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • multiethnisch ∅ kleine pathologische Fallzahl ∅ kein Referenzstandard 	3b
Bardi et al 2019	SS GW 11-13	10722	Anatomie-Scan im 1. Trim. nach Standardprotokoll	Anomalie-Scan im 2. Trim.	DR von Struktur-Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Im 1.Trim wurden 27% der Anomalien festgestellt (FPR 0,04%) • DR für ZNS-, Bauchwand-Defekten, Megazystis und fehlende Extremitäten beträgt 100%; für Gastroschisis und Fallot >50% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Borenstein et al 2007	SS GW 11-13	150	2D- und 3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel		<ul style="list-style-type: none"> • GA Dynamik • Korrelation mit ETS Parametern 	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. Verringerung des Winkels mit festgestellt • Keine Korrelation mit NT und Serum-Biomarkern *Verwendung in ETS unwahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE				
Borrell et al 2009 a	Publikationsübersicht ab 1990				Klinische Effizienz von US Markern bei Anomalie-Diagnostik im 1.Trim.	DR (CI)/FPR <ul style="list-style-type: none"> • NT 69 (65-73)/4,7 • NB 48 (43-53)/0,9 • DV 68 (62-74)/4,6 • TR 68 /4,4 • Gesichtswinkel 69 /5,0 	∅ Datenkompilation ohne Meta-Analyse	5				
Bronstein et al 2008	SS GW 11-14 mit erhöhter NT	23	Anatomie-Scan + Echo KG 4 Tage nach NT Feststellung		Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Strukturanomalie in 35% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Fallserie ∅ missing data für Karyotypisierung ∅ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	4				
Chanrapapaph et al 2015	Hochrisiko SS GW 11-14 US Untersuchung	190	<ul style="list-style-type: none"> • NT • NB • TR • DV 	Karyotypisierung in GW 18-20	Aneuploidie DR		<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b				
						Sens.			71	35	29	29
						Spez.			96	96	99	99
						Präz.			94	92	94	94
						FPR			4	3	0,6	0,6
						FNR			29	64	71	71
						LR+			17	10	50	50
LR-	0,3	0,7	0,7	0,7								
Eckmann-Scholz et	SS GW 11-13 mit NT >2,5, Anomalien und aberrantem Karyotyp	70	Erweiterter jugularer Lymphsack		Korrelation mit NT	<ul style="list-style-type: none"> • Die Größe des jugularen Lymphsacks bei Feten mit Aneuploidien und Anomalien korreliert positiv mit NT 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	2b				
Efrat et al 2006	SS GW 12-14 und CRL 55-84 mm	656	US Geschlechtsbestimmung	Geschlechtsphänotyp	DR	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlechtsbestimmung ist in 85 (GW 12)-97% (GW 14) erfolgreich • Präzision: männlich 100%, weiblich 91,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b				

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE																									
Ghaffari et al 2012	SS GW 11-14	13437	ETS Serum-Marker + NT/NB/TR/DV	ETS Serum-Marker +NT	Aneuploidie DR	T21 DR/FPR <ul style="list-style-type: none"> • +NT 94/4,8 • +NT+NB 100/11,2 • +NT+NB+TR 100/2,3 • +NT+NB+TR+DV 100/3,4 	• prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahl	1b																									
Hsiao et al 2013	SS GW 11-14	685	Fronto-maxillärer Gesichtswinkel in Chinesen	Literatur-Daten	<ul style="list-style-type: none"> • GA Dynamik • Diagnostikwert • Ethnische Differenzen 	Der frontomaxillare Gesichtswinkel <ul style="list-style-type: none"> • verringert sich um 10° mit GA • ist um 10° größer bei T21 • ist bei Chinesen um 4° größer als bei Weißen 	• prospektiv, mono-zentrisch • monoethnisch	3b																									
Hull et al 2001	SS GW 12	32	3D Biometrie	2D Biometrie	Erfolgreiche Strukturvisualisierung	<ul style="list-style-type: none"> • 3D US ermöglicht bessere Visualisierung von Magen, Blase, Nabelschnur-Insertion, Plexus chorioideus, Hirnventrikel und Hände • 3D Untersuchungszeit ist sign. kürzer 	• prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine Fallzahl	1b																									
Iliescu et al 2013	SS GW 12-14	5472	Anomalie-Scan im 1. Trim. nach eigenem Protokoll	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Scan in GW 16-26 nach ISUOG • Befund <i>p.p</i> 	Anomalie-DR im 1.Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • allgemein 40,6% • große Anomalien: NT erhöht 96%; NT normal 67% • Herzanomalien 90% • ZNS-Anomalien 69,5% • 67% der großen Anomalien bei Feten mit normaler NT 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ 12% Dropouts	1b																									
Illa et al 2013	SS GW 11-13	11261	<ul style="list-style-type: none"> • NB • DV • Trikuspidale Flußrate TFR 	NT	T21 DR	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DR</th> <th>FPR</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NT</td> <td>69</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NB</td> <td>20</td> <td>1,3</td> <td>15</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>DV</td> <td>54</td> <td>5,3</td> <td>10,2</td> <td>0,49</td> </tr> <tr> <td>TFR</td> <td>49</td> <td>3,4</td> <td>14,3</td> <td>0,53</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Aufnahme von zusätzlichen US Parametern erhöht die DR von komb. ETS um 2-4%</p>		DR	FPR	LR+	LR-	NT	69	5	-	-	NB	20	1,3	15	0,82	DV	54	5,3	10,2	0,49	TFR	49	3,4	14,3	0,53	• prospektiv, mono-zentrisch	1b
	DR	FPR	LR+	LR-																													
NT	69	5	-	-																													
NB	20	1,3	15	0,82																													
DV	54	5,3	10,2	0,49																													
TFR	49	3,4	14,3	0,53																													

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Li et al 2008	SS GW 11-14	2288	Anomalie-Scan im 1.Trim	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Prävalenz 1,3% • Anomalie-Scan im 1.Trim. diagnostiziert 55,2% aller großen Strukturanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • monoethnisch (China) 	1b
Liao et al 2021	SS GW 11-14	59063	Anomalie-Scan im 1.Trim nach strukturierten Protokoll	Anomalie-Scan in GW 18-24	Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Prävalenz 3% • DR im 1.Trim 43% • Detektion von 96% der Bauchwanddefekte, 66% ZNS-Anomalien, >30% der Skelettanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b
Luchi et al 2012	SS GW 11-14	977	Anomalie-Scan im 1.Trim nach GA und CRL		Visualisierung von 26 anatomischen Strukturen	<ul style="list-style-type: none"> • Sichtbarkeit erhöht sich sign. von 96% in GW 11 auf 100% in GW 12/13 • Sichtbarkeit und Untersuchungszeit sind von Sondenplatzierung und GA unabhängig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Manegold-Brauer et al 2019	SS GW 11-14	521	Messung der pränasalen Dicke und NB Länge		Differenz zwischen T21 und euploide Feten	<p>In T21 (n=17)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MoM der NB Länge ist sign. kleiner • MoM der pränasalen Dicke und das Verhältnis pränas.Dicke/ NB Länge sind sign. größer • Im Vergleich zu NT bei FPR 5%, das Verhältnis zeigt höhere Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Manzanares et al 2016	SS GW 11-14	608	Geschlechtsbestimmung durch US	p.p. Phänotyp	Richtigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung in 90% der Fälle • Richtigkeit 87,5% • Optimale Cut-offs: CRL >55,7 mm, GW 12⁺², maternaler BMI <23,8 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
McCormick et al 2018	SS GW 12-14 US t.v. in GW 12-14 und t.a. in GW 18-22	25	BMI 23 (n = 15)	BMI 34 (n = 10)	Visualisierung von anatomischen Strukturen	<ul style="list-style-type: none"> • t.a. US ist besser, besonders im 2.Trim., unabhängig vom BMI • erschwerte Visualisierung von Herz, Hände, Füße und Wirbelsäule bei hohem BMI • t.v. US erschwert <i>Fossa post.</i> Ansicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch, Querschnitt ∅ kleine Fallzahl 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Palermo et al. 2016	SS GW 11-14, CRL 45-84mm	874	NB Aufnahme	Experten-Audit nach FMF Kriterien	Übereinstimmung zwischen Untersucher u. Experte	<ul style="list-style-type: none"> • Diskordanz der Bewertungen in 8% (NB nicht präsent) • Diskordanz ist meist ein Ergebnis schlechter Aufnahmequalität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • verblindet 	2b
Papastefanou et al. 2014	SS GW 11-14, CRL 45-84mm	240	Fetalvolumen Messung durch 3D-US	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • UA PI 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalvolumen-Dynamik • Korrelation mit demografischen und ETS Markern 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalvolumen wächst exponentiell mit CRL, unabhängig von BMI, Parität MA und Konzeptionsmodus • Fetalvolumen korreliert positiv mit PAPP-A-Werten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, Querschnitt 	1b
Perlman et al. 2021	SS GW 12-14 mit NT 4,6 ± 2,2	42	US der Parotis	Aneuploidie-Tests	Assoziation von Parotis-Unsichtbarkeit und Aneuploidie	<ul style="list-style-type: none"> • Unsichtbarkeit der Parotis im 1.Trim. ist mit Aneuploidie assoziiert -Sensitivität 76; Spezifität 80% -LR+ 3,8; LR- 0,29; OR 4,3 (1,7-11,1) -NPV 95,1% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl 	3b
Petousis et al. 2020	SS GW 11-13 ohne chromosomale Aberrationen	3361	Anatomie-Scan im 1. Trim nach ISUOG Protokoll	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1.Trim. 47,3% • Im 1.Trim. wurden diagnostiziert -36% aller großen Herzdefekte -alle Akranien, Bauchwanddefekte und Megazysis-Fälle -38% der Extremitätendefekte -alle Lippen-Kiefer-Gaumenspalten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Prefumo et al. 2006 a	SS GW 10-13	401	UA Doppler (PI, RI, frühe diastolische Inzisionen)	PAPP-A β-hCG	Korrelation zwischen UA Doppler Indizes und Serum Markern	<ul style="list-style-type: none"> • UA Doppler-Indizes im 1.Trim. zeigen keine Korrelation mit Serum-Biomarkern 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Rissanen et al. 2007	SS GW 10-14	4776	ETS kombin. + NT+Anatomie-Scan (n = 3101)	ETS Serum-Marker ohne US (n = 1361)	<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie-DR • Anomalie-DR 	<ul style="list-style-type: none"> US im ETS diagnostiziert • 92% von T21 und 67% von T18, aber keine T13 • keine große und kleine Anomalien und nur 15% der Herzdefekte 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Sahin Uysal et al_2019	SS im 1.Trim. mit NT >1,5 MoM und normalem Karyotyp	57	Anomalie/TOP festgestellt (n = 12)	keine Anomalie/TOP (n = 45)	Korrelation mit NT	<ul style="list-style-type: none"> Anomalien sind mit sign. höheren NT-Werten assoziiert NT Cut-off von 3,05 mm oder 2,02 MoM ist ein Prädiktor negativer SS Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø sehr kleine Fallzahl 	2b
Sainz et al_2020	SS GW 11-14	512	Anomaliescan nach ISUOG Protokoll für GW 18-22	Anomaliescan im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> Scanleistung in GW 11, 12 und 13 Anomalie-DR 	<ul style="list-style-type: none"> Vollständigkeit der Darstellung erhöht sich von 23% in GW 11 auf 64% in GW 12-13 Ab GW 12⁺⁶ ist nur die Bewertung von Nieren- und Herzdefekten mit Unsicherheiten verbunden Detektion von Strukturdefekten im 1.Trim mit Sensitivität 83% Sensitivität wird von BMI beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch 	1b
Sepulveda et al_2015	Feten mit Enzephalozele im 1.Trim	35	US im 1.Trim.		Anomaliebeschreibung	<ul style="list-style-type: none"> Erkennung von Enzephalozele im 1.Trim. ist nicht schwierig, obwohl die sonografischen Merkmale vielfältig sind 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Fallserie deskriptiv 	4
Shyu et al_2014	SS GW 11-14	269	US Messung der Ober- und Unterkieferlänge		Referenzstandardermittlung für taiwanesische Population	<ul style="list-style-type: none"> Es besteht lineare Korrelation zwischen GA und Maxilla- bzw. Mandibula-Länge in GW 11, 12, 13 und 14 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch (Chinesen) 	n.a.
Taipale et al_2003	SS GW 10-16	20465	Anomaliescan (ohne Herz) durch Ass.-Ärzte und Hebammen		DR Dynamik über 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> DR für nicht-kardiale Anomalien im 1.Trim. beträgt 52% Sensitivität für die Identifizierung stieg in 6 Jahren von 22 to 79% Adäquate Fähigkeiten für Anomalie-Diagnostik im 1. Trim werden nach 3-4 Jahren Training erreicht 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Togrulet al. 2015	SS GW 11-14 Messung von DV PI und A.hepatica PI	104	Hochrisiko in ETS (>1:300) (n = 64)	Normale SS (n = 40)	Assoziation von PI mit ETS-Risiko	• DV PI ist sign. erhöht in Fällen mit Aneuploidie-Risiko	• prospektiv, monozentrisch • Case-control	4
Vavilala & Geeta 2011	SS GW 11-14	7817	• NT und NB • Anomalie-Scan bei ETS		• T21-DR • Anomalie-DR	• NT allein und NT+NB zeigen identische T21 Detektionsleistung • Anomalie-Prävalenz 0,69% • Anomalie-DR 86%	• prospektiv, monozentrisch, monoethnisch (Indien) ∅ unvollständige Anomalievalidierung	1b
Wagner et al. 2017	SS GW 11-14 mit ETS und DV-Fluß	5407	Dichotome DV-Fluß-Bewertung (a-Wellenreversion ja/nein)	• Kontinuierliche DV-Bewertung (PI) • Kombination dichotom/kontinuierlich	T21-DR in Abhängigkeit von MA, NT und Modus der DV-Bewertung	• a-Welle-Reversion bei 2,3% der euploiden und 66% der T21-Fälle • DV PI Werte >95. Perzentile in 8% bzw. 77% der Euploiden bzw. T21 • T21-DR beträgt 87%, unabhängig vom DV-Bewertungsmodus	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Wang et al. 2013	SS GW 11-14	2822	t.a. Anatomie-Scan in GW 11-14	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie-DR	• DR im 1.Trim: Sensitivität 56, Spezifität 100, PPV 81, NPV 99,6 • Anomalie-Scan im 1.Trim. ist nicht einfach und erfordert Erfahrung und Erarbeitung von Minimumstandards	• prospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China)	1b
Watson et al. 2007	SS mit T13	62	Anomalie-Scan im 1. Trim. vor der Karyotypisierung	Anomalie-Scan im 2. Trim.	Anomalie-DR	• DR 1.Trim.: 13% • DR nach GW 17: 95%	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Wegrzyn et al. 2016	SS GW 11-14 mit NT und NB Messung	5814	Risikomodel MA/Serum-Marker/NT +NB	Risikomodel MA/Serum-Marker/NT	T21-DR	• NB ist nicht visualisierbar in 65% der T21 vs. 4% der normalen Fälle • Bei Risiko 1:300, Aufnahme von NB in das Risikomodel erhöht T21-DR von 84 auf 93%, bei FPR 11 vs. 2%	• prospektiv, multizentrisch	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Worda et al. 2003	SS GW 11-14	101	NT durch t.a. und t.v. 3D-US	NT durch t.a. 2D-US	Präzision bei NT Cut-offs 3,0	<ul style="list-style-type: none"> • 3D Messungen führen zu sign. Überbewertung um 0,2 mm bei NT <3,0 und zu sign. Unterbewertung um 0,4 mm bei NT >3,0 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Yeo et al. 2012	SS in ETS	12585	Kombin. ETS inklusive NB	Kombin. ETS ohne NB	T21-DR bei Risiko-Cut-off 1:300	<ul style="list-style-type: none"> • ETS ohne NB: DR 87% bei FPR 5,1% • ETS plus NB: DR 96,8 bei FPR 3,7% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Zhen et al. 2013	SS in ETS	55	Halb-automatische IT Messung	Manuelle IT Messung	Messverfahren-Differenz	<ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Differenz in IT Ermittlung (0,01 mm) • IT Unterbewertung kann entstehen, wenn Gain erhöht und Kontrast reduziert wird 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Methodenvalidierung 	3b
Zhen et al. 2019	SS GW 11-14 und 15-20 mit positivem NIPT für T18/T13	81	US Anomalie-Screen	NIPT	T18/T13-DR	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT-PPV: T18 – 61%; T13 – 30% • NIPT+US PPV: T18–100; T13-100 • NIPT+US NPV: T18/1.Trim.-86; 2.Trim-100; T13 – 100% *US Untersuchung erhöht die DR für T18/13 sowohl im 1. als auch im 2.Trim 	• prospektiv, multizentrisch	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ge et al_2019	Medline, Science Direct, RePORTER	10 Studien 35694 Fälle	<p><i>Abnorme DV Doppler-Befunde</i> sind sign. assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • T21 (log OR 3,44; CI 2,51-4,37) • T18 (log OR 3,89; CI 3,14-4,64) • T13 (log OR 3,46; CI 2,88-4,04) <p>*Die Assoziation ist unabhängig vom maternalen Alter *Es gibt beträchtliche geografische und ethnische Differenzen in der Effekt-Größe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • OXFORD-Bewertung der einzelnen Studien durch Reviewer 1b (2x 2b) ∅ hohe Heterogenität der Studien zu T21 	1a
Mace et al_2021	Medline 2009-2020	23 Studien 69510 Fälle	<p><i>US Prädiktionsmarker von offener Spina bifida und Fossa posterior-Anomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung kranialer Spina bifida Marker: Sensitivität 79,4 (70,8-88,9); Spezifität 98,7 (97,5-99,3); DOR 384 (163-905) • Sowohl qualitative als auch quantitative US Marker zeigen sehr gute Präzision, mit höherer Spezifität der qualitativen Bewertungsverfahren • US ist anderen diagnostischen Methoden überlegen • Nichtvisualisierung von <i>Cysterna magna</i> und <i>Plexus chorioideus</i>, sowie intrakranielle Transparenz sind zuverlässige US Marker • Die sehr kleine Fallzahl von <i>Fossa posterior</i>-Anomalien erlaubt keine eindeutigen Schlussfolgerungen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ mehrere Case-control-Studien ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle 	2a
Maruotti et al_2016	Medline, EMBASE, PROSPERO, Scopus, Clinical Trials, Scielo, Cochrane, Science Direct bis 03/2016	9 Studien 21070 Fälle	<p><i>Präzision der intrakraniellen Transparenz bei Spina bifida Diagnostik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 53,5 (42,4-64,3) • Spezifität 99,7 (99,6-99,8) • LR+ 62,1 (12,2-317) • LR- 0,55 (0,45-0,68) • DOR 223 (25-2039) <p>*Die Präzision ist nicht sehr hoch und durch hohe FPR belastet *Die Eignung als einziger US Marker ist fraglich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • niedriges Bias-Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive und Case control Studien 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Orlandi et al_2016	PubMed, Google Scholar, EMBASE 2009-2014	11 Studien +1 Fallserie 6200 Fälle	<i>US Diagnostik von Neuralrohrdefekten im ETS</i> <ul style="list-style-type: none"> • ist möglich • ist durch kein einheitliches Protokoll definiert 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • OXFORD-Bewertung der einzelnen Studien durch Reviewer 2b *deskriptive Literaturübersicht ohne Meta-Analyse 	5
Prabhu et al_2021	Society for Maternal- Fetal Medi- cine		<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie-Diagnostik anhand von isolierten Soft-Markern bei negativem Serum- oder cfDNA Screeningergebnis wird nicht empfohlen • Bei isolierten US-Softmarkern wird empfohlen, das Aneuploidie-Screening um non-invasive Tests zu erweitern (cfDNA, Vierfach-Serumtest) • Isoliert abnorme NT oder NB sollen durch cfDNA oder Vierfach-Test weiter untersucht werden • Isolierte echogene kardiale Foci, Harntrakt-Dilatationen, Plexus chorioideus-Zysten und kürzere Femur/Humerus benötigen bei negativen Serum- oder cfDNA-Resultaten keine weitere Untersuchung • Fälle mit negativen Serum-Befunden aber mit isoliert abnormen NT oder NB sollen mit anderen verfügbaren Methoden nach T21 untersucht werden. Bei negativem cfDNA-Befund sind weitere Untersuchungen nicht notwendig. • Isolierter US Befund von echogenem Dickdarm erfordert Untersuchung zwecks Ausschluß von cystischer Fibrose oder Cytomegalovirus-Infektion • Isolierte singuläre Umbilikalarterie erfordert keine weitere Untersuchung nach Aneuploidie, unabhängig von Risikoeinschätzungen. Solche Fälle sollen ab GW 36⁺⁷ eine wöchentliche US-Überwachung erhalten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Praktische Anweisung *Konsensus-Statement ohne Meta-Analyse 	5
Scala et al_2015	Medline, EMBASE bis 7/2014	12 Studien (davon 2 1. Trim. 7133 Fälle)	<i>Aberrierende A. subclavia dextra</i> <ul style="list-style-type: none"> • ist sign. häufiger in T21 (23,6%; CI 19,4-27,9) als in normalen Feten (1,02%; CI 0,86-1,10) • kann in 85% der Fälle im 1. Trim. diagnostiziert werden. Die Zuverlässigkeit der Diagnose hängt von der Erfahrung, der CRL und dem maternalen BMI ab • ist ein zuverlässiger Risikomarker für T21 (LR+ 26,93; CI 19,36-37,47) • ist, wenn normal situiert, ein Ausschlusskriterium für T21 (LR- 0,71; CI 0,51-0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUIPS Bewertung ∅ moderates bis hohes Con- founding-Bias-Risiko ∅ Meta-Analyse enthält Stu- dien aus dem 2. Trimester 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Sirico et al_2019	Medline, EMBASE, Cochrane, SCOPUS, Web of Science, Google Scholar, ClinicalTrials bis 02/2019	10 Studien 17661 Fälle (davon 86 mit <i>Spina bifida</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Präzision des Verhältnisses Hirnstammdurchmesser/Distanz zum Hinterhauptbein (BS/BSOB Ratio) bei der Diagnostik von <i>Spina bifida aperta</i> in GW 11-14 • Erhöhtes BS/BSOB Verhältnis diagnostiziert <i>Spina bifida</i> mit <ul style="list-style-type: none"> -Sensitivität 70% (CI 47-87) -Spezifität 100% -LR+ 51,4 (CI 9,5-277,4) -LR- 0,23 (CI 0,04-1,17) 	<ul style="list-style-type: none"> • SIGMA Statement • QUADAS Bewertung Ø relativ hohes Selection Bias-Risiko Ø relativ kleine pathologische Fallzahl 	1a
Sotiriadis et al_2003	Medline, EMBASE 1985/2002	11 Studien 51831 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte echogene Herzfoci und T21 Risiko • Intrakardiale echogene Foci sind mit 5-7-fach erhöhtem T21 Risiko assoziiert • T21-Diagnostik: Sensitivität 26 (19-34), Spezifität 95 (92-98); LR+ 6,2 	<ul style="list-style-type: none"> • SIGMA deskriptiv • Qualitätskriterien: a) Inklusion von abnormen und normalen Fällen; b) Karyotyp bei US Untersuchung nicht bekannt; c) Karyotyp bzw. Phänotyp nach US verifiziert 	2a
Stothard et al_2009	Medline, EMBASE, CINAHL, Scopus bis 5/2008	18 Studien	<p><i>Obese Schwangere haben erhöhtes Anomalie-Risiko (OR, CI) für</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuralrohr-Defekte 1,87 (1,62-2,15) • Spina bifida 2,24 (1,86-2,69) • Herzanomalien 1,30 (1,12-1,51) • Lippen-Kiefer-Gaumenspalte 1,23 (1,03-1,47) • Anorektale Atresie 1,48 (1,12-1,97) • Hydrozephalie 1,68 (1,19-2,36) • Extremitätenanomalie 1,34 (1,03-1,73) <p><i>Das Risiko für Gastrochisis ist bedeutend niedriger (0,17; 0,10-0,30)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Cochrane und Higgins et al. (2003) 	1a
Taghavi et al_2017	Medline, SCOPUS, Google Scholar	18 Studien (davon 3 1. Trim. 249 Fälle)	<p><i>Megazystis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keinen Konsensus über die diagnostischen Kriterien im 1. Trim. Als meistverwendeter Grenzwert gilt Blasenlängsachse >7 mm. • Wenn im 1. Trim. diagnostiziert, mit Blasenlängsachse 7-15 mm und ohne nachweisbare Aneuploidie, heilt Megazystis in 90% der Fälle spontan ab • Ungünstige prognostische Faktoren sind Oligohydramnion (Ko-Morbidität in 45%) und chromosomale Aberrationen (Ko-Morbidität in 15%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv Ø keine Qualitätsbewertung Ø hohe Heterogenität Ø uneinheitliche Cut-offs Ø deskriptiv Ø erfüllt nicht die Kriterien für Systematic Review 	5

PICO-Frage 3.2.

Detektion von Struktur-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Ermittlung im 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Alanen et al 2019	ETS in GW 10 ⁺³ -13 ⁺⁶	833 (71 CHD 762 gesund)	PAPP-A und β-hCG	CHD Diagnose in GW 18-21	Assoziation zwischen Serum-Biomarkern und CHD	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Biomarker verbessern zusätzlich zu NT die Anomaliediagnostik • niedrige PAPP-A und β-hCG Werte (<0,5 MoM) erhöhen das Risiko für septale Herzdefekte (OR 19,5) und linksseitige Herzhypoplasie (OR 25,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Case-control 	4
Altmann et al 2020	Hochrisiko SS mit US im 1. Trim	47	Messung der <i>Vermis cerebelli</i> und der <i>Area membranosa ant.</i>	Gesunde Feten	Relevanz bei Anomaliediagnose der <i>Fossa posterior</i>	<i>Vermis</i> -Länge <5. Perzentile kann als Zeichen von <i>Fossa posterior</i> -Pathologie interpretiert werden	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr geringe Fallzahl ∅ kein Referenzstandard 	3b
Anderson et al 2005	Normalgewichtige und obese Mütter	974	ZNS Anomalien	Gesunde Feten	Inzidenz von Anomalien im Zusammenhang mit BMI	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Adipositas ± GDM erhöht das Risiko für ZNS-Anomalien (ausgenommen Holoprosenzephalie) -Anenzephalie OR 2,3 (1,2-4,3) -Spina bifida OR 2,8 (1,7-4,5) -isolierte Hydrozephalie OR 2,7 (1,5-5) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control ∅ Registerdaten ∅ Datenerhebung per Telefon 	4
Becker et al 2012	ETS, Anomaliescan und EchoKG im 1. Trim.	6879	Normale NT	Abnorme NT	Prävalenz fetaler Anomalien bei normaler NT	<ul style="list-style-type: none"> • Normale NT ist mit Anomalien in 1,7% der Fälle assoziiert • 77% der Anomalien sind in Feten mit normalen NT und Karyotyp • 59% dieser Anomalien werden durch US Scan und EchoKG im 1. Trim diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Chaoui et al 2009	US intrakranielle Transparenz in GW 11-13	204	<i>Spina bifida</i> n = 4	Normale Feten n = 200	Anterio-posteriorer Durchmesser des 4. Hirnventrikels (Sichtbarkeit der intrakraniellen Transparenz)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Feten mit <i>Spina bifida</i> ist der 4. Ventrikel komprimiert und die intrakranielle Transparenz ist nicht sichtbar • Routine-US im 1. Trim. ist für Frühdiagnose von <i>Spina bifida</i> geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten ∅ kleine pathologische Fallzahl 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cusick et al_2003	Hypothetische Population mit 9,6% der Geburten bei Frauen >35 J.	10000	PAPP-A, NT und β -hCG im 1. trim.	AFP, E3 und hCG	<ul style="list-style-type: none"> • DR für T21 • Diagnostik-Kosten • Kosten für Kinder mit T21 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Sensitivität 91%; screen-positive Rate 5% • 2. Trim. Dreifach-Serumtest: Sensitivität 70%, screen-positive Rate 7,5% • Screening-Kosten bei ETS um 29% niedriger 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • Best- bzw. Worst-Case-Szenarien 	3b
Dane et al_2010	SS in GW 11-14	404	PAPP-A und β -hCG im 1. Trim.	UA Doppler im 2. Trim.	Korrelation zwischen Marker im 1. und 2. Trim. mit SS-Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Fälle mit US Notching sind mit sign. niedrigeren PAPP-A Spiegel assoziiert • Niedrige PAPP-A Werte und abnorme US Zeichen im 2. Trim. sind mit SS-Hypertonie (OR 4,56); SGA (OR 6,8) und mind. 1 Komplikation (OR 7,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Gielchinsky et al_2011	Hoch- und Niedrigrisiko SS mit ETS und Anomaliescreen in GW 11-13	421	T18 (n = 41)	<ul style="list-style-type: none"> • euploide Hochrisiko-SS (n = 380) • gesunde Kontrollen (n = 400) 	US Abmessungen der Nebennierenlänge bezogen auf CRL	<ul style="list-style-type: none"> • T18 ist assoziiert mit adrener Hypoplasie, die in GW 11-13 sichtbar ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • ∅ kleine pathologische Fallzahl 	1b
Hurt et al_2016	SS mit Anomaliescan in GW 18-20	18339	US Softmarker im 2. Trim		<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz • Assoziation mit kongenitalen Anomalien und SS-Komplikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz von 43,7‰ bis 0,6‰ • Assoziationen mit Anomalien (RR) <ul style="list-style-type: none"> -echogener Darm – 4,5 (2,1-9,7) -Nierenbeckendilatation – 3,8 (2,2-6,8) -echogener Herzfokus – 1,3 (0,8-2,1) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	n.a.
Karlet al_2012	Feten mit <i>Spina bifida</i> und US im 1. und 2. Trim.	23	Biparietaler Durchmesser in GW 16-24 nach Diagnose von <i>Spina bifida</i>	Biparietaler Durchmesser in GW 11-23	Diameter Z-Score bezogen auf CRL	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit <i>Spina bifida</i> ist der biparietale Durchmesser bereits im 1. Trim. kleiner als normal. • Biparietaler Durchmesser <10. Perzentile in GW 11-13 kann als frühes <i>Spina bifida</i> Zeichen dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten • ∅ kleine Fallzahl • ∅ Kontrolle aus Literaturdaten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • Ø Bias	LoE
Krantz et al_2007	Literaturdaten	?	ETS kombiniert	US Anomalie Marker im 2. Trim.	DR T21	<ul style="list-style-type: none"> • DR ETS 88,5% bei 4,2% FPR • Ein US Anomalie-Marker im 2. Trim. (allein) hätte zusätzlich 8% T21 bei zusätzliche FPR 13% • Sequenzielle Anwendung von ETS und 2. Trim.-Scan ergibt DR 94,6% bei FPR 5,4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • Ø Daten aus fremden Publikationen kompiliert 	5
Lakshmy et al_2017	ETS in GW 11-14	2014	Anomaliescan im 1. Trim.	Anomaliescan im 2. Trim.	DR von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	<ul style="list-style-type: none"> • Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte kann durch 2D- und 3D-Anomaliescan im 1. Trim. identifiziert werden • US im 2. Trim. zeigt keine falsch-positive Diagnosen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Ø deskriptiv • Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b
Llurba et al_2013	PIGF, PAPP-A und UA PI im 1. Trim	408	Isolierte grosse Herzanomalie (n = 68)	keine Herzanomalie (n = 340)	Assoziation zwischen Herzanomalie und PIGF	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte große Herzanomalien sind mit sign. niedrigeren Medianwerten von PIGF assoziiert • PAPP-A Spiegel und UA PI korrelieren nicht mit Herzanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten • Case-control 	4
Loureiro et al_2012_a	Messung des 4. Ventrikels in GW 11-13	526	Aneuploidien (T21, T18, T13, Triploid) (n = 116)	Euploidie (n = 410)	Durchmesser des 4. Ventrikels	<ul style="list-style-type: none"> • Der Durchmesser des 4. Ventrikels ist im 1. Trim. bei T18, T13 und Triploidie, aber nicht bei T21, vergrößert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • verblindet 	1b
Loureiro et al_2012_b	Messung der Hirnventrikel in GW 11-13	420	<i>Spina bifida aperta</i>	Normale Feten	Veränderungen der Ventrikelabmessungen mit CRL und biparietalem Durchmesser	<ul style="list-style-type: none"> • In Normalfeten nimmt die Fläche der Lateralventrikel und des Dachs des 3. Ventrikels mit dem biparietalem Durchmesser zu • Bei <i>Spina bifida</i> sind die Abmessungen aller Ventrikel und des Aquaeducts, bezogen auf den biparietalem Durchmesser, erniedrigt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • verblindet • Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Miguel et al 2012	SS in GW 11-13	1970	NT im ETS	Anomalie-Scan in GW 18-23	Korrelation zwischen NT im ETS und Anomalie-Markern im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • NT im 1. Trim. korreliert stark mit allen Soft-Markern im 2. Trim. (insbesondere nuchale Falte) • Risiko-Neubewertung anhand ausschließlich von US Markern im 2. Trim. kann fehlerhafte Resultate bringen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Miller et al 2013	SS mit Prägestationsdiabetes	293	NT, HbA1c Anomalie-Scan und DV Doppler im 1. Trim.	Anomalien im US-Scan und EchoKG im 2. Trim.	Prädiktion von Anomalien durch Marker aus dem 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Alle großen Anomalien werden im 1. Trim. bzw. durch EchoKG identifiziert • Prädiktoren von Anomalien sind -NT >95. Perzentile und -HbA1c >8,35% Sensitivität 70,6, Spezifität 77,4, PPV 16,2%, NPV 97,7%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Prefumo et al 2005	SS mit Anomalierisiko und Karyotypisierung im 1. Trim.	572	US von NT, DV Flow velocity und NB		Assoziation von abnormen DV und NB mit T21	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme DV Flow velocity ist mit erhöhtem T21 Risiko assoziiert: -LR+ 7,05 (4,3-11,6); LR- 0,63 (0,5-0,8) • Fehlendes NB ist mit erhöhtem T21 Risiko assoziiert: -LR+ 6,4 (3,9-10,7); LR- 0,7 (0,55-0,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b
Singh et al 2021	Feten mit fehlendem NB bei US in GW 16	26	Invasive Karyotyp Bestimmung o. cfDNA		Assoziation zwischen NB Befund und Aneuploidie	<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie wurde nur bei 27% der Fälle festgestellt (T21, T18) • Alle aneuploide Fälle haben mehrere Anomalien und/oder abnorme Serum-Biomarker *Bei normalen ETS Werten ist fehlendes NB kein T21 Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Fallserie • Ø kleine Fallzahl 	3b
Spaggiari et al 2017	Pränatal diagnostizierte <i>Spina bifida</i>	742	ETS mit NT, PAPP-A und β-hCG	<ul style="list-style-type: none"> • Screening im 2. Trim. mit AFP und hCG/β-hCG • kein Serum Screening 	Häufigkeit der Detektion von <i>Spina bifida</i> in GW 14-20	<ul style="list-style-type: none"> • Verlagerung des T21 Screening in das 1. Trim. führt zu Verringerung der Diagnosequote von 34,7 auf 8,5% • Eliminierung der AFP Messung aus dem Screening-Protokoll verringert um 25% die Detektion vor GW 20 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Ø pränatal vermisste und p.p. diagnostizierte Fälle nicht berücksichtigt 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Syngelaki et al_2017	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶	108982	ETS kombiniert und Anomaliescan im 1. Trim.		Assoziation von chromosomalen Aberrationen mit Omphalozele, Holoprosenzephalie und Megazystis	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomale Aberrationen werden in 78% der Holoprosenzephalie- (T13), 41% der Omphalozele- (T18) und 18% der Megazystis-Fälle (T18) festgestellt • Anomalien im 1. Trim. stellen Indikation für invasive Diagnostik dar. 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Syngelaki et al_2019	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶	100997	Anomaliescan in GW 11-13	Anomaliescan in GW 18-24 und 30-34/35-37	DR von Anomalie	<ul style="list-style-type: none"> • DR 1.Trim. 27,6% • DR 2.Trim. 53,8% • DR 3.Trim. und p.p. 18,6% *Im 1.Trim. werden alle Akranien, Holoprosenzephalien, Omphalozele und Body-stalk-Anomalien diagnostiziert 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Szigeti et al_2006	Singleton SS mit Anomaliescan im 2.Trim.	22150	Anomaliescan im 2.Trim.	Post mortem Bewertung	DR pränataler Sonografie für T13	• 60,8% der T13 Fälle werden beim Anomaliescan (Gesicht, Extremitäten, Ohren) im 2.Trim. diagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b
Ulkumen et al_2014	Low-risk SS im 1.Trim.	165	UA und DV PI in GW 11-13		Korrelation mit Parität	Es besteht keine Korrelation zwischen UA und DV PI im 1. Trim. und Parität	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Referenzwerte 	3b
Volpe et al_2015	Low- und high risk SS mit Anomaliescan im 1.Trim.	332	Nicht-sichtbare kaudale Hirnabschnitte (4. Ventrikel, <i>Cysterna magna</i> , Hirnstamm) (n = 21)	Normaler US Befund (n = 311)	Verifizierung pathologischer Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Fälle mit einem nicht-visualisierbarem kaudalen Hirnabschnitt wurden mit schweren Neuralrohrdefekten diagnostiziert (<i>Spina bifida aperta</i>, Zysten, Enzephalozele) • Die Hälfte der pathologischen Fälle zeigt chromosomale Aberrationen und weitere Anomalien, die im 2.Trim. diagnostiziert wurden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Wagner et al_2016	SS in GW 11-13 mit US Bestimmung von CRL, NT, NB, TR und DV-Fluß	4641	Feten mit T18, T13, Triploidie und Turner (n = 91)	Zufällig gewählte euploide Feten (n = 4550)	US Trisomie-Zusatzmarker-Validierung	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie-US im 1.Trim. kann 95% der Fälle mit T18, T13, Triploidie und Turner-Syndrom identifizieren • Bei FPR 3% beträgt die DR von -MA+NT 74,7% -MA+NT+1 US-Marker 84,6-86,8% -MA+NT+3 US-Marker 90,1% -MA+NT+Anomaliescan 94,5% -MA+NT+Anomaliescan+NB/TR/DV 96 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control Ø keine pathologische Validierung der Diagnose 	4
Watkins & Botto_2001	Lebendgeborene Kinder mit und ohne kongenitale Herzdefekte	3618	Prägestationeller BMI 19,9-22,7 (n = 851)	Prägestationeller BMI • <16,5 • >26 (n = 2767)	Risiko für angeborene Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu normalgewichtigen, haben untergewichtige Frauen ein niedrigeres (OR 0,64; CI 0,43-0,97) und übergewichtige Frauen ein höheres Risiko (OR 1,36; CI 0,95-1,93) für isolierte große Herzanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Registeranalyse • Anomalien als Syndromkomponenten ausgeschlossen 	2b
Yagel et al_2015	Singleton SS in GW 11-13	408	Anatomiescan in GW 11-13	Scan-Wiederholung in GW 14-16	DR nach Scan-Zeitpunkt und Zielorgan	<ul style="list-style-type: none"> • Scan im 2.Trim zeigt höhere DR bei -fossa posterior, Cerebellum -Oberlippe, Augenlinse -Herz, Gefäße, EchoKG -Nieren -Wirbelsäule 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE																				
Karim et al., 2021	Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science 1998-2020	63 Studien 328214 Fälle	<p><i>Diagnose kardialer Defekte im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Low-risk SS beträgt <ul style="list-style-type: none"> -die Prävalenz 0,41 -die diagnostische Sensitivität 55,8 (CI 45,9-65,5); Spezifität 99,98; PPV 94,85 -die Quote der im 1. Trim. diagnostizierten Fälle 63,7 (CI 54,4-72,5) • In Hochrisiko-SS beträgt <ul style="list-style-type: none"> -die Prävalenz 1,36 -die diagnostische Sensitivität 67,7 (CI 55,2-79,1); Spezifität 99,8; PPV 94,2 -die Quote der im 1. Trim. diagnostizierten Fälle 79,9 (CI 69,9-88,2) <p>*Die DR ist sign höher bei Anwendung von Farb-Doppler Outflow-Bildgebung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA-DTA Statement • QUADAS Bewertung Ø Flow- & Timing Bias Ø Studien mehrheitlich aus hochqualifizierten Einrichtungen Ø nichteinheitliche Terminologie 	1a																				
Khalil & Nicolaidis, 2013	Freie Publikationsauswahl	24 Studien 205355 Fälle	<p><i>Die Diagnostik fetaler Herzanomalien im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • erfordert große Erfahrung in US Untersuchung und EchoKG • Die erfolgreiche Detektion von Herzanomalien ist abhängig von der Assoziation der Defekte mit einfach zu bewertenden Markern, wie NT, TR und DV Fluß • Die Möglichkeiten der Diagnostik im 1.Trim. sind begrenzt und eine wiederholte EchoKG-Untersuchung im 2.Trim. wird empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Literaturübersicht und Zusammenfassung Ø erfüllt nicht die Kriterien zu Systematic Review 	5																				
Makridymas et al., 2003	Medline, EMBASE 1985-2002	8 Studien 58492 Fälle	<p><i>NT als Prädiktor großer Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zeigt durchschnittliche Leistung • Bei Cut-off >99. Perzentile betragen: Sensitivität 31%, Spezifität 98,7%, LR+ 24 • Die Sensitivität für bestimmte Anomalieformen zeigt Schwankungen (25-55%), die jedoch nicht signifikant sind 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • OXFORD Bewertung der Studien – 1b/2b 	1a																				
Papatheodorou et al., 2011	Medline, SCOPUS, EMBASE, ISI 1999-2011	9 Studien 50354 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme DV Zeichen bei der Diagnose von Herzanomalien <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>50 (27-73)</td> <td>93 (88-96)</td> <td>8,1 (4,5-14,7)</td> <td>0,52 (0,32-0,85)</td> </tr> <tr> <td>Bei abnormer NT</td> <td>83 (51-95)</td> <td>80 (56-93)</td> <td>4,4 (1,5-12,1)</td> <td>0,20 (0,05-0,79)</td> </tr> <tr> <td>Bei normaler NT</td> <td>19 (12-29)</td> <td>96 (92-98)</td> <td>5,0 (2,3-10,8)</td> <td>0,8 (0,75-0,93)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Bei eindeutigem Potenzial ist die Diagnostik sehr stark von Ressourcen und Personalqualifikation abhängig</p>		Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	Insgesamt	50 (27-73)	93 (88-96)	8,1 (4,5-14,7)	0,52 (0,32-0,85)	Bei abnormer NT	83 (51-95)	80 (56-93)	4,4 (1,5-12,1)	0,20 (0,05-0,79)	Bei normaler NT	19 (12-29)	96 (92-98)	5,0 (2,3-10,8)	0,8 (0,75-0,93)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • moderates Bias-Risiko Ø uneinheitliche Definition des Referenzstandards und der DV Pathologie 	1a
	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																					
Insgesamt	50 (27-73)	93 (88-96)	8,1 (4,5-14,7)	0,52 (0,32-0,85)																					
Bei abnormer NT	83 (51-95)	80 (56-93)	4,4 (1,5-12,1)	0,20 (0,05-0,79)																					
Bei normaler NT	19 (12-29)	96 (92-98)	5,0 (2,3-10,8)	0,8 (0,75-0,93)																					

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																		
Rasiah et al_2006	Medline, EMBASE, Cochrane, Natl. Res. Register bis 2005	10 Studien 1243 Fälle	<p><i>ETS US bei der Diagnostizierung kongenitaler Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 85 (78-90) • Spezifität 99 (98-100) <p>*Diagnostische Leistung hängt von der Ausstattung und Qualifikation ab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach JAMA 1994/1999 • nur prospektive Studien • >90% Datenverifizierung Ø unterschiedliche Referenzstandards Ø keine Verblindung 	1a																		
Scala et al_2017	Medline, EMBASE, Cochrane bis 2016	4 Studien 43650 Fälle	<p><i>TR als Marker für kongenitale Herzanomalie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • TR ist assoziiert mit erhöhtem Anomalierisiko (RR 9,6; CI 2,8-33,5) • Das Risiko ist eindeutig bei abnormer NT (RR 7,2; CI 5,2-9,8; LR+ 7,2; CI 5,3-9,8) • Die allgemeine diagnostische Leistung von TR ist eher niedrig, mit Sensitivität 35% (CI 26,9-44,1) und Spezifität 98,6 (98,5-98,7) <p>*Der isolierte Befund von TR im 1. Trim. soll prognostisch nicht überbewertet werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA-DTA Statement • QUIPS Bewertung • keine Bias-Risiken 	1a																		
Wald et al_2008	Medline bis 8/2007	7 Studien 159 Fälle	<p><i>Anwendung von NT als Anregung zur Suche von Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei FPR von 5% beträgt die DR 52% (CI 42-71) • Cut-off MoM Werte für normale und pathologische Fälle sind 0,9 bzw. 2,5 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • OXFORD Qualitätsbewertung durch Reviewer 2b Ø NT Normierung anhand Registerdaten durchgeführt Ø NT in einigen Quellen von mm zu MoM konvertiert 	2a																		
Yu et al_2020	PubMed, EMBASE, Cochrane, CINAHL bis 10/2018	18 Studien 26026 Fälle	<p><i>Echokardiografische Diagnostik von Herzanomalien im 1. Trimester</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zeigt hohe Leistung, besonders bei großen Anomalien <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>alle Anomalien</th> <th>große Anomalien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>75 (71-79)</td> <td>84 (80-88)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>LR+</td> <td>393 (169-912)</td> <td>726 (312-1685)</td> </tr> <tr> <td>LR-</td> <td>0,28 (0,20-0,38)</td> <td>0,20 (0,16-0,26)</td> </tr> <tr> <td>DOR</td> <td>1736 (689-4374)</td> <td>5085 (2138-12096)</td> </tr> </tbody> </table>		alle Anomalien	große Anomalien	Sensitivität	75 (71-79)	84 (80-88)	Spezifität	100	100	LR+	393 (169-912)	726 (312-1685)	LR-	0,28 (0,20-0,38)	0,20 (0,16-0,26)	DOR	1736 (689-4374)	5085 (2138-12096)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • nur prospektive Studien mit guter Qualität Ø Bias-Risiko durch fehlende differenzielle Verifizierung Ø verschiedene Methoden und Referenzstandards 	1a
	alle Anomalien	große Anomalien																					
Sensitivität	75 (71-79)	84 (80-88)																					
Spezifität	100	100																					
LR+	393 (169-912)	726 (312-1685)																					
LR-	0,28 (0,20-0,38)	0,20 (0,16-0,26)																					
DOR	1736 (689-4374)	5085 (2138-12096)																					

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																				
Zhang et al_2015	Medline, Cochrane, Web of Knowledge Chin. Biom. Database 1990-2015	50 Studien (43 in Meta-Analyse 308029 Fälle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung fetaler Echokardiografie • durchschnittliche Sensitivität im 1. Trimester: 60,3% • Allgemein-Leistung: Sensitivität 68 (66-70); Spezifität 100; LR+ 659 (346-1255); LR- 0,25 (0,19-0,32); DOR 3027 (1418-6462) <table border="1"> <tr> <td>Risikotyp</td> <td>niedrig</td> <td>hoch</td> <td>niedrig & hoch</td> <td>allgemein</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>45</td> <td>85</td> <td>89</td> <td>66</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Echo-Typ</td> <td>basic</td> <td>extended</td> <td>basic+outflow</td> <td>+outflow+3VTV</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>49</td> <td>76</td> <td>66</td> <td>84</td> </tr> </table> <p>*Die Leistungsfähigkeit der Echokardiografie ist vom GA, von der Methode und vom Risiko abhängig</p>	Risikotyp	niedrig	hoch	niedrig & hoch	allgemein	Sensitivität	45	85	89	66	Echo-Typ	basic	extended	basic+outflow	+outflow+3VTV	Sensitivität	49	76	66	84	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung (OXFORD nach Reviewer 1b) • nur Studien mit mehr als 200 Fällen Ø Publikationen nach 2001 mehrheitlich in Chinesisch Ø sehr hohe Heterogenität 	1a
Risikotyp	niedrig	hoch	niedrig & hoch	allgemein																					
Sensitivität	45	85	89	66																					
Echo-Typ	basic	extended	basic+outflow	+outflow+3VTV																					
Sensitivität	49	76	66	84																					

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis			• Qualität ∅ Bias	LoE
Westin et al_2006_b	Unselektierte SS im 1./2. Trimester	36229	Echo-KG in GW 12 (4-Kammer-Ansicht) n=18148	Echo-KG in GW 18 (4-Kammer-Ansicht) n=18151	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Herz-anomalien • Diagnose vor GW 22 		GW 12	GW 18	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ NT >3,5 (0,5% der Fälle) ist Indikation für GW12-Screen ∅ underpower, angesichts niedriger Anomalieprävalenz 	1b
						Allg. Prävalenz	7,7‰	8,5‰		
						Große Anomalie	3,4‰	3,3‰		
						DR	11%	15%		
						Diagnose vor GW 22	6,6%	15,0%		
			<ul style="list-style-type: none"> • DR ist unerwartet niedrig • Die hypothetische DR für Fälle mit NT >3,5 wird nicht erreicht <p>*Vorverlegung des Anomalie-Scans in GW 18 nach GW 12 ist nicht gerechtfertigt</p>							

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

GRADE zu Frage 3.3.: EchoKG im 1. Trimester verglichen mit EchoKG im 2. Trimester bei Diagnose von Herzanomalien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	EchoKG im 1. Trimester	EchoKG im 2. Trimester	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Pränatal diagnostizierte Herzanomalien

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	7/18148 (0.0%)	9/18151 (0.0%)	RR 0.78 (0.29 bis 2.09)	0 weniger pro 1.000 (von 0 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bahado-Singh et al 2005	Singleton SS in GW 10-13 ⁺⁶	8167	NT Messung		Inzidenz großer Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • zunehmende NT ist assoziiert mit sign. erhöhtem Risiko für große Herzanomalien (OR 2,1; CI 1,4-3,1) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl ∅ zweifelhafte Untergruppenanalyse 	1b
Brestak et al 2011	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit US Scan	58	T21 Feten (n = 9)	Euploide Feten (n = 49)	Rechtsventrikuläre Verkürzungsfraction	<ul style="list-style-type: none"> • Die rechtsventrikuläre Verkürzungsfraction und diastolischer Durchmesser sind sign. größer in T21 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	3b
Brestak et al 2014	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit TR Untersuchung	69	Feten mit TR (n = 25)	Feten ohne TR (n = 44)	Systolischer und diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikel	<ul style="list-style-type: none"> • Normale Feten mit TR zeigen Vergrößerung des diastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b
Espinoza et al 2014	US Aufzeichnungen 4D aus GW 11-15	48 Aufnahmen	Feten mit Herzanomalie (n = 16)	Gesunde Feten (n = 17)	Anwendbarkeit der Methode	<ul style="list-style-type: none"> • 4D-Herzsonogramme können für die Diagnostik von Herzanomalien in GW 11-15 verwendet werden • Präzision 79%, Sensitivität 90%, Spezifität 59%, LR+ 2,35, LR- 0,18 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Aufzeichnungen 	5
Ghi et al 2001	Euploide Feten mit erhöhter NT in GW 10-14	1319	EchoKG in GW 10-14		Inzidenz großer Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT 2,5-3,4 → Inzidenz 2,5% (1,5-3,9) • NT >3,5 → Inzidenz 7,0% (5,1-9,4) *EchoKG ist indiziert bei erhöhter NT und normalem Karyotyp, da die Anomalie-Inzidenz höher als bei anderen SS Risiken (Diabetes, Anamnese) ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Helle et al 2018	Mutter-Kind-Paare mit perikonzeptioneller Glukose-Bestimmung	19107	<ul style="list-style-type: none"> • RPG von 4. Wo. vor der Konzeption bis GW 15 • 60' oGTT im 2.Trim. 		Assoziation zwischen perikonzeptioneller Hyperglykämie und fetalen Herz-anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte RPG Werte und abnormer oGTT während der frühen SS sind mit sign. höherem Anomalie-Risiko assoziiert (OR per 10 mg/dL RPG Anstieg → 1,08; CI 1,03-1,12; OR oGTT → 1,06; CI 1,02-1,10) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten • Prägestations-DM ausgeschlossen 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Jelliffe-Pawlowski et al 2015	Euploide SS mit ETS und Kind 1 Jahr p.p.	76089	NT und CRL im ETS	NT <90. Perzentille auf Basis von CRL	RR für große Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT >99. Perzentille → RR 5,7 (3,2-10,0) → Sensitivität 5,8; Spezifität 99 • NT >3,5 mm → RR 12,3 (5,1-29,5) → Sensitivität 2,6; Spezifität 100 *Cut-off 99. Perzentille erfasst ca. 2-fach mehr Risikofälle als NT >3,5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Jouannic et al 2011	Euploide Feten und Kinder mit Herzanomalien	935	NT in GW 11-14		Sensitivität der NT Messung bei der Diagnostik von Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT Cut-off 2,5 mm -Sensitivität 7,1; PPV 1,1 • NT Cut-off 3,5 mm -Sensitivität 4,2; PPV 3,2 *NT >3,5 ist mit 4-fach höherer Prävalenz von Anomalien als in der Generalpopulation assoziiert *NT ist nicht besonders effizient als Screeningparameter 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Llurba et al 2013	SS in GW 11-13 mit PIGF, PAPP-A und UA PI Bestimmung	408	Feten mit großen Herzanomalien (n = 68)	gesunde Kontrollen (n = 340)	Assoziation von Biomarkern mit Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • SS mit Herzanomalien zeigen sign. niedrigere PIGF-Werte • Niedrige PIGF Werte sind mit konotrunkalen und Klappen-Defekten, aber nicht mit Anomalien im linken Outflow Trakt assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control 	4
Makrydimas et al 2005	Feten mit angeborenen Herzanomalien, NT und Karyotyp-Bestimmung	637	Abnormer Karyotyp (n = 240)	Normaler Karyotyp (n = 397)	Diagnostischer Beitrag von NT	<ul style="list-style-type: none"> • NT >3,5 tritt in aneuploiden Feten häufiger auf (58,8 vs. 22,9%) • In euploiden Feten ist die Häufigkeit von NT >3,5 in allen Anomaliformen annähernd gleich *NT >3,5 ermöglicht frühere Diagnose von allen Formen der Herzanomalie (GW 16 vs. GW 22 bei NT <3,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Datenbanken/ Register 	2b

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE																								
Nemescu et al 2015	SS in GW 11-13	1358	ETS kombiniert + Zusatz US Marker (NB, FHR, TR, DV)	ETS kombiniert	T21 DR	<ul style="list-style-type: none"> Hinzufügung von 1-3 zusätzlichen UV Markern zu ETS verbessert die DR von T21 nur unwesentlich (DR 91,7 bei Risiko >1:100) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b																								
Simpson et al 2003	SS in GW 10-13	34266	NT Messung		Diagnostische Leistung bei verschiedenen NT Cut-offs	<ul style="list-style-type: none"> NT stellt kein zuverlässiges Screening-für kongenitale Herzanomalie dar NT >2,5 soll als eine Indikation für fetale EchoKG betrachtet werden <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>>2,0</th> <th>>2,5</th> <th>>3,0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>8,5</td> <td>6,7</td> <td>4,9</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>98,4</td> <td>99,4</td> <td>99,7</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>3,3</td> <td>7,2</td> <td>5,0</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>99,4</td> <td>99,4</td> <td>99,9</td> </tr> <tr> <td>OR</td> <td>5,6</td> <td>12,5</td> <td>19,5</td> </tr> </tbody> </table>		>2,0	>2,5	>3,0	Sensitivität	8,5	6,7	4,9	Spezifität	98,4	99,4	99,7	PPV	3,3	7,2	5,0	NPV	99,4	99,4	99,9	OR	5,6	12,5	19,5	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
	>2,0	>2,5	>3,0																													
Sensitivität	8,5	6,7	4,9																													
Spezifität	98,4	99,4	99,7																													
PPV	3,3	7,2	5,0																													
NPV	99,4	99,4	99,9																													
OR	5,6	12,5	19,5																													
Sinkovskaya et al 2015	SS in GW 11-14 mit Herzachsenbestimmung	591	Angeborene Herzanomalie (n = 197)	Gesunde Feten (n = 394)	Vergleich der Orientierung der Herzachse	<ul style="list-style-type: none"> gesunde Feten – 44,5±7,4⁰ in 74% der Herzanomalie zeigt die Achse Links- oder Rechtsabweichung Anomaliedetektion durch Achsenabweichung wird durch Hinzufügung von NT, TR und DV A-Welle verbessert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Matched Case-control Design 	4																								
Turan et al 2009	Low-risk SS mit normalem ETS	107	Herz-Sonografie		US Protokollstandardisierung	<p>Empfohlene Reihenfolge</p> <ul style="list-style-type: none"> Vier-Kammer- Ansicht 4D-Erfassung mit spatio-temporaler Korrelation und Farb-Doppler Off-line tomografische Analyse <p>Bewertung der Herzanatomie</p>	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch explorative Fallserie 	3b																								

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Votino et al_2013	Hochrisiko SS für Herzanomalien in GW 11-14	139	Aufzeichnung 4D-Erfassung mit spatio-temporaler Korrelation und offline-Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • 2D-US oder • EchoKG im 2. Trim. oder • Autopsie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Präzision • Übereinstimmung der Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> • 4D-Aufzeichnungen im 1. Trim. mit darauffolgender Offline-Analyse sind geeignet für Anomaliediagnostik • Die Präzision von 4D beträgt 88,7% bei 45 % Übereinstimmung der Resultate mit 2D oder andere Verfahren • Bei durchschnittlicher Qualität ist in GW 11-14 der 2D-US der 4D-Aufzeichnung überlegen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Methodenevalidierung 	3b
Wagner et al_2018	SS in GW 11-13 mit CRL, NT, DV-Flußparameter und Herz-Scan	546	Feten mit T21 mit/ohne Herzanomalie (n = 136)	Gesunde Feten (n = 410)	Diagnostische Aussagefähigkeit von DV-Flußparametern	<ul style="list-style-type: none"> • Alle DV-Flußparameter in T21 sind sign. unterschiedlich von diesen in Normalfeten • Die festgestellten Differenzen in einigen Flußparametern bei T21 Feten mit bzw. ohne Herzanomalie haben keine klinische Bedeutung 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten 	2b
Wagner et al_2019	SS in GW 11-13 mit DV Untersuchung	528	Feten mit Herzanomalie (n = 48)	Gesunde Feten (n = 480)	Diagnostische Aussagefähigkeit von DV-Wellenform und Flußparametern	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit Herzanomalie ist die DV a-Welle häufiger revertiert und der DV PI ist oberhalb der 95. Perzentile (54,2 vs. 5,2 % der Fälle) • Herzanomalien sind mit abnormen a/S oder a/D Ratios assoziiert. Bei einem Cut-off an der 5. Perzentile der Normalverteilung, zeigen diese Parameter eine DR für Herzanomalien von 62%. und übertreffen damit DV PI, der nur 26% der Anomalien identifiziert. 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																																
Harper et al_2016	PubMed	58 Publikationen	<p><i>Entscheidungsmodell zu US Anomalie-Diagnostik im 1. Trim. in Abhängigkeit von Adipositas und Diabetes Ko-Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • US Scans im 1. + 2. Trim. haben hohe DR, erfordern aber mehr Untersuchungen • US im 1. und 2. Trim. führt zum Anstieg falsch-positiver Befunde • In Populationen mit höherem Anomalie-Risiko und niedrigerer US Sensitivität im 2. Trim. (Fettsucht, Diabetes) sind weniger als 60 zusätzliche Scans für die Feststellung einer Anomalie erforderlich • DR (%) und zusätzlich erforderliche Scans (+) für Diagnostizierung einer Anomalie <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">allgemein</th> <th colspan="2">Normalgewicht</th> <th colspan="2">Obesitas</th> <th colspan="2">Diabetes</th> </tr> <tr> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,0</td> <td>1,1</td> <td>0,9</td> <td>1,3</td> <td>2,3</td> <td>2,7</td> <td>4,5</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">110</td> <td colspan="2">233</td> <td colspan="2">58</td> <td colspan="2">21</td> </tr> </tbody> </table>	allgemein		Normalgewicht		Obesitas		Diabetes		1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1,0	1,1	0,9	1,3	2,3	2,7	4,5	4,3	110		233		58		21		<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung ∅ keine Angaben zu Selektionskriterien ∅ erfüllt nicht die Kriterien für Systematic Review 	5
			allgemein		Normalgewicht		Obesitas		Diabetes																												
			1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.																											
			1,0	1,1	0,9	1,3	2,3	2,7	4,5	4,3																											
110		233		58		21																															
Rossi & Prefumo_2013	Medline, EMBASE, Cochrane, ClinicalTrials.gov	19 Studien 78002 Fälle	<p><i>Effizienz von US in 11-14 GW bei der Detektion von Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalieprävalenz 12‰; isolierte 89%; multiple 11% • DR allgemein 51%; isolierte Anomalien 44%; multiple Anomalien 60% (p<0.05) • DR sign. höher bei Risiko-SS • vorher identifiziertes Risiko bei 18% der Anomalien • DR steigt mit GA (11-14 GW) an • Echokardiografie zeigt höhere DR bei Herzanomalien; die Anwendung von Doppler verbessert die Präzision nicht • DR Verteilung nach Organen und Systemen <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Kopf und Hals</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Bauch</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Gehirn und Rückenmark</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Herz</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Extremitäten</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Urogenitaltrakt</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Gesicht</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table>	Kopf und Hals	92	Bauch	88	Gehirn und Rückenmark	51	Herz	48	Extremitäten	34	Urogenitaltrakt	34	Gesicht	34	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • niedriges Bias-Risiko ∅ heterogene Methoden und Diagnostikstandards (nur Echo-KG bzw. nur anatomische US Untersuchung) 	1a																		
			Kopf und Hals	92																																	
			Bauch	88																																	
			Gehirn und Rückenmark	51																																	
			Herz	48																																	
			Extremitäten	34																																	
			Urogenitaltrakt	34																																	
			Gesicht	34																																	

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE												
Aagaard-Tillery et al_2009	Singleton SS mit Aneuploidie-Screening im 1.+2. Trim.	7842	5 Screening Methoden • ①ETS kombiniert • ② 2.Trim. vierfach (AFP+E3+hCG +Inh) • ③integriert (NT+PAPP+②) • ④stufenweise (①)+② bei Risiko >1:30) • ⑤kontingent (①)+② bei Risiko 1:30-1500)	Anomalie-Scan (genetische Sonografie) in GW 15-23	T21 Diagnose im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • DR bzw. →Veränderung bei FPR 5% <table border="1"> <tr> <td>Anomaliescan allein</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Scan + kombiniert①</td> <td>81 →90</td> </tr> <tr> <td>Scan + vierfach②</td> <td>81 →90</td> </tr> <tr> <td>Scan + integriert③</td> <td>93 →98</td> </tr> <tr> <td>Scan + stufenweise④</td> <td>97 →98</td> </tr> <tr> <td>Scan + kontingent⑤</td> <td>95 →97</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> *Anomaliescan im 2. Trim. erhöht deutlich die DR von kombinierten und vierfachen Tests *Der Scan-Effekt bei sequentiellen Protokollen ist moderat und kann diese nicht ersetzen 	Anomaliescan allein	69	Scan + kombiniert①	81 →90	Scan + vierfach②	81 →90	Scan + integriert③	93 →98	Scan + stufenweise④	97 →98	Scan + kontingent⑤	95 →97	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch Ø Durchführung von Anomaliescan im selben Zentrum erhöht die T21 Inzidenz von 2,6 auf 4,7‰ (Zentrum-Bias) 	1b
Anomaliescan allein	69																			
Scan + kombiniert①	81 →90																			
Scan + vierfach②	81 →90																			
Scan + integriert③	93 →98																			
Scan + stufenweise④	97 →98																			
Scan + kontingent⑤	95 →97																			
Bouman et al_2017	Fälle mit T21, T18, T13	503	Einführung von einheitlichem Pränatal-Screening (2007-2012)	Kein allgemeines Pränatalscreening (2005-2006)	Zeitpunkt der Trisomie-Diagnose (vor/nach GW 24)	<ul style="list-style-type: none"> • Nach der Einführung steigt die Rate der Inanspruchnahme von 62 auf 84%, hauptsächlich durch Interesse an US Anomaliescans. • Die allgemeine pränatale DR (60%) hat sich nicht wesentlich verändert • Sign. mehr Trisomien werden pränatal bei Alter >35 diagnostiziert • Nach Testeinführung sinkt die IUFD Inzidenz (26 →15%) und erhöht sich die Zahl der TOP (55 →72%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b												
Carvalho et al_2002	Anomaliescan in GW 11-14	2853	Anomaliescan im 1. Trim	Anomaliescan im 2. und 3. Trim.	DR von Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR gesamt 71,5% • DR im 1. Trim. 22,3% • DR große Anomalien im 1. Trim. 37,8% *Die DR im 1. Trim. ist niedrig und erfordert Screening im 2. bzw. 3. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b												

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Caughey et al 2008	SS mit US Untersuchung vor GW 24	7894	US im 1. Trim. n=2115	US im 2. Trim. n=5779	Rate übertragener SS (Entbindung nach GW 41-42)	<ul style="list-style-type: none"> • Nach US im 1. Trim ist die Übertragungsrate sign. niedriger (2,7%) • Sign. weniger SS mit US im 1. Trim. erreichen GW 41 (18 vs. 21%) • Geburtsinduktion ist sign. seltener bei SS mit US im 1. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ demografische Differenzen 	2b
den Hollander et al 2002	SS mit Anomalierisiko in GW 11-14	101	US in GW 11-13	Nachfolge-US in GW 18-30	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Die Mehrheit von Anomalien kann im 1. Trim. diagnostiziert werden • US im 2. Trimester darf nicht entfallen, da einige Anomalien erst später auftreten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ selektierte Population 	3b
Drysdale et al 2002	SS in GW <12	797	US in GW 12-14	Nachfolge-US in GW 20-21	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Im 2. Trim. werden mehr Anomalien identifiziert • US Screening im 1. Trim. ist akzeptabel, kann jedoch nicht alle Anomalien diagnostizieren 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ deskriptiv 	1b
Hildebrand et al 2013	SS im 1. und 2. Trim	21189 davon 6692 im 1. Trim.	US Anomalie-Diagnostik		Korrelation zwischen Anomalie-DR und maternalem BMI	<ul style="list-style-type: none"> • DR ist niedriger bei obesen Schwangeren (19 vs. 26-29%) • Besonders niedriger ist DR für schwerwiegende Anomalien (27 vs. 46%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ nur 1 Zentrum untersucht SS im 1. Trim. 	1b
Hoffman et al 2008	Serum-Screening im 1. und 2. Trim.	1244	Serum-Marker im 1. und 2. Trim	Perinatal festgestellte Anomalie	Assoziation zwischen Serum-Markern und Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> Sign. Assoziationen • Inhibin A (>2 MoM) →polyzystische Nierendysplasie →singuläre A. <i>umbilicalis</i> • hCG (>2,0 MoM) →polycystische Nierendysplasie →Hydrocele • PAPP-A (>2,0 MoM) →Hydrocele 	<ul style="list-style-type: none"> • matched Case-Control design • prospektiv, multizentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Huang et al_2010	ETS + Anomaliescan im 2. Trim	7118	Isolierter kardialer echogener Fokus (IECF)	<ul style="list-style-type: none"> • IECF+ positives ETS • IECF + US-Anomalie • IECF+ETS+ US-Anomalie 	T21 Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit positivem ETS, LR+ für T21 ist höher bei jenen, die IECF aufweisen • IECF zeigt keine Assoziation mit T21, wenn ETS negativ ist • Bei normalem ETS erfordern Fälle mit IECF keine Karyotypisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Jakobsen et al_2011	Singleton und Mehrlings-SS in GW 11-14	9324	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-20	DR in GW 11-14 im Vergleich zu allen entdeckten Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR vor GW 15 – 26% • DR in GW 16-22 – 60% • DR nach GW 22 – 14% *Anomaliescan im 1. Trim kann fast 1/3 der Fehlbildungen feststellen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Pyelectasien ausgeschlossen 	2b
Kenkhuise et al_2018	SS in GW 12-13	5534	NT und Anomaliescan in GW 12-13	Anomaliescan in GW 20	DR in GW 12-13	<ul style="list-style-type: none"> • Im 1. Trim. werden diagnostiziert -64% der Anomalien, darunter alle schwere Fehlbildungen -33% der Herzanomalien • FPR beträgt 0,1 bzw. 0,6% im 1. bzw. 2. Trim 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Li et al_2008	SS in GW 11-14	2232	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 20-24	DR in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • DR für Strukturanomalien 55% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ Kurzbericht 	1b
Markov et al_2004	SS in GW 11-14	1135	NT und Anomaliescan in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up-Scan und -Echo-KG in GW 18-22 • Follow-up-Scan in GW 28-32 	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR 1. Trim. – 22,6% • DR 2. Trim. – 47,2% • DR 3. Trim. – 9,4% • DR post partum – 20,8 *Zuverlässige Anomaliebefunde sind erst nach GW 18 möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Miltoft et al 2012	Lebendgeborene mit NT Messung und normalem Karyotyp	217	NT >99. Perzentille	NT <95. Perzentille	Retardierungsrisiko im Alter von 2 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Isoliert erhöhte NT (bei normalem Karyotyp und Anomaliescan) stellt kein Retardierungsrisiko dar 	<ul style="list-style-type: none"> • matched Case-Control design • prospektiv, multizentrisch Ø 28% Dropouts 	4
Natu et al 2014	SS in GW 11-14	1047	NT und Anomaliescan mit fetaler EchoKG in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-22	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. – 64,4% • DR im 2. Trim. – 35,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Pilalis et al 2012	Singleton SS in GW 11-14	3902	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 20-24	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. – 42,6% • DR im 2. Trim. – 47,5% • DR im 3. Trim. oder p.p. – 9,9% *Herzanomalien werden mehrheitlich im 2. Trim. diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Scott et al 2021	Feten mit RASopathie ohne genetischen Befund	352	US Anomaliescan		Diagnostische Präzisionsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • US DR allgemein – 14% • DR steigt >20% bei Feststellung von Effusionen, Hydrops und kongenitaler Herzanomalie • Weitere Erhöhung der DR bei Diagnose von hypertrophischer Kardiomyopathie, <i>Hygroma colli</i>, renaler Anomalie, Polyhydramnion und wiederholtem pathologischem US 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Shi et al 2018	Hochrisiko-SS	4088	Anomaliescan im 1. Trim.		Extremitäten-Anomalien <ul style="list-style-type: none"> • epidemiologische Faktoren • Ko-Morbidität 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz 3,5% • Ko-Anomalien: Herz 29%, ZNS 14%, Harntrakt 8% • pathogene Faktoren: Alter, Anomalie-Anamnese, Toxoplasmose, GDM, Medikation mit Sedativa, toxische Chamikalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE		
Taipale et al 2004	Low-risk SS	4073	Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-22	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1.Trim 18% • DR im 2.Trim 30% *Frühe Anomaliescans sind hilfreich bei der Identifizierung chromosomaler Aberrationen, Strukturanomalien werden im 2.Trim. diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch Ø Fälle mit NT >3,0 ausgeschlossen 	1b		
Zidere et al 2013	Anomaliescan in GW 11-14 mit Wiederholung nach 6 Wochen	1200	Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan im 2. Trim.	Befund-Übereinstimmung	• DR im 1./Bestätigung im 2.Trim	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b		
									1.Trim.	2.Trim.
						Sensitivität			85	61
						Spezifität			95	95
						PPV			56	45
NPV	99	97								

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE
Moncrieff et al_2021	Medline, CINAHL, PsychInfo, SocIndex, LILACS, AIM	80 Studien (davon 16 zur PICO-Frage)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Mehrheit der Frauen betrachtet US als integrativen Bestandteil der pränatalen Versorgung und nicht als wählbare Option. • Die US-Untersuchung wird als Empfehlung einer qualifizierten Autorität betrachtet, deren Meinung zu respektieren ist. Die Akzeptanz wird jedoch durch moralische, religiöse und soziale Bedenken beeinflusst. • Nachdem die Mutter das Kind im US-Bild gesehen hat, werden Entscheidungen in Bezug zur SS schwieriger getroffen. • Die emotionale Anspannung nach einem abnormen Befund wird durch jede Form diagnostischer Unsicherheit gesteigert. In vielen Fällen verwandelt sich die positive Empfindung der SS in ein Gefühl des permanenten Risikos (bzw. Schuld, Trauer), auch wenn die Anomalie nicht bestätigt wird. • Die Angst über die Gesundheit des Kindes kann auch nach der Entbindung andauern und zur Entscheidung keine Kinder mehr zu haben führen. • Viele Eltern sind der Meinung, dass die Aufklärung über die potenzielle Diagnose einen größeren psychischen Schaden als die Ungewissheit herbeigeführt hat. • Ein Anomalie-Scan ermöglicht die Planung vieler Aspekte (emotional, finanziell) des Umgangs mit der fetalen Anomalie und ihrer eventuellen Konsequenzen. • Ein Anomalie-Scan im 1. Trimester ermöglicht die Entscheidung zu einer TOP bevor die SS sichtbar geworden ist. 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach GRADE-CERQual • LoE moderat bis hoch Ø qualitative Daten Ø kleine Fallzahlen 	1a

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Öhman et al 2004	SS in GW 11-14	1691 analysiert	ETS für Trisomie 21	Trisomie 21-Screening in GW 15-20	<ul style="list-style-type: none"> • Sorge • Angst • Depression bei Aufnahme, in GW 24 und 2 Mo. nach Entbindung 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen bei allen Outcomes zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung • Sorge um den Zustand des Kindes sinkt in beiden Gruppen parallel mit fortschreitender Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Bias-Risiko (Selection Bias möglich) • Ø 16 % Dropouts & missing 	1b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

GRADE zu Frage 3.5.: Stress im 1. Trim. verglichen mit Stress im 2. Trim. bei Anomaliescreening

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Stress im 1. Trim.	Stress im 2. Trim.	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Angst und Depression

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	keine	827/854 (96.8%)	814/837 (97.3%)	OR 0.86 (0.49 bis 1.52)	4 weniger pro 1.000 (von 27 weniger bis 9 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Datenerhebung durch Fragebogen
- b. relativ hohe Dropout-Rate

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bardi et al_2021	SS in GW 11-13	1500	Befragung vor und nach Anomaliescan in GW 13	Befragung vor und nach Anomaliescan in GW 20	Angstempfindung über die Zeit	<ul style="list-style-type: none"> • Anomaliescan in GW 13 hat keinen negativen Einfluß auf das psychische Wohlbefinden • klinisch relevante Angstempfindung wird zu allen Zeitpunkten registriert und nimmt mit zunehmender Zeit ab • Angstempfindung ist sign. stärker vor als nach der Untersuchung • Sowohl echt- als auch falsch-positive Ergebnisse rufen sign. höhere Angst hervor, die in GW 20 in allen Fällen zum Ausgangsniveau zurückkehrt • Affekt-Gleichgewicht wird sign. gestört bei positivem Ergebnis, kehrt jedoch zurück in GW 20. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Dropouts >60% ∅ Selection Bias möglich (Teilnehmerinnen mit falsch-positiven Ergebnissen bleiben länger in der Studie) 	1b
Beck et al_2013	Pathologische und normale (auch Mehrlings) SS	235	Bevorstehende minimal-invasive fetale Therapie GW 16-33	<ul style="list-style-type: none"> • AC/CVS in GW 10-29 • ETS (NT) in GW 11-40 • keine Intervention, GW 9-40 	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Depression 	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit geplanter invasiver Therapie bzw. Diagnostik zeigen depressive Symptomatik (35% der Fälle) und erhöhte Zustandsangst (30%) • Es bestehen keine sign. Differenzen im Zustandsangstniveau zwischen den Gruppen mit AC/CVS, ETS und den Kontrollen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr heterogene Populationen ∅ Selection Bias ∅ Testinstrument nicht validiert 	3b
Davies et al_2005	SS mit TOP im 1. und 2. Trim	30	TOP im 1. Trimester	TOP im 2. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • Trauer • Posttraumatische Belastungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • TOP ist bei ca. 70% der Fälle zu jedem Zeitpunkt mit psychischem Distress assoziiert, der bei 40% auch nach 12 Mo. nachweisbar ist • TOP im 2. Trim. führt zu sign. stärkerer posttraumatischer Störung (OR 9,3 CI 1,5-57,7), die nach 6 Wo. besonders ausgeprägt ist. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Stichproben ∅ Dropouts in der 2.-Trim-Gruppe >40% 	3b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Fontoura et al_2018	Mütter von Neugeborenen mit Anomalien	115	Pränatale Mitteilung der Anomalie	Postpartale Mitteilung der Anomalie	<ul style="list-style-type: none"> • Zustandsangst (im Moment) • Ängstlichkeit (Dauertendenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderat bis hohe Ängstlichkeit wird bei je 71-72% der Fälle in beiden Gruppen festgestellt • Ängstlichkeit (Dauertendenz) ist sign. höher bei den Müttern, die von der Anomalie erst nach der Geburt erfahren haben 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Querschnitt, multi-zentrisch ∅ kein Follow-up nach der Geburt ∅ Skala-Cut-offs durch die Autoren willkürlich gesetzt 	3b
Kaasen et al_2010	SS nach GW 12	291	US Anomalie-Diagnose (n=180)	keine Anomalie-Diagnose (n=111)	<ul style="list-style-type: none"> • Psychischer Distress • Depression 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allen Endpunkten zeigen Fälle mit Anomalie-Diagnose sign. höheres Distressniveau • Prädiktoren der Manifestation eines stärkeren Distress sind -GA bei Anomalie-Diagnose (>GW 22) -Schweregrad der Anomalie -Unsicherheit der Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ willkürliche Stichprobe ∅ Datenerhebung durch Self-Report ∅ soziale Variablen nicht erhoben 	3b
Kaasen et al_2017	SS GW 12-26	153	US Anomalie-Diagnose (n=59)	keine Anomalie-Diagnose (n=111)	<ul style="list-style-type: none"> • Psychischer Distress zu 4 Zeitpunkten: -unmittelbar nach Diagnose -2-3 Wo nach Diagnose -GW 30 -GW36 	<ul style="list-style-type: none"> • Distress-Niveau bei Fällen mit Anomalie ist sign. höher zu allen Zeitpunkten, insbesondere unmittelbar nach der Diagnose • Mit zunehmender SS-Dauer fällt das Distress-Niveau ab, ohne die Werte der Kontroll-Stichprobe zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ willkürliche Stichprobe ∅ Datenerhebung durch Self-Report ∅ variables GA höheres Bildungsniveau in Kontrolle 	3b
Kersting et al_2007	Frauen nach TOP und nach Geburt	208	14 Tage nach TOP (n=60)	<ul style="list-style-type: none"> • 2-7 Jahre nach TOP (n=60) • nach normaler Geburt (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> • Posttraumatischer Distress • Trauer 	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit TOP-Vorgeschichte zeigen sign. höheres Distress- und Trauer-Niveau • Die Distress-Persistenz ist unabhängig von der verstrichenen Zeit seit TOP 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch ∅ Datenerhebung durch Fragebogen/Self-Report ∅ Dropouts 51% 	3b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rychik et al_2013	SS in GW 17-32	59	2-4 Wo. nach Diagnose von Herzanomalie	Literaturdaten von normalen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Posttraumatischer Distress • Depression • Zustandsangst 	Klinisch relevante Inzidenz von <ul style="list-style-type: none"> • posttraumatischem Distress in 39% • Depression in 22% • Zustandsangst in 31% 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnitt, mono-zentrisch ∅ Vergleich mit unbekannter externer Population 	3b
Wilpers et al_2017	SS in 2. Trim.	44	Diagnose fetaler Anomalie mit Option chirurgischer Behandlung (n=19)	Normale SS (n=25)	Zustandsangst	Fetale Anomalie ist mit sign. höherer Zustandsangst assoziiert Maternales Alter korreliert positiv mit der Angstaussprägung bei SS mit Anomalie Maternale Anamnese psychischer Erkrankungen ist mit sign. höheren Angstwerten assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ sehr kleine Stichproben ∅ keine Confounder-Justierung 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abdi et al_2018	PubMed, Science Direct, Web of Science, Cochrane, Scopus, ProQuest	28 Studien 15164 Fälle	<i>PE Prädiktion durch Serum Biomarker</i> <ul style="list-style-type: none"> • Die heterogene PE Pathogenese macht Prädiktion durch Einzeltest unwahrscheinlich • Häufigste Prädiktoren sind PAPP-A (↓), Inhibin A (↑), UA PI (↑), hCG (↓), Adiponectin (↔), PIGF und sFLT-1 (↔) • Einzelne Studien untersuchten Cystatin C (↑), Angiotensin II (↑), Visfatin (↑), fetale cfDNA (↑), PP 13 (↓), fetales Hb und α1-Mikroglobulin (↑), DNA Methylierung, Leptin (↑), Plazenta-Volumen und -Vaskularisation (↓) • Nichtaussagefähige Marker sind AMH, Copeptin, AFP, Serumkalzium, E3, PCT, ANP 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • STROBE Bewertung; kein Einzelwert über 20 (niedrige Qualität) ∅ vorwiegend Case-control- und prospektive Studien ∅ sehr unterschiedliche Stichprobenstärke 	2a
Agrawal et al_2019	Medline, Embase, Web of Science	40 Studien 92687 Fälle (davon 14 mit 2068 Fällen im ETS)	<i>PE Prädiktion durch</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PIGF Werte können PE voraussagen. Die durchschnittliche prädiktive OR beträgt 9 (6 bis 13), mit besonders hohen Aussagekraft bei PIGF Spiegeln zwischen 80 und 120 pg/ml • Sensitivität 78 (CI 67-86); Spezifität 88 (CI 75-95); LR+ 6,3 (CI 2,7-14,7); LR- 0,26 (CI 0,16-0,42) • Präzision ist höher bei der Prädiktion früher PE und wenn der Test nach der 14. GW erfolgt • Prädiktionsleistung bei Test im 1. Trimester: Sensitivität 50 (CI 30-70) Spezifität 85 (75-95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane und QUADAS-2 Bewertung ∅ sehr hohes Bias-Risiko bez. Index-Test ∅ starke Heterogenität • 8 retro- und 6 prospektive Studien im 1. Trimester 	2a
Allen et al_2014	Medline, Embase, Cochrane	30 Studien 65538 Fälle	<i>Assoziation von Serum-Biomarkern im ETS mit PE (pooled OR & CI)</i> <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A: OR 2,05 (1,62-2,59) • PIGF: OR 1,94 (0,81-4,67) • PP 13: OR 4,42 (2,86-6,84) • β-hCG: OR 1,09 (0,86-1,39) • Inhibin A: OR 3,57 (1,68-7,61) • Endoglin: OR 1,23 (0,79-1,94) • sFlt-1: OR 1,30 (1,02-1,65) • Pentraxin: OR 5,31 (1,88-15,01) – 1 Studie • VEGF: OR 2,44 (0,99-6,0) – 1 Studie • P-Selectin: OR 6,36 (2,53-15,98) – 1 Studie 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa-Verfahren ∅ moderates bis hohes Bias-Risiko (selection, comparability, outcome assessment, Heterogenität) 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Allen et al_2017	Medline	11 Studien 37457 Fälle	Validierung von 20 Modellen für PE Prädiktion an eigener Kohorte mit 2186 Fällen <ul style="list-style-type: none"> • PE in Validierungskohorte 1,5-2,4% • Wenn an einer „fremden“ Population angewendet, ist kein existierendes Modell imstande PE zuverlässig zu prognostizieren • Autorenangaben von Diskriminierung-AUC von 0,70-0,96 sinken auf 0,50-0,83 bei Validierung in „fremder“ Population • In Anbetracht der Fülle von Prädiktionsmodellen ist die Entwicklung neuer Modelle eher nicht erfolgversprechend 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUIPS • niedriges Bias-Risiko 	1a
Badfar et al_2019		6 Studien 149562 im ETS	<i>Assoziation zwischen Anämie und SGA</i> <ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anämie im 1. Trim. ist mit SGA assoziiert (OR 1,11; CI 1,0-2,02) • Die Assoziation wird im 2. Trimester nicht mehr vorhanden • Kontroverse Resultate in Abhängigkeit von der geografischen Region 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • STROBE Bewertung 44 (moderate Qualität) ∅ starke Heterogenität 	2a
Bartsch et al_2016	PubMed, Embase	92 Studien 25356688 Fälle	<i>Bedeutsamkeit von PE Risikofaktoren bis GW <16</i> <ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid-Antikörper Inzidenzrate 17,3% (CI 6,8-31,4) • PE Vorgeschichte RR 8,4 (CI 7,1-9,9) • Chronische Hypertonie RR 5,1 (CI 4,0-605) • Prägestationsdiabetes RR 3,7 (CI 3,1-4,3) • Prägestations-BMI >30 RR 2,8 (CI 2,6-3,1) • ART Konzeption RR 1,8 (CI 1,6-2,1) <i>Absolute Indikationen für Aspirin-Prophylaxe (eine genügt)</i> <ul style="list-style-type: none"> • PE Vorgeschichte • Antiphospholipidsyndrom • DM 1 oder 2 • Chronische Hypertonie • ART Konzeption • BMI >30 <i>Bedingte Indikationen für Aspirin-Prophylaxe (mindestens 2 erforderlich)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Plazentalösung • Totgeburt-Vorgeschichte • IUGR Vorgeschichte • Chronische Nierenerkrankung..... • Primipara • Mehrlings-SS • Alter >40 • Bekanntes Lupus erythematodes 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • nur prospektive Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern in GW <16 • Bias-Risiko nach verschiedenen Verfahren analysiert und im Konsens als gering bewertet ∅ Familienanamnese nicht berücksichtigt ∅ unterschiedliche PE Definition & Kriterien ∅ gepoolte Daten für OR Berechnung 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • ∅ Bias 	LoE
Basaran et al_2016	PubMed	9 Studien 102828 Fälle	<i>Chorionzotten-Biopsie als Eingriff hat keinen sign. Einfluss auf PE Inzidenz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach adaptierter Methode (Rangel et al. 2003) ∅ niedrige Studienualität ∅ nur retrospektive Studien ∅ hohe Heterogenität 	3a
Bellos et al_2020_a	Medline, Scopus, Cochrane, Web of Science	16 Studien (davon 5/438 Fälle im ETS)	<i>Assoziation von Copeptin/Vasopressin mit PE</i> <ul style="list-style-type: none"> • PE ist zu jedem Zeitpunkt der SS mit sign. erhöhtem Copeptin assoziiert • SMD zu Normalwerten im 1. Trim.: 2,25 (CI 0,86-3,67) • Sensitivität 88%, Spezifität 84-92% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa-Verfahren • alle Studien von hoher Qualität 	1a
Bellos et al_2020_b	Medline, Scopus, CENTRAL, ClinicalTrials, Google Scholar	196 Studien (davon 10 mit 18690 Fällen im 1. Trim.)	<i>Assoziation von Harnsäure-Spiegel mit PE</i> <ul style="list-style-type: none"> • Harnsäure-Spiegel im 1. Trim. sind sign. erhöht bei PE (durchschnittliche Differenz im Vergleich zu gesunden SS beträgt 0,21 mg/dL; CI 0,06-0,35) Prädiktion von adversen SS Outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • IUGR: Sensitivität 79, Spezifität 63 • PTD: Sensitivität 68, Spezifität 68 • fetaler Tod: Sensitivität 83, Spezifität 52 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa, QUADAS und GRADE • moderates Bias-Risiko bei Präzision und Konsistenz 	1a
Brunelli & Prefumo_2015	PubMed, Embase	24 Studien 166727 Fälle	<i>Qualitätsbewertung von PE-Prädiktionsmodellen</i> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich umfasst 38 Modelle. • Alle Modelle enthalten neben UA Doppler ± Serum-Biomarker (PAPP-A, PIGF, PP 13, Inhibin A, Endoglin) und traditionelle anamnestische Risikofaktoren • Häufigste Validierungsstrategie ist die Rückwärts-Eliminierung der Variablen • Validierung nur in 3 Fällen; keine der Studien sieht externe Validierung vor • Die Zuverlässigkeit der untersuchten Modelle ist begrenzt 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach MOOSE • Studien mit mind. 2 Variablen; UA Doppler immer präsent (Reviewer-Entscheidung) ∅ 10 Case-control Studien ∅ wichtigstes Bias-Risiko: Ignorierung von missing data ∅ deskriptiv; keine Meta-Analyse 	2a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																			
Cavero-Redondo et al_2018	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science	5 Studien 2559 Fälle	<p>Prädiktion von PE in Prägestations-DM1 durch HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg von HbA1c um 1% im 1. Trimester erhöht das PE-Risiko • OR 1,37; CI 1,24-1,51 • Alter, Dauer von DM1 und Parität haben keinen Einfluß auf OR 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Quality of Reporting of Observational Longitudinal Research • nur prospektive Studien; moderate bis gute Qualität • Ø gepoolte Daten für OR Berechnung 	2a																																			
Crossen et al_2008	Medline, Embase, Cochrane, Medion bis 4/2006	74 PE Studien 79547 Fälle 61 IUGR Studien 41131 Fälle	<p>Prädiktion von PE und IUGR durch UA Doppler</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE Prädiktion im 1.Trim. in Niedrig-/Hoch-Risiko-SS <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PI</td> <td>25</td> <td>95</td> <td>5,4</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>Bilaterale Inzision</td> <td>90/91</td> <td>70/46</td> <td>3,0/1,7</td> <td>0,14/0,20</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • IUGR Prädiktion im 1.Trim. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RI >70.Perzentile</td> <td>67</td> <td>75</td> <td>2,7</td> <td>0,44</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>12</td> <td>96</td> <td>2,7</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>Bilaterale Inzision</td> <td>74</td> <td>42</td> <td>1,3</td> <td>0,62</td> </tr> </tbody> </table> <p>*UA Doppler hat bessere Aussagekraft im 2. als im 1.Trim. *Die meisten Dopplerindizes sind unzuverlässige Prädiktoren in low-risk-SS *PI und Inzisionen zeigen die beste Leistung sowohl bei PE als auch bei IUGR, besonders in Hochrisiko-SS</p>	Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	PI	25	95	5,4	0,78	Bilaterale Inzision	90/91	70/46	3,0/1,7	0,14/0,20	Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	RI >70.Perzentile	67	75	2,7	0,44	PI	12	96	2,7	0,92	Bilaterale Inzision	74	42	1,3	0,62	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • Ø wenige Studien im 1.Trim. 	1a
Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																																				
PI	25	95	5,4	0,78																																				
Bilaterale Inzision	90/91	70/46	3,0/1,7	0,14/0,20																																				
Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																																				
RI >70.Perzentile	67	75	2,7	0,44																																				
PI	12	96	2,7	0,92																																				
Bilaterale Inzision	74	42	1,3	0,62																																				
Conde-Agudelo et al_2015	Medline, Embase, CINAHL, Lilacs, Medion, Google Scholar	71 Studien (davon 25 mit 433440 Fällen im ETS)	<p>Biomarker-Prädiktion von Totgeburten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>*Kein Test ist imstande, Totgeburt als Einzelerscheinung zuverlässig vorauszusagen *UA PI und PAPP-A sind gute Prädiktoren bei Zeichen plazentarer Dysfunktion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • Ø methodologische Mängel bei 80% der Studien • Ø Bias bei Design, Referenzstandard, Berichterstattung 	2a																																			

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Contro et al_2017	PubMed, Scopus, Web of Knowledge	11 Studien (davon 2 mit 296 Fällen in ETS)	<p><i>Prädiktion von PE durch fetale cfDNA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühe PE kann mit Proben aus GW 11-13 identifiziert werden (nur eine Studie; DR 18% bei FPR 10%) • PE im allgemeinen Sinn (frühe und late-onset) wird durch cfDNA aus GW 11-13 nicht erkannt (2 Studien) <p>*Keine Beurteilung der statistischen und klinischen Aussagekraft möglich *Zuverlässigkeit der Methode erst ab 2. Trimester wahrscheinlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsanalyse ∅ Oxford-LoE der 2 ETS Studien 3b ∅ gepoolte Daten für DR Berechnung 	3b
Eastwood et al_2017	Medline, Embase, Maternity, Web of Science	5 Studien 2121 Fälle (davon 3 Studien in Meta-Analyse)	<p><i>Prädiktion von PE durch US Indizes plazentarer Vaskularisierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaskularisierungsindizes sind signifikant niedriger bei PE • VI -2,93% (CI -5,84, -0,01) • FI -2,83% (CI -3,97, -1,69) • VFI -0,93% (CI -1,6, -0,25) • VI und VFI eignen sich für Detektion früher PE, VFI für Risiko-SS 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • sehr geringes Bias-Risiko ∅ Sensitivität und Spezifität in nur 2 Studien angegeben ∅ Reproduzierbarkeit der Messungen nur in 2 Studien 	1a
Farina_2015	PubMed, Web of Knowledge	7 Studien (davon 3 Studien/ 870 Fälle im ETS)	<p><i>Prädiktion von IUGR durch US Indizes plazentarer Vaskularisierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • VI, FI und VFI zeigen keine diskriminative Fähigkeit bei Untersuchungen im 1. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • <i>Oxford-LoE</i> 1b für 3 prospektive Studien im 1. Trim • keine schwerwiegende Bias 	1a
Farina_2016	PubMed, Web of Knowledge	12 Studien 7519 Fälle (5/ 4991 für DR)	<p><i>Prädiktion von SGA durch 3D-Plazentavolumen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazentavolumen korreliert mit CRL • DR für SGA beträgt 24,7% (CI 19,3-30,1) bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung • <i>Oxford-LoE</i> 1b, Bias-Risiken nicht schwerwiegend ∅ hohe Heterogenität 	1a
Gagnon et al_2008	Cochrane	1966-2007 keine weiteren Angaben	<p><i>Assoziation abnormer Serumbiomarker mit SS Komplikationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A (<0,4 MoM) und hCG (<0,5 MoM) im 1. Trim. sind mit erhöhtem Risiko für IUGR (OR 2,8-3,1), fetalem Tod vor GW 24 (OR 3,9-9,2) und SS-Hypertonie mit Proteinurie (OR 2,1) <p>*Prädiktion adverser SS Outcomes durch isolierte Serumbiomarker ist wegen geringer Sensitivität und hohe FPR nicht zu empfehlen (LoR/LoE II-2D)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Leitlinie-Format • Studienqualität bewertet nach GRADE und Canadian Task Force on Preventive Health Care 	2a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Giguere et al_2010	Medline, Embase	37 Studien (davon 10 in ETS)	<p><i>PE Prädiktion durch Serum- und US-Marker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei low-risk-Populationen zeigen PP 13, PAPP-A, ADAM12, Activin und Inhibin im 1. Trim. zusammen mit UA Doppler im 2. Trim. die besten Ergebnisse (Sensitivität 47-74%, Spezifität 80-95%) • Bei Hochrisiko-Populationen zeigt die Kombination aus PP 13 und UA PI im 1. Trim. Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% <p>*Kombination aus Serum- und US-Markern bringt bessere Prädiktionsraten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • hohes Selection-Bias-Risiko ∅ ungleiche PE Definition ∅ variable Einschlußkriterien ∅ ungleiche Risikodefinition 	1a
Henderson et al_2017	Medline, PubMed, Cochrane 1995-2014	36 Studien	<p><i>Bewertung von PE Screening Methoden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse fokussiert auf Bedeutung von Proteinurie-Bestimmungsmethoden • Kein Verfahren außer Proteinurie-Messung für die Anwendung in der täglichen Praxis geeignet, da Serum-Biomarker und Doppler US Parameter erforderlich • Keine klare Evidenz für die diagnostische Leistung extern-validierter Modelle • Proteinurie-Bestimmung ist am Wenigsten belastend 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ Studienqualität gut bis ausreichend ∅ Studie im Auftrag der US Versicherungsbehörde 	3a
Hui et al_2012	Medline, Embase, Cochrane	15 Studien (davon 3/4056 Fälle in ETS)	<p><i>Prädiktion von PE, SGA und Totgeburten durch Serum-Biomarker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Studien im 1. Trim. weisen niedrige PAPP-A- und hCG-Werte auf erhöhtes Risiko für SGA (RR 2,1-3; CI 1,4-5,3) und FGR (RR 3,9; CI 2,3-6,5) • Keine der referierten Studien untersucht ETS-Marker im Zusammenhang mit PE • Die Kombination aus AFP und hCG im 2. Trim. zeigt die beste prädiktive Leistung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • geringes Bias-Risiko • starke Heterogenität • nur retrospektive Studien ∅ Meta-Analyse mit nur 5 Studien ∅ Diskrepanz zwischen Einzelstudien und Meta-Analyse 	2a
Jeve et al_2011	Medline, Embase, Cochrane	8 Studien (alle vor 1995) 872 Fälle	<p><i>US diagnostische Kriterien für den Nachweis von IUFD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Herztätigkeit bei CRL >5mm: Sensitivität 50, Spezifität 100, LR+ 36, LR -0,5 • leere Fruchtblase MSD >25 mm: Sensitivität 29, Spezifität 100, LR+ 50, LR -0,71 • kein Dottersack bei MSD >20 mm: Sensitivität 41, Spezifität 100, LR+ 71, LR -0,59 • keine Herztätigkeit bei MSD >16 mm: Sensitivität 100, Spezifität 100, LR+ 56, LR -0,07 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach eigenen Kriterien (QUADAS-ähnlich) ∅ niedrige Qualität bei mehrheitlich prospektiven Studien 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kuc et al_2011	PubMed, Embase, Cochrane, CINAHL 11/2011	35 Studien	<i>Serum-Marker als PE-Prädiktoren im 1. Trim.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PP13, PIGF und PAPP-A sowie erhöhte Inhibin A Werte sind mit sign. PE Risiko assoziiert • Die DR einzelner Marker sind (bei festgelegter FPR von 10%) niedrig (22-83%) • Die DR von Kombinationen sind höher (38-100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ sehr wenig prospektive Studien ∅ uneinheitliche Standards 	2a
Matevosyan_2015	Keine Quellenangaben 1995-2014	76 Studien 298329 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch UA Doppler</i> <ul style="list-style-type: none"> • 64% der Studien schlußfolgern, daß UA-Doppler kann zur Prädiktion verwendet werden; 36% behaupten das Gegenteil • Im Best-Case-Szenario beträgt Sensitivität 86, Spezifität 73, LR+ 20 und LR- 25 • Spezifität (aber nicht Sensitivität) korreliert mit SGA-Inzidenz • Bilateraler postsystolischer Inzisurenindex korreliert negativ mit SGA-Inzidenz • Der beste Prädiktor für PE und SGA ist RI der UA auf der Plazenta-Seite • Die Sensitivität der UA-Dopplerindizes erhöht sich nach GW 16 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach eigenen Kriterien • mehrheitlich prospektive Studien (70%) ∅ Untersuchungen z.T. im frühen 2.Trim. (GW 15-16) ∅ Verwendung von Review-Publikationen 	2a
Merriell et al_2021	keine Angaben	8 Studien in ETS 29480 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch ffdDNA</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bis auf wenige Ausnahmen, keine Assoziation zwischen PE und ffdDNA im 1. Trim. • Kontroverse Befunde bez. IUGR und ffdDNA im 1. Trim <p><i>*Die Quelle hat nicht die Qualität einer systematischen Review/Meta-Analyse und ist eine rein deskriptive Datenkompilation aus retrospektiven und Case-control Studien</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ∅ kein PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung • <u>Einzelqualität n. OXFORD</u> 2b bis 4; keine Standardtests ∅ keine Meta-Analyse 	3a
Morris et al_2008	Medline, Embase, Cochrane, Medion	44 PE 86 SGA (davon je 10 mit 139394 Fälle ETS)	<i>Prädiktion von PE und SGA durch Serum-Biomarker im ETS</i> <ul style="list-style-type: none"> • hCG >2,0 MoM: <u>PE</u> LR+ 1,77/LR- 0,80; <u>SGA</u> LR+ 0,96/LR-1,01 • PAPP-A <10. Perzentile: <u>PE</u> LR+ 2,10/LR- 0,95; <u>SGA</u> LR+ 1,68/LR- 0,93 • Inhibin A >2 MoM: <u>PE</u> LR+ 6,0/LR- 0,72; <u>SGA</u> n.a. <p>*Biomarker vom ETS sind sinnvolle, aber ungenügend aussagefähige Mittel bei der Prädiktion von PE und SGA *Daten im 2. Trimester bzw. kombiniertes Vorgehen haben bessere Aussagekraft</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und STARD Bewertung • hoher Anteil prospektiver Studien ∅ ungenaue Beschreibung des Index- und Referenztests 	1a
Morris et al_2017	Medline, Embase, CINAHL	32 Studien 175240 Fälle	<i>Assoziation von PAPP-A im ETS mit SS Komplikationen</i> <ul style="list-style-type: none"> *Niedrige PAPP-A Werte (< 5. Perzentile) sind assoziiert mit • GG <10. Perzentile: OR 2,08 (1,89-2,29), LR+ 1,96 (1,58-2,43), LR- 0,93 (0,89-0,98) • GG <5. Perzentile: OR 2,83 (2,52-3,18), LR+ 2,65 (2,35-2,69), LR- 0,85 (0,74-0,98) • PE: OR 1,94 (1,63-2,30), L <p>*Die prädiktive Fähigkeit ist unzureichend</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und STARD Bewertung • Hohe Studienqualität, daher keine Subgruppenanalyse erforderlich 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mosimann et al_2020	PubMed zwischen 1990 und 2019	252 Studien	<p><i>Übersicht der Methoden und Algorithmen zu PE Screening im ETS: häufigste Anwendung und überwiegende Ergebnisse (160 biochemische, 6 biophysikalische, 14 US Marker)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • biochemische Marker: PAPP-A (↓), PIGF (↓), PP 13 (↓), Inhibin A (↑), β-hCG (↔), Endoglin (↔), sFlt (↔), TNF-Rezeptor (↑) • biophysikalische Marker: MAP (↑), periph. Resistenz (↑), arterielle Steifigkeit (↑) • US Marker: UA PI (↑), Plazentavolumen (↓), Plazentavaskularisierung (↓), NT(↔) • 20 kombinierte Algorithmen mit mehreren Indikatoren (UA PI, MAP, PAPP-A, PIGF etc) zeigen DR von 55-100% (für PE <34 GW) und 31-76% (für PE >34 GW) • klinisch validiert wurden die Algorithmen von FMF und Fetal Medicine Barcelona (UA PI+MAP+PAPP-A+PIGF) mit DR 75-96% 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ kein PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung ∅ überprüft nur Studien mit mehr als 100 PE Fällen und mehr als 1000 Kontrollen ∅ deskriptive Aufzählung, keine Meta-Analyse 	3a o. 5
Nassar et al_2011	Medline, Embase	5 Studien zu PE und SGA 4993 Fälle	<p><i>Assoziation von Vit. D im 1. Trimester mit PE und SGA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr kontroverse Ergebnisse zu PE-Risiko (Vit. D Spiegel <37,5 nmol/L sind mit 5-fachem oder auch keinem PE Risiko verbunden) • Vit. D Spiegel <37,5 nmol/L erhöhen das SGA Risiko (OR 1,9 bis 7,5); die Assoziation ist bei Afro-Amerikanerinnen nicht präsent *keine eindeutige Empfehlung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ Oxford-Bewertung der einzelnen Artikel 3b-4 ∅ Vit.D Messung außerhalb des 1. Trim. (bis GW 16) ∅ hohes Bias-Risiko (Selection, Timing) ∅ Datenqualität erlaubt keine Meta-Analyse 	3a o. n.a.
Osman et al_2018	Medline, Embase, Cochrane	4 Studien im ETS 14250	<p><i>Assoziation arterieller Steifigkeit mit PE und SGA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. Anstieg von arterieller Steifigkeit und Aix im 1. Trimester bei SS mit PE Risiko • Arterielle Steifigkeit und assoziierte Parameter sind bei SGA Risiko nur im letzten Trimester erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach PRISMA- und MOOSE Kriterien • gute Studienqualität ∅ alle Studien in 1 Zentrum 	1a
Pergialiotis et al_2017	Medline, Scopus, Embase, Lilacs, ClinicalTrials, Cochrane	4 Studien 401 Fälle (nur 1 Studie in ETS)	<p><i>Assoziation von AMH mit PE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AMH Spiegel im 1. Trimester sind kein aussagefähiger PE-Prädiktor *Die Quelle soll nicht als Meta-Analyse betrachtet werden 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach ROBINS-I • sehr niedrige Qualität ∅ nur 1 Studie im 1. Trim. 	3b o. n.a.

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Schiffert et al. 2020	PubMed, Embase, Cochrane	12 Studien (davon 4/535 Fälle von PE/SGA)	<i>Blutfluß in den Spiralarterien bei PE und SGA</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. höherer PI der Spiralarterien im 1. Trim ist mit IUGR, PTD und PE assoziiert • Keine auffällige Differenzen im RI 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUIPS • Qualität moderat und gut ∅ kleine pathologische Fallzahlen 	1a
Schiffert et al. 2021	PubMed, Embase, Cochrane	28 Studien (davon 1/201 Fälle von PE/SGA)	<i>US Charakteristiken der Plazenta in komplizierten SS</i> <i>Studie von Baldassarre et al. 2016 (retrospektiv, monozentrisch, Bewertung von US Aufnahmen durch 2 unabhängige Betrachter)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Transparenzen im 1. Trim. zeigen keine Assoziation mit SS Pathologie 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUAPAS ∅ <u>Da nur 1 Studie der PICO-Frage entspricht, wird die Meta-Analyse nicht weiter verfolgt</u> 	2b
Schneuer et al. 2012	PubMed, Medline, Embase	8 Studien + eigene Daten 8743 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch PP 13</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität bei 5% FPR: 24% (PE), 45% (frühe PE) und 26% (SGA) • PP 13 im 1. Trim. ist kein geeigneter Prädiktor von PE und SGA 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach PRISMA-DTA • 50% Case-control Studien 	2a
Townsend et al. 2019	Medline, Embase, Cochrane, NHS-EED, HTA	126 systematische Reviews bis 2017 (davon 6 aus ETS)	<i>Übersicht von systematischen Reviews zu PE Prädiktion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Qualitätsbewertung nur bei 53% der Reviews • Hohes Bias-Risiko bez. Generalisierbarkeit der Ergebnisse und Dropouts • Meta-Analysen bei 80% der Reviews Stärkste PE Prädiktoren: <ul style="list-style-type: none"> • maternaler BMI: Sensitivität/Spezifität 21/92 (>35) und 47/73 (>25) • UA PI oder RI: Sensitivität/Spezifität 26/93 • PlGF: Sensitivität/Spezifität 65/89 • PP 13: Sensitivität/Spezifität 37/88 *Kein Biomarker ist für die klinische Routine als Einzelanwendung geeignet	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach AMSTAR und QUIPS; GRADE Bewertung für Prädiktoren 	1a
Velauthar et al. 2014	Medline, Embase, Cochrane	18 Studien 55974 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch UA Doppler Pulswellenform (Sensitivität/Spezifität)</i> <ul style="list-style-type: none"> • 48/92 (frühe PE); 39/93 (frühe IUGR) • 26/93 (jede PE Form); 15/93 (jede Art von IUGR) • Feststellung von Doppler-Abnormalitäten in low-risk-SS ist ein ausreichender Grund für Aspirin-Prävention 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUADAS • gute Studienqualität mit Bias bei Selektion, Datenverfügbarkeit u. Ko-Medikation 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wu et al_2015	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science	147 Studien	<p><i>PE Prädiktion durch ETS Biomarker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion durch einzelne Biomarker ist unzuverlässig; die durchschnittliche Sensitivität beträgt ~40% • Sensitivität/Spezifität einzelner Biomarker: ADAM12 26/84; Inhibin A 32/90; PAPP-A 30/92; PIGF 65/89; PP13 37/88 • Die Verwendung von Kombinationsalgorithmen verbessert die prädiktive Leistung • Aus 41 Studien, verwendet in der Meta-Analyse, sind nur 14 (34%) von hoher Qualität (1b nach Oxford) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ hohes Bias-Risiko bei Selektion sowie wegen mehrheitlich Case-control-Studien und hoher Heterogenität 	1a
Yusuf et al_2018	PubMed, Embase, Cochrane	15 Studien (davon 7/5593 Fälle vor GW<18)	<p><i>PE Prädiktion durch sFlt-1/PIGF-Verhältnis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PE ist mit erhöhtem sFlt-1/PIGF-Ratio im Serum vor GW 25 assoziiert ∅ Zeitpunkte der ETS-Probenentnahme (GW <14) wurden nur in 3 Studien strikt eingehalten 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung durch die Autoren • Oxford-Bewertung der Einzelstudien durchweg 1b ∅ z.T. uneinheitliche PE-Definition, Outcomes (PE Zeitpunkt) und Test-Timing ∅ deskriptiv, keine Meta-Analyse 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																																																											
Zhong et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane, Medion	103 Studien 432621 Fälle	<p><i>Prädiktion von PE, SGA und PTD durch ETS Biomarker</i></p> <p>*Insgesamt geringe Präzision, jedoch mit Daten aus dem 2. Trimester vergleichbar</p> <p>*Beste Leistung: PE – PIGF; SGA – PP13; PTD – PP13</p> <p>PE (early onset)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <0,4 MoM</td> <td>2,98</td> <td>0,70</td> <td>39</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td>6,05</td> <td>0,48</td> <td>56</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>4,20</td> <td>0,60</td> <td>47</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>hCG <0,6 MoM</td> <td>1,41</td> <td>0,90</td> <td>28</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>SGA (<10. Perzentille)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <1. Perzentille</td> <td>3,59</td> <td>0,98</td> <td>3</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td>2,65</td> <td>0,81</td> <td>27</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>3,70</td> <td>0,70</td> <td>36</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>hCG</td> <td>3,44</td> <td>0,73</td> <td>34</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p>PTD (<34. GW)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <0,3 MoM</td> <td>3,64</td> <td>0,96</td> <td>5</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>4,16</td> <td>0,56</td> <td>51</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>hCG <0,5 MoM</td> <td>2,71</td> <td>0,92</td> <td>12</td> <td>96</td> </tr> </tbody> </table>		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <0,4 MoM	2,98	0,70	39	87	PIGF	6,05	0,48	56	91	PP 13	4,20	0,60	47	89	hCG <0,6 MoM	1,41	0,90	28	80		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <1. Perzentille	3,59	0,98	3	99	PIGF	2,65	0,81	27	90	PP 13	3,70	0,70	36	90	hCG	3,44	0,73	34	90		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <0,3 MoM	3,64	0,96	5	99	PIGF					PP 13	4,16	0,56	51	88	hCG <0,5 MoM	2,71	0,92	12	96	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • sehr geringes Bias-Risiko • Ø Meta-Analyse erschwert durch unterschiedliche Cut-offs und Fallzahlen in den Einzelstudien 	1a
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <0,4 MoM	2,98	0,70	39	87																																																																												
PIGF	6,05	0,48	56	91																																																																												
PP 13	4,20	0,60	47	89																																																																												
hCG <0,6 MoM	1,41	0,90	28	80																																																																												
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <1. Perzentille	3,59	0,98	3	99																																																																												
PIGF	2,65	0,81	27	90																																																																												
PP 13	3,70	0,70	36	90																																																																												
hCG	3,44	0,73	34	90																																																																												
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <0,3 MoM	3,64	0,96	5	99																																																																												
PIGF																																																																																
PP 13	4,16	0,56	51	88																																																																												
hCG <0,5 MoM	2,71	0,92	12	96																																																																												

PICO-Frage 4.1. Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Abdel Moety et al 2016	SS GW 11-14	94	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI u. RI • PAPP-A • β-hCG 		PE und IUGR Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • ↑UA PI prognostiziert PE/IUGR mit höchster Sensitivität (100), aber niedrigster Spezifität (56) • Inklusion von ↓PAPP-A bzw. ↓βhCG erhöht Sensitivität und Spezifität auf 94/95 bzw. 89/89 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Adiyaman et al 2020	cfDNA Test im 1./2.Trim.	247	Früh- o. spät-einsetzende IUGR (n = 97)	Keine IUGR (n = 150)	Anteil der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> • sign. niedrigerer fetaler Anteil bei früh-einsetzende IUGR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Ø unterschiedliche Extraktionsverfahren 	3b
Aksornphusitaphong et al	SS GW 11-13	327	<ul style="list-style-type: none"> • Serum Histidine-rich Glycoprotein • UA PI 		Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 11; Spezifität 97; PPV 17; NPV 95 *Die Kombination aus den Biomarkern histidine-rich glycoprotein und UA PI ist kein zuverlässiger PE Prädiktor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch Ø sehr kleine pathologische Fallzahl 	3b
Allen & Aquilina 2018	SS GW 11-13	1045	<ul style="list-style-type: none"> • UA Doppler • Arteriografie der A. brachialis • PAPP-A • PIGF 		Prädiktion von PE und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • AD syst in der Aorta ist sign. assoziiert mit PE • niedrige PAPP-A und PIGF Werte sind sign. assoziiert mit SGA *ETS Biomarker sind keine robuste PE Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Antunes et al 2020	SS GW 11-13	615	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • PAPP-A • PIGF • MAD 		Prädiktion von SGA	<ul style="list-style-type: none"> • niedrige Sensitivität bei FPR 10% -maternale Anamnese - 24% -PAPP-A und PIGF – 25% -MAD und UA PI - 32% -Kombination – 30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Baer et al 2014	Integriertes Screening im 1./2. Trim.	39979	Positive Screening Ergebnisse (n = 9051)	Negative Screening Ergebnisse (n = 30928)	SS Komplikationsrate	<ul style="list-style-type: none"> • positive Ergebnisse im integrierten Screening sind assoziiert mit erhöhtem Risiko für -PE, placenta previa (OR 1,7; 1,6-1,8) -Fehlgeburt vor GW 20 (OR 3,5; 3,2-3,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø disproportionale Latinos-Präsenz 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Banzola et al. 2007	SS GW 11-13 Serum-Biomarker	224	PE (n = 56)	keine PE (n = 168)	Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> • P-Selektin und t-Aktivin sind stärkste PE-Prädiktoren • keine Rolle von VEGF-Rezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Case-control 	4
Baschat et al. 2014	SS in ETS	2441	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • UA Doppler • MAD 		PE Prädiktionsalgorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • PE-, Diabetes-, Hypertonie-Anamnese, MAD und PAPP-A MoM sind wichtigste Prädiktoren • Sensitivität für PE (allgemein) 49% und early-onset PE 55% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Beloglovkin et al. 2007	SS GW 11-13	29268	<ul style="list-style-type: none"> • BMI <19,8 • BMI >26-29 	Normal-BMI 19,8-26,0	Prävalenz von PE und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit niedrigem BMI haben sign. geringeres PE- und Hypertonie-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Block-Abraham et al.	SS mit Aspirin Prophylaxe ab GW 16	614	PE (n = 59)	keine PE (n = 555)	PE-Risikoprädiktoren im 1.Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • PE-Anamnese • Hypertonie-Anamnese • AD syst. und diast. ↑ *Erhöhter AD im 1.Trim. ist wichtiger PE-Prädiktor bei Aspirinprophylaxe 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Block-Abraham et al. 2014 b	SS GW 9-14 mit/ohne PE Vorgeschichte	1283	PE Vorgeschichte (n = 52)	keine PE Vorgeschichte (n = 1231)	Prädiktive Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Parität • Hypertonie-Anamnese • Diabetes-Anamnese • AD (syst. diast. MAD) *UA PI, PAPP-A und β-hCG spielen keine sign. Rolle 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Brennan et al. 2013	SS GW 4-12 Messung von hyperglykosyliertem HCG	204	PE oder Hypertonie	keine PE/Hypertonie	Assoziation zwischen niedrigem hyperglykosyliertem HCG und PE/Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> *Pränatale Einzelbestimmung von hyperglykosyliertem HCG ist kein zuverlässiger Prädiktor von PE oder Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl Ø kein Referenzstandard 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Chaemsait hong et	SS GW 11-13	67248	BMI		Assoziation mit SS Komplikation	BMI >30 ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für -Hypertonie – OR 9 (7,3-11,7) -PE – 5 (4,3-6,8)	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch monoethnisch (Hongkong) 	2b
Crovetto et al 2014	SS GW 8-12	4970	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A β-hCG AD UA Doppler 		Prädiktion von SGA	<ul style="list-style-type: none"> frühe SGA ist zu 67% mit PE assoziiert DR für frühe SGA 73% bei FPR 15% MAD und UA PI als sign. Prädiktoren *Frühe SGA ist eine Folge von PE 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b
Crovetto et al 2017	SS GW 11-13	196	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese UA Doppler VEGF sFlt-1 PIGF Endoglin 		PE Prädiktoren und DR	<ul style="list-style-type: none"> Frühe PE – DR 78/89 bei FPR 5/10 -chr. Hypertonie, PE-Anamnese, MAD, UA Doppler, PIGF, sFlt-1 Late-onset PE – DR 51/69; FPR 5/10 -BMI, PE-Anamnese, UA Doppler, PIGF, sFlt-1 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control 	4
Dar et al_2010	SS GW 10-13	277	3D-Doppler der uteroplazentaren Zirkulation (Spiralarterien, intervillöser Raum)		Assoziation mit PE Risiko	<ul style="list-style-type: none"> VI, FI und VFI sind sign. niedriger in Fällen, die später PE entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø auffällige demografische Differenzen (BMI, Ko-Morbidität) 	3b
D' Antonio et al 2013	SS GW 10-13	12355	PAPP-A		Prädiktion von SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> niedrige PAPP-A Spiegel sind mit PE, SGA und PTD assoziiert PAPP-A ist kein sensitiver Prädiktor von PE (OR 1,76-2,41) und SGA (OR 3,4-5,3) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Drouin et al 2018	SS GW 11-13	4610	UA PI		<ul style="list-style-type: none"> Assoziation mit SGA DR bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> SGA am Termin: DR 17 (14-20) Preterm-SGA: DR 60 (32-84) DR erhöhen sich unwesentlich, wenn man UA PI mit maternalen Charakteristika (BMI, Rauchen) kombiniert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Eastwood et al 2020	Hochrisiko SS GW 11-13 und 19-22	195	<ul style="list-style-type: none"> • FABP4 • PAPP-A • PIGF • sFlt-1 • Endoglin 		• Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • Screening mit Nachweis von (↓) sFlt-1 im 1. Trim. und (↓) Ratio PIGF/Endoglin im 2. Trim. verbessern die Prädiktion von PE 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	1b
El-Khouly et	SS GW 4-12	200	Serumlipide		• Assoziation mit PE	PE ist assoziiert mit sign. erhöhten Triglyzeriden, Total- und LDL-Cholesterol und niedrigerem HDL-Cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	1b
Gasse et al 2018	SS GW 11-13	4700	MAD		• Assoziation mit PE und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • MAD kann 34% der Term-PE, 48% der Preterm- und 60% der early-onset-PE prognostizieren • Justierung für maternale Charakteristika erhöht Prognose auf 37, 55 u. 70% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Goetzinger et al 2013	SS GW 11-13	578	<ul style="list-style-type: none"> • ADAM12 • PAPP-A • UA PI 		• PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • In Kombination mit maternalen Faktoren, identifizieren ADAM12, PAPP-A und UA PI 50, 48 bzw. 52% der Patienten mit PE-Risiko *Auch in Kombination von allen keine zuverlässige PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Gonzales-Gonzales et	SS GW 11-13	988	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • VFI • Plazenta-Volumen 		• PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Volumen ist kleiner und UA PI höher in PE Fällen • Plazenta-Volumen verbessert Prädiktion in Modellen basierend auf Anamnese, UA PI und ETS Biomarker • vaskuläre Indizes sind ohne Einfluss 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Graham et al 2019	SS GW 11-13 mit komb. ETS	3008	<ul style="list-style-type: none"> • MAD • UA PI • NT, CRL • Anatomie-Scan, FHR • PAPP-A 		• Validierung des FMF Algorithmus für SGA Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> In der australischen Population zeigt der FMF Algorithmus • schwache prädiktive Leistung: Sensitivität 35% bei FPR 20% • bessere prädiktive Leistung als seine Einzelkomponenten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Guizani et al_2018	SS GW 11-13	3239	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese MAD PIGF UA PI 		<ul style="list-style-type: none"> PE DR des FMF Algorithmus 	<ul style="list-style-type: none"> PE vor GW 37 – 81% PE nach GW 37 – 32% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Guy et al_2021	SS im 1.Trim.	12561	PE-Screening nach NICE Kriterien (n = 7720)	PE-Screening nach FMF Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> FMF Algorithmus verringert sign. die allgemeine und Hochrisiko- PE-DR FMF Kriterien erhöhen sign. die Häufigkeit der Aspirin-Prophylaxe in Fällen, die als PE-Hochrisiko eingestuft sind 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Inan et al_2018	SS GW 11-13	162	Prokineticin1	PAPP-A	Prädiktion von PE und SGA	Erhöhte Prokineticin 1-Werte im 1. Trim. prognostizieren <ul style="list-style-type: none"> PE - Sensitivität 83, Spezifität 86 FGR -Sensitivität 86, Spezifität 72 Prokineticin 1 ist effizienter als PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch Ø kleine Fallzahlen 	1b
Kang et al_2013	SS nach ART in GW <10	148	t.v. US Messung von CRL am Tag 46, 53, 60, 67 und 74	Geburtsgewicht	Assoziation zwischen CRL vor GW 10 und GG	<ul style="list-style-type: none"> GG korreliert positiv mit CRL, gemessen am 60., 67. und 74. Tag CRL <26,5 mm am 67. Tag ist ein Prädiktor von niedrigem GG 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Karagiannis et al_2011	SS GW 11-13	32850	<ul style="list-style-type: none"> komb. ETS MAD UA PI PIGF PP13 ADAM 12 		Prädiktion von SGA	SGA ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> erhöhtem MAD und UA PI niedrigeren PIGF, PP13, PAPP-A, β-hCG, ADAM 12 und NT In GW 11-13 können 73% der preterm-SGA Fälle und 46% der SGA Fälle am Termin mit FPR 10% diagnostiziert werden	<ul style="list-style-type: none"> gemischtes prospektives und Case-control Design Ø mehrere Indizes nur in Teilen der Stichprobe ermittelt (Case-control Subgruppe) 	1b o. 4
Kashanian et al_2013	SS GW 8-13	394	High-sensitivity CRP		Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> hs-CRP Werte sind sign. höher in PE hs-CRP Cut-off von 4 mg/L prognostiziert erhöhtes PE Risiko mit Sensitivität 78, Spezifität 72, PPV 25, NPV 96 und Präzision 73% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch Ø relativ kleine PE Fallzahl 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Kaymaz et al_2011	SS GW 11-13	103	<ul style="list-style-type: none"> • Serum Homozystein • UA Doppler Velocimetrie 		Prädiktion von Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme Dopplerindizes jeder Art prognostizieren SS-Komplikationen (PE, IUGR, PTD) mit Sensitivität 89% • Erhöhte Homozystein-Werte sind mit allen Komplikationen assoziiert, aber in Kombination mit Doppler verbessern die prognostische Leistung nicht. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Keikkala et al_2013	SS GW 8-13 mit ETS	707	<ul style="list-style-type: none"> • hyperglykosyliertes hCG • ETS Biomarker • MAD 		Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • hyperglykosyliertes hCG MoM ist niedriger in PE (besonders early-onset) • In Kombination mit PAPP-A, MAD und Parität kann hyper-hCG PE mit 69% Sensitivität und 90% Spezifität vorhersagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
Krauskopf et al_2016	Neugeborene mit Normgewicht und SGA	45029	<ul style="list-style-type: none"> • SGA-Anamnese • PAPP-A in GW 11-13 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • SGA Vorgeschichte und aktueller PAPP-A MoM <5. Perzentile sind mit SGA assoziiert • Die Kombination aus PAPP-A und SGA Anamnese prognostiziert SGA mit OR 14 (4-50) und DR 37% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Kuc et al_2014	SS GW 8-13	667	PE-Entwicklung (n = 167)	keine PE (n = 500)	Differenzen im Metabolomprofil (Amine, Oxylipine)	<ul style="list-style-type: none"> • Taurin, Asparagin und Glycylglycin sind sign. niedriger bei PE-Risiko • In Kombination mit MAD zeigt Taurin eine PE-DR von 55% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
Kumar et al_2017	Low-risk SS mit ETS	1725	PIGF MAD UA PI BMI		Assoziation mit Gestationshypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PIGF- und PAPP-A Werte sowie erhöhte MAD, UA PI und BMI prognostizieren Hypertonie mit DR 73% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch (Indien) 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lakovscek et al 2018 a	SS GW 11-13	423	Preeclampsia Predictor® Algorithmus Risiko-Cut-off für Aspirin 1:20 (n = 214)	ViewPoint® Algorithmus Risiko-Cut-off für Aspirin 1:200 (n = 209)	<ul style="list-style-type: none"> • PE DR • PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Predictor® zeigt sign. niedrigere DR als ViewPoint® an • Keine Differenzen in Aspirin-Verordnungsraten und PE Inzidenz *Keine Aussage zu Algorithmus-Vorteilen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lakovscek et al 2018 b	SS GW 11-13	413	Preeclampsia Predictor®	<ul style="list-style-type: none"> • ViewPoint® • FMF Algorithmus 	PE Risiko-Quote	<ul style="list-style-type: none"> • ViewPoint® 21,5% • PE Predictor® 10,4% • FMF 21,8% *Keine Aussage zu Algorithmus-Vorteilen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lamain-de Ruiter et al 2019	SS GW 9-14	3736	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Anamnese • MAD • PAPP-A • PIGF 	9 Modelle für PE-Prognose	Externe Modell-Validierung	Nur jeweils 3 Modelle für <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein (Placencia 2007, Poon 2008, Syngelaki 2011) und • late-onset PE (Akolekar 2011, Poon 2009 und 2010) erreichen Diskriminierung >0,70	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • retrospektiver Modellvergleich ∅ keine Modelle mit US Indizes 	1b
Lefebvre et al 2012	SS GW 11-13 und 21-22	81	A t.a. UA PI Messung am Niveau des inneren Muttermundes	B t.a. UA PI Messung an der „Kreuzung“ mit <i>A. iliaca ext.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale Reproduzierbarkeit • Übereinstimmung mit Messung in GW 21-22 	<ul style="list-style-type: none"> • Position A ermöglicht zu 100% bilaterale Aufnahmen im 1.Trim., Pos. B nur in 62% • Messungen in Pos. A korrelieren besser mit Messungen im 2.Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, longitudinal, multizentrisch 	1b o. n.a.
Lipa et al 2017	SS GW 11-13	185	Lipoxin A4 Serumspiegel		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoxin A4 Werte sind sign. niedriger sowohl bei SGA als auch bei LGA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahlen ∅ kein Referenzstandard 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mazer-Zumaeta et al. 2020 a	SS GW 11-13	60875	Modell A • PIGF • Anamnese, MAD, UA PI	Modell B • PAPP-A • Anamnese, MAD, UA PI	PE DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von PIGF anstatt PAPP-A (Modell A) erhöht PE DR um 7 auf 74% • Kombination mit PIGF und PAPP-A bringt keine weitere DR Verbesserung • Risiko-Cut-offs bei vorgegebener DR sind von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig (Schwarze << Weiße) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Meertens et al. 2019_b	SS GW <16	2614	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Anamnese • AD Messung im 1. Trim. 	10 Modelle für PE Prognose aus Publikationen	Externe Modell-Validierung	<ul style="list-style-type: none"> • 50% der Vergleichsmodelle zeigen moderate diskriminative Leistung • Beste prädiktive Leistung zeigt das Modell von Syngelaki et al. 2011 (s. detaillierte Analyse in dieser Evidenz-tabelle) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • retrospektiver Modellvergleich ∅ Validierung nur nach Anamnese (online-Befragung) ∅ GA >1. Trim. bei 50% der Vergleichs-studien 	1b o. n.a.
Mendoza et al. 2021	SS GW 8-13 ⁶	2641	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie mit • PAPP-A • PIGF vor GW 11 (n = 1675) 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie mit • PAPP-A • PIGF nach GW 11 (n = 966) 	PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitpunkt der Bestimmung von PAPP-A und PIGF hat keinen Einfluß auf die Prädiktionsraten von early-onset- und term-PE 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Mikat et al. 2011	SS GW 11-13	155	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • PAPP-A 		Prädiktion von PE, IUGR und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG ist sign. höher in PE • PAPP-A ist unauffällig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ historische Kontrollen 	3b
Mönckeberg et al. 2020	SS GW 11-13	1132	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • UA Velocimetrie 		PE Prädiktion in Kombination mit MA	<ul style="list-style-type: none"> • DR für PE ist 33% bei FPR 5% • Aspirin-Medikation in Hochrisiko-Fällen ändert die DR nicht *Unter Routine-Bedingungen detektiert UA PI ca. 1/3 der Fälle 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Murtoniemi et al 2018	Hochrisiko-SS GW 11-13	234	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie • hyperglykosyliertes hCG • total hCG 		PE Prädiktion von verschiedenen Indexkombinationen	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Werte von hyperglykosyliertem hCG in Fällen mit schwerer PE • Die beste prognostische Leistung zeigt die Kombination aus hCG-Isoformen, PIGF, PAPP-A, MAD und UA PI 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • ∅ Subgruppen-Analyse mit sehr kleinen Fallzahlen 	2b
Neto & Ramos 2	Low-risk SS GW 11-13	92	Plazenta 3D-Dopplerindizes (VI, FI, VFI)	Follow-up US in GW 16-20	Zeitpunkt der Differenzen zwischen PE und normalen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. niedrigere Indizes der Plazentavaskularisierung bei PE treten erst im 2. Trim. auf 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Nucci et al 2014	SS GW 12-13	850	<ul style="list-style-type: none"> • PE (n = 80) • SGA (n = 80) • T21, T18, T13 (n = 100) 	Normale SS (n = 590)	Serumspiegel von PIGF 1 und 2 Isoformen	<ul style="list-style-type: none"> • MoM von PIGF 1 und 2 sind sign. niedriger in PE, SGA und Trisomie-SS • Die Spiegel von PIGF-Isoformen werden durch GA, Rauchen, Ethnie, ART und Parität beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
O' Gorman et al 2016	SS GW 11-13	35948	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • MAD • UA PI • PAPP-A • PIGF 		Testung von 5 PE-Screening-Kombinationen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allen Biomarkern sind die Werte bei early-onset PE stärker verändert • Screening nach Anamnese allein zeigt DR 49/38 für early-onset/late PE • Anamnese, UA PI, MAD und PIGF zeigen DR 75/47 für early/late PE • PAPP-A verbessert die DR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
O' Gorman et al 2017 b	SS GW 11-13	8775	FMF Algorithmus <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • MAD • UA PI • PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • NICE Algorithmus • ACOG Algorithmus 	Vergleich PE DR für Onset in GW <32/<37/>37	<ul style="list-style-type: none"> • FMF DR: 100/75/43 bei FPR 10% • NICE DR: 41/39/34 bei FPR 10% • ACOG DR: 94/90/89 bei FPR 64% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Odibo et al 2014	SS GW 11-13	193	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • ADAM12 • UA PI 	Histopathologie der Plazenta	Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A, ADAM12 und PIGF Spiegel sind sign. niedriger bei PE • PE ist sign. assoziiert mit histologischen Zeichen gestörter Plazenta-Perfusion und Entzündung/Infektion • UA PI zeigt keine sign. Differenzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäranalyse prospektiver monozentrischer Studie 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Oliveira et al_2014_a	SS GW 9-14	2969	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • β-hCG • UA Doppler • MAD • Anamnese 	Vergleich von 6 Prädiktionsmodellen bei Nutzung eigener Kohorte	Externe Validierung PE DR	<ul style="list-style-type: none"> • Bis auf 1 Ausnahme ist die Leistung der Algorithmen für early-onset PE unterdurchschnittlich (DR 29-53%) • DR von late-onset PE ist niedrig (18-31% bei FPR 10%) • Anwendung von Cut-offs anhand des höchsten Youden-Index ergibt Detektion von 40-80% der early-onset und 71-82% der late-onset PE 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) • Beträchtliche Differenzen zwischen ermittelten und Original-DR 	2b
Oliveira et al_2014_b	SS GW 9-14 (ohne Patientinnen mit späterer Aspirintherapie)	2446	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • β-hCG • UA Doppler • MAD • Anamnese 	Vergleich von 6 Prädiktionsmodellen bei Nutzung eigener Kohorte	Externe Validierung Prädiktion des PE Schweregrades	<ul style="list-style-type: none"> • In Population mit hoher Prävalenz chronischer Hypertonie, entwickeln Patienten, die im 1.Trim. erkannt werden, PE kombiniert mit Hypertonie und Nierenversagen • Patienten, die durch den 1.Trim.-Algorithmus nicht diagnostiziert werden, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit HELPP Syndrom entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) ∅ sehr niedrige pathologische Fallzahl ∅ unzulässige Untergruppenvergleiche 	2b
Oliveira et al_2016	SS GW 9-14	2977	Fälle mit HELLP Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • PE ohne HELLP Syndrom • Normale SS 	Prädiktionstaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • HELLP Fälle sind vorwiegend Weisse Nulliparae mit Hypertonie und PE/HELLP-Vorgeschichte • Die biochemischen und biophysikalischen Werte im 1.Trim. sind nicht aussagefähig • Prädktion von HELLP Syndrom im 1.Trim. hat 75% Sensitivität und 79% Spezifität 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) ∅ sehr niedrige pathologische Fallzahl ∅ unzulässige Untergruppenvergleiche 	2b
Papastefanou et al_2012	Singleton SS GW 11-13	4702	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS • CRL, FHR • Maternale Anamnese 		Prädiktion und DR für SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Größe, Parität, Rauchen, ART Konzeption, ΔCRL, ΔNT, β-hCG und PAPP-A sind unabhängige SGA Prädiktoren • Sensitivität 55% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Papastefanou et al_2018	Singleton SS GW 11-13 mit ETS Daten	326	Plazentavolumen in PE (n=12), IUGR (n=34), Gestationshypertonie (n=15)	Plazentavolumen in gesunden SS (n=265)	Assoziation mit SS Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Plazentavolumen (PV) Z-Score wächst mit CRL und korreliert nicht mit maternalen Faktoren, ETS Indizes und UA Doppler • PV ist starker Prädiktor von SGA bei Fällen mit abnormen Dopplerindizes (DR 78% bei FPR 5%) • PV hat Hypertonie- und PE-DR von 20 und 16% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control • Registerdaten ∅ sehr niedrige pathologische Fallzahl ∅ unzulässige Untergruppenvergleiche 	4
Papastefanou et al_2021	Singleton SS GW 11-13 mit ETS Daten	57131	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Komb. ETS Indizes • UA PI • MAD 		<ul style="list-style-type: none"> • Verteilung der GG-Z-Scores nach Cut-offs für das entsprechende GA • Assoziation der Verteilung mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • Bester biophysikalischer SGA Marker ist UA PI; biochemischer – PIGF • SGA Prognose wird verstärkt durch PE-Komorbidität, Grad der Retardierung, Frühgeburt und Inklusion zusätzlicher Biomarker • Kombination aus maternalen Faktoren und allen Biomarkern erkennt 34, 48 und 59% aller SGA Fälle <10. Perzentile geboren vor GW 32 und 37, bzw. nach GW 37 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Parlakgumus et al_2014	Singleton SS im ETS	433	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Biomarker • Serumlipide 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Niedriges PAPP-A ist der einzige mit SGA sign. assoziierte Biomarker • Serumlipidspiegel sind mit SGA nicht assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • nur normoglykämische Fälle ∅ wenige SGA Fälle 	1b
Poon et al_2018	SS GW 11-13 mit PE-Screening und Lebendgeburt nach GW 24	34573	Inzidenz von PE nach NICE/ACOG Kriterien	Inzidenz von PE nach FMF Kriterien	Erfüllung der PE Kriterien der ISSHP	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz bei NICE/ACOG und FMF risiko-positiven Fällen ist vergleichbar • PE Inzidenz bei FMF risiko-negativen Fällen ist mehrfach niedriger als nach der NICE/ACOG Risikoprognose • PE Risiko mit Biomarkern empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Sekundäranalyse 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Poon et al_2020	Singleton SS GW 11-13	16747	PE Screening nach Competing Risk Modell mit • maternaler Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF	PR Screening nach NICE Modell mit • maternaler Biometrie und Anamnese	PE DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Competing Risk Modell 42,5 • DR von NICE Modell 30,4 • Die Differenz in DR besteht nach Justierung für Aspirintherapie-Fälle • DR für pre-term PE beträgt 40,8 beim NICE-Modell und 82,4 beim Competing Risk Modell, wenn alle Biomarker herangezogen werden • Anwendung von Biomarkern wäre in ~70% der Population notwendig, wenn diese nicht zum ETS gehören 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Post-Uitenweert et	SS mit late- und early-onset PE und gesunde Kontrollen	679	Relaxin-Bestimmung im 1.Trim.		Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Relaxinwerte im 1.Trim. verbessern nur marginal PE DR von anamnestischen Modellen • Relaxin zeigt keine sign. Korrelation mit PAPP-A, ADAM 12 und PIGF 	• Case-control, multizentrisch Ø zeitlich und örtlich inkongruente Stichproben	4
Rocha et al_2017	SS GW 11-13	733	• Maternale Anamnese • MAD		PE Prädiktion	Preterm-PE: • DR 67% bei FPR 10% • PPV 17; NPV 99%	• multizentrisch • sekundäre Analyse prospektiver Studien Ø 2 separate Kohorten mit Abstand von 2 Jahren	2b
Rolnik et al_2017_b	SS GW 11-13	25797	• maternale Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF		PE DR	DR bei Risiko-Cut-off 1:100 / FPR 10,5 • pre-term PE: 76,7 • term PE: 43,1	• prospektiv, multizentrisch	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Romero et al_2008	SS mit PE, SGA und gesunde Kontrollen	144	<ul style="list-style-type: none"> • Endoglin • VEGFR-1 • PIGF Bestimmung ab 1. Trim bis Geburt in 4-Wo-Intervall		Assoziation mit PE und SGA	Auswahl bez. 1. Trim. <ul style="list-style-type: none"> • Endoglin ist bei SGA während der ganzen SS erhöht • PIGF ist bei PE und SGA während der ganzen SS niedriger • VEGFR-1 Profile sind mit PE/SGA nicht assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch 	4
Salvig et al_2010	SS GW 8-14 mit PAPP-A Bestimmung	8347	CRL in GW 12	CRL in GW20	Korrelation zwischen PAPP-A Spiegel und fetaler Wachstumsrate bis GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <0,30 MoM ist assoziiert mit fetaler Wachstumsrate <10.- Perzentile (OR 2,05; CI 1,24-3,38) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Savvidou et al_2013	SS GW 11-13 mit UA PI Bestimmung	57686	SS mit späterer GDM (n = 1037)	normoglykämische SS (n = 56649)	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz • Korrelation von UA PI mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz ist sign. höher bei SS mit später auftretendem GDM • UA PI MoM zeigt keine sign. Unterschiede *Die höhere PE Inzidenz bei SS mit GDM kann nicht auf gestörte Plazentaperfusion zurückgeführt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ ethnische Differenzen bei GDM Prävalenz 	1b
Serra et al_2020	SS GW 8-13	6893	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • PIGF / <u>GW8</u> • PAPP-A • UA PI/<u>GW13</u> • MAD 		Prädiktion von early-onset PE	Multivariables Modell mit Gaus'scher Parameterverteilung <ul style="list-style-type: none"> • <u>MAD + UA PI + PIGF (± PAPP-A) zeigt</u> DR 94% bei 10% FPR • PPV 2,3/NPV 99,9/LR+ 94/LR- 0,07 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Shook et al_2020	SS mit cfDNA Screening in GW <14	2033	Fetale cfDNA Fraktion		Korrelation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale Fraktion >16,5% wird als „hoch“ eingestuft • Hoher Gehalt fetaler DNA ist mit SGA assoziiert (OR 2,4; CI 1,1-4,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Sirikunali et	SS mit β-hCG Bestimmung	13620	β-hCG im 1. Trim.	β-hCG im 2. Trim.	Assoziation mit SS Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige β-hCG Werte im 1. Trim. (<0,5 MoM) sind mit IUGR und PTD assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Song et al_2019	SS im 1.Trim.	240	UA PI ipsi- und kontralateral zur Plazenta		Assoziation mit early-onset PE	<ul style="list-style-type: none"> • PI Cut-off ipsilateral von 1,91 prognostiziert PE mit Sensitivität 100 und Spezifität 96% • PI kontralateral mit Cut-off 1,975 prognostiziert PE mit Sensitivität 57 und Spezifität 79% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ nur 7 PE Fälle ∅ sprachliche Darstellung verwirrend 	n.a.
Sotiriadis et al_2019	SS GW >32 mit US Untersuchungen im 1., 2. und 3. Trim.	3520	1.Trim. Screening <ul style="list-style-type: none"> • Konzeptionsmethode • Rauchen • maternale Größe • PAPP-A • UA PI 	2.Trim. Screening <ul style="list-style-type: none"> • +EFW • +Kopf/Bauchumfang 	Prädiktion von SGA und IUGR	<ul style="list-style-type: none"> • Batterie im 1.Trim. prognostiziert 50% der pränatal erkannten und 37% der späten IUGR bei FPR 10% • Batterie im 2.Trim. erkennt 79% der pränatalen und 60% der späten IUGR • Kombination aus beiden Verfahren kann 79 bzw 60% der pränatalen bzw. späten IUGR vorhersagen • Die Leistung der Einzel- und kombinierten Verfahren ist suboptimal 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ uneinheitliche Definition später IUGR ∅ missing data in 19% 	2b
Spencer et al_2008 a	SS GW 11-13 mit komb. ETS und normalem Karyotyp	49801	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A Werte (<0,415 MoM) sind mit erhöhtem SGA-Risiko assoziiert (DR 12-16%) • β-hCG zeigt keine Korrelation • Risiko sign. höher bei Nicht-Weißen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Suzumori et al_2018	SS GW 10-20 mit negativem NIPT	5582	Fetale cfDNA Fraktion		Assoziation mit Gestationshypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Werte der fetalen cfDNA Fraktion sind mit Auftreten von Gestationshypertonie assoziiert • Signifikanz nicht erreicht (nur Trend) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Syngelaki et al_2011	SS GW 11-13	41577	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • Maternale Anamnese 		Assoziation von BMI mit PE und SGA	Bei BMI >25, >30 und >35 ist Risiko für PE und Hypertonie erhöht <ul style="list-style-type: none"> • OR 1,54 / 2,32 / 3,12 und für SGA reduziert • OR 0,77 / 0,75 / 0,70 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Justierung für Co-Variablen 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Tan et al_2018_a	SS GW 11-13	61174	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 		PE DR	Bei PE (insbesondere bei early-onset-PE) sind <ul style="list-style-type: none"> • UA PI und MAD erhöht • PAPP-A und PIGF niedriger *Die Screening-Batterie erkennt 90% early-onset-, 75% pre-term- und 41% der Term-PE. Die Rolle von PAPP-A ist nicht entscheidend.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Tan et al_2018_b	SS GW 11-13	17093	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF • +Aspirin 	DR SGA <10. Perzentile bei Geburten <37. und <32. GW	<ul style="list-style-type: none"> • DR ohne Aspirin: 46 und 56% • DR mit Aspirin sind um 40 bzw. 70% reduziert • SGA ist sign. häufiger bei PE *Die Zahl der durch den Screening Algorithmus identifizierten SGA wird durch Aspirin-Behandlung reduziert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Tan et al_2018_c	SS GW 11-13	16747	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 	NICE Screening-Algorithmus	Algorithmus-Vergleich bei PE Prädiktion	DR NICE <ul style="list-style-type: none"> • PE insgesamt 30%; pre-term PE 41% DR Testbatterie <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, MAD, PAPP-A 42% • Anamnese, MAD, PIGF 69% • Anamnese, MAD, PIGF, UA PI 82% *NICE Leistung ist ungenügend und durch niedrige Komplianz beeinflusst	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Walid & Pomortsev 2009	Neugeborene mit IUGR und gesunde Kinder	125	Bestimmung von CRL und zerebro-korporalen Koeffizient (fetale Kopf/Rumpflänge)		Prädiktion von IUGR	<ul style="list-style-type: none"> • CRL: Sensitivität 29, Spezifität 100% • Zerebro-korporaler Koeffizient >0,6: Sensitivität 46, Spezifität 100% *PPV beider Parameter steigt an mit dem IUGR Schweregrad	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Ø kein Referenzstandard Ø IUGR-Grade entsprechen nicht deutschen LL 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wang et al_2007	SS GW 11-13 und Nicht-Schwangere	73	<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietin • PAPP-A 		Assoziation mit IUGR und Plazentainsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietin-2-Serumspiegel sind sign. niedriger in SS, die später IUGR entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Winger et al_2018	SS GW 11-13	48	MikroRNA aus peripheren mononuklearen Blutzellen		Methodenvalidierung Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • häufigere Findung von bestimmten microRNA im Array definiert PE-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kein Standard ∅ kleine Fallzahlen 	3b
Wolf et al_2002	SS GW 11-13 mit Geburt nach GW 20	135	<ul style="list-style-type: none"> • SHBG (als Surrogat-Marker für Insulinresistenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • oGTT in GW 24-28 	PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • SHBG-Spiegel sind sign. niedriger (Insulin-Resistenz ist höher) in PE • Obese PE Fälle haben niedrigere SHBG Spiegel als schlanke *SHBG im 1.Trim. ist PE Prädiktor bei schlanken SS, die üblicherweise als risikofrei angesehen werden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control 	4
Wright et al_2015_a	SS GW 11-13	120492	PE Screening auf Basis von Biometrie, medizinische und Familien-Anamnese, Parität und Konzeption	NICE Screening Algorithmus	PE Prädiktion	<p>DR Neues Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein-40%, PE <GW 37-48%, PE <GW 34 – 54% <p>DR NICE Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein-35%, PE <GW 37-40%, PE <GW 34 – 44% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Wright et al_2019_a	SS GW 11-13	105897	PE Screening nach Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese +MAD +UA PI • Anamnese +MAD +PIGF 	Notwendig der Anwendung von Biomarkern zur PE Detektion	<ul style="list-style-type: none"> • Screening nur nach Anamnese erfordert Bestimmung von Biomarkern in 70% der Population • Screening nach Anamnese, MAD und UA PI erfordert Biomarker in 30-40% der Population • Screening nach Anamnese, MAD und UA PI benötigt PIGF in 30-40% • Screening nach Anamnese, MAD und PLGF benötigt UA PI in 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Daten aus 3 separaten Studien ohne MoM Justierung kombiniert 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wright et al_2019_b	SS GW 11-13	61174	Screening Algorithmus mit Anamnese, MAD, UA PI und PIGF		PE DR	Der Algorithmus diagnostiziert <ul style="list-style-type: none"> • 90% von early-onset-PE, • 75% von Preterm-PE • 50% PE allgemein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Daten aus 3 separaten Studien ohne MoM Justierung kombiniert 	2b
Yarygina et al_2020	SS GW 11-13 mit ETS	2053	Falsches Aneuploidie-Risiko (n = 191)	Kein Aneuploidie-Risiko (n = 1862)	SGA und IUGR Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch-positives Aneuploidie-Risiko ist mit Prävalenz von 13,6% SGA und 7,9% IUGR • SS mit SGA- und Aneuploidie-Risiko haben SGA RR 6 und IUGR RR 9,2 *Aneuploidie-Risiko im ETS erfordert weiter Überwachung für IUGR/SGA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zhang et al_2019	SS GW 11-13	3270	PE Predictor® Screening Algorithmus		PE und SGA DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR PE: early-onset 87,5; late-onset 48,6 • DR SGA: früh 41,7; spät 28 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ kleine pathologische Fallzahl 	1b
Zhu et al_2019	SS GW 11-14	923	<ul style="list-style-type: none"> • MAD • sFlt-1 • PIGF 		<ul style="list-style-type: none"> • Biomarker-Profil in GW 11-14, 18-22, 28-32, 34 • Assoziation mit PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • In Hypertonie ist das Verhältnis sFlt-1/PIGF während der ganzen Dauer der SS erhöht, wobei PIGF unverändert bleibt • MAD Anstieg um 10 mm ist mit 3,3-5,6-fachem Anstieg des PE Risikos assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zwertbroek et al_2021	SS GW 11-14	362	FMF Screening Algorithmus für PE		PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • early-onset PE: Sensitivität 80% Spezifität 81% • preterm-PE: Sensitivität 70% Spezifität 81% • PE allgemein: Sensitivität 68% Spezifität 68% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ kleine PE Fallzahl 	1b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bujold et al., 2009	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	9 RCT 1317 Fälle	Aspirin-Therapie vor GW 16 bei abnormem UA Doppler reduziert die Inzidenz von <ul style="list-style-type: none"> • Präeklampsie (RR 0,48; CI 0,33-0,68) • schwerer Präeklampsie (RR 0,10; CI 0,01-0,74) • Gestationshypertonie (RR 0,31; CI 0,13-0,78) • IUGR (RR 0,51; CI 0,28-0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach QUOROM ∅ Bias-Risiko durch fehlende Verblindung (4 Studien) und ITT-Analyse (3 Studien) ∅ nur 2 Studien vor GW 16. ∅ Begriff „abnormer Dopp-ler“ nicht definiert 	1a
Coomarasamy et al., 2001	Medline, Embase, Cochrane Trials	5 RCT 498 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin-Therapie bei abnormer Doppler-Velocimetrie reduziert das Risiko für Präeklampsie (OR 0,55; CI 0,32-0,95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement deskriptiv • Qualitätsbewertung nach CRD Kriterien • gute Studienqualität ∅ keine Studie mit Therapiebeginn im 1. Trimester 	n.a.
Coomarasamy et al., 2003	Medline, Embase, Cochrane, National Research Register, Scisearch ISI	14 RCT 12416 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin-Therapie bei SS mit anamnestischem PE-Risiko • reduziert das Risiko für Präeklampsie (OR 0,86; CI 0,76-0,96) • verringert das Risiko für spontane PTD (OR 0,86, CI 0,79-0,94) • ist mit höherem Geburtsgewicht (215 g) assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach CRD Kriterien • gute Studienqualität, kein auffälliges Bias-Risiko ∅ 7 Studien mit Therapiebeginn vor GW 13 	1a
Cruz-Lemini et al., 2021	PubMed, Cochrane Trials	15 RCT 2795 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Risiko-SS mit unfraktioniertem oder LMW Heparin reduziert PE- (OR 0,62; CI 0,43-0,90) und SGA-Risiko (OR 0,61; CI 0,44-0,85) • PE-Risiko ist geringer bei Behandlungsbeginn vor GW 16 (OR 0,55; CI 0,39-0,76) • Der Effekt ist stärker bei Heparin + Aspirin kombiniert (OR 0,55; CI 0,39-0,76) • Aspirin allein verringert PE-Risiko, jedoch schwächer als in Kombination mit Heparin (OR 0,62; CI 0,41-0,95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane • Mehrheit der Studien mit Therapiebeginn vor GW 16 ∅ beträchtliches Bias-Risiko (Verblindung, open-label) 	1a

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Duley et al_2019	Cochrane Register, Clinical Trials, ICTRP	77 RCT 40249 Fälle (davon 27 RCT/ 18950 GW<20)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit TAH vor GW 20 verringert PE Risiko (RR 0,86; CI 0,78-0,95) und wirkt effizienter als Therapiebeginn nach GW 20 (RR 0,93; CI 0,84-1,04) • Therapiebeginn vor GW 16 zeigt einen inkonklusiven Effekt (RR 0,90; CI 0,79-1,03) • TAH reduzieren das Risiko für SGA (RR 0,84; CI 0,76-0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane und GRADE • geringe Bias-Risiken, hochqualitative Evidenz ∅ einige Studien mit kleinen Fallzahlen 	1a
Roberge et al_2012	Medline, PubMed, Cochrane Trials	5 RCT 556 Fälle	<p>Frühzeitige Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin</p> <ul style="list-style-type: none"> • verringert stark das Risiko für frühe Präeklampsie (RR 0,11; CI 0,04-0,33) • hat keinen Effekt auf Präeklampsie zum Termin (RR 0,98; CI 0,42-2,33) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane ∅ gepoolte RR Analyse ∅ variable Inklusionskriterien 	1a
Roberge et al_2016	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science	8 RCT	<p>Im Vergleich zu Aspirin allein, führt frühzeitige Behandlung mit LMW Heparin + Aspirin</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu stärkerer Reduktion des PE-Risikos (RR 0,54; CI 0,31-0,92) • zu stärkerer Verringerung der SGA Inzidenz (RR 0,54; CI 0,32-0,91) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane • sehr hohe Bias-Risiken (Verblindung, Outcomes) ∅ heterogene Inklusionskriterien, Dosierungsschemata und Outcome-Bewertung 	2a

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rolnik et al_2017_a	Hochrisiko SS in GW 11-14	1620	Aspirin 150mg/Tag von GW 11-14 bis 36	Placebo	PE Inzidenz vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> Aspirin reduziert die Inzidenz von PE (OR 0,38; CI 0,20-0,74) 	<ul style="list-style-type: none"> kein ernsthaftes Bias-Risiko PE Risiko nach Algorithmus von Acolkar et al. 2013 ermittelt 	1b
Rostami et al_2018	SS aus der Allgemeinpopulation	1763	Screening für Vit.D <20ng/ Supplementierung nach Defizitgrad ab GW 14 (n=788)	Kein Screening bzw. Vit.D >20 ng/ml Keine Supplementierung (n=1075)	PE Inzidenz Vit.D-Spiegel <i>ante partum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Screening and gezielte Vit.D-Supplementierung reduzieren das PE-Risiko um 60% (OR 0,40; CI 0,20-0,60) Screening und Supplementierung ermöglichen 53% der Probandinnen ein Vit.D-Wert von >20 ng/ml <i>ante partum</i> zu erreichen; bei den Kontrollen sind es 0,02%. 	<ul style="list-style-type: none"> Kontrolle und Verum-Gruppe aus Orten mit vergleichbaren klimatischen Bedingungen ∅ keine Angaben zu Saisoneffekten ∅ Vit.D-Messmethode unpräzise 	1b
Scazzocchio et al_2017_a	SS mit abnormem UA PI in GW 11-14 (bezeichnet als abnorme Trophoblast-Invasion)	155	Aspirin 150mg/Tag von GW 11-14 bis 28	Placebo	UA PI in GW 28 ^{*2} Inzidenz von PE	Aspirin-Therapie führt zu keinen sign. Veränderungen der Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Selection-Bias möglich ∅ underpowered ∅ 17% Dropouts ∅ Fälle mit PE-Risiko nicht rekrutiert ∅ keine Daten zur Plazentahistologie 	2b
Wen et al_2018	SS mit mindestens 1 PE Risikofaktor	2301	Folsäure 4x 1 mg/Tag in GW 8-16	Placebo	PE Inzidenz (definiert als arterielle Hypertonie nach GW 20)	<ul style="list-style-type: none"> Supplementierung mit 4 mg/Tag Folat führt zu keine PE-Risikoveränderung 	<ul style="list-style-type: none"> multizentrisch ITT Analyse ∅ vozeitiges Trial-Ende (ungünstige Ergebnisse) 	1b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

GRADE zu Frage 4.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Placebo/keine Behandlung bei Prävention von PE/IUGR/IUFD

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Placebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	17/873 (1.9%)	40/897 (4.5%)	RR 0.44 (0.25 bis 0.76)	25 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 11 weniger)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	-------------------------	--	-----------	----------

Vitamin D Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend	keine	76/900 (8.4%)	138/900 (15.3%)	RR 0.55 (0.42 bis 0.71)	69 weniger pro 1.000 (von 89 weniger bis 44 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------	-------	---------------	-----------------	-------------------------	--	--------------	--

Folsäure Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	169/1144 (14.8%)	156/1157 (13.5%)	RR 1.09 (0.89 bis 1.34)	12 mehr pro 1.000 (von 15 weniger bis 46 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-------------------------	--	-----------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Selection Bias

b. unterschiedliche Behandlungsschemen

c. keine Verblindung

d. indirekte Vergleiche

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Balani et al_2017	SS GW 12-18 BMI >35	384	Metformin 3g/Tag ab GW 12-18 bis Entbindung	Placebo	HOMA-IR in GW 28	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin reduziert Insulin und HOMA-IR Werte • Metformin verursacht keine sign. Differenz in HOMA-IR zwischen Fällen mit und ohne PE • PE Inzidenz ist unabhängig von der Insulinresistenz 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Verarbeitung von Daten älterer Studie ∅ sehr kleine PE Fallzahl ∅ keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit der PE Fälle 	2b
Chaemsaithong et al 2020	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807	BMI Bestimmung		Korrelation mit SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Übergewicht (BMI >23,0) korreliert positiv mit • PE Inzidenz (OR 1,148; CI 1,13-1,16) • SGA Inzidenz (OR 1,06; CI 1,05-1,07) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ BMI Cut-off >23,0 Asien-spezifisch 	2b
Meiri et al_2013	SS in GW 8-14 und PE-Risiko (mind. 1)	820	PP13 Bestimmung bei ETS ± Aspirin-Medikation		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation zwischen PP13 <0,4 MoM und PE • PE Prävention durch Aspirin 	<ul style="list-style-type: none"> • PE und IUGR sind assoziiert mit sign. niedrigeren PP13 Spiegel im ETS • PE DR durch PP13 <0,4 MoM beträgt 80% mit FPR 21,5% • PE DR durch PP13+1 Risikofaktor ist 85% bei FPR 15% • PE DR durch PP13+Risikofaktor+MAP ist 93% bei FPR 10% • Aspirin zeigt stärkste Präventive Wirkung bei Fällen, deren PE Risiko durch niedriges PP13 bestimmt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • schwerwiegende Bias-Risiken ∅ Aspirin-Medikation nach subjektiver Entscheidung bei 18% der Fälle ∅ PP13 Messmethode mit Between-Assay-Variation 13% 	3b
Mulcahy et al 2019	SS in GW 11-13+6 ± PE-Screen nach FMF	546	Aspirin 75 mg/Tag oder nach FMF Empfehlung ab GW 11	Placebo	Veränderungen in UA Doppler, Plazentavolumen und Vaskularisation nach 6 Wo. Aspirin	Aspirinbehandlung führt zu keinen Veränderungen der Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, sekundäre RCT Analyse • beträchtliche Bias ∅ underpower 	3b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Park et al_2015	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit ETS für PE	5783	Aspirin 150 mg/Tag von GW 11 bis GW 34 an PE Hochrisiko (n=264)	keine Medikation (n=301)	Inzidenz früher PE	<ul style="list-style-type: none"> • ETS durch maternale Anamnese, MAP, UA Doppler und PAPP-A kann PE identifizieren • Aspirintherapie bei hohem PE Risiko verringert nicht signifikant PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, sekundäre Analyse von 2 separaten Studien ∅ zeitlich getrennte Studien ∅ Therapie „nach Vereinbarung“ ∅ keine Komplianzbewertung ∅ unbegründete Kalkulationen 	3b
Wright & Nicolaides_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit Präterm-PE-Risiko >1 in 100 (nachfolgend in <1:50 und >1:50 stratifiziert)	1620	Aspirin 150 mg/Tag von GW 11 bis 36 (n=798)	Placebo (n=822)	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz • Verlängerung des GA 	Aspirin-Therapie führt zu <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung des Term-PE Risikos in der Niedrigrisiko-Gruppe <1:50 (OR 0,62; CI 0,29-1,30) • leichtem Anstieg des Term-PE Risikos in der Hochrisiko-Gruppe >1:50 (OR 1,11; CI 0,71-1,75) • Verringerung der PTD-Rate (vor GW 32, 34 und 37) bei PE-Risikofällen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • sekundäre Analyse von RCT zwecks empirischer Hypothesenvalidierung ∅ underpowered ∅ Untergruppen außerhalb der eigentlichen Studie generiert 	3b
Zvanca et al_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶ Kein PE Risiko	1172	Aspirin 75, 100 oder 150 mg/Tag vor GW 11-14 (n= 128)	keine Medikation (n=1044)	Risiko für frühe und Term-PE	Aspirin vor GW 11 resultiert in <ul style="list-style-type: none"> • reduziertes Früh-PE-Risiko • reduziertes Term-PE-Risiko • verbesserten UA PI • höhere PAPP-A Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control • schwerwiegende Bias-Risiken ∅ ungleiche Medikationsdosis und -dauer 	4

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
D' Antonio et al_2013_a	Medline, Embase, Cochrane	23 Kohortenstudien 3707 Fälle	Leistungsparameter der US Diagnostik von invasiver Plazentation <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 91 (CI 87-94) • Spezifität 97 (CI 96-98) • LR+ 11 (CI 6-20) • LR- 0,16 (CI 0,11-0,23) • Diagnostic odds ratio 99 (CI 48-199) Farb-Doppler zeigt die höchste prädiktive Genauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • vorwiegend hochqualitative Publikationen ∅ keine Studie zu Untersuchung im 1. Trim 	n.a.
D' Antonio et al_2014	Medline, Embase, Cochrane CINAHL	18 Kohortenstudien 1010 Fälle	Leistungsparameter der MRI Diagnostik von invasiver Plazentation <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 94 (CI 86-98) • Spezifität 84 (CI 76-90) • LR+ 5,9 (CI 3,7-9,4) • LR- 0,07 (CI 0,02-0,18) • Diagnostic odds ratio 89 (CI 23-348) Keine Differenz zwischen US und MRI bez. Sensitivität und Spezifität	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • hochqualitative Studien mit ~40% Selection Bias ∅ keine Studie zu Untersuchung im 1. Trim 	n.a.
D' Antonio et al_2018	Medline, Embase, Cochrane CINAHL	7 Kohortenstudien 551 Fälle	US AIP Zeichen sind im 1. Trim., insbesondere vor GW 11 präsent Mindestens ein AIP Zeichen in 91% der Fälle detektiert Häufigste Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> • tiefe Fruchtblasenimplantation in der Nähe von Sektio-Narbe in 82% (CI 47-100) • echo-arme Bereiche (lacunae) in der Plazenta in 46% (CI 11-84) • reduzierte Myometriumstärke in 67% (CI 45-85) AIP OR bei tiefer Fruchtblasenimplantation beträgt 19,6 (CI 6,7-57) bei Sensitivität 44% (CI 22-69) und Spezifität 93% (CI 90-96)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • histopathologische Validierung <i>p.p.</i> • Selection Biasrisiko bei ~40% der Studien ∅ nur 1 prospektive Studie ∅ Heterogenität der Studien erschwert Spezifitätsbestimmung 	2a
Wang et al_2019	Medline, PubMed	23 Fallberichte 23 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Das häufigste Symptom einer frühen Fehlgeburt bei Placenta accreta ist die vaginale Blutung • Transabdominale oder laparoskopische Hysterektomie ist die häufigste Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung (nur Fallberichte) ∅ unzureichende Validierung ∅ deskriptiv 	3a oder n.a.

PICO-Frage 4.3.

Ersttrimester-Screening für abnorm invasive Plazenta und Placenta accreta

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

PICO-Frage 4.3.

Ersttrimester-Screening für abnorm invasive Plazenta und Placenta accreta

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Adiyaman et al 2021	cfDNA ETS für Aneuploidie	111 (davon 26 mit PAS o. P.previa)	Fetale Fraktion cfDNA		Assoziation mit <i>Placenta previa</i> bzw. PAS	Keine sign. Differenzen zwischen den Medianwerten und Interquartil-Bereichen der fetalen cfDNA Keine Assoziation von cfDNA mit PAS o. Placenta previa	• retrospektiv, monozentrisch Case-control ∅ kleine Fallzahl	4
Ananth et al 2017	SS in GW 10-13 ⁺⁶	35327 (davon 250 Fälle)	Im ETS • PAPP-A • β-hCG Im 2. Trim • AFP, E ₃ , Inhibin-A		Assoziation mit vorzeitiger Plazenta-Lösung	• abnorm niedriges PAPP-A im ETS (<5. Perzentil) ist mit erhöhtem Lösungsrisiko assoziiert (RR 1,9; CI 1,2-2,8) • AFP (>95. Perzentil) und abnormes Inhibin (<5. oder >95. Perzentil) im 2. Trim. sind mit erhöhtem Risiko verbunden • Ko-Inzidenz abweichender PAPP-A, AFP und Inhibin-Werte erhöht das Risiko 8,8 fach (CI 2,3-34,3)	• retrospektiv, monozentrisch, sekundäre Analyse von Registerdaten ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle	2b
Baldassarre et al 2016	SS in GW 6-14	201	tv US echoarme Plazenta-Bereiche >0,7cm		Assoziation mit Plazenta-Pathologie	Echo-arme Plazenta-Bereiche >0,7 cm im 1. Trim sind mit keinen SS-Komplikationen assoziiert	• retrospektiv, monozentrisch • Analyse von US-Aufnahmen und Krankenblättern	3b
Ballas et al 2012	SS mit <i>Placenta accreta</i>	10	tv US bei ETS		US-Merkmale im 1. Trimester	• echoarme Bereiche (9 von 10 Fällen) • tiefe Fruchtblasenimplantation (9/10) • unebene Plazenta-Myometrium-Grenze (9/10) • <i>Placenta previa</i> (7/10)	• retrospektiv, monozentrisch • Analyse von US-Aufnahmen <i>p.p.</i> ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Kontrolle	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bhatia et al_2021	SS mit Sectio-Anamnese GW 11-13 ⁺⁶	502	tv US bei ETS	Befundbestätigung in GW 20 und 28-30	Risiko für PAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko definiert als Narbe oberhalb des Zervix-Isthmus-Kanals und tiefer Plazenta-Ansatz • Narbe visualisiert in 80% der Fälle • 94% als nicht-hochrisiko klassifiziert • Das Screening-Protokoll erkennt PAS Risiko nach Sectio mit Sensitivität 100, Spezifität 95, PPV 17 und NPV 100%, bei LR+ von 21% • Plazenta-Implantation in eine exponierte Narbe ist sicherer PAS Prädiktor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Methode nur bei anteriorer Plazenta-Lokalisation sicher ∅ SS-Outcomes bei 20% nicht bekannt 	1b
Büke et al_2018	SS mit <i>Placenta previa</i> u/o <i>Placenta accreta</i>	88 (davon 19 mit <i>P. accreta</i>)	ETS <ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • PAPP-A 		Assoziation mit PAS	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG Medianwerte bei ETS sind sign. höher in SS mit <i>P. accreta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	3b
Cali et al_2018_a	SS mit <i>Placenta previa</i> und Sectio-Vorgeschichte	210	US im <u>3. Trimester</u>	Histopathologischer Befund	Diagnostische Leistung von US Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 5 Kriterien bewertet • Anwendung von 1 Zeichen: Sensitivität 100%, Spezifität 62% • Anwendung von 3 Zeichen: Sensitivität 100%, Spezifität 77% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	n.a.
Cali et al_2018_b	Histopathologische AIP Diagnose <i>p.p.</i>	105 (davon 83 mit 1. Trim. Daten)	US in GW <ul style="list-style-type: none"> • 6-9 • 11-14 • 15-24 • 25-36 	Histopathologischer Befund	AIP Entwicklung während der SS	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Implantation der Fruchtblase festgestellt in allen Aufnahmen von GW 6-9, aber nur 28% von GW 11-14 • Freiraum-Verlust, Hohlräume, Unterbrechung der Blasenwand und uterovesikale Vaskularisierung nehmen zu im Verlauf der SS • US AIP Zeichen werden in GW 11-14 bei den meisten Fällen identifiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, • ETS Daten aus Datenbank ∅ relativ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Cali et al_2019	Daten von SS mit <i>P. previa</i>	259	US im 2. und 3. Trimester		<ul style="list-style-type: none"> • System für US PAS Einstufung • Korrelation mit chirurgischen Outcomes • Übereinstimmung mit FIGO Klassifikation 	<p>-PAS Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 -> keine Zeichen für Invasion oder abnorme uterovesikale Grenzfläche • 1 -> Hohlräume oder Freiraum-Verlust oder Blasenwand-Invasion • 2 -> Stufe 1 + uterovesikale Hypervaskularisierung • 3 -> Stufe 1/ 2 + Vaskularisierung des unteren Uterussegments und Parametrium-Invasion <p>-Gute Korrelation mit chirurgischen Outcomes</p> <p>-Übereinstimmung mit FIGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAS 0 = FIGO 1 • PAS 1 = FIGO 3 und 4 • PAS 2 = FIGO 5 • PAS 3 = FIGO 6 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Datenanalyse • multizentrisch keine Daten aus SS im 1. Trimester 	2b oder n.a.
Cali et al_2020	SS mit <i>Placenta previa</i> u/o Sectio-Anamnese	187	US in GW 5-7	Bestätigung durch US im 3. Trim. und histopathologischen Befund	<ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion von PAS Einstufung • Korrelation mit chirurgischen Outcomes 	<p>Vergleichbare Prädiktionsleistung von PAS 3 im 3. Trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeichen "cross-over sign 1" -> Sensitivität 86, Spezifität 78, PPV 34, NPV 98, LR+ 4, LR- 0,17, DOR 22,7 • Zeichen "in der Nische" -> Sensitivität 91, Spezifität 68, PPV 27, NPV 98, LR+ 2,8, LR- 0,13, DOR 21,1 • Zeichen „über der Linie“ -> Sensitivität 91, Spezifität 67, PPV 27, NPV 98, LR+ 2,7, LR- 0,14, DOR 19,7 <p>Auftreten von einem der Zeichen ist mit adversen chirurgischen Outcomes assoziiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Datenanalyse 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Comstock et al_2003	SS mit Sectio Anamnese	7	US in GW 6-10	Histopathologischer Befund	Prädiktion von PAS	Lokalisation der Fruchtblase im unteren Uterussegment bestätigt PAS Verdacht in 6 von 7 Fällen	• retrospektive Fall-Serie ∅ deskriptiv	4
Desai et al_2014	SS mit <i>P. previa</i> und <i>P. accreta</i>	82	ETS Serum-Biomarker in <i>P. previa</i> (n=66)	ETS Serum-Biomarker in <i>P. accreta</i> (n=16)	Differenzen in ETS Biomarkern	• PAPP-A MoM sind sign. höher in <i>P. accreta</i> • β-hCG MoM zeigen keine Differenz zwischen den Gruppen	• retrospektiv, monozentrisch ∅ Ermittlung von RR durch Vergleich mit Generalpopulation ∅ kleine Fallzahl	2b
Doulaveris et al_2020	SS mit Sectio Anamnese	467 (davon 8 PAS-Fälle)	US in GW 11-14	Histopathologischer Befund	PAS Befund <i>p.p.</i>	• Einstufung von PAS Wahrscheinlichkeit durch Nähe der Implantation zur Sectio-Narbe • Hohe Wahrscheinlichkeit (C2) stellt Implantation in der Narbennische dar • C2 Kriterien diagnostizieren PAS mit Sensitivität 75, Spezifität,100, PPR 100 und NPR 100%	• retrospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Zahl pathologischer Fälle ∅ ungleiche US-Aufnahmenqualität	3b
Happe et al_2020	SS mit tiefer Implantation diagnostiziert im 1. Trim.; z.T. Sectio-Anamnese	68	US in GW 11-13 ⁶	Histopathologischer Befund	PAS Prädiktion auf Grund tiefer Implantation im 1. Trimester	• Tiefe Implantation erhöht PAS Risiko insbesondere bei Sectio-Anamnese • Unter mehreren US Parametern (Trophoblastdistanz zum externen Ostium, Serosa-Blasen-Grenzfläche, Brückengefäße, echo-arme Bereiche) zeigt die minimale Myometrium-Stärke die höchste Prädiktionsrate	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ US-Aufnahmen nicht aus dem Studienzentrum ∅ deskriptiv	3b
Kaelin-Agten et al_2017	Implantation in der Sektio-narbe bzw. „in der Nische“	17	US in GW 5-9	Bestätigung durch US im 2 u.3. Trim. und histopathologischen Befund	Klinischer SS Verlauf	• Implantation in der Sektio-narbe ist mit günstigeren Outcomes verbunden • Implantation „in der Nische“ ist mit der Entwicklung von <i>P. accreta</i> und Entbindung durch Sectio-Hysterektomie assoziiert	• retrospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine Fallzahl ∅ deskriptiv	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lyell et al_2015	SS mit <i>P. previa</i> und AIP	736	Serum-Bio-marker im 1. und 2. Trim. in <i>P. previa</i> (n=699)	Serum-Bio-marker im 1. und 2. Trim. in AIP (n=37)	Risikofaktoren für AIP	Sign. Risikofaktoren • Multiparität • höheres PAPP-A in ETS (MoM >2,63, OR 8,7; CI 2,8-27,4) • AFP im 2. Trimester • vorausgegangene Sectio	• retrospektiv, monozentrisch ∅ keine histopathologische Validierung (Diagnose anhand von Hämorrhagie) ∅ Selection Bias	3b
Panaiotova et al_2018	AIP Hochrisiko SS in GW 11-13 (Uterus OP Anamnese und tiefe Plazenta)	21474	US in GW 11-13	Bestätigung durch US im GW 12-14, 20-24 und 28-34 und Histopathologie <i>p.p.</i>	AIP Risikoprädiktion	• Risiko in GW 11-13 bei 1298 (6%) vermutet • AIP bei Verdachtsfällen in Folgeuntersuchungen und p.p. bei 13 Fällen bestätigt • Im Vergleich zu <i>P. previa</i> -Fällen werden bei allen AIP charakteristische Marker in GW 12-16 festgestellt (Hohlräume, Myometrium <1mm, retroplazentarer arterial-trophoblastischer Blutfluß, ungleichmäßige Plazentavaskularisation, unsichtbare Sektionarbe, Blasenwandläsion) • sichere AIP Prädiktion in GW 12-16	• prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Zahl pathologischer Fälle	1b
Penzhoyan &	SS mit <i>P. previa</i> und PAS Risiko Normale SS	87	ETS • PAPP-A • β-hCG	ETS Werte in normalen SS	Assoziation mit PAS	• Keine sign. Unterschiede zwischen den absoluten Werten der Biomarker (OR 0,82; CI 0,33-2,1)	• retrospektiv, monozentrisch • Case control ∅ kleine Fallzahl	4
Rac et al_2016	SS mit tiefliegender Plazenta und Sectio-Vorgeschichte	39 (davon 14 mit AIP)	US in GW 5-13	Bestätigung durch US im 3. Trimester und Histopathologie	AIP Prädiktoren im 1. Trimester	Signifikante Prädiktoren • ungleichmäßige Uterus-Blase-Grenzfläche • geringere sagittale und horizontale Myometriumstärke (Sensitivität 85, Spezifität 46, PPV 46, NPV 85; bei Cut-off <8 mm) • kleinere CRL	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • Ø Bias	LoE
Rahimi-Sharbat et	SS mit Uterus OPAnamnese (Curettag, Sectio, Dilatation, Myoma)	323 davon 17 P.accreta	US in GW 9-14	Bestätigung durch US in GW 16-24 und 30-34	US DR von <i>P. accreta</i> im 1. Trim	<ul style="list-style-type: none"> • 1.Trim -> Sensitivität 41, Spezifität 88, PPV 16, NPV 96 • US Diagnostik im 1.Trim ist möglich, kann aber die Sensitivität im 2. und 3. Trim nicht erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Ø kleine Fallzahl • Ø Drop-out ~40% 	3b
Samuel et al 2013	SS mit <i>i</i>) Sectioanamnese, <i>ii</i>) <i>P. previa</i> , <i>iii</i>) <i>P. accreta</i>	20	fetale cfDNA Fraktion		Assoziation mit <i>Placenta previa</i> bzw. <i>accreta</i>	Keine sign. Differenzen in der Menge der fetalen cfDNA	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch, Case-control • Ø kleine Fallzahl 	4
Stirnemann et al 2011	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit Sectioanamnese im unteren Segment	363	US Screening für <i>P. accreta</i> n=105	Kein gezieltes Screening n=258	DR für AIP (definiert als Überlapung der Sectio-narbe durch den Trophoblast)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtetes Screening identifiziert 6 Hochrisiko-Fälle, aus denen nur 1 als <i>P. accreta</i> verifiziert wird • Kein Screening ergibt 1 Fall von <i>P. accreta</i>, bis GW 35 unerkannt • Frühes Screening kann spezifische Follow-up-Diagnostik unterstützen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Ø sehr kleine pathologische Fallzahl • Ø Studienarme sequenziell untersucht 	1b
Thompson et al 2015	ETS in SS mit AIP, <i>P. previa</i> und normale Kontrollen	516	Biomarker (PAPP-A, β-hCG) in <ul style="list-style-type: none"> • AIP (n=17) • <i>P. previa</i> (n=155) 	Biomarker in normalen SS (n=344)	Differenzen in ETS Biomarkern	<ul style="list-style-type: none"> • MoM Verteilung zwischen den Gruppen sind sign. unterschiedlich • PAPP-A MoM sind höher und β-hCG MoM niedriger in AIP, aber nicht in <i>Placenta previa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Multidisziplinäres retrospektives Audit von Daten aus 2 Zentren (UK, USA) • Ø kleine pathologische Fallzahl 	2b
Timor-Tritsch et al 2016	US Aufnahmen von normalen und Sectio-Narben-SS in GW 5-10	242	SS in der Sectio-Narbe (n=57)	Normale intrauterine SS (n=185)	US Differenzierungsmerkmale zwischen normaler und Sectio-Narben-SS	Die Fruchtblase bei Sectio-Narben-SS ist proximal vom Mittelpunkt der Uterusachse lokalisiert (Sensitivität 93, Spezifität 99, LR+ 84, LR- 0,07)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch; Analyse von US Aufnahmen • Ø relativ kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wang et al_2021	ETS in SS mit AIP, <i>P. previa</i> und normale Kontrollen	177	<i>P. accreta</i> (n=35) <i>P. previa</i> (n=30)	Normale intrauterine SS (n=112)	Prädiktion durch PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. höhere PAPP-A MoM sind mit <i>P. accreta</i> assoziiert (OR 3,5; CI 1,8-6,9) • Rauchen (OR 9,2; CI 1,7-49,6) und Sectio-Anamnese (OR 2,8; CI 1,2-6,2) sind auch sign. Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ PAPP-A Werte in <i>P. previa</i> Fällen nicht analysiert ∅ relativ kleine Fallzahlen 	2b
Younesi et al_2019	SS mit Sectio-anamnese in GW	152	<i>P. accreta</i> Hochrisiko (n=27)	<i>P. accreta</i> niedriges Risiko (n=125)	Inzidenz von <i>P. accreta intra partum</i>	Nur 1 Fall in der Hochrisiko-Gruppe identifiziert Rein deskriptiv, keine Schlußfolgerungen.	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ deskriptiv ∅ Hochrisikoeinstufung in Follow-up-US in 78% der Fälle nicht bestätigt 	3b
Yule et al_2021	Farb-Doppler US in GW 10-13 ⁺⁶	54	AIP-bedingte Hysterektomie (n=6)	Keine Hysterektomie (n=48)	Farb-Doppler-Differenzierungskriterien für AIP	Fälle von AIP, die Hysterektomie erfordern, sind durch höhere Pixeldichte an der Uterus-Blase-Grenzfläche gekennzeichnet	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Auswertung von Archiv-Aufnahmen ∅ inhomogene Kontrollgruppe ∅ kleine Fallzahl 	3b
Zhou et al_2014_a	SS mit Sektio-Anamnese in <u>GW 28-30</u>	68	<i>P. previa</i> (n=21) <i>P. previa + accreta</i> (n=12)	Normale Plazenta (n=35)	Maternale Plasmakonzentrationen von β-hCG cell-free mRNA	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG cf mRNA (MoM) Spiegel sind sign. höher in Fällen mit <i>P. accreta</i> als in <i>P. previa</i> allein oder Kontrollen • β-hCG cf mRNA (MoM) Spiegel sind weiter erhöht in Fällen mit <i>P. accreta</i>, die durch Sectio mit Hysterektomie entbinden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Zeitpunkt der US-Diagnose nicht angegeben ∅ kleine Fallzahl 	n.a. oder 1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ruiter et al_2015	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	8 Kohortenstudien 138 Fälle unter 442633	<ul style="list-style-type: none"> • Pränatale Detektionsraten variieren zwischen 53 und 100% • Transvaginaler Farbdoppler im 2. Trim. diagnostiziert Vp mit 100% Sensitivität und >99% Spezifität • Transvaginaler Farbdoppler wird als diagnostische Methode der Wahl empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ keine Studie zur Diagnose im 1. Trim. ∅ beträchtliches Bias-Risiko bez. Selektion und Standards ∅ nur 2 prospektive Studien ∅ keine Meta-Analyse 	3a
Ruiter et al_2016	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	13 Kohortenstudien 325 Fälle unter 569410	<ul style="list-style-type: none"> • Vp-Inzidenz beträgt 0,60/1000 Sschwangerschaften • Über 80% der Vp-Fälle haben mindestens einen der folgenden Risikoindikatoren: <ul style="list-style-type: none"> -<i>Placenta previa</i> im 2. Trim. -Konzeption durch ART -<i>Placenta biloba</i> oder <i>succenturiata</i> -Nabelschnurinsertion im unteren Uterusdrittel im 1. Trim -<i>Insertio velamentosa</i> • Die niedrige Inzidenz rechtfertigt nicht ein Screening in der Allgemeinpopulation • In Risiko-SS wird gezielte Untersuchung als Teil der Routine im 2. Trim. empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ Bias-Risiken durch kleine Fallzahlen, niedrige Studienqualität, seltene Diagnosebestätigung <i>post partum</i> ∅ nur 2 prospektive Studien ∅ nur 2 Studien im 1. Trim. 	3a

PICO-Frage 4.4.

Ersttrimester-Screening für Vasa praevia und Insertio velamentosa

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Baer et al_2014	Integriertes Screening im 1. und 2. Trim	39979	Positive Test-ergebnisse	Negative Test-ergebnisse	Inzidenz von SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Testergebnisse sind häufiger mit <i>Placenta previa</i> assoziiert (RR 1,2; CI 1,0-1,4) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch, Case-control-Vergleich Daten aus Register ∅ nicht ausschließlich auf ETS bezogen ∅ 53% der ETS-positiven Fälle verlassen die Studie 	4
Derisbourg et al_2021	Singleton-SS in GW 11-14	1620	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes		Assoziation mit <i>Insertio velamentosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tiefe Insertion in 11,9% der Fälle Tiefer Ansatz ist mit erhöhter Inzidenz von <i>Insertio velamentosa</i> assoziiert (OR 6,67; CI 2,67-16,63) keine Differenzen bei neonatalen Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch ∅ 16% der Plazentas nicht <i>post partum</i> untersucht 	1b
Hasegawa et al_2006	SS in GW 9-11	340	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	Wiederholter US in GW 36 und <i>p.p.</i> -Befund	Assoziation mit Plazenta- und Nabelschnur-Anomalien	Tiefe Insertion (11% der Fälle) ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <i>Insertio velamentosa</i> (RR 8,7; CI 5,3-14,3) <i>Vasa previa</i> (RR 9,3; CI 6,3-12,8) Plazenta-Anomalien (RR 5,7; CI 2,9-11,2) Sectio (RR 4,0; CI 1,7-9,1) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b
Hasegawa et al_2011	SS in GW 9-13 (inkl. Mehrlinge)	1270	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	<i>p.p.</i> -Befund	Prädiktion von <i>Vasa previa</i>	Tiefe Insertion ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Plazenta-Anomalie (RR 3,2; CI 1,5-7) <i>Insertio velamentosa</i> (RR 8,1; CI 3,4-19,6) <i>Placenta previa</i> (RR 3,5; CI 1,7-9,1) <i>Vasa previa</i> (3 vs. 0 Fälle) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sepulveda_2006	Singleton-SS in GW 11-14	533	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	US Re-Test im 2. Trim. und <i>p.p.</i> -Befund	Detektion von <i>Insertio velamentosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Insertio velamentosa</i> kann durch US im 1. Trim. diagnostiziert werden • Prävalenz 0,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	3b
Zhang et al_2020	Singleton-SS in GW 11-14 und GW 20-22	26830	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	<ul style="list-style-type: none"> • US Befund von <i>Vasa previa</i> im 2. Trim • <i>p.p.</i>-Befund 	Prädiktion von <i>Vasa previa</i> im 1. Trim. und Bestätigung im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Nabelschnur-Ansatz in Fällen mit <i>Vasa previa</i> im 1. Trim. ist vorwiegend velamentös (76%) oder marginal (10%) <p>Risikofaktoren für <i>Vasa previa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ART-Konzeption (RR 10,4; CI 1,7-63,3) • <i>Insertio velamentosa</i> (RR 706; CI 217-2294) • Tiefliegende Plazenta (RR 19,8; CI 5,8-67,8) • <i>Placenta biloba</i> (RR 39,1; CI 8,8-173) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register ∅ kleine Vp-Fallzahlen ∅ nicht alle Plazentas bewertet 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bao et al_2015	Medline, Embase	22 prospektive Studien 3815 Fälle	<i>Adiponektin- und Leptin-Spiegel im 1. Trimester und GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • niedrigere Adiponektin-Spiegel (um 2,25 µg/ml, CI 1,75-2,75) • höhere Leptin-Spiegel (um 7,25 ng/ml, CI 3,27-11,22) • beträchtliche ethnische Differenzen bei GDM-Risiko <i>per se</i> (Weiße < Asiaten, Latinos) 	<ul style="list-style-type: none"> • moderate Qualität, trotz Stratifizierungs- und Heterogenitätsanalyse und Messmethoden-Vergleich ∅ hohe Heterogenität ∅ Outcome GDM nach unterschiedlichen Standards diagnostiziert ∅ kleine Stichproben in den meisten Studien 	2a
Cai et al_2021	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science	7 Studien im 1. Trim (aus 32) 2162 Fälle	<i>Hepatokine im 1. Trimester und GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • höhere Afamin-Spiegel (SMD 0,51, CI 0,15-0,86) • höhere Adropin-Spiegel (SMD 4,26, CI 3,30-5,23) • höhere Werte von Selenoprotein P (WMD 7,09, CI 4,6-9,57) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien ∅ hohe Heterogenität ∅ Einzelstudien für manche Parameter ∅ keine Grenzwertangaben ∅ keine Confounder-Korrektion (Ethnie, Sozialfaktoren) 	3a
Donovan et al_2018	Medline, Embase, Scopus, CINAHL	13 Studien 83921 Fälle	<i>Assoziation von PAPP-A und β-hCG im 1. Trimester mit GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • niedrigere PAPP-A Werte (MD -0,17; CI -0,24 bis -0,10) • niedrigere β-hCG Werte (MD -0,04; CI -0,07 bis -0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien ∅ sehr hohe Heterogenität ∅ Methodendifferenzen bei PAPP-A Messungen ∅ unterschiedliche GDM Diagnosekriterien 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Immanuel & Simmans_2017	Medline, Embase, Scopus, CINAHL, Cochrane	21 Studien (1 RCT Methodenvergleich)	<i>GDM-prädiktive Testwerte im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c (6 Studien) Grenzwert >5,7 mit Spezifität 94-100% (RR 1,48 CI 1,15-1,89) • oGTT (3 Studien) 75 g-Test mit bester Sensitivität (87%) und Spezifität (100%) • FPG (9 Studien) Grenzwert >5,1 mit OR 7-9 (CI 3,8-17), jedoch ungenügende Spezifität • RPG (2 Studien) >7,5 mmol erkennt GDM Risiko mit ~70% Sensitivität ind ~90% Spezifität nach verschiedenen diagnostischen Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien (evtl. Cochrane Risk of Bias Tools bei RCT) ∅ variables GA ∅ variable Grenzwerte und Kriterien 	2a
Song et al_2021	Medline, Embase, China Nat., WanFang	5 pro- und retrospektive Studien 382213 Fälle	<i>GDM-Prädiktion durch Triglyzerid/Glukose-Index im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ein erhöhter Index ist mit sign. erhöhtem GDM Risiko assoziiert (OR 2,52; CI 1,33-4,67; nach Confounder-Justierung) • Die Assoziation ist in nicht-asiatischen Ethnien nicht signifikant 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien (hohe Qualität) • Meta-Analyse nach Cochrane ∅ Heterogenität (1 Prägestationsstudie) ∅ unterschiedliche Cut-off-Indexwerte ∅ Datenerhebung als „Momentaufnahme“ 	3a
Talasz et al_2018	Medline, Scopus, Google Scholar	17 Studien 95221 Fälle	<i>GDM-Prädiktion durch PAPP-A im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere PAPP-A Werte sagen GDM voraus mit Sensitivität 55%, Spezifität 90%, LR+ 2,48 und LR- 0,70 • PAPP-A allein hat ungenügende prädiktive Genauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien • Cochrane für Heterogenität ∅ hohe Heterogenität ∅ unterschiedliche diagnostische Kriterien ∅ keine umfassende Confounder-Justierung 	3a

PICO-Frage 5.1.

Ersttrimester-Screening für abnormen Glukosestoffwechsel

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Yeral et al_2014	SS nach FPG Test im 1. Trimester	736 (486 analysiert)	50 g oGTT zweistufig	75 g oGTT einstufig	GDM Verifizierung in GW 24-28 durch 50 g oGTT zweistufig	<p>Detektionsraten von GDM im 1. Trim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FPG >92 mg/dl 5,1% (Sensitivität 47, Spezifität 77, PPV 20, NPV 92; OR 1,5, CI 1,1-1,9) • zweistufiger GTT 6,0% (Sensitivität 68, Spezifität 100, PPV 100, NPV 97; OR 1,7, CI 1,4-2,2) • einstufiger GTT 11,3% (Sensitivität 87, Spezifität 100, PPV 100, NPV 98; OR 2,4, CI 1,8-3,3) <p>Der einstufige 75 g GTT wird zum GDM Screening im 1. Trim. empfohlen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ausreichend große Stichprobe ∅ keine Verblindung ∅ Dropouts 30-35% ∅ nur PPA ∅ IADPSG Kriterien für GDM revidiert während der Studie 	1b

PICO-Frage 5.1. Ersttrimester-Screening für abnormen Glukosestoffwechsel

GRADE zu Frage 5.1.: Einstufiger 75g oGTT verglichen mit zweistufiger 50g oGTT bei Diabetes-Diagnostik im 1. Trimester

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Einstufiger 75g oGTT	zweistufiger 50g oGTT	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Diabetes DR im 1. Trimester

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	keine	31/238 (13.0%)	22/248 (8.9%)	OR 1.54 (0.86 bis 2.74)	42 mehr pro 1.000 (von 11 weniger bis 122 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig	WICHTIG
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	-------	----------------	---------------	--------------------------------	--	-----------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. open label
- b. Dropout >30%
- c. diagnostische Kriterien während der Studie geändert
- d. nur PPA Analyse

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Benaiges et al_2017	SS im 1. Trim.	1158	HbA1c -Bestimmung		GDM Verifizierung in GW 24-28 durch 50 g oGTT (± 100 g oGTT, wenn notwendig)	<p>Detektionsraten bei HbA1c Grenzwert</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 4,8 -> Sensitivität 97, Spezifität 10, PPV 14, NPV 95 • HbA1c 5,6 -> Sensitivität 89, Spezifität 33, PPV 32, NPV 90 <p>HbA1c im 1. Trim. zeigt ungenügende Sensitivität und Spezifität, ungeachtet der vorgegebenen Grenzwerte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Analyse ∅ Hochrisiko-Stichprobe (zentrumbedingt) ∅ Dropout 16% ∅ überrepräsentierte asiatische Ethnie ∅ starke demografische Differenzen 	2b
Berggren et al_2017	SS in GW 11-14 ⁺⁶	281 (250 analysiert)	HbA1c und SHBG-Bestimmung		GDM Verifizierung in GW 22-37 durch 50 g oGTT	<p>Prädiktion von GDM</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ist sign. höher (OR 6,7; CI 0,8-55,2) • SHBG ist sign. niedriger (OR 2,1; CI 1,0-4,4) <p>Nach Confounder-Justierung ist HbA1c nicht mehr aussagefähig</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ GDM-positive Gruppe mit sign. höherem BMI ∅ großes Zeitfenster für den oGTT 	1b
Chaemsaitong et al_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807 (3433 GDM Fälle)	BMI Bestimmung		Assoziation mit GDM	Ansteigender BMI ist signifikant mit GDM assoziiert (OR 1,18; CI 1,16-1,19)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv ∅ Asien-spezifische BMI Normgrenze 23 ∅ monoethnische Population 	2b
Corcoran et al_2018	Hochrisiko SS GW <14	224	<ul style="list-style-type: none"> • CRP • Adiponectin • SHBG • 1,5 Anhydroglucitol (1,5 AG) 		GDM Verifizierung in GW 28 durch 75 g oGTT	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin <8,9 µg/ml indiziert erhöhtes GDM Risiko (OR 0,6 CI 0,4-0,99) • 1,5 AG Werte sind sign. niedriger in Fällen mit späterer GDM Diagnose (OR 0,6; CI 0,4-0,9) • SHBG ist kein sign. Prädiktor nach Confounder-Justierung • CRP hat kein Prädiktionspotenzial 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar ∅ kein Referenzvergleich mit Normalwerten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Feng et al_2020	SS in GW <14	13448	Serum-Harnstoff-Stickstoff (BUN)		Assoziation mit GDM Diagnose in GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • BUN Werte in der 3. und 4. Quartile (2,9-3,5 bzw. > 3,5 mmol/l) sind im Vergleich zur niedrigsten Quartile (<2,4 mmol/l) signifikant mit GDM Risiko assoziiert (OR 1,2, CI 1,1-1,4 bzw. OR 1,5; CI 1,3-1,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Confounder-Justierung ∅ monoethnisch 	1b
Gabbay-Benziv et al_2015	SS in GW 11-14	924	GCT, oGTT, Alter, Ethnie, BMI, GDM Anamnese, AB syst/diast		Assoziation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Assoziation mit GDM bei • Alter (OR 1,06 CI 1,01-1,12 pro Jahr) • asiatische Ethnie (OR 7,6 CI 3-19) • GDM Anamnese (OR 8,5 CI 3,1-23,4) • BMI im 1. Trim. (OR 1,08; CI 1,04-1,1) • AB syst (OR 1,03 CI 1,01-1,06 pro mm) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ oGTT im 1. Trim nur bei GCT positiv ∅ prägestationelle Anamnese nicht verifiziert ∅ keine Validierungskohorte 	1b
Guillemette et al_2014	SS in GW 5-14	756	<ul style="list-style-type: none"> • Serum TNFα • 50 g oGTT im 1. Trim. 		Assoziation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • TNFα im 1. Trim korreliert sign. mit • BMI, Körperfett (%), non-fasting Insulin und Leptin, und Adiponectin • Höhere HOMA-IR im 2. Trimester ist mit höheren TNFα Werten im 1. Trim. assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ keine Messung der TNFα Rezeptordichte ∅ monoethnisch 	1b
Kansu-Celik et al_2019	Low-risk SS in GW 11-14 (normoglycemisch)	324 (88 analysiert)	<ul style="list-style-type: none"> • high-sensitivity CRP • pro-ANP • Fetuin A • FPG 		Assoziation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Fetuin-A- und erhöhte hsCRP und FPG im 1. Trim können zur Frühdiagnose von GDM verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, zu Case-control umgestaltet ∅ gesunde Kontrollen <i>post-hoc</i> nach GDM Diagnose selektioniert ∅ Prägestation-BMI im Übergewichtsbereich 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Lamain-de-Ruiter et al_2016	SS in GW <14	3723 (2603 mit kompletten Daten)	Vergleich 12 prognostische Modelle		Modell-Diskriminierungsstärke für GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	Höchste Diskriminierungsrate bei Modellen, mit Prädiktoren <ul style="list-style-type: none"> • Alter • BMI • GDM Anamnese • Makrosomie-Anamnese • Ethnie • Familienanamnese mit GDM -Alle Modelle zeigen vergleichbare Leistung nur in Nulliparae -Frühe Stratifizierung ist möglich auch ohne GTT im 1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Validierung prognostischer Modelle Ø Prädiktor-Daten self-reported Ø bei Fehlen von bekanntem Risiko wird oGTT durchgeführt (missing GDM bei ca. 7%) 	1b
Leipold et al_2005	SS in GW 11-14	464	NT Messung		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	NT korreliert mit CRL, aber nicht mit dem Ergebnis des oGTT	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø über 95% der NT-Messwerte unter 2mm Ø keine NT Mittelwerte in GDM und gesunden Fällen 	3b
Li et al_2018	SS in GW 11-13 ⁺⁶	371	Maternaler Halsumfang		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	Halsumfang >33,8 cm (sowie Prägestation-BMI) können als unabhängige GDM Risikofaktoren verwendet werden (OR 1,29; CI 1,11-1,50; Sensitivität 68%, Spezifität 59%)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø regional limitiert Ø monoethnisch Ø BMI self-reported 	3b
Luchi et al_2011	SS in GW 11-14	1098	NT		Korrelation zwischen NT und GDM Morbidität	Keine sign. Difference zwischen NT-Werten bei SS mit GDM und normaler Glukosetoleranz NT ist kein GDM Prädiktor	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • case-control nach Fall-Vorauswahl 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Meek et al_2016	Low-risk SS in GW 11-16	17736	<ul style="list-style-type: none"> • RPG in GW 12-16 • optionaler 75 g oGTT bei RPG >7,0 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • RPG Grenzwert >7,5 erkennt GDM Risiko mit Sensitivität ~70% und Spezifität ~90% für alle Standards • RPG Grenzwert >8,5 bringt keine Verbesserung der Sensitivität und nur geringfügig höhere Spezifität • RPG zeigt bessere Prädiktionsraten als BMI und maternales Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ monoethnisch ∅ 75 g oGTT als Screeningtest nicht mehr empfohlen 	1b
Nanda et al_2011_a	SS mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	380	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin • SHBG • Follistatin-like-3 (FSLT) im Serum vom 1. Trim. 		Korrelation mit GDM Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin- und SHBG-Werte im 1. Trim. sind sign. niedriger in GDM • FSLT zeigt keine Unterschiede • Hinzufügung von Adiponectin und SHBG zum Screening-Ansatz würde GDM Detektionsrate um 12% erhöhen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Case-Control ∅ selection bias ∅ Anamnese über Fragebogen ∅ kleine Stichprobe 	4
Ozgu-Erdinc et al_2015	Low-risk SS in GW 11-14	450	<ul style="list-style-type: none"> • hs-CRP • FPG • HOMA-IR • HOMA-β • QUICKI 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Werte von hs-CRP und FPG sind höher und korrelieren positiv mit GDM Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Werte mit breiter Streuung ∅ keine Confounder-Justierung 	3b
Papastefanou et al_2015	Low-risk SS in GW 11-14	134	Osteocalcin		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Osteocalcin-Werte sind GDM-Prädiktor (OR 1,21; CI 1,08-1,34) • Osteocalcin-Daten erhöhen die Prädiktionskraft von maternalem Alter und Gewicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Case-Control ∅ selection bias (kein Matching) ∅ kleine Stichprobe 	4
Punnose et al_2020	Low-risk SS in GW <13 ⁺⁶	2275	HbA1c		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c im 1. Trim. ist sign. höher bei GDM Diagnose • Hb1Ac >5.5 erkennt GDM mit OR 2,6 (CI 1,5-4,6) • Sensitivität und Spezifität sind unzureichend, um HbA1c allein als GDM Prädiktor zu verwenden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ monoethnisch (Indien) ∅ 22% der Fälle mit Anämie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rasanen et al_2013	SS in GW 5-13	182	<ul style="list-style-type: none"> glykosiliert Fibronectin Adiponectin hsCRP Plazenta-Laktogen SHBG 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> Sign. höheres glykosiliertes Adiponectin ist unabhängiger GDM Prädiktor (OR 1,05; CI 1,03-1,07 nach Confounder-Justierung; Sensitivität 81%, Spezifität 90%) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, Daten aus Register zusätzliche gesunde Kontrolle (n=35) Fibronectin-Spiegel sind niedriger zum oGTT Zeitpunkt 	4
Salakos et al_2021	Low-risk-SS in GW 10-15	1191	25OH-Vit. D		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> GDM-Risiko ist sign. höher bei Vit. D-Grenzwert <20 ng/ml (OR 1,42; CI 1,06-1,91) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multi-zentrisch, nested matched Case-control (Teilanalyse) ∅ Sonnenexposition nicht bekannt ∅ mehrere Confounder ignoriert 	4
Sirico et al_2019	SS in GW 11-14 ohne Anomalie-Risiko	603	FHR		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> FHR korreliert unabhängig mit GDM Risiko (OR 1,36; CI 1,27-1,45) Über Grenzwert von 162/min ist die DR 65% (PLR 3,26, NLR 0,43) bei FPR 20% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, ∅ keine Daten zum glykämischen Status ∅ kein Follow-up 	4
Spencer & Cowans 201	SS in GW 11-13 ⁺⁶	7429	<ul style="list-style-type: none"> β-hCG PAPP-A NT 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 22-26	<ul style="list-style-type: none"> Die MoM von PAPP-A und β-hCG sind bei GDM Fällen sign. reduziert PAPP-A und β-hCG sind schwache, aber signifikante GDM Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Daten aus Register ∅ vermutlich high-risk-Selektion (nicht explizit ausgewiesen) 	4
Sweeting et al_2018	SS in GW 11-13 ⁺⁶	980	<ul style="list-style-type: none"> MAD PAPP-A β-hCG UA-PI 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28 oder zu jedem SS Zeitpunkt zuvor	<ul style="list-style-type: none"> GDM ist mit sign. niedrigeren PAPP-A und UA-PI Werten assoziiert Hinzufügung von Ersttrimester-Aneuploidiemarkern zu Familienanamnese, BMI und Ethnizität erhöht die GDM DR auf 83% (bei FPR 20%) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, Daten aus Register ∅ Anamnese self-reported ∅ PE Fälle ausgeschlossen 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Syngelaki et al 2011_b	SS in GW 11-13 ⁺⁶	41577	BMI		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	BMI korreliert sign. mit GDM Diagnose OR vs. BMI 20-25 nach Justierung für maternale Charakteristika BMI 25-30 OR 1.92 (1.58–2.32) BMI 30-35 OR 3.76 (3.05–4.65) BMI >35 OR 6.83 (5.47–8.52)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv • kein auffälliges Bias-Risiko 	1b
Syngelaki et al 2015_a	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	75161	GDM Screening nach maternaler Anamnese (Alter, Größe, Gewicht, Ethnie, Familienanamnese, GDM Anamnese, Ovulationsmedikation, Geburtsgewicht)	GDM Screening nach NICE Leitlinie	Prädiktionsleistungsvergleich	Das neue Model zeigt DR von 84%; Screening nach NICE Leitlinie – 78% (bei FPR 40%)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register ∅ selection bias ∅ Anamnese per Fragebogen ∅ nicht-einheitliches Vorgehen bei GDM Diagnostik 	2b
Syngelaki et al 2015_b	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	31225	PAPP-A PIGF		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A Medianwerte sind sign. niedriger und PIGF sign. höher in GDM • ETS Screening durch maternale Anamnese hat GDM DR von 58 bzw. 72%, bei FPR von 10 bzw. 20% • Hinzufügung von PAPP-A und PIGF führt zu keiner Verbesserung der DR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register ∅ selection bias ∅ nicht-einheitliches Vorgehen bei GDM Diagnostik 	2b
Syngelaki et al 2016_a	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	1000	TNFα hsCRP		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • TNFα ist sign. höher und hsCRP unverändert in GDM • Screening durch Anamnese hat GDM DR 52 - 81%, bei FPR von 10 bis 40% • Hinzufügung von TNFα und hsCRP führt zu keiner Verbesserung der DR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Case-control, Daten aus Register ∅ Anamnese per Fragebogen 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Tu et al_2017	SS in GW 6-10	1150	Fatty acid binding protein 4		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Konzentrationen von FA-BP4 im 1. Trimester sind mit höherem GDM Risiko assoziiert • OR in 2.-4. Quartile ab 12,8 ng/ml = 2,3 – 6,9 • Hinzufügung von FA-BP4 zum ETS Modell erhöht sign. die Diskriminierungsstärke 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ monoethnisch ∅ Gen-Promoter Polymorphismus nicht untersucht 	1b
Wong et al_2019	Hochrisiko SS in GW 11-13	155	3D-Doppler der Plazenta <ul style="list-style-type: none"> • VI • FI • VFI • Volumen 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g GCT ± 100 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • VI (OR 0,95 CI 0,91-0,99) und VFI (OR 0,79; CI sind sign. kleiner in GDM • kein Unterschied bei FI und Volumen • VFI könnte als ETS Marker für GDM dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Case-control, mono-zentrisch ∅ Abhängigkeit der Vaskularisation von der glycemischen Kontrolle nicht nachgewiesen 	4
Zein et al_2015	SS in GW <12 Hb-Spiegel >110 g/l	104	Ferritin		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritin im 1. Trim. ist sign. Prädiktor von Glykämie im oGTT • Es besteht keine sign. Assoziation zwischen Ferritinspiegel und GDM Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ selection bias ∅ kleine Stichprobe, underpower 	3b
Zhu et al_2020	SS in GW 6-8	2949	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyzeride im 1. Trim. • Triglyzeride im 2. Trim. 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • GDM Inzidenz steigt an mit Spiegel der Triglyzeride im 1. Trim (OR für Werte über 0,7 mmol/l = 1,42-2,35) • GDM Inzidenz erhöht sich proportional dem Triglyzeride-Anstieg zwischen dem 1. und 2. Trim. (OR für Anstieg >0,4 mmol/l = 1,52-1,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ keine Angaben zur Ernährung ∅ Prägestation-BMI self reported 	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Nahawandiet al 2018	Medline, Embase	keine Angabe	<p><i>Potenzielle Biomarker-Kandidaten für LGA Prädiktion (aus Liste von 103)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • maternale Glykämie-Marker (FPG, 1-5 Anhydroglucitol, HbA1c) • Hormone involviert in plazentaren Nährstoff-Transfer (Adiponectin, IGF-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität entspricht einer Expert Opinion • Keine systematische Suche • Auflistung von Daten ohne Qualitätsbewertung 	5
Walsh & McAuliffe 2012	keine systematische Quellen-suche	keine Angabe	<p><i>LGA Vorhersage basiert auf</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • parentale Risikofaktoren und Anamnese • maternale klinische Befunde • fetale US Biometrie • maternale Serum-Biomarker <p>LGA Screening im 1. Trimester verwendet zunehmend Serumparameter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität entspricht einer Expert Opinion ∅ keine systematische Literatursuche ∅ keine Qualitätsbewertung der involvierten Studien 	5

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ciborowski et al_2014	SS mit lebend geborenen SGA und LGA	67	Serum FABP, Phospholipid-Lysophospholipid- und Monoacylglycerol-Spiegel, Vit. D- Derivate und Bilirubin in GW 12-14	SS mit normalgewichtigen Kindern	Assoziation mit Makrosomie	Mehrere Serumlipide und FABP können als Makrosomie-Prädiktoren eingesetzt werden	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Case-control ∅ experimenteller Charakter ∅ keine Referenzstandards 	4
Frick et al_2016	Phänotypisch normale Lebend- und Totgeburten nach GW 24	76300	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • Kombiniertes Test in GW 11-13 -Fetale Biometrie -Fetale Biomarker 		Assoziation mit Makrosomie	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsraten für LGA bei 5, 10 und 20% FPR • Maternale Anamnese: 32, 44, 60% in GW 11-13 • (+) Fetale Biometrie: erhöht DR auf 37, 51, 68% in GW 19-24 • Einschluss fetaler Biomarker bringt keine weitere Verbesserung der DR • PAPP-A, β-hCG, PIGF und UA-PI sind signifikante unabhängige Beitragende zu DR durch maternale Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register 	2b
Furnica et al_2017	SS in GW 11-13	210	Isolierte maternale Hypothyroxinämie in GW 11-13	Euthyroide SS	Assoziation mit Makrosomie	<p>Isolierte Hypothyroxinämie ist sign. assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Makrosomie • höherer maternaler BMI im 1.Trim 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Case-control ∅ keine Angaben zu Iod-Aufnahme und Thyroidstatus 	4
Goetzinger et al_2009	SS in GW 11-13	2153	PAPP-A β-hCG		Assoziation mit Makrosomie	PAPP-A <10. Perzentil zeigt Tendenz zu Reduzierung des LGA Risikos, jedoch keine sign. Assoziation	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register extrahiert 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Hur et al_2021	SS mit positivem 50 g oGTT in GW 24-28	375 (Test-Subset)	Fetale Biomarker • PAPP-A • AFP • E3 • hCG • Inhibin A		Prädiktionsvergleich in 3 Modellen (inklusive maternale Risikofaktoren): • M1:AFP,hCG, E3 • M2:M1+Inhibin • M3:M2+PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> • M3 zeigt die höchste Prädiktionsrate mit Sensitivität 70% und Spezifität 51% • wichtigste maternale Risikofaktoren sind: Adipositas, GWG bis oGTT, Hb 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Stichprobe geteilt in zeitlich distanten Training- u. Test-Set ∅ Makrosomie als GG >3820g definiert 	2b
Lipa et al_2017	SS in GW 11-13 ⁺⁶	185 (davon 32 LGA)	Lipoxin A ₄	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	Niedrigere Lipoxin A4 Werte sind mit SGA und LGA assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch • Case-control ∅ kein Referenzstandard ∅ kleine Stichprobe ∅ keine Confounder-Justierung 	4
Meertens et al_2019_a	SS in GW <16	2582 (davon 224 LGA)	Vergleich von 6 Prädiktions-Modellen	Fälle mit normalem GG	Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Alle publizierten Prädiktionsmodelle überschätzen das LGA Risiko in der untersuchten Population • Die variable Ätiologie von Wachstumsstörungen erschwert die Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Datenerhebung durch Fragebogen 	1b
Migda et al_2017	SS in GW 11-13 ⁺⁶	154 (davon 28 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Daten • Parameter von metabolischem Syndrom 	Fälle mit normalem GG	LGA Prädiktion durch Zeichen von metabolischem Syndrom	Signifikante LGA Prädiktoren im 1. Trimester (Sensitivität 64-92%, Spezifität 77-83%) <ul style="list-style-type: none"> • BMI (>25,5) • maternales Gewicht >67 kg • maternale Glykämie (FPG Wert) • erhöhtes lösliches E-Selectin (>31) • niedrigeres Adiponectin (<5,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine Stichprobe ∅ sehr kleine LGA Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Monari et al., 2021	SS in GW 11-13	503 (davon 87 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A, • PIGF, β-hCG, • Inhibin A • Lipidprofil • Insulin • IL-6 • MAD, UA-PI 	Fälle mit normalem GG	Validierung von LGA Prädiktionsmodell	LGA ist sign. assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> • Multiparität (OR 2,41, CI 1,51-3,86) • Prägest. BMI (OR 1,08 CI 1,04-1,12) • Prägest. DM (OR 5,04 CI 1,0-25,38) • PAPP-A (+1 MoM) OR 1,4 CI 1,08-1,9 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • kein auffälliges Bias-Risiko 	1b
Nanda et al., 2011 b	SS in GW 11-13 ⁶	350 (davon 50 LGA)	Adiponectin	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin ist sign. niedriger in LGA (MoM 0,82, IQR 0,56-1,02) • Aufnahme von Adiponectin in das Screening basierend auf maternalen Faktoren erhöht die Detektionsrate von 34,6 auf 38,2% (bei FPR 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Case-control mit <i>a posteriori</i> Übertragung auf größere Population (+32000) 	4
Papastefanou et al., 2012	Low-risk SS in GW 11-14 Lebendgeburt nach GW 24	4702			Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • GG-Abweichungen können durch Daten vom ETS prognostiziert werden • Unabhängige LGA-Prädiktoren mit Sensitivität 48% <ul style="list-style-type: none"> -maternale Gewicht und Größe -Rauchen -ΔCRL (bezogen auf GA-Standard) -ΔNT (bezogen auf GA-Standard) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, Querschnittstudie • ∅ eigens konstruierte GG-Referenzstandards 	2b
Parlakgumus et al., 2014	Low-risk SS in GW 11-14	433 (davon 26 LGA)	ETS Serum Biomarker Serum-Lipide <ul style="list-style-type: none"> • HDL • LDL • VLDL 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	Bei SS mit normaler Glukosetoleranz zeigen Serumlipide keine Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Querschnittstudie • ∅ keine Angaben zu Ernährung • ∅ sehr kleine LGA Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Plasencia et al_2012	SS in GW 11-13 ⁺⁶	2021	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • PAPP-A • NT • β-hCG • UA PI 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Faktoren allein entdecken 32,5% der LGA bei FPR 10% • Kombination aus maternalen Faktoren plus PAPP-A, NT und UA PI detektiert 34,4% der LGA Fälle bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • keine auffällige Bias-Risiken 	1b
Poon et al_2011	SS in GW 11-13 ⁺⁶	33602	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • PAPP-A • NT • β-hCG 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Faktoren (Größe, Gewicht, Parität, DM) entdecken 33,1% der LGA bei FPR 10% • Kombination aus maternalen Faktoren plus PAPP-A, NT und β-hCG detektiert 34,4% der LGA Fälle bei FPR 10% • LGA Risiko ist geringer bei afrikanischer o. südostasiatischer Ethnie 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • keine auffällige Bias-Risiken 	1b
Rizzo et al_2020	SS in GW 11-13 ⁺⁶	964	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • ETS Biomarker • UV Marker -UV Blutfluß -gemittelte max. UV Flußgeschwindigkeit (TAMXV) -UA PI 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternaler BMI, Parität, PAPP-A und UV Blutfluß sind mit LGA unabhängig assoziiert • UV TAMXV und Blutfluß sind höher und UA PI ist niedriger in LGA • Prädiktionsmodell, basierend auf BMI, Parität und PAPP-A, prognostiziert LGA in 38,3% der Fälle. Aufnahme von UV Blutfluß erhöht die DR auf 62,3% (bei FPR 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Case-control ∅ keine Prüfung der individuellen Übereinstimmung von US-Ergebnissen 	4
Rossi et al_2014	SS in GW 11-13 ⁺⁶	72	komb. ETS		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Größe, Parität, Rauchen, ART und PAPP-A (MoM >1,2) sind unabhängige LGA Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnittstudie ∅ kleine Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Timmerman et al_2014	Phänotypisch intakte Lebendgeburten nichtdiabetischer Mütter	6503 (davon 446 mit GG >95 Perzentil)	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • NT • PAPP-A • β-hCG 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Makrosomie ist sign häufiger bei Kindern mit NT jenseits des 95^{-ten} Perzentils (11 vs. 7%) • Makrosomie korreliert positiv mit BMI, NT und PAPP-A • Gesunde Feten mit erhöhter NT können mit höherer Wahrscheinlichkeit makrosom sein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register 	2b
Tul et al_2003	SS in GW 11-14	1136 (davon 120 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG • Inhibin A 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • LGA ist mit sign. höheren PAPP-A Werten assoziiert • Fetoplazentare ETS Biomarker sind als Screening-Instrument für SS Komplikationen nicht geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ <i>post partum</i> Daten per Telefon 	2b
Wells et al_2015	SS in GW 10-14	1664 (davon 172 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit GG	<ul style="list-style-type: none"> • GG zeigt positive lineare Korrelation mit PAPP-A Werten • PAPP-A Werte im höchsten Quartil sind zweifach häufiger mit LGA assoziiert (OR 2,2; CI 1,39-3,46) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ 23% der Stichprobe mit GDM u. DM2 aber LGA Häufigkeit unverändert 	1b
Zbucka-Kretowska et al_2019	SS in GW 11-13	60	<ul style="list-style-type: none"> • Irisin • Fetuin-A • PIGF 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit GG	<ul style="list-style-type: none"> • GG korreliert positiv mit maternalen Irisin- und negativ mit Fetuin-A-Werten • Irisin ist sign. Prädiktor von Makrosomie (Sensitivität 77, Spezifität 79%) bei cut-off-Wert von 1752 ng/ml • keine Assoziation mit anderen Adipokinen und PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Case-control ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Prüfung der Glukosetoleranz 	4

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Lian et al_2021	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, CBM, CNKI, EBSCO	9 Beobachtungsstudien +250000 Fälle	<i>Assoziation von Vitamin D Defizit im 1. Trimester und PTD</i> • keine Assoziation zwischen Vitamin D Mangel im 1. Trimester und PTD Inzidenz (RR 1,01; CI 0,88-1,16)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa und ARHQ • moderate bis hohe Studienqualität • mehrere geografische Regionen • gute Confounderjustierung 	1a
Liu et al_2017	PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar	14 Beobachtungsstudien 3193 Fälle	<i>Assoziation von MMP-8-, IL-6- und Glukose-Spiegel in Amnionflüssigkeit mit PTD</i> • PTD sind mit sign. höheren IL-6 und MMP-8 Spiegel assoziiert (Mittelwert-Differenz 0,32; CI 0,22-0,43 bzw. 4,47; CI 0,83-8,11) • PTD sind mit sign. niedrigeren Glukosespiegel assoziiert (Mittelwert-Differenz -5,22; CI -8,19 bis-2,26)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa • gute bis sehr gute Studienqualität ∅ Targetparameter nicht in allen Studien untersucht 	2a
Gagnon et al_2008	Cochrane	1966-2007 keine weiteren Angaben	<i>Assoziation abnormer Serumbiomarker mit SS Komplikationen</i> • Niedrige PAPP-A (<0,4 MoM) und hCG (<0,5 MoM) im 1. Trim. sind mit Anstieg adverser SS Outcomes assoziiert (u.a. Fehlgeburt OR 3,6-62,0) (LoR/LoE II-2A) • Erhöhte PAPP-A und hCG Werte im 1. Trim. sind nicht mit adversen Outcomes assoziiert; daher sollen solche SS als normal betreut werden (LoR/LoE II-2A) • Prädiktion adverser SS Outcomes durch multiple Serumbiomarker ist wegen geringer Sensitivität und hohe FPR nicht zu empfehlen (LoR/LoE II-2D)	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Leitlinie-Format • Studienqualität bewertet nach GRADE und Canadian Task Force on Preventive Health Care 	2a
Morris et al_2017	Embase, Medline, CINAHL, Web of Science	27 Beobachtungsstudien zu PTD 163 026 Fälle	<i>Assoziation von PAPP-A im 1. Trimester mit PTD (und andere adverse SS-Outcomes)</i> • Niedrige PAPP-A Werte im 1. Trimester sind mit erhöhter Gefahr einer Frühgeburt vor GW 32 bis 37 assoziiert (OR 2,09; CI 1,87 -2,33) • Die prädiktive Stärke des Parameters ist gering, um als selbständiger Prognosefaktor zu dienen (LR 1,84; CI 1,41-2,39)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 und STARD Qualitätsbewertung ∅ geringfügiges Biasrisiko bei Selektion und Referenzstandard ∅ unterschiedliche Statistik in Einzelstudien 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Zhong et al., 2015	Medline, Embase, Cochrane	103 Beobachtungsstudien 432 621 Fälle	<p><i>Prädiktion von PTD durch Serumparameter im 1. Trimester</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu hCG und PIGF, PP 13 ist der zuverlässigere Prädiktor von PTD vor GW 37 (LR+ 4,16; CI 2,72-5,61 bzw. LR- 0,56; CI 0,45-0,67) • Serumparameter im 1. Trimester haben generell eine geringe prädiktive Genauigkeit in Bezug auf PTD 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Biasrisiko als sehr niedrig bezeichnet ∅ Methode der Qualitätsbewertung nicht angegeben ∅ Selection bias: nur low-risk-Populationen 	2a
--------------------	---------------------------	--	---	---	-----------

PICO Frage 6.1.

Ersttrimester-Screening für drohende Frühgeburt

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Malan et al_2018	SS mit Down-Syndrom-Risiko >1:250 GW 11-18	2051	Invasive Prozedur nach positivem cfDNA-Befund	Invasive Prozedur ohne cfDNA Untersuchung	Fehlgeburt oder IUFD vor GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz zwischen den Fehlgeburtenraten (jeweils 0,8%) • Detektion von 21-Trisomie durch cfDNA beträgt 100% (CI 82-100) 	<ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Biasrisiken ∅ Dropout o. Non-Compliance in 24%; dadurch Verringerung der projizierten Outcome-Rate ∅ Screening nur für 21-Trisomie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abdallah et al 2011_a	SS mit unsicherer Lebensfähigkeit in GW 11-14	1060	Messung der CRL und des Fruchtblasendurchmessers		Cut-off Werte für Erkennung einer viablen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Fruchtblasendurchmesser FPR ->21mm 0%; 20mm 0,5%; 16mm 4,4% • CRL Messung FPR ->5,3mm 0%; 4 und 5mm 8,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • festes Protokoll ∅ wenige unklare/strittige Fälle ∅ CRL Messung bei nur 17% der Fälle 	1c
Abdallah et al 2011_b	SS mit unsicherer Lebensfähigkeit in GW 11-14	359	Follow-up US 7-14 Tage nach CRL und Fruchtblasemessung	Ergebnis der vorausgegangenen Messung	Erkennung von viablen SS durch Wachstumsraten von Fruchtblase und CRL	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsraten der Fruchtblase bei viablen und toten Embryos sind sehr ähnlich und für Diagnose ungeeignet • CRL Wachstum um weniger als 0,2 mm/Tag ist sicheres Zeichen einer Fehlgeburt • Keine sichtbare Fruchtblase u./o. Embryo bei zwei aufeinanderfolgenden US sind sichere Fehlgeburtszeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • festes Protokoll ∅ hochqualifizierte Untersucher, daher keine Generalisierbarkeit ∅ disproportional kleine Zahl von CRL Messungen 	1c
Abuelghar et al 2013	SS GW 6-13	341	Transvaginale US CRL Messung	Wachstumskurven für CRL von FMF	Assoziation zwischen CRL und SS Viabilität am Ende des 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • CRL um 2SD oder mehr kleiner als der für das GA erwartete Wert ist mit Fehlgeburt assoziiert (Sensitivität 56,6; Spezifität 81,9; PPV 36,6; NPV 91,1; LR+ 3,1; LR- 0,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Frauen mit Fehlgeburt mit vorbelasteter Anamnese 	1c
Akolekar et al 2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	45452	PIGF + PAPP-A DV PI UA PI	PAPP-A DV PI UA PI	Prädiktion von Fehlgeburt bei GW <32 bzw. <37	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % der Fehlgeburten wegen abnormer Plazentation werden durch sign. niedrigere PAPP-A Werten und höhere DV und UA-PI detektiert • Erniedrigte PIGF-Werte verbessern die prädiktive Leistung auf 61%, insbesondere bei Fehlgeburten in GW <32 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ wiederholte Nutzung von Datensets ∅ log₁₀ Transformation von Messdaten suggeriert breite Streuung 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Berghella et al 2003	PTD Risiko SS in GW 10-13 ⁺⁶	183	Zervixlänge		Spontane PTD vor GW 35	Zervixlänge <25 mm in GW 14 prognostiziert PTD mit Sensitivität 14, Spezifität 97, PPV 50 und NPV 82% (RR 2,8; CI 1,4-5,6)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, einseitig verblindet ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Confounder Korrektion für Cerc-lage 	1b
Brameld et al 2008	SS im 1. Trim.	22280	<ul style="list-style-type: none"> • NT • β-hCG • PAPP-A 	Kombination aus NT, β-hCG und PAPP-A	Fehlgeburt-Prädiktion durch einzelne Screening-Komponenten	DR für Fehlgeburt vor GW 24 <ul style="list-style-type: none"> • Kombination OR 13,5 • PAPP-A <5. Perzentile OR 5,0 • NT >95 Perzentile OR 6,2 DR für Fehlgeburt vor GW 32 <ul style="list-style-type: none"> • Kombination OR 3,2 • PAPP-A <5. Perzentile OR 3,1 Erhöhte β-hCG Werte haben selbständig geringe Aussagekraft Die isolierte Nutzung einzelner Komponenten kann nicht empfohlen werden	<ul style="list-style-type: none"> • Registeranalyse ∅ retrospektiv 	2b
Carvalho et al 2003	SS in GW 11-14	529	Zervixlänge		Assoziation mit PTD vor GW 37	Keine signifikante Assoziation mit Zervixlänge in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Chaemsaitong et al 2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807 (344 PTD und 159 Fehlgeb. Fälle)	BMI Bestimmung		Assoziation mit PTD und Fehlgeburt	Ansteigender BMI ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> • PTD (OR 1,15; CI 1,13-1,18) • Fehlgeburt (OR 1,06; CI 1,02-1,10) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv ∅ Asien-spezifische BMI Normgrenze 23 ∅ monoethnische Population 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Chen et al_2020	SS in GW 11-13 ⁶	339 (davon 24 mit Insuffizienzanamnese)	Zervix • Elastografie • Länge • Kanalweite		Assoziation mit PTD und Fehlgeburt	-Sign. häufigere PTD bei Insuffizienz -Insuffizienz ist charakterisiert durch • sign. dehnbare Vorderlippe • sign. kürzere Zervix • sign. weiteres Zervikalkanal -Cut-off Werte für Insuffizienzdiagnose • Elastizität 0,15%, Länge 35,5, Kanalweite 5,75	• prospektiv, monozentrisch • Case-control ∅ kleine Fallzahl ∅ PTD Fälle demografisch different ∅ PTD tritt trotz Cerclage ein (fragliche Kausalität)	4
Cowans et al_2008	SS in GW 11-14	1940	PP 13		Assoziation mit PTD, Fehlgeburt und IUFD	PP 13 Werte zeigen keine Korrelation mit PTD, Fehlgeburt und IUFD	• retrospektiv, multizentrisch, Case-control • Daten aus Register	4
Dane et al_2013	SS in GW 11-14 keine Hypertonie	868	• PAPP-A • β-hCG		Assoziation mit PTD Risiko in GW <34/37	• PAPP-A Werte sind sign. niedriger in PTD Fällen • β-hCG Werte zeigen keine Differenz • PAPP-A <0,35 MoM prognostizieren PTD mit OR 7 (CI 1,8-27,7), auch ohne Hypertonie-Symptomatik	• prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine PTD Fallzahl	1b
Datta & Raut_2017	SS in GW 6-11	800	US Messung • CRL • Fruchtblase • Dottersack • FHR		Bestehen der SS nach GW 12 (Validierung durch US)	Prädiktoren spontaner Fehlgeburt • CRL <5. Perzentil (OR 26,5) • Fruchtblase <5. Perzentil (OR 26,9) • FHR <5. Perzentil (OR 100,6) • Dottersack >95. Perzentil (OR 1,04)	• prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fehlgeburten-Zahl (140)	1b
Donders et al_2009	SS im 1.Trim.	759	Vaginale Bakterialflora		Fehlgeburt in GW <13, <24, <34, <36	• Fehlen von <i>Lactobacillus</i> ist mit erhöhtem Risiko für PTD (OR 2,4) und Frühgeburt (OR 4,9) assoziiert • Bakterielle Vaginose erhöht PTD (OR 2,4) und Fehlgeburt-Risiko (OR 6,6) • PTD in GW <24 häufiger bei <i>Mycoplasma hominis</i> Infektion (OR 13,3)	• prospektiv, monozentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahlen in GW <36	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Goetzlet al 2004	SS in GW 10-14	7932	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT Werte im <5. o. >95. Perzentils	Werte innerhalb des Normbereichs 5.- 95 Perzentils	Fehlgeburtenrate vor/nach GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • Werte außerhalb des Normbereichs sind mit erhöhter Fehlgeburt-Wahrscheinlichkeit vor GW 20 assoziiert • OR für: PAPP-A 2,8-5,4; für β-hCG 4,3-8,5; für NT 3,0-8,3 (nach Justierung für maternale Parameter) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ lückenhafte Prägestationsanamnese (GDM, Thrombophilie) 	2b
Goetzinger et al 2010_b	SS in GW 11-13 ⁺⁶	2231	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD	<ul style="list-style-type: none"> • Niedriges PAPP-A <10. Perzentile) ist mit PTD <32 GW (OR 2,7; CI 1,1-6,4) und <35 GW (OR 2,0; CI 1,0-3,8) assoziiert • β-hCG und NT haben keinen Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Selection Bias ∅ keine Trennung spontan-induziert ∅ Stichprobenalter +35 Jahre 	2b
Greco et al_2011	SS in GW 11-13	1508	US-Länge <ul style="list-style-type: none"> • Endozervix • Zervix-Isthmuskomplex 		Assoziation mit spontaner Frühgeburt vor GW 34	Frühgeburten vor GW 34 sind mit sign. kürzerer Endozervix-Länge assoziiert. Zervix-Isthmus-Komplex zeigt keine Assoziation.	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Registerdaten ∅ sehr kleine Frühgeburtenfallzahl ∅ keine Justierung 	3b
Greco et al_2012	SS in GW 11-13	9974	US Zervix-Länge		Assoziation mit spontaner Frühgeburt vor GW 34	<ul style="list-style-type: none"> • Zervix-Länge-MoM ist sign. kleiner bei Fällen mit spontaner Frühgeburt • Screeningmodell aus Zervix-Länge und maternalen Daten hat DR für Frühgeburt von 54,8 (CI 45,7-64,6) bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Frühgeburtenfallzahl 	1b
Jellife-Pawlowski et al 2013	SS in GW 10-13+6 Keine Aneuploidie, DM und Rauchen	2070	ETS <ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • hCG im 2. Trim. • AFP • Inhibin 		Assoziation mit PTD vor GW 30	<ul style="list-style-type: none"> • Isoliertes PAPP-A MoM <5. Perzentile nur im 1. Trim. ist nicht mit PTD assoziiert (OR 1,4; CI 0,7-3,0) • Niedriges PAPP-A im 1. und erhöhte AFP und Inhibin (>95. Perzentile) im 2. Trim. sind mit sehr hohem PTD Risiko assoziiert (RR 24,4; CI 12,8-58) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Daten aus Register • Case-control ∅ Werte-Verteilung anhand von Daten aus dem Gesamtregister kalkuliert 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Jessani et al_2021	SS in GW 6-13	11976	Hämoglobin		Inzidenz von PTD (<37 GW) und Fehlgeburt (>20 GW)	<ul style="list-style-type: none"> • Hb-Spiegel von 70-89 g/l sind mit Früh- bzw. Fehlgeburt assoziiert • Starke regionale Differenzen in kritisch niedrigen Hb-Werten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø Daten aus RCT mit Medikation Ø Population aus low-income-Regionen Ø keine Daten zu Malaria-Morbidität 	3b
Kabjili et al_2004	SS in GW 10 ⁺³ – 13 ⁺⁶	1779	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit <ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt • PTD vor GW 22 	<ul style="list-style-type: none"> • hCG MoM ist sign. erhöht bei drohender Fehlgeburt (Sensitivität 43, Spezifität 79, PPV 4, NPV 98 bei Cut-off 1,79 MoM) • PAPP-A MoM ist sign. niedriger bei spontaner Fehlgeburt/Frühgeburt (Sensitivität 73/48, Spezifität 64/68, PPV 2/4, NPV 100/98 bei Cut-off 0,80) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl Ø keine Co-Variablen-Justierung 	2b
Khalil et al_2012	SS in GW 11-13 ⁺⁶	7843	<ul style="list-style-type: none"> • zentraler syst. AD • Gefäßsteifigkeit • Augmentationsindex 		Assoziation mit Frühgeburt in GW <37	Zentraler systolischer Blutdruck und arterielle Steifigkeit sind sign. höher in Fällen mit induzierter, aber nicht mit spontaner Frühgeburt	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø keine Co-Variablen-Justierung 	1b
Mascarenhas et al_2014Mastrodime	SS in GW 8-12	90	Homocystein		Assoziation mit PTD	Erhöhte Homocystein-Werte sind sign. assoziiert mit PTD und Fehlgeburt-Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø ungenau definierte Outcomes Ø kleine Fallzahlen Ø keine Co-Variablen-Justierung 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mastrodima et al_2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	76897	<ul style="list-style-type: none"> • DV PI • UA PI • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit Totgeburten	<ul style="list-style-type: none"> • Totgeburten sind mit sign. niedrigeren PAPP-A MoM und höherem DV PI assoziiert. • Bei Totgeburten auf Grund gestörter Plazentation ist UA PI sign. erhöht. • Die DR durch maternale Faktoren (20-31% bei FPR 5 o. 10%) erhöht sich durch Aufnahme von PAPP-A, UA PI und DV PI auf 32-40%. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Modell-Erstellung und Leistung am gleichen Datenfeld 	1b
Monier et al_2019	SS in GW 10-14	2813	Serum 25OH-Vitamin D		Assoziation mit PTD vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • 25OH-Vit. D Spiegel <20 ng/ml bei 45% der Teilnehmerinnen • sign. Assoziation zwischen niedrigen 25OH-Vit. D-Werten (1. vs. 4. Quartil) und PTD nur bei Untergruppe mit dunkler Hautfarbe 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Untergruppen nach Hautfarbe ∅ Co-Variable „Sozialstatus“ nicht korrigiert 	2b
Mukri et al_2008	SS in GW 5-10	292	CRL durch US		Bestehende SS in und nach GW 11	<ul style="list-style-type: none"> • CRL z-Score bei Fehlgeburten ist sign. größer (-2,42 vs. -0,82) • CRL um 2 SD kleiner als der Durchschnittswert für das aktuelle GA (Cut-off) prognostiziert Fehlgeburt mit Sensitivität 61, Spezifität 78, PPV 31 und NPV 92%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ ungenaue GA Bestimmung möglich ∅ kleine Fallzahl 	1b
Ozdemir et al_2007	SS in GW 10-14	152	Zervixlänge		Assoziation mit PTD vor GW 37	Korrelation zwischen Zervixlänge und PTD ist signifikant, jedoch schwach. Bei Cut-off <39 mm ist die Sensitivität 75, Spezifität 68 und PPV 21%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl 	3b
Parral-Cordero et	SS in GW 11-13 ⁺⁶	3310	<ul style="list-style-type: none"> • Zervixlänge • AU PI 		Prädiktion spontaner PTD in GW <34	Keine sign. Assoziation mit PTD Screening-Model basiert auf Rauchen, PTD-Vorgeschichte, UA PI und Zervixlänge zeigt DR von 26% bei FPR 8%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Pihl et al_2008	SS mit CRL 45-84 mm (entspr. GW 11-13 ⁺⁶)	1734	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD vor GW 32 und 37	PTD vor GW 37 <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A MoM <0,67 = DR 30, FPR 19, PPV 8, NPV 96; RR 1,7; CI 1,1-2,7 • NT >2,0 mm = DR 16, FPV 6, PPV 12, NPV 95, RR 2,75; CI 1,6-4,7 PTD vor GW 32 <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <0,67 = RR 4,0; CI 1,2-13,8 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus mehreren Registern 	2b
Pummarat	SS GW 11-14	3160	PAPP-A		Assoziation mit idiopathischen PTD	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <10. Perzentile ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für PTD in GW <36 (OR 2,4), <34 (OR 3,8) und <32 (OR 5,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ ethnisch-spezifische Referenzwerte 	2b
Rahkonen et al_2010	SS in GW 12-13 ⁺⁶	4984	phosphorierte Formen von IGFBP (phIGFBP-1) in Zervixflüssigkeit		Assoziation mit PTD vor GW 32 und 37	<ul style="list-style-type: none"> • phIGFBP-1 sign. höher in SS mit PTD • phIGFBP-1 ist unabhängiger Prädiktor von PTD vor GW 32 (OR 3,0; CI 1,3-7,0) und GW 37 (OR 1,6; CI 1,2-2,3) • Sensitivität 54 bzw. 37% bei NPV 100 und 97%; Cut-off >10 µg/L 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine PTD-Fallzahlen 	1b
Sananes et al_2013	SS GW 11-13	31834	<ul style="list-style-type: none"> • MA • BMI • Rauchen • gyn. Anamnese • PAPP-A • β-hCG 		Prädiktionsmodell für PTD in GW <37	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus MA, BMI, Rauchen und gyn. Anamnese erkennt 23% der PTD Fälle mit PPV 7,4 und NPV 97% • PAPP-A und Zervix-Messungen konnten nicht integriert werden *PTD Prädiktion durch maternale und gyn. Anamnese ist unzuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
She et al_2007	SS in GW 10-13 Ohne Anomalien und IUFD	2561	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD und vorzeitiger Membranruptur vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A Werte erhöhen das Risiko für PTD und Membranruptur • ETS PAPP-Spiegel korrelieren positiv mit Gestationsdauer 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Komorbidität (GDM, Hypertonie, P. previa) bei 18% der PTD-Fälle 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sirikunalai et al 2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	8150	β-hCG		Assoziation mit PTD vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • abnorm niedrige β-hCG Werte (<0,5 MoM) sind mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert (RR 1.44; CI 1,17-1,76) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine PTD-Fallzahlen 	2b
Souka et al_2011	SS GW 11-14, 16-19, 20-24	528 im 1.Trim	Zervix-Länge		Assoziation mit PTD in GW <32, <34 und <37	<ul style="list-style-type: none"> • Zervixlänge im 1.Trim prognostiziert PTD mit Sensitivität 25-50-55% bei FPR 25% • Zervixlänge im 1.Trim korreliert mit maternalem Gewicht/Größe und Vorgeschichte chirurgischer Eingriffe 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Spencer et al 2010	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit vaginaler Blutung	7470	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 	SS ohne Blutung (n=42183)	Einfluss der Blutung auf Screening-Parameter	Vaginale Blutung hat keinen Einfluss auf PAPP-A, β-hCG und NT Werte. Blutungsanamnese erfordert keine Korrektur der Meßwerte.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Blutung self-reported und nicht objektiviert 	2b
Stout et al_2013	SS GW 11-14	471	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP-13 • UA PI 		Prädiktion von PTD in GW <34 und <37	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A ist niedriger (dosisabhängig) und UA PI erhöht in PTD • Die erfassten Parameter prognostizieren PTD sowohl einzel als auch in Kombination mit Sensitivität 72-75% bei FPR 5% • Prädiktion gilt sowohl für spontane als auch induzierte (wegen PE) PTD 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Tul et al_2003	SS in GW 10-14	1136	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT • Inhibin-A 		Assoziation mit PTD vor GW 34	Erhöhte Inhibin-A Werte (>2,0 MoM) ist mit PTD assoziiert (OR 2,98; CI 1,36-6,53 nach Justierung für Co-Variablen)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl (17) 	2b
Wulff et al 2018	Low-risk-SS in GW 11-14 Zervixlänge >25 mm	3477	Zervixlänge		Prädiktion kurzer Zervix im 2. Trim. durch Daten aus dem 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion von Zervixlänge <25 mm im 2. Trim ist anhand kurzer Zervix im 1. Trim. mit Sensitivität 50% bei FPR 10% möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ 30 Untersucher; Reliabilität nicht bewertet 	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Devall et al 2021	Cochrane Trials, ICTPR, Medline, ClinicalTrials	7 RCT mit 5682 Fällen	<p><i>Gestagenbehandlung zur Prävention drohender Fehlgeburt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit mikronisiertem Progesteron (vaginal) oder Dydrogesteron (oral) hat marginalen Effekt auf die Erhaltung der Schwangerschaft • Bei Frauen mit Blutung im 1. Trimester zeigt vaginale Progesterontherapie einen positiven Effekt (RR 1,03; CI 1,00-1,07) • Bei Patientinnen mit rezidivierenden Fehlgeburten ist die therapeutische Wirksamkeit von Progesteron nachweisbar (RR 1,08; CI 1,02-1,14), während der Effekt von synthetischen Gestagenen inkonklusiv ausfällt • Ein direkter Vergleich bez. der Wirksamkeit einzelner Gestagene bzw. Applikationsformen ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit niedrigem Bias-Risiko • vorwiegend hohe GRADE-Bewertung der Einzelstudien ∅ verschiedene Gestagene, Formulierungen und Applikationsformen ∅ GA variiert zwischen 6 und <20 GW 	1a
Haas et al. 2019	Cochrane Trials, ICTPR, Medline, ClinicalTrials	12 RCT mit 1856 Fällen	<p><i>Gestagene zur Prävention habitueller Fehlgeburten mit unklarer Ätiologie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige Gestagentherapie reduziert geringfügig die Fehlgeburtenrate von 27,5 auf 20,1 % (RR 0,73; CI 0,54-1,00) • Eine Gestagen-Vorbehandlung erhöht geringfügig die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt (RR 1,07; CI 1,00-1,13) • Es gibt keine Differenzen bez. der verwendeten Medikation und Applikationsform 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit relativ niedrigem Bias-Risiko • moderate bis niedrige Evidenzqualität einzelner Studien nach GRADE ∅ unterschiedliche Präparate und Dosierungsschemen 	1a
Saccone et al. 2017	Medline, Scopus, Prospero, Embase, Scielo, Cochrane Trials	10 RCT mit 1586 Fällen	<p><i>Ersttrimester-Gestagenprävention habitueller Fehlgeburten mit unklarer Genese</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Therapie im 1. Trimester (auch ab Diagnose der Schwangerschaft) reduziert das Risiko rezidivierender Fehlgeburten (RR 0,72; CI 0,53-0,97) und erhöht die Rate der Lebendgeburten (RR 1,07; CI 1,02-1,15) • Der Effekt ist deutlicher bei synthetischen Gestagenen (Dydrogesteron, 17-OH-PROG-kaproat) als bei Progesteron • Die Behandlung hat keinen Effekt auf die Inzidenz von Frühgeburten und neonataler Mortalität • Die Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung einer Substanz oder Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit relativ hohem Bias-Risiko bei 8 von 10 Studien ∅ unterschiedliche Präparate und Dosierungsschemen ∅ mehrere ältere Studien mit kleinen Fallzahlen und niedriger Qualität 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Wahabi et al_2018	Cochrane Trials, ClinicalTrials, ICTRP	7 RCT mit 696 Fällen	<p><i>Gestagenprävention von Früh- und Fehlgeburten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale (aber nicht vaginale) Gestagenbehandlung reduziert das Fehlgeburtsrisiko (RR 0,46; CI 0,47-0,87) • Gestagenbehandlung ändert nicht das Frühgeburtsrisiko (RR 0,86; CI 0,52-1,44) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit hohem Selektionsbias-Risiko • sehr niedrige bis moderate Evidenzqualität ∅ Fälle außerhalb des 1. Trimesters (bis GW 20) ∅ Fehl- bzw. Frühgeburtsrate kein primärer Endpunkt in einigen Studien 	1a

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Alimohamadi et al_2013	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 12-14	160	200 mg Progesteron vaginal 2x täglich für 1 Wo.	Placebo	• Endozervikale Zytokinspiegel • Früh- und Fehlgeburtenrate (vor GW 30)	• kein sign. Effekt bei Früh- (16,9 vs. 19,7%) und Fehlgeburtenraten (16,9 vs 14,0%) • Behandlung führt zu sign. Reduktion von IFN γ und Anstieg von IL-10	• Bias-Risiko gering ∅ Frühgeburtenrate kein primärer Endpunkt ∅ Dropoutrate 12%	1b
Blomqvist et al_2017	SS mit >3 aufeinanderfolgenden Fehlgeburten GW 12 ⁺⁶	400	75 mg Aspirin/Tag	Placebo	Lebendgeburt nach GW 24	• keine sign. Effekt beim Primäroutcome (83,0% vs. 85,5% bei Placebo) • Aspirinbehandlung ändert nicht die Inzidenz habitueller Fehlgeburten	• keine schwerwiegende Risiken nach GRADE-Kriterien • Komplianz durch Thr-Aggregationskontrolle gesichert ∅ niedrige Fehlgeburtenrate wegen intensiver Überwachung	1b
Chan et al_2021	SS mit vaginaler Blutung im 1. Trimester GW 5-12	406	1x 40 mg Dydrogesteron 3x täglich 10 mg PROG bis Vollendung der GW 12 oder 1 Wo. nach Ende der Blutung	Placebo	Fehlgeburt vor GW 20	• keine sign. Effekt beim Primäroutcome (12,8 vs. 14,3%; RR 0,90; CI 0,55-1,47) • keine Unterschiede bez. der Inzidenz von SS-Komplikationen	• Biasrisiko gering ∅ Dropouts 18%, jedoch ITT und PPA vergleichbar ∅ projizierte Stichprobengröße nicht erreicht ∅ Fehlgeburtenrate als Outcome	1b
Coomarasamy et al_2015	SS mit Anamnese von rezidivierenden Fehlgeburten	836	2x 400 mg PROG vaginal/ Tag von GW 6 bis GW 12	Placebo	• Lebendgeburt nach GW 24	• kein sign. Effekt auf den Primärendpunkt (RR 1,04; CI 0,94-1,15)	• Biasrisiko gering • nur 3% Dropouts ∅ Aspirin Ko-Medikation bei 9%	1b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Coomarasamy et al 2019	SS mit Blutung vor GW 12	4153	2x 400 mg PROG vaginal/ Tag bis Vollendung der GW 16	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Lebendgeburt ab GW 34 • SS Erhaltung nach GW 12 	<ul style="list-style-type: none"> • kein sign. Effekt auf den Primärendpunkt (RR 1,03; CI 1,00-1,07; p=0,08) • kein sign. Effekt auf Bestehen der SS nach GW 12 (RR 1,03; CI 1,01-1,07) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biasrisiko gering • nur 3% Dropouts 	1b
El-Zibdeh & Yousef 2009	SS mit Blutung im 1. Trimester GW 5-8	146	2x10 mg/Tag Dydrogesteron für 1 Wo. nach Aufhören der Blutung	keine Intervention	Fehlgeburtenrate	Sign. Reduktion der Fehlgeburten (17,5 vs. 25,0%; p<0,05)	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliches Biasrisiko • unterschiedliche Therapiebeginn und -dauer ∅ kein Placebo ∅ keine Verblindung 	2b
Kumar et al 2014	SS mit Anamnese von rezidivierenden Fehlgeburten im 1. Trimester GW 4-8	522	2x10 mg/Tag Dydrogesteron bis GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • gesunde Kontrollen 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt vor GW 20 • Serum-Zytokin-Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. höhere Fehlgeburt-Inzidenz in der Placebo-Gruppe (RR 2,4; CI 1,3-5,9) • Sign. höheres Gestationsalter nach Gestagen-Therapie • Kein Therapieeffekt auf Zytokin-Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • keine schwerwiegende Biasrisiken ∅ nicht-parametrische Statistik bei den Zytokin-Daten mit z.T. inkorrekten Signifikanzangaben 	1b
Palagiano et al 2004	SS mit CL-Insuffizienz-Anamnese und Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-12	50	1x 90 mg/Tag Progesteron-Vaginalgel über 5 Tage	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerz-Intensität über 4-6 h • Frequenz uterine Kontraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Analgesie nach Behandlung • sign. Reduktion der Wehenfrequenz 	<ul style="list-style-type: none"> • ernsthafte Bias-Risiken ∅ kleine Stichprobe ∅ pre-post Effekt-Monitoring ∅ zusätzliche Rekrutierung zum Dropout-Ersatz während der Studie ∅ subjektive Analgesie-Bewertung ∅ ungeeignete Statistikverfahren 	2b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Siew et al_2018	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-10	141	2x 200 mg/Tag PROG über 2 Wochen	2x10 mg/Tag Dydrogesteron über 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt vor GW 16 • Blutungsintensität (pre-post) 	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz bei Fehlgeburten-Inzidenz vor GW 16 • keine sign. Differenz bei Blutungsintensität • Serum-PROG-Werte (<35nmol/L) sind signifikante Prädiktoren der Fehlgeburt-Inzidenz, unabhängig von der Therapiemodalität 	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliche Bias-Risiken ∅ open-label (keine Verblindung) ∅ Outcome-Daten indirekt ermittelt ∅ subjektive Outcome-Erfassung im pre-post-Modus ∅ 16% Dropouts 	2b
Yassae et al_2014	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-10	60	1x400 mg/Tag PROG vaginal bis Aufhören der Blutung	keine Intervention	Erhaltung der SS nach GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • weniger Fehlgeburten nach PROG, jedoch kein sign. Therapieeffekt 	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliche Bias-Risiken ∅ kleine Stichprobe ∅ einseitige Verblindung ∅ heterogenes GA ∅ kein Placebo 	2b

GRADE zu Frage 6.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Plazebo/keine Behandlung bei Reduzierung der Fehl-/Frühgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Plazebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Früh-/Fehlgeburt-Prävention durch Gestagen-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

9	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend ^e	keine	636/3072 (20.7%)	717/3062 (23.4%)	RR 0.88 (0.80 bis 0.97)	28 weniger pro 1.000 (von 47 weniger bis 7 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	----------------------------------	-------	------------------	------------------	-------------------------	---	-----------------	----------

Frühgeburt-Prävention durch Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	28/200 (14.0%)	26/200 (13.0%)	RR 1.07 (0.65 bis 1.77)	9 mehr pro 1.000 (von 46 weniger bis 100 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-------------------------	--	--------------	----------

CI: Konfidenz-Intervall; RR: relatives Risiko

Erklärungen

- a. häufig keine Verblindung
- b. nichteinheitliche Outcomes
- c. unterschiedliche Formulierung und Dosierung
- d. unterschiedliche Populationen
- e. weniger als 300 dichotome Ereignisse in einigen Studien

PICO-Frage 6.2.

Ersttrimester-Prävention drohender Frühgeburt

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Groom et al_2004	SS mit Früh- geburt-Risiko GW 10-17	78	planmäßige Cerclage	US Monito- ring der Cer- vixlänge	Gestationsalter bei Geburt	• planmäßige Cerclage führt zu keiner sign. Verlängerung der SS-Dauer	• gepaartes Fall- Kontrolle-Design ∅ 36% der Kont- rollen bekommen Cerclage während der Studie ∅ relativ kleine Stichprobe	3b

GRADE Frage 2.1.: Kombiniertes ETS verglichen mit NIPT oder andere Verfahren bei Detektion von Aneuploidien

Certainty assessment							No der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
No der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Kombiniertes ETS	NIPT oder andere Verfahren	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Komb. ETS vs. cfDNA und NT bei T21 Diagnostik: Risikoverteilung bei Risiko 1:100-1:999 (bewertet mit: Häufigkeit)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	79/688 (11.5%)	2/688 (0.3%)	OR 0.020 (0.006 bis 0.090)	3 weniger pro 1.000 (von 3 weniger bis 3 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	--------------	--------------------------------------	---	-----------------	--

T21 Detektion durch NT in GW 12-14 vs. NT + MA in GW 15-20

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19766 (0.2%)	OR 0.86 (0.58 bis 1.26)	0 weniger pro 1.000 (von 1 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

a. Präselektion

b. ungleiche Drop-out Quote

GRADE zu Frage 2.2.: Invasive Pränataldiagnostik verglichen mit keine invasive Diagnostik bei Fehl-/Totgeburten

Certainty assessment							N _e der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
N _e der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Invasive Pränataldiagnostik	keine invasive Diagnostik	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Fehl-/Totgeburten-Raten nach AC/CVS

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	17/1015 (1.7%)	17/982 (1.7%)	RR 0.97 (0.50 bis 1.88)	1 weniger pro 1.000 (von 9 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------	---------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Frühe Amniozentese vs. CVS in GW 14

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	42/1820 (2.3%)	39/1878 (2.1%)	RR 1.11 (0.72 bis 1.71)	2 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Drop-Out-Rate >20%

b. unterschiedliche Diagnostikverfahren

GRADE zu Frage 2.3.: NT in GW 12 verglichen mit MA in GW 18 bei T21 Diagnostik

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT in GW 12	MA in GW 18	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

T21 Detektionsrate

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19776 (0.2%)	OR 1.28 (0.86 bis 1.90)	1 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	WICHTIG
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE zu Frage 2.4.: NT Ergebnis Aufklärung verglichen mit keine Aufklärung bei Stressbewältigung

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT Ergebnis Aufklärung	keine Aufklärung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Schnelle vs. verzögerte Ergebnismitteilung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

Aufklärung/Testangebot vs. keine Aufklärung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d,e}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^{d,f}	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	------------------------------------	----------------------------	------------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

CI: confidence interval

Erklärungen

- a. keine Verblindung
- b. qualitative Auswertung
- c. subjektive Selbsteinschätzung
- d. heterogene Studienpopulationen
- e. variable Endpunktauswertung
- f. heterogene Interventionen

GRADE zu Frage 3.1.: US Untersuchung im 1. Trimester verglichen mit keine/andere/spätere Untersuchung bei Voraussage von Anomalien oder Komplikationen

Certainty assessment							Nr der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nr der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	US Untersuchung im 1. Trimester	keine/andere/spätere Untersuchung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

US Dating Scan und Übertragung

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	24/306 (7.8%)	29/283 (10.2%)	RR 0.76 (0.46 bis 1.28)	25 weniger pro 1.000 (von 55 weniger bis 29 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	----------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Anomalie-Scan im 1. Trimester vs. Anomalie-Scan im 2. Trimester

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	706/22002 (3.2%)	723/21748 (3.3%)	RR 0.96 (0.87 bis 1.06)	1 weniger pro 1.000 (von 4 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Vorzeitiger Rekrutierungsstopp

GRADE zu Frage 3.3.: EchoKG im 1. Trimester verglichen mit EchoKG im 2. Trimester bei Diagnose von Herzanomalien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	EchoKG im 1. Trimester	EchoKG im 2. Trimester	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Pränatal diagnostizierte Herzanomalien

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	7/18148 (0.0%)	9/18151 (0.0%)	RR 0.78 (0.29 bis 2.09)	0 weniger pro 1.000 (von 0 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE zu Frage 3.5.: Stress im 1. Trim. verglichen mit Stress im 2. Trim. bei Anomaliescreening

Certainty assessment							Nz der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nz der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Stress im 1. Trim.	Stress im 2. Trim.	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Angst und Depression

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	keine	827/854 (96.8%)	814/837 (97.3%)	OR 0.86 (0.49 bis 1.52)	4 weniger pro 1.000 (von 27 weniger bis 9 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Datenerhebung durch Fragebogen
- b. relativ hohe Dropout-Rate

GRADE zu Frage 4.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Placebo/keine Behandlung bei Prävention von PE/IUGR/IUFD

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Placebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	17/873 (1.9%)	40/897 (4.5%)	RR 0.44 (0.25 bis 0.76)	25 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 11 weniger)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Vitamin D Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend	keine	76/900 (8.4%)	138/900 (15.3%)	RR 0.55 (0.42 bis 0.71)	69 weniger pro 1.000 (von 89 weniger bis 44 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------	-------	---------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

Folsäure Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	169/1144 (14.8%)	156/1157 (13.5%)	RR 1.09 (0.89 bis 1.34)	12 mehr pro 1.000 (von 15 weniger bis 46 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

- a. Selection Bias
- b. unterschiedliche Behandlungsschemen
- c. keine Verblindung
- d. indirekte Vergleiche

GRADE zu Frage 5.1.: Einstufiger 75g oGTT verglichen mit zweistufiger 50g oGTT bei Diabetes-Diagnostik im 1. Trimester

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Einstufiger 75g oGTT	zweistufiger 50g oGTT	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Diabetes DR im 1. Trimester

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	keine	31/238 (13.0%)	22/248 (8.9%)	OR 1.54 (0.86 bis 2.74)	42 mehr pro 1.000 (von 11 weniger bis 122 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig	WICHTIG
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. open label
- b. Dropout >30%
- c. diagnostische Kriterien während der Studie geändert
- d. nur PPA Analyse

GRADE zu Frage 6.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Plazebo/keine Behandlung bei Reduzierung der Fehl-/Frühgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Plazebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Früh-/Fehlgeurt-Prävention durch Gestagen-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

9	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend ^e	keine	636/3072 (20.7%)	717/3062 (23.4%)	RR 0.88 (0.80 bis 0.97)	28 weniger pro 1.000 (von 47 weniger bis 7 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	----------------------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Frühgeurt-Prävention durch Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	28/200 (14.0%)	26/200 (13.0%)	RR 1.07 (0.65 bis 1.77)	9 mehr pro 1.000 (von 46 weniger bis 100 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: Konfidenz-Intervall; RR: relatives Risiko

Erklärungen

- a. häufig keine Verblindung
- b. nichteinheitliche Outcomes
- c. unterschiedliche Formulierung und Dosierung
- d. unterschiedliche Populationen
- e. weniger als 300 dichotome Ereignisse in einigen Studien

Vollständiges Literaturverzeichnis

1. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189-1196. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c15064
2. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):503-509. doi:10.1002/uog.10075
3. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):497-502. doi:10.1002/uog.10109
4. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;29(3):413-417. doi:10.3109/14767058.2014.1002763
5. Abdelaziz A, Maher MA, Sayyed TM, Bazeed MF, Mohamed NS. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):398-405. doi:10.1002/uog.11205
6. Abdi F, Aghaie Z, Rahnemaie FS, Alimoradi Z. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14(1):21-28. doi:10.2174/1573402114666180416160425
7. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1182-1186. doi:10.1002/pd.4664
8. Abeysena C, Jayawardana P, de A Seneviratne R. Maternal haemoglobin level at booking visit and its effect on adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(5):423-427. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01220.x
9. Abib LPA, Sá RAM de, Peixoto-Filho FM. First-trimester Combined Screening Test for Aneuploidies in Brazilian Unselected Pregnancies: Diagnostic Performance of Fetal Medicine Foundation Algorithm. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(7):384-389. doi:10.1055/s-0038-1666996
10. Aboelmagd, Hagra, El-Tokhy. Maternal Serum Copeptin for Early Prediction of Preeclampsia. *The Medical Journal of Cairo University.* 2018;86(3):933-937. doi:10.21608/mjcu.2018.55757
11. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(10):1445-1452. doi:10.7863/jum.2010.29.10.1445
12. Abuelghar WM, Fathi HM, Ellaithy MI, Anwar MA. Can a smaller than expected crown-rump length reliably predict the occurrence of subsequent miscarriage in a viable first trimester pregnancy? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(10):1449-1455. doi:10.1111/jog.12082
13. Acácio GL, Barini R, Pinto Júnior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(1):19-23. doi:10.1590/s1516-31802001000100006

14. Acuna J, Lau G, Rad S, et al. First trimester supratentorial and infratentorial abnormalities in fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2159-2165. doi:10.1080/14767058.2019.1659772
15. Adiego B, Martinez-Ten P, Illescas T, Bermejo C, Sepulveda W. First-trimester assessment of nasal bone using retronasal triangle view: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):272-276. doi:10.1002/uog.12525
16. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, et al. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn.* 2012;32(3):259-263. doi:10.1002/pd.2944
17. Adiyaman D, Konuralp Atakul B, Kuyucu M, et al. Can fetal fractions in the cell-free DNA test predict the onset of fetal growth restriction? *J Perinat Med.* Published online April 2, 2020:/j/jpme.ahead-of-print/jpm-2020-0010/jpm-2020-0010.xml. doi:10.1515/jpm-2020-0010
18. Adiyaman D, Kuyucu M, Atakul BK, et al. Can the Cell-free DNA Test Predict Placenta Accreta Spectrum or Placenta Previa Totalis? *Z Geburtshilfe Neonatol.* Published online August 25, 2021. doi:10.1055/a-1579-1338
19. Adusumalli J, Han CS, Beckham S, Bartholomew ML, Williams J. Chorionic villus sampling and risk for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):591.e1-7; discussion 591.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.015
20. Agarwal R, Chaudhary S, Kar R, Radhakrishnan G, Tandon A. Prediction of preeclampsia in primigravida in late first trimester using serum placental growth factor alone and by combination model. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(7):877-882. doi:10.1080/01443615.2017.1309367
21. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124-1135. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360
22. Åhman A, Lindgren P, Sarkadi A. Facts first, then reaction--expectant fathers' experiences of an ultrasound screening identifying soft markers. *Midwifery.* 2012;28(5):e667-675. doi:10.1016/j.midw.2011.07.008
23. Ahman A, Runestam K, Sarkadi A. Did I really want to know this? Pregnant women's reaction to detection of a soft marker during ultrasound screening. *Patient Educ Couns.* 2010;81(1):87-93. doi:10.1016/j.pec.2009.12.011
24. Aite L, Zaccara A, Mirante N, et al. Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? *J Perinatol.* 2011;31(12):760-763. doi:10.1038/jp.2011.22
25. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):618-623. doi:10.1002/uog.17288
26. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-739. doi:10.1002/uog.6244
27. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38-45. doi:10.1002/pd.2644

28. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):753-760. doi:10.1002/pd.2279
29. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1103-1108. doi:10.1002/pd.2375
30. 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(1):8-15. doi:10.1159/000341264
31. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74. doi:10.1002/pd.2660
32. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Combination of serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Hypertens Res.* 2018;41(4):275-281. doi:10.1038/s41440-018-0013-9
33. Alanen J, Korpimaki T, Kouru H, et al. First trimester combined screening biochemistry in detection of congenital heart defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(19):3272-3277. doi:10.1080/14767058.2018.1462324
34. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):471-476. doi:10.1002/pd.4561
35. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252.pub2
36. Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, et al. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations. *J Reprod Immunol.* 2013;98(1-2):52-60. doi:10.1016/j.jri.2013.01.004
37. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD011975. doi:10.1002/14651858.CD011975
38. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012599. doi:10.1002/14651858.CD012599
39. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012600. doi:10.1002/14651858.CD012600
40. Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(21):2789-2806. doi:10.1080/14767058.2017.1355903
41. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:194-201. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.09.027

42. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:119-125. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.031
43. Allison SJ, Stafford J, Anumba DO. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on feto-maternal attachment. *BMC Women's Health.* 2011;11(1):33. doi:10.1186/1472-6874-11-33
44. Alphonse J, Cox J, Clarke J, Schluter PJ, McLennan A. Comparison of frontomaxillary facial angles using both 2D and 3D ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(1):14-21. doi:10.1159/000313638
45. Alphonse J, Cox J, Clarke JL, Schluter PJ, McLennan A. Frontomaxillary facial angle measurement in trisomy 21 and euploid fetuses: two- and three-dimensional assessment during routine first trimester screening. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):183-189. doi:10.1159/000360288
46. Altmann R, Schertler C, Scharnreitner I, Arzt W, Dertinger S, Scheier M. Diagnosis of Fetal Posterior Fossa Malformations in High-Risk Pregnancies at 12-14 Gestational Weeks by Transvaginal Ultrasound Examination. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):182-187. doi:10.1159/000501500
47. Alvarez-Nava F, Soto M, Morales-Machín A, Rojas A, Urdaneta K, Cañizález J. Prospective prenatal serum screening for Down syndrome in Venezuela. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):241-245. doi:10.1016/j.ijgo.2008.07.017
48. Alves JAG, Miyague AH, de Sousa PCP, Maia SB, Costa F da S, Martins WP. Brachial Artery Flow Mediated Dilation in the First Trimester to Predict the Occurrence of Hypertensive Disorders during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):316-320. doi:10.1159/000366059
49. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NAB. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr.* 2015;113(12):1985-1992. doi:10.1017/S0007114515001166
50. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):93-97. doi:10.1111/aogs.12784
51. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):465-472. doi:10.1097/AOG.0000000000001889
52. Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol.* 2016;117:24-29. doi:10.1016/j.jri.2016.05.005
53. Anderson CM, Ralph JL, Wright ML, Linggi B, Ohm JE. DNA methylation as a biomarker for preeclampsia. *Biol Res Nurs.* 2014;16(4):409-420. doi:10.1177/1099800413508645
54. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology.* 2005;16(1):87-92. doi:10.1097/01.ede.0000147122.97061.bb
55. Anderson UD, Olsson MG, Rutardóttir S, et al. Fetal hemoglobin and α 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):520.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.058

56. Andrew C, Gopal S, Ramachandran H, Suvika M. First trimester ultrasound: Addition of anatomical screening adds value to the examination. A retrospective case series. Published online 2015. doi:10.14260/JEMDS/2015/387
57. Antolín E, Comas C, Torrents M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):295-300. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00395.x
58. Antunes IR, Lobo GAR, Araujo Júnior E, Pares DB da S. Predictive values of clinical parameters and biophysical and biochemical markers in the first trimester for the detection of small-for-gestational age fetuses. *J Perinat Med.* 2020;49(1):73-79. doi:10.1515/jpm-2020-0203
59. Aoi H, Mizuguchi T, Suzuki T, et al. Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography. *J Hum Genet.* 2021;66(5):499-507. doi:10.1038/s10038-020-00869-8
60. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):539-543. doi:10.1002/uog.14633
61. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012;131(3):513-523. doi:10.1007/s00439-011-1095-5
62. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):21-25. doi:10.1002/uog.12299
63. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Kametas NA, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1032-1038. doi:10.1002/pd.2566
64. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaidis KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):322.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.029
65. Asplin N, Wessel H, Marions L, Georgsson Öhman S. Pregnant women's experiences, needs, and preferences regarding information about malformations detected by ultrasound scan. *Sex Reprod Healthc.* 2012;3(2):73-78. doi:10.1016/j.srhc.2011.12.002
66. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):26-31. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00457.x
67. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):383.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.014
68. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaidis KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1761-1767. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.021
69. Ayräs O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: a retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):856-862. doi:10.1002/pd.4143

70. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze ACG, Hackett GA. Prospective audit of a one-centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):465-469. doi:10.1002/pd.1163
71. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(3):280-284. doi:10.1080/01443610802042688
72. Badeau M, Lindsay C, Blais J, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011767. doi:10.1002/14651858.CD011767.pub2
73. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1728-1734. doi:10.1080/14767058.2017.1411477
74. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.000000000000145
75. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Chelliah A, et al. Metabolomic analysis for first-trimester trisomy 18 detection. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):65.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2013.03.028
76. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1840-1847. doi:10.3109/14767058.2012.680254
77. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomic analysis for first-trimester Down syndrome prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):371.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.035
78. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):530.e1-530.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.044
79. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1357-1361. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.086
80. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res.* 2011;34(10):1116-1120. doi:10.1038/hr.2011.111
81. Baldassarre RL, Gabe M, Pretorius DH, et al. Placental Sonolucencies in the First Trimester: Incidence and Clinical Significance. *Ultrasound Q.* 2016;32(1):43-46. doi:10.1097/RUQ.000000000000171
82. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):10-17. doi:10.1097/01.AOG.0000263470.89007.e3
83. Ballas J, Pretorius D, Hull AD, Resnik R, Ramos GA. Identifying sonographic markers for placenta accreta in the first trimester. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1835-1841. doi:10.7863/jum.2012.31.11.1835
84. Banzola I, Farina A, Concu M, et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11-15 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1005-1010. doi:10.1002/pd.1821

85. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015;64(6):756-764. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.013
86. Bardi F, Bakker M, Kenkhuis MJA, et al. Psychological outcomes, knowledge and preferences of pregnant women on first-trimester screening for fetal structural abnormalities: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245938. doi:10.1371/journal.pone.0245938
87. Bardi F, Smith E, Kuilman M, Snijders RJM, Bilardo CM. Early Detection of Structural Anomalies in a Primary Care Setting in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(1):12-19. doi:10.1159/000490723
88. Barr O, Skirton H. Informed decision making regarding antenatal screening for fetal abnormality in the United Kingdom: a qualitative study of parents and professionals. *Nurs Health Sci*. 2013;15(3):318-325. doi:10.1111/nhs.12034
89. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn*. 2008;28(1):28-35. doi:10.1002/pd.1898
90. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
91. Başaran A, Başaran M, Topatan B, Martin JN. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: An updated systematic review and meta-analysis. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(2):65-72. doi:10.5152/jtgga.2016.16026
92. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):514.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.018
93. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):266.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.069
94. Baviera G, Chemicata S, De Domenico R, et al. First- and second-trimester ADAM12s in Down syndrome screening. *Clin Chem*. 2010;56(8):1355-1357. doi:10.1373/clinchem.2009.139816
95. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med*. 2014;16(9):681-687. doi:10.1038/gim.2014.20
96. Becher N, Andreasen L, Sandager P, et al. Implementation of exome sequencing in fetal diagnostics-Data and experiences from a tertiary center in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):783-790. doi:10.1111/aogs.13871
97. Beck V, Opdekamp S, Enzlin P, et al. Psychosocial aspects of invasive fetal therapy as compared to prenatal diagnosis and risk assessment. *Prenat Diagn*. 2013;33(4):334-340. doi:10.1002/pd.4073
98. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):613-618. doi:10.1002/uog.2709
99. Becker R, Schmitz L, Kilavuz S, Stumm M, Wegner RD, Bittner U. "Normal" nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. *Prenat Diagn*. 2012;32(6):550-556. doi:10.1002/pd.3854

100. Belics Z, Fekete T, Beke A, Szabó I. Prenatal ultrasonographic measurement of the fetal iliac angle during the first and second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):351-355. doi:10.1002/pd.2690
101. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(5):826-834. doi:10.1111/jch.13865
102. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:66-73. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
103. Bellotti M, Fesslova V, De Gasperi C, et al. Reliability of the first-trimester cardiac scan by ultrasound-trained obstetricians with high-frequency transabdominal probes in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):272-278. doi:10.1002/uog.7685
104. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, et al. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(7):509-513. doi:10.1080/14767050701420027
105. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. [Performance and indications of noninvasive prenatal testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for the detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(6):633-640. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.003
106. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1330-1337. doi:10.1097/AOG.0000000000000874
107. Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:85-91. doi:10.1016/j.diabres.2017.08.019
108. Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, et al. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2012;32(11):1094-1101. doi:10.1002/pd.3964
109. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(4):413-421. doi:10.1111/aji.12270
110. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):523-528. doi:10.1002/pd.2733
111. Benn P, Valenti E, Shah S, Martin K, Demko Z. Factors Associated With Informative Redraw After an Initial No Result in Noninvasive Prenatal Testing. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):428-435. doi:10.1097/AOG.0000000000002728
112. Bannasar M, Martínez JM, Olivella A, et al. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):645-651. doi:10.1002/uog.6374
113. Bennett KA, Crane JMG, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1077-1081. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.065

114. Berggren EK, Boggess KA, Mathew L, Culhane J. First Trimester Maternal Glycated Hemoglobin and Sex Hormone-Binding Globulin Do Not Predict Third Trimester Glucose Intolerance of Pregnancy. *Reprod Sci.* 2017;24(4):613-618. doi:10.1177/1933719116667230
115. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):140-144. doi:10.1002/uog.28
116. Berktold L, von Kaisenberg CS, V Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free β -hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):413-420. doi:10.1007/s00404-012-2585-y
117. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 2010;17(1):8-12. doi:10.1258/jms.2010.009107
118. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):61-66. doi:10.1002/uog.14690
119. Bhatia A, Palacio M, Wright AM, Yeo GSH. Lower uterine segment scar assessment at 11-14 weeks gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Published online July 12, 2021. doi:10.1002/uog.23734
120. Bhattacharya SM. Fasting or two-hour postprandial plasma glucose levels in early months of pregnancy as screening tools for gestational diabetes mellitus developing in later months of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(4):333-336. doi:10.1111/j.1447-0756.2004.00205.x
121. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015;314(2):162-169. doi:10.1001/jama.2015.7120
122. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1311037
123. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):890-901. doi:10.1097/AOG.0b013e31824fb482
124. Bianchi DW, Prosen T, Platt LD, et al. Massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in 113 cases of fetal nuchal cystic hygroma. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1057-1062. doi:10.1097/AOG.0b013e31828ba3d8
125. Biggio JR, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):290-296. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c9b8c3
126. Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(3):265-272. doi:10.1042/CS20080270
127. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):219-225. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x
128. Birdir C, Fryze J, Vasiliadis H, Nicolaides KH, Poon LC. Maternal serum anti-Müllerian hormone at 11-13 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):865-868. doi:10.3109/14767058.2014.937418

129. Birdir C, Janssen K, Stanescu AD, et al. Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):1033-1042. doi:10.1007/s00404-015-3745-7
130. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J.* 2017;64(4):A5359.
131. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):611-617. doi:10.1097/AOG.0000000000000118
132. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First trimester maternal characteristics, Doppler parameters and serum analytes after preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(2):204-214. doi:10.3109/10641955.2013.853778
133. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(11):1365-1372. doi:10.1111/aogs.13420
134. Bolin M, Wikström AK, Wiberg-Itzel E, et al. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1305-1310. doi:10.1038/ajh.2012.112
135. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Huggon I, Nicolaides KH. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):20-24. doi:10.1002/uog.5226
136. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):737-741. doi:10.1002/uog.5134
137. Borrell A, Borobio V, Bestwick JP, Wald NJ. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests. *J Med Screen.* 2009;16(3):112-118. doi:10.1258/jms.2009.009043
138. Borrell A, Casals E, Fortuny A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):541-545. doi:10.1002/pd.949
139. Borrell A, Martinez JM, Serés A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2003;23(11):921-926. doi:10.1002/pd.716
140. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Report on the 11- to 13+6-week ultrasound evaluation as a screening test for trisomy 21 in singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):703-710. doi:10.1055/s-0029-1223281
141. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108(7):709-715. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00170.x
142. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):607-612. doi:10.1055/s-0032-1329691
143. Bouman K, Bakker MK, Birnie E, et al. The impact of national prenatal screening on the time of diagnosis and outcome of pregnancies affected with common trisomies, a cohort study in the Northern Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):4. doi:10.1186/s12884-016-1203-6

144. Boutin A, Demers S, Gasse C, et al. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):1044-1049. doi:10.1016/j.jogc.2017.11.032
145. Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhusz G, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med.* 2014;16(6):469-476. doi:10.1038/gim.2013.168
146. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
147. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):651-657. doi:10.1097/01.AOG.0000278570.76392.a6
148. Bredaki FE, Wright D, Matos P, Syngelaki A, Nicolaidis KH. First-trimester screening for trisomy 21 using alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(3):215-218. doi:10.1159/000330198
149. Brennan MC, Wolfe MD, Murray-Krezan CM, Cole LA, Rayburn WF. First-trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and development of hypertension. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1075-1079. doi:10.1002/pd.4199
150. Brestak M, Calda P, McKenna D, Sonek J. Comparison of right ventricular measurements and SFRV in fetuses with and without tricuspid regurgitation at 11+0 and 13+6 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(15):1531-1534. doi:10.3109/14767058.2013.863867
151. Brestak M, Sonek J, Tomek V, McKenna D, Calda P. Shortening fraction of the right ventricle: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses at week 11 to week 13 and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):760-764. doi:10.1002/pd.2760
152. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652-655. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x
153. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
154. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
155. Brossard P, Boulvain M, Coll O, et al. Is screening for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women? A multicentre study. *AIDS.* 2008;22(15):2013-2017. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fbda3
156. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2015;122(7):904-914. doi:10.1111/1471-0528.13334
157. Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves LF de A, Zamith MM. The role of nuchal translucency in the screening for congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):307-314. doi:10.1590/s0066-782x2006001600013

158. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-826. doi:10.1016/S1701-2163(16)34300-6
159. Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(1):59-62. doi:10.1080/14767058.2016.1275546
160. Čabarkapa V, Bogavac M, Jakovljević A, et al. Serum magnesium level in the first trimester of pregnancy as a predictor of pre-eclampsia - a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2018;37(3):144-153. doi:10.1080/10641955.2018.1494189
161. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers.* 2021;26(6):517-531. doi:10.1080/1354750X.2021.1928754
162. Cali G, Forlani F, Lees C, et al. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):752-760. doi:10.1002/uog.20246
163. Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450-459. doi:10.1002/uog.21939
164. Cali G, Forlani F, Timor-Trisch I, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the depth of invasion in women at risk of abnormally invasive placenta: A prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1219-1227. doi:10.1111/aogs.13389
165. Calì G, Timor-Trisch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):319-325. doi:10.1002/ijgo.12413
166. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1192-1199. doi:10.1097/01.AOG.0000241095.19638.f2
167. 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;33(7):667-674. doi:10.1002/pd.4126
168. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(6):600-603. doi:10.1515/CCLM.2002.103
169. Caradeux J, Serra R, Nien JK, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):732-736. doi:10.1002/pd.4113
170. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, et al. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(4):381-384. doi:10.1159/000077971
171. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724-729. doi:10.1002/pd.3891

172. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(8):802-807. doi:10.1002/pd.5090
173. Carmichael J, Krantz D, Liu HP, Janik D, Hallahan T. Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):703-708. doi:10.1002/pd.4596
174. Carolan M, Hodnett E. Discovery of soft markers on fetal ultrasound: maternal implications. *Midwifery.* 2009;25(6):654-664. doi:10.1016/j.midw.2007.11.002
175. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart.* 2004;90(8):921-926. doi:10.1136/hrt.2003.015065
176. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Borges da Fonseca ESV, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):135-139. doi:10.1002/uog.32
177. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4. doi:10.1002/pd.200
178. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1239-1245. doi:10.1067/mob.2002.127144
179. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-5; discussion 703.e5-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.034
180. Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Soriano-Cano A, Martínez-Hortelano JA, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C. Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:49-54. doi:10.1016/j.preghy.2018.04.004
181. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-915. doi:10.1080/00016340500448438
182. Cederholm M, Sjöden PO, Axelsson O. Psychological distress before and after prenatal invasive karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):539-545.
183. Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, et al. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn.* 2005;25(2):133-136. doi:10.1002/pd.1036
184. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27. doi:10.1186/s12884-018-2168-4
185. Cetin I, Cozzi V, Papageorghiou AT, et al. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):846-849. doi:10.1080/00016340902971441
186. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):437-450. doi:10.1016/j.ajog.2019.08.047

187. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
188. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):35.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.025
189. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):3-18. doi:10.1080/14767050400028816
190. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2021;36(3):587-595. doi:10.1093/humrep/deaa327
191. Chan N, Smet ME, Sandow R, da Silva Costa F, McLennan A. Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG.* 2018;125(7):848-855. doi:10.1111/1471-0528.15006
192. Chan YM, Leung TY, Chan OKC, Cheng YKY, Sahota DS. Patient's choice between a non-invasive prenatal test and invasive prenatal diagnosis based on test accuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):193-198. doi:10.1159/000356075
193. Chanprapaph P, Dulyakasem C, Phattanchindakun B. Sensitivity of multiple first trimester sonomarkers in fetal aneuploidy detection. *J Perinat Med.* 2015;43(3):359-365. doi:10.1515/jpm-2014-0201
194. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):81-86. doi:10.1002/uog.20856
195. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):722-726. doi:10.1002/uog.10111
196. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/uog.7329
197. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):149-151. doi:10.1002/uog.174
198. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaidis KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):127-134. doi:10.1159/000322138
199. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Considering medical risk information and communicating values: A mixed-method study of women's choice in prenatal testing. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173669. doi:10.1371/journal.pone.0173669
200. Chen CY, Chen CP, Sun FJ. Assessment of the cervix in pregnant women with a history of cervical insufficiency during the first trimester using elastography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1497-1503. doi:10.1111/aogs.13942
201. Chen EZ, Chiu RWK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791. doi:10.1371/journal.pone.0021791

202. Chen FCK, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. *J Perinat Med*. 2019;47(6):619-624. doi:10.1515/jpm-2018-0436
203. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med*. 2017;38(2):151-157. doi:10.1055/s-0034-1399483
204. Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):136-146; discussion 146. doi:10.1002/uog.5232
205. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MHY. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):92-97. doi:10.1002/pd.798
206. Chen Q, Lau S, Tong M, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016;30(2):136-140. doi:10.1038/jhh.2015.47
207. Chen YT, Lin TY, Cheng PJ, Chan KS, Huang HY, Shaw SW. Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(1):66-69. doi:10.1016/j.tjog.2020.11.009
208. Chen YP, He ZQ, Shi Y, et al. Not all chromosome aberrations can be detected by NIPT in women at advanced maternal age: A multicenter retrospective study. *Clin Chim Acta*. 2018;486:232-236. doi:10.1016/j.cca.2018.08.018
209. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84(1):5-9. doi:10.1016/s0020-7292(03)00206-6
210. Cheng PJ, Chang SD, Shaw SW, Soong YK. Nuchal translucency thickness in fetuses with chromosomal translocation at 11-12 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):1058-1062. doi:10.1097/01.AOG.0000158862.84467.d7
211. Cheng PJ, Wu TL, Shaw SW, et al. Anxiety levels in women undergoing prenatal maternal serum screening for Down syndrome: the effect of a fast reporting system by mobile phone short-message service. *Prenat Diagn*. 2008;28(5):417-421. doi:10.1002/pd.1988
212. Cheong ML, She BQ, Tsai MS, Chen SC, Lee FK. Can First-Trimester Maternal Serum Level Of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Predict Subsequent Fetal Growth Restriction? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;44(2):148-152. doi:10.1016/S1028-4559(09)60127-3
213. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):30-38. doi:10.12809/hkmj144470
214. Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:i3426. doi:10.1136/bmj.i3426
215. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011;342:c7401. doi:10.1136/bmj.c7401
216. Christiansen M, Larsen SO, Oxvig C, et al. Screening for Down's syndrome in early and late first and second trimester using six maternal serum markers. *Clin Genet*. 2004;65(1):11-16. doi:10.1111/j..2004.00177.x

217. Christiansen M, Nørgaard-Pedersen B. Inhibin A is a maternal serum marker for Down's syndrome early in the first trimester. *Clin Genet*. 2005;68(1):35-39. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00441.x
218. Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1249-1255. doi:10.1002/pd.2398
219. Christiansen M, Pihl K, Hedley PL, et al. ADAM 12 may be used to reduce the false positive rate of first trimester combined screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2010;30(2):110-114. doi:10.1002/pd.2405
220. Christiansen M, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2007;27(1):1-5. doi:10.1002/pd.1600
221. Chueh HY, Cheng PJ, Shaw SW, Lin CT, Hsu JJ, Hsieh TT. Maternal anxiety about first trimester nuchal translucency screening and impact of positive screening results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1437-1441. doi:10.1080/00016340701622724
222. Ciborowski M, Zbucka-Kretowska M, Bomba-Opon D, et al. Potential first trimester metabolomic biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies. *Prenat Diagn*. 2014;34(9):870-877. doi:10.1002/pd.4386
223. Cicero AFG, Degli Esposti D, Immordino V, et al. Independent Determinants of Maternal and Fetal Outcomes in a Sample of Pregnant Outpatients With Normal Blood Pressure, Chronic Hypertension, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(10):777-782. doi:10.1111/jch.12614
224. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(1):19-22. doi:10.1002/uog.1077
225. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(1):31-35. doi:10.1002/uog.170
226. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(3):218-223. doi:10.1002/uog.992
227. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):109-114. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.057
228. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn*. 2003;23(4):306-310. doi:10.1002/pd.588
229. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn*. 2005;25(11):977-983. doi:10.1002/pd.1211
230. Clapp MA, Berry M, Shook LL, Roberts PS, Goldfarb IT, Bernstein SN. Low Fetal Fraction and Birth Weight in Women with Negative First-Trimester Cell-Free DNA Screening. *Am J Perinatol*. 2020;37(1):86-91. doi:10.1055/s-0039-1700860

231. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/cmaj.070430
232. Cocciolone R, Brameld K, O'Leary P, Haan E, Muller P, Shand K. Combining first and second trimester markers for Down syndrome screening: think twice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(5):492-500. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00911.x
233. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:89-94. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.018
234. Colosi E, Musone R, Filardi G, Fabbo A. First trimester fetal anatomy study and identification of major anomalies using 10 standardized scans. *J Prenat Med*. 2015;9(3-4):24-28. doi:10.11138/jpm/2015.9.3.024
235. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1196-1201. doi:10.3109/14767058.2014.947579
236. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):586-593. doi:10.1002/pd.372
237. Comstock CH, Lee W, Vettraino IM, Bronsteen RA. The early sonographic appearance of placenta accreta. *J Ultrasound Med*. 2003;22(1):19-23; quiz 24-26. doi:10.7863/jum.2003.22.1.19
238. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55. doi:10.1111/1471-0528.13096
239. Conner P, Gustafsson S, Kublickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):368-375. doi:10.1111/aogs.12579
240. Conner P, Westgren M, Marsk A, Gustafsson S, Kublickas M. Combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation in the first trimester: the Stockholm experience of a new web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(1):34-38. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01268.x
241. Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2010;30(10):1007-1009. doi:10.1002/pd.2579
242. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):125-135. doi:10.1007/s40291-016-0245-9
243. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):861-866. doi:10.1016/s0029-7844(01)01569-1
244. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1319-1332. doi:10.1016/s0029-7844(03)00169-8

245. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1815-1824. doi:10.1056/NEJMoa1813730
246. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2141-2148. doi:10.1056/NEJMoa1504927
247. Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG. Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1156-1166. doi:10.1002/pd.2371
248. Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:7-12. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.12.051
249. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. [Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia]. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6):462-471.
250. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 2012;38(5):458-461. doi:10.1016/j.diabet.2012.03.006
251. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta.* 2008;29(12):1034-1040. doi:10.1016/j.placenta.2008.09.004
252. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2010;30(5):449-453. doi:10.1002/pd.2496
253. Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):121-125. doi:10.1002/pd.1921
254. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Maiz N, Spencer K, Nicolaides KH. The impact of fetal gender on first trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A MoM in normal and trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):578-581. doi:10.1002/pd.2246
255. Cristofalo EA, Dipietro JA, Costigan KA, Nelson P, Crino J. Women's response to fetal choroid plexus cysts detected by prenatal ultrasound. *J Perinatol.* 2006;26(4):215-223. doi:10.1038/sj.jp.7211489
256. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002;109(6):667-676. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01394.x
257. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537
258. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):349-356. doi:10.1002/uog.15919

259. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):258-266. doi:10.1159/000358302
260. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183-191. doi:10.1002/pd.4519
261. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Published online April 20, 2021:S0002-9378(20)31288-6. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
262. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):89-94. doi:10.1002/pd.1913
263. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):745-751. doi:10.1067/mob.2003.127
264. D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet.* 2012;81(2):128-141. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01687.x
265. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113(11):1264-1269. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01078.x
266. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):340-344. doi:10.1097/01.AOG.0000168441.79050.03
267. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):509-517. doi:10.1002/uog.13194
268. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):8-16. doi:10.1002/uog.13327
269. D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):176-183. doi:10.1002/uog.18840
270. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):839-847. doi:10.1002/pd.4141
271. Dagklis TI, Kalogiannidis II, Prapa SM, Prapas YM, Prapas NM. Adjusted risk for trisomy 21 after the anomaly scan. How accurate is the Fetal Medicine Foundation algorithm? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):367-370. doi:10.1007/s00404-011-1996-5
272. Dahl K, Hvidman L, Jørgensen FS, Kesmodel US. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):152-157. doi:10.1002/uog.8856
273. Dai R, Yu Y, Zhang H, et al. Analysis of 17,428 pregnant women undergoing non-invasive prenatal testing for fetal chromosome in Northeast China. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(6):e24740. doi:10.1097/MD.00000000000024740

274. Dan S, Wang W, Ren J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1225-1232. doi:10.1002/pd.4002
275. Dane B, Dane C, Cetin A, Kiray M, Sivri D, Yayla M. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency. *J Perinatol.* 2008;28(6):400-404. doi:10.1038/jp.2008.14
276. Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):592-595. doi:10.3109/09513590.2013.788626
277. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):126-131. doi:10.1159/000303260
278. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):666-670. doi:10.1080/00016340701253405
279. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010;203(3):238.e1-238.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.006
280. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):1001-1007. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5
281. Daskalakis G, Papapanagiotou A, Antonakopoulos N, et al. Invasive diagnostic procedures and risk of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):146-149. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.015
282. Datta MR, Raut A. Efficacy of first-trimester ultrasound parameters for prediction of early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(3):325-330. doi:10.1002/ijgo.12231
283. Davies V, Gledhill J, McFadyen A, Whitlow B, Economides D. Psychological outcome in women undergoing termination of pregnancy for ultrasound-detected fetal anomaly in the first and second trimesters: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):389-392. doi:10.1002/uog.1854
284. de Leeuw RA, van der Horst SFB, de Soet AM, et al. Digital vs face-to-face information provision in patient counselling for prenatal screening: A noninferiority randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2019;39(6):456-463. doi:10.1002/pd.5463
285. De Robertis V, Rembouskos G, Fanelli T, Volpe G, Muto B, Volpe P. The three-vessel and trachea view (3VTV) in the first trimester of pregnancy: an additional tool in screening for congenital heart defects (CHD) in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):693-698. doi:10.1002/pd.5067
286. de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x
287. Del Carmen Saucedo M, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):829-838. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b6f251

288. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):204-211. doi:10.1159/000356495
289. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol*. 2014;31(2):99-104. doi:10.1055/s-0033-1338172
290. Demers S, Girard M, Roberge S, et al. First-Trimester Placental and Myometrial Blood Perfusion Measured by Three-Dimensional Power Doppler in Preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):920-926. doi:10.1055/s-0034-1396686
291. den Hollander NS, Wessels MW, Niermeijer MF, Los FJ, Wladimiroff JW. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):570-574. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00649.x
292. Deng YH, Yin AH, He Q, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):641-646. doi:10.1515/CCLM.2011.099
293. Denney-Koelsch EM, Côté-Arsenault D, Lemcke-Berno E. Parents' Experiences With Ultrasound During Pregnancy With a Lethal Fetal Diagnosis. *Glob Qual Nurs Res*. 2015;2:2333393615587888. doi:10.1177/2333393615587888
294. Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, et al. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2642-2648. doi:10.1080/14767058.2019.1670797
295. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):159-162. doi:10.1002/pd.4277
296. Deurloo KL, Spreeuwenberg MD, Bolte AC, Van Vugt JMG. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow for prediction of hypertensive disorders and intra uterine growth restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2007;27(11):1011-1016. doi:10.1002/pd.1822
297. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013792. doi:10.1002/14651858.CD013792.pub2
298. Dhallan R, Guo X, Emche S, et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet*. 2007;369(9560):474-481. doi:10.1016/S0140-6736(07)60115-9
299. Dheedene A, Sante T, De Smet M, et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn*. 2016;36(8):699-707. doi:10.1002/pd.4841
300. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495-501. doi:10.1016/j.placenta.2012.03.003
301. Diguisto C, Piver E, Gouge AL, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PIGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1514-1519. doi:10.1080/14767058.2016.1183631
302. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(10):1315-1324. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x

303. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):83-90. doi:10.1097/AOG.0000000000000336
304. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201319. doi:10.1371/journal.pone.0201319
305. Doulaveris G, Ryken K, Papathomas D, et al. Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100183. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100183
306. Draper J. 'It was a real good show': the ultrasound scan, fathers and the power of visual knowledge. *Sociology of Health & Illness.* 2002;24(6):771-795. doi:10.1111/1467-9566.00318
307. Drouin O, Boutin A, Paquette K, et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(12):1592-1599. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.004
308. Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T. First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district general hospital setting. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(2):159-165. doi:10.1080/01443610120113300
309. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-1451. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
310. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1208-1212. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.054
311. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub2
312. Duta S, Veduta A, Vayna AM, Panaitescu A, Nedelea F, Peltecu G. The outcome of structural heart defects diagnosed in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1389-1394. doi:10.1080/14767058.2019.1637849
313. Eastwood KA, Patterson C, Hunter AJ, McCance DR, Young IS, Holmes VA. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2017;51:89-97. doi:10.1016/j.placenta.2017.01.005
314. Eastwood KA, Hunter AJ, Patterson CC, Mc Cance DR, Young IS, Holmes VA. The role of biomarkers in predicting pre-eclampsia in high-risk women. *Ann Clin Biochem.* 2020;57(2):128-137. doi:10.1177/0004563219894022
315. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):292-296. doi:10.1002/uog.7444
316. Ebrashy A, Aboulghar M, Elhodiby M, et al. Fetal heart examination at the time of 13 weeks scan: a 5 years' prospective study. *J Perinat Med.* 2019;47(8):871-878. doi:10.1515/jpm-2019-0222
317. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2005;46(5):826-831.

318. Eckmann-Scholz C, Salmassi A, Jonat W, Alkatout I. Distended jugular lymphatic sacs in fetuses with increased nuchal translucency: correlation with first-trimester findings in aberrant karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(3):257-260. doi:10.3109/14767058.2013.809416
319. Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):619-621. doi:10.1002/uog.2674
320. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.060
321. Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery.* 2004;20(4):335-344. doi:10.1016/j.midw.2004.02.001
322. Ekelin M, Persson L, Välimäki A, Crang Svalenius E. To know or not to know – parents' attitudes to and preferences for prenatal diagnosis. *Journal of Reproductive and Infant Psychology.* 2016;34(4):356-369. doi:10.1080/02646838.2016.1200019
323. Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):783-788. doi:10.1002/pd.3902
324. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A, Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2547. doi:10.1136/bmj.a2547
325. El Khouly NI, Sanad ZF, Saleh SA, Shabana AA, Elhalaby AF, Badr EE. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(1):73-81. doi:10.3109/10641955.2015.1115060
326. El Sherbiny WS, Soliman A, Nasr AS. Placental protein 13 as an early predictor in Egyptian patients with preeclampsia, correlation to risk, and association with outcome. *J Investig Med.* 2012;60(5):818-822. doi:10.2310/JIM.0b013e31824e9a68
327. El-Gharib MN, Morad M. Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):595-599. doi:10.3109/14767058.2010.511345
328. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S43-46. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.013
329. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakos E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2546-2550. doi:10.3109/14767058.2012.703716
330. Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, Tabor A, Skibsted L, Danish Fetal Medicine Study Group. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):530-535. doi:10.1002/uog.12460
331. Engels M a. J, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Age independent first trimester screening for Down syndrome: improvement in test performance. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):884-888. doi:10.1002/pd.4153

332. Engels MAJ, Bhola SL, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:59-63. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.009
333. Erenel H, Karşlı M, Özel A, et al. The importance of four-chamber and three-vessel (3-V) views in the screening of fetal cardiac anomalies in the first trimester. Published online 2019. doi:10.2399/prn.19.0273008
334. Espinoza J, Lee W, Viñals F, et al. Collaborative study of 4-dimensional fetal echocardiography in the first trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2014;33(6):1079-1084. doi:10.7863/ultra.33.6.1079
335. Evangelidou P, Alexandrou A, Moutafi M, et al. Implementation of high resolution whole genome array CGH in the prenatal clinical setting: advantages, challenges, and review of the literature. *Biomed Res Int.* 2013;2013:346762. doi:10.1155/2013/346762
336. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):198-205. doi:10.1016/j.ajog.2006.08.001
337. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(6):401-404. doi:10.1159/000106342
338. Faas BHW, Feenstra I, Eggink AJ, et al. Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):362-370. doi:10.1002/pd.2948
339. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):22-27. doi:10.1002/uog.1922
340. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1160-1164. doi:10.3109/14767058.2015.1038703
341. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(2):151-155. doi:10.1002/uog.2699
342. Falcon O, Cavoretto P, Peralta CFA, Csapo B, Nicolaides KH. Fetal head-to-trunk volume ratio in chromosomally abnormal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):755-760. doi:10.1002/uog.1991
343. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(42):16266-16271. doi:10.1073/pnas.0808319105
344. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1065-1072. doi:10.1002/pd.4646
345. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2016;36(2):135-141. doi:10.1002/pd.4754

346. Farina A, Eklund E, Bernabini D, et al. A First-Trimester Biomarker Panel for Predicting the Development of Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2017;24(6):954-959. doi:10.1177/1933719116675057
347. Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop pre-eclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):181-185. doi:10.1002/pd.2675
348. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-413. doi:10.1016/s0029-7844(02)02165-8
349. 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(2):141-149. doi:10.1515/jpm-2013-0130
350. Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing. *J Clin Med.* 2014;3(2):614-631. doi:10.3390/jcm3020614
351. Favre R, Cherif Y, Kohler M, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):239-243. doi:10.1002/uog.51
352. Feng P, Wang G, Yu Q, Zhu W, Zhong C. First-trimester blood urea nitrogen and risk of gestational diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2020;24(4):2416-2422. doi:10.1111/jcmm.14924
353. Ferreira AFA, Rezende JC, de Cassia C Oliveira R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2013;27(4):261-264. doi:10.1038/jhh.2012.10
354. Ferreira AFA, Syngelaki A, Smolin A, Vayna AM, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11 to 13 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2012;32(9):854-858. doi:10.1002/pd.3920
355. Fievet L, Faure A, Coze S, et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. *Urology.* 2014;84(1):185-190. doi:10.1016/j.urology.2014.02.018
356. Fink M, Sheiner E, Sheizaf B, et al. Nuchal translucency thickness in euploid fetuses: is two millimeters too risky? *Am J Perinatol.* 2009;26(4):303-307. doi:10.1055/s-0028-1103513
357. Finn M, Sutton D, Atkinson S, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):640-645. doi:10.1002/uog.10088
358. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The importance of determining the limit of detection of non-invasive prenatal testing methods. *Prenat Diagn.* 2016;36(4):304-311. doi:10.1002/pd.4780
359. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):593-601. doi:10.1002/pd.5053
360. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S, et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1270-1282. doi:10.1002/pd.2884
361. Fiorentino F, Napolitano S, Caiazzo F, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):725-730. doi:10.1038/ejhg.2012.253

362. Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(5):923-928. doi:10.1007/s00404-017-4517-3
363. Floyd E, Allyse MA, Michie M. Spanish- and English-Speaking Pregnant Women's Views on cfDNA and Other Prenatal Screening: Practical and Ethical Reflections. *J Genet Couns*. 2016;25(5):965-977. doi:10.1007/s10897-015-9928-3
364. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):680-687. doi:10.1002/uog.7621
365. Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(6):630-634. doi:10.1002/uog.8994
366. Fontoura FC, Cardoso MVLML, Rodrigues SE, Almeida PC de, Carvalho LB. Anxiety of mothers of newborns with congenital malformations in the pre- and postnatal periods. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3080. doi:10.1590/1518-8345.2482.3080
367. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1244-1248. doi:10.1002/pd.2397
368. Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(6):403-406. doi:10.1080/14767050802053073
369. 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(3):332-339. doi:10.1002/uog.15780
370. Fujimoto AB, Ayer T, Caughey AB, Keskinocak P. A comparison of first trimester prenatal screening strategies for Down Syndrome with maternal age and preferences considerations. *Prenat Diagn*. 2020;40(12):1553-1562. doi:10.1002/pd.5811
371. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):576-583. doi:10.1111/cen.13301
372. Gabbay A, Tzur T, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Sheiner E. Calcium level during the first trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(3):311-321. doi:10.3109/10641955.2013.877925
373. Gabbay-Benziv R, Oliveira N, Baschat AA. Optimal first trimester preeclampsia prediction: a comparison of multimarker algorithm, risk profiles and their sequential application. *Prenat Diagn*. 2016;36(1):34-39. doi:10.1002/pd.4707
374. Gabbay-Benziv R, Doyle LE, Blitzer M, Baschat AA. First trimester prediction of maternal glycemic status. *J Perinat Med*. 2015;43(3):283-289. doi:10.1515/jpm-2014-0149
375. Gagnon A, Wilson RD, SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-932. doi:10.1016/S1701-2163(16)32973-5
376. Galindo A, Comas C, Martínez JM, et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(3):163-170. doi:10.1080/jmf.13.3.163.170

377. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell A. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):515-520. doi:10.1002/uog.12302
378. Garshasbi M, Wang Y, Hantoosh Zadeh S, Giti S, Piri S, Reza Hekmat M. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):220-227. doi:10.1159/000501014
379. Gasiorek-Wiens A, Kotsis S, Staboulidou I, et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects: validation of a single operator dataset. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1100-1106. doi:10.1002/pd.2625
380. Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension.* 2018;12:178-182. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.005
381. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14773. doi:10.1097/MD.00000000000014773
382. Ge Y, Li J, Zhuang J, et al. Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):106. doi:10.1186/s12920-021-00955-6
383. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020;40(4):454-462. doi:10.1002/pd.5621
384. Gerson KD, Truong S, Haviland MJ, O'Brien BM, Hacker MR, Spiel MH. Low fetal fraction of cell-free DNA predicts placental dysfunction and hypertensive disease in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:148-153. doi:10.1016/j.preghy.2019.04.002
385. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):528-534. doi:10.1002/uog.10051
386. Ghanta S, Mitchell ME, Ames M, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 21 using tandem single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2010;5(10):e13184. doi:10.1371/journal.pone.0013184
387. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):610-614. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
388. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):865-873. doi:10.1007/s00404-012-2662-2
389. Gielchinsky Y, Zvanca M, Akolekar R, Calvo JR, Nicolaidis KH. Adrenal gland length in euploid and trisomy 18 fetuses at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):773-777. doi:10.1002/pd.2765
390. Giguère Y, Massé J, Thériault S, et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG.* 2015;122(3):402-410. doi:10.1111/1471-0528.13050

391. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;56(3):361-375. doi:10.1373/clinchem.2009.134080
392. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484
393. Gil MM, Brik M, Casanova C, et al. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(20):2476-2482. doi:10.1080/14767058.2016.1253062
394. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):34-40. doi:10.1002/uog.12504
395. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):249-266. doi:10.1002/uog.14791
396. 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;47(1):45-52. doi:10.1002/uog.15783
397. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ*. 2001;323(7310):423-425. doi:10.1136/bmj.323.7310.423
398. Gimovsky AC, Pham A, Moreno SC, Nicholas S, Roman A, Weiner S. Genetic abnormalities seen on CVS in early pregnancy failure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(13):2142-2147. doi:10.1080/14767058.2018.1542677
399. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):350-359. doi:10.1093/humupd/dms010
400. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit*. 2006;12(3):CR132-136.
401. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-trimester prediction of preterm birth using ADAM12, PAPP-A, uterine artery Doppler, and maternal characteristics. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):1002-1007. doi:10.1002/pd.3949
402. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):309-313. doi:10.1002/pd.2452
403. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):412.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.016
404. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn*. 2010;30(12-13):1138-1142. doi:10.1002/pd.2627
405. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1049-1056. doi:10.1055/s-0034-1371705

406. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1593-1600. doi:10.7863/ultra.32.9.1593
407. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):30-36. doi:10.1097/01.AOG.0000129969.78308.4f
408. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-808. doi:10.1002/uog.2814
409. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490-494. doi:10.1002/uog.1976
410. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG.* 2008;115(12):1465-1472. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01902.x
411. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1105-1110. doi:10.3109/14767058.2011.623200
412. González-González NL, González Dávila E, Padrón E, Armas Gonzalez M, Plasencia W. Value of Placental Volume and Vascular Flow Indices as Predictors of Early and Late Preeclampsia at First Trimester. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):256-263. doi:10.1159/000481433
413. Gorduza EV, Popescu R, Caba L, et al. Prenatal diagnosis of 21 trisomy by quantification of methylated fetal DNA in maternal blood: study on 10 pregnancies. *Romanian Review of Laboratory Medicine.* 2013;21(3). doi:10.2478/rrlm-2013-0030
414. Graham K, Park F, McLennan A, et al. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(5):670-676. doi:10.1111/ajo.12951
415. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-163. doi:10.1002/uog.10070
416. Grande M, Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):650-658. doi:10.1002/uog.14880
417. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154-161. doi:10.1159/000335686
418. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):84-89. doi:10.1002/pd.2640
419. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(33):iii, ix-x, 1-109. doi:10.3310/hta8330

420. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):771-779. doi:10.1160/TH10-03-0167
421. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053-1061. doi:10.1160/TH11-05-0340
422. Grobman WA, Auger M, Shulman LP, Elias S. The association between chorionic villus sampling and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):800-803. doi:10.1002/pd.2296
423. Groom KM, Bennett PR, Golar M, Thalon A, Shennan AH. Elective cervical cerclage versus serial ultrasound surveillance of cervical length in a population at high risk for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(2):158-161. doi:10.1016/s0301-2115(03)00289-6
424. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.014
425. Grossman TB, Bodenlos KL, Chasen ST. Abnormal nuchal translucency: residual risk with normal cell-free DNA screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3062-3067. doi:10.1080/14767058.2019.1568405
426. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):707-710. doi:10.1002/pd.4130
427. Guillemette L, Lacroix M, Battista MC, et al. TNF α dynamics during the oral glucose tolerance test vary according to the level of insulin resistance in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1862-1869. doi:10.1210/jc.2013-4016
428. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, et al. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):266-273. doi:10.1159/000477934
429. Gurgel Alves JA, Praciano de Sousa PC, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Kane SC, da Silva Costa F. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):411-418. doi:10.1002/uog.13338
430. Guy C, Haji-Sheikhi F, Rowland CM, et al. Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(3):e545. doi:10.1002/mgg3.545
431. Guy G, Leslie K, Diaz Gomez D, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2021;128(2):149-156. doi:10.1111/1471-0528.16361
432. Guyomard A, Macé G, Ferdynus C, Franceschini C, Rousseau T, Sagot P. Reference ranges and distribution of placental volume by 3-dimensional virtual organ computer-aided analysis between 11 weeks and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med.* 2013;32(8):1477-1482. doi:10.7863/ultra.32.8.1477
433. Gybel-Brask D, Høgdall E, Johansen J, Christensen IJ, Skibsted L. Serum YKL-40 and uterine artery Doppler -- a prospective cohort study, with focus on preeclampsia and small-for-gestational-age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(8):817-824. doi:10.1111/aogs.12432

434. Gyselaers WJA, Roets ERA, Van Holsbeke CDYJ, et al. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):622-627. doi:10.1002/uog.2780
435. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, Van Herck EJH, et al. Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):984-990. doi:10.1002/pd.1217
436. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):14-21. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00739.x
437. Haak MC, Twisk JWWR, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JMG. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):727-733. doi:10.1067/mob.2003.157
438. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD003511.pub5
439. Habayeb O, Goodburn S, Chudleigh T, et al. The NTplus method of screening for Down syndrome: achieving the 2010 targets? *Prenat Diagn.* 2010;30(5):434-437. doi:10.1002/pd.2488
440. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2001;21(9):737-740. doi:10.1002/pd.132
441. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-1063. doi:10.1097/AOG.0000000000001673
442. Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG.* 2005;112(11):1561-1564. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00722.x
443. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010;31(9):756-763. doi:10.1016/j.placenta.2010.06.011
444. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta.* 2013;34(10):892-898. doi:10.1016/j.placenta.2013.06.303
445. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS One.* 2014;9(5):e96677. doi:10.1371/journal.pone.0096677
446. Hämläinen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clin Nutr.* 2003;22(3):271-275. doi:10.1016/s0261-5614(02)00209-1
447. Han SH, Yang YH, Ryu JS, Kang MS, Kim YJ, Lee KR. Noninvasive prenatal test for fetal chromosomal aneuploidies by massively parallel sequencing of cell-free fetal DNA in maternal plasma: The first clinical experience in Korea. *J Genet Med.* 2015;12(2):85-91. doi:10.5734/JGM.2015.12.2.85

448. Hancock S, Ben-Shachar R, Adusei C, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum of a non-invasive prenatal screening approach with low test-failure rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):422-430. doi:10.1002/uog.21904
449. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, et al. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):965-970. doi:10.7863/ultra.34.6.965
450. Happe SK, Rac MWF, Moschos E, et al. Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum. *J Ultrasound Med.* 2020;39(10):1907-1915. doi:10.1002/jum.15295
451. Harper LM, Wood SL, Jenkins SM, Owen J, Biggio JR. The Performance of First-Trimester Anatomy Scan: A Decision Analysis. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):957-965. doi:10.1055/s-0036-1579652
452. Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG.* 2006;113(2):171-176. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00833.x
453. Hartge DR, Weichert J, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Flidner R. Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2011;21(5):505-517. doi:10.1017/S1047951111000345
454. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):527-539. doi:10.1002/pd.5049
455. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(1):61-66. doi:10.1159/000132409
456. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, et al. Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):183-186. doi:10.1002/uog.2839
457. 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;37(10):1346-1351. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x
458. Hashish N, Hassan A, El-Semary A, Gohar R, Youssef M a. FM. Could 3D placental volume and perfusion indices measured at 11-14 weeks predict occurrence of preeclampsia in high-risk pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(9):1094-1098. doi:10.3109/14767058.2014.943177
459. Hawthorne F, Ahern K. "Holding our breath": the experiences of women contemplating nuchal translucency screening. *Appl Nurs Res.* 2009;22(4):236-242. doi:10.1016/j.apnr.2008.02.007
460. Hedley PL, Placing S, Wøjdemann K, et al. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(2):103-109. doi:10.1002/pd.2337
461. Helle EIT, Biegley P, Knowles JW, et al. First Trimester Plasma Glucose Values in Women without Diabetes are Associated with Risk for Congenital Heart Disease in Offspring. *J Pediatr.* 2018;195:275-278. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.046

462. Hellström S, Karahasanovic A, Nilas L, Sørensen S. First trimester D-vitamin in nulliparous women with early and late pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):508-510. doi:10.1080/00365513.2016.1200132
463. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. *Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Accessed March 3, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447462/>
464. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):68-74. doi:10.1002/uog.10147
465. Herraiz I, López-Jiménez EA, García-Burguillo A, et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):518-523. doi:10.1002/uog.6366
466. Hewison J, Nixon J, Fountain J, et al. A randomised trial of two methods of issuing prenatal test results: the ARIA (Amniocentesis Results: Investigation of Anxiety) trial. *BJOG*. 2007;114(4):462-468. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01276.x
467. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):18-22. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00481.x
468. Hildebrand E, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and detection rate of fetal structural anomalies. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):246-251. doi:10.1159/000343219
469. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1412-1419. doi:10.3109/00016349.2010.517307
470. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):610-620. doi:10.1002/uog.12464
471. Hoffman JD, Bianchi DW, Sullivan LM, et al. Down syndrome serum screening also identifies an increased risk for multicystic dysplastic kidney, two-vessel cord, and hydrocele. *Prenat Diagn*. 2008;28(13):1204-1208. doi:10.1002/pd.2082
472. Hooks J, Wolfberg AJ, Wang ET, et al. Non-invasive risk assessment of fetal sex chromosome aneuploidy through directed analysis and incorporation of fetal fraction. *Prenat Diagn*. 2014;34(5):496-499. doi:10.1002/pd.4338
473. Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Age-independent first trimester screening for Down syndrome: analysis of three modified software programs with 6,508 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(4):749-754. doi:10.1007/s00404-010-1452-y
474. Hörmansdörfer C, Scharf A, Golatta M, et al. Comparison of Prenatal Risk Calculation (PRC) with PIA Fetal Database software in first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):147-151. doi:10.1002/uog.6250
475. Hörmansdörfer C, Schmidt P, Hillemanns P, Scharf A. [The prenatal detection of trisomy 13, 18, and 21: comparison of the advanced first trimester screening (AFS) with the first trimester screening according to Nicolaides]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007;211(6):243-249. doi:10.1055/s-2007-981361

476. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171756. doi:10.1371/journal.pone.0171756
477. Hsiao CH, Liu WL, Chen RC, Cheng BJ, Tseng YJ, Chu WC. The fetal frontomaxillary facial angle in normal and trisomy 21 ultrasounds at 11-13(+6) weeks of gestation: findings among the ethnic Chinese compared with Caucasian. *Prenat Diagn*. 2013;33(8):711-715. doi:10.1002/pd.4084
478. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SWS, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(4):296-301. doi:10.1159/000357564
479. Hu H, Liu H, Peng C, et al. Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. *Curr Mol Med*. 2016;16(8):759-766. doi:10.2174/1566524016666161013142335
480. Huang J, Poon LC, Akolekar R, Choy KW, Leung TY, Nicolaides KH. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(6):620-624. doi:10.1002/uog.13384
481. Huang SY, Shaw SW, Cheuh HY, Cheng PJ. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(8):1017-1023. doi:10.3109/00016349.2010.485631
482. Huang T, Dennis A, Meschino WS, Rashid S, Mak-Tam E, Cuckle H. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- β human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and α -fetoprotein. *Prenat Diagn*. 2015;35(7):709-716. doi:10.1002/pd.4597
483. Huang T, Meschino WS, Teitelbaum M, Dougan S, Okun N. Enhanced First Trimester Screening for Trisomy 21 with Contingent Cell-Free Fetal DNA: A Comparative Performance and Cost Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(9):742-749. doi:10.1016/j.jogc.2017.01.025
484. Huete-García A, Otaola-Barranquero M. Demographic Assessment of Down Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):E352. doi:10.3390/ijerph18010352
485. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):22-29. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00733.x
486. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953-2959. doi:10.2337/dc14-1312
487. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(2):142-153. doi:10.1016/S1701-2163(16)35157-X
488. Hull AD, James G, Salerno CC, Nelson T, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and assessment of the first-trimester fetus. *J Ultrasound Med*. 2001;20(4):287-293. doi:10.7863/jum.2001.20.4.287
489. Hur J, Yoo J, Shin D, Baek KH, Park S, Lee KJ. Predictability of Macrosomic Birth based on Maternal Factors and Fetal Aneuploidy Screening Biochemical Markers in Hyperglycemic Mothers. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2653-2660. doi:10.7150/ijms.49857

490. Hurt L, Wright M, Dunstan F, et al. Prevalence of defined ultrasound findings of unknown significance at the second trimester fetal anomaly scan and their association with adverse pregnancy outcomes: the Welsh study of mothers and babies population-based cohort. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):40-48. doi:10.1002/pd.4708
491. Husslein H, Laussegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2230-2233. doi:10.3109/14767058.2012.684170
492. Hwa HL, Yen MF, Lin CL, Ko TM, Hsieh FJ, Chen THH. Cost-effectiveness analysis of triple test in second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an experience from Taiwan with decreasing birth rate but increasing population of old pregnant women. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(2):191-197. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00831.x
493. Iacovella C, Franchi M, Egbor M, Bhide A, Thilaganathan B. Relationship of first-trimester uterine artery Doppler to late stillbirth. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):557-561. doi:10.1002/pd.3855
494. Iliescu D, Comănescu A, Antsaklis P, et al. Neuroimaging parameters in early open spina bifida detection. Further benefit in first trimester screening? *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(3):809-817.
495. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):300-309. doi:10.1002/uog.12489
496. Illa M, Mula R, Arigita M, et al. Likelihood ratios to apply for nasal bone, ductus venosus and tricuspid flow at the 11-13 weeks' scan in down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(2):116-120. doi:10.1159/000351854
497. Illanes S, Parra M, Serra R, et al. Increased free fetal DNA levels in early pregnancy plasma of women who subsequently develop preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.2372
498. Illescas T, Ortega D, Soler P, Costa G, Coronado P, Montalvo J. First trimester screening for aneuploidies in successive pregnancies: correlations between markers. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):50-56. doi:10.1002/pd.2900
499. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):115. doi:10.1007/s11892-017-0943-7
500. Inan C, Varol FG, Erzincan SG, Uzun I, Sutcu H, Sayin NC. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2685-2692. doi:10.1080/14767058.2017.1351536
501. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, Monni G. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Published online September 10, 2014:1-4. doi:10.3109/14767058.2014.955001
502. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlind 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;96(1):7-18. doi:10.1111/aogs.13047

503. Jadli A, Ghosh K, Satoskar P, Damania K, Bansal V, Shetty S. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation. *Placenta*. 2017;58:67-73. doi:10.1016/j.placenta.2017.08.009
504. Jakobsen TR, Sjøgaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(7):728-736. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01156.x
505. Jaques AM, Halliday JL, Francis I, et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. *BJOG*. 2007;114(7):812-818. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01349.x
506. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):518.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.1102
507. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):492.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.012
508. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One*. 2013;8(3):e57381. doi:10.1371/journal.pone.0057381
509. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One*. 2014;9(10):e110240. doi:10.1371/journal.pone.0110240
510. Jessani S, Saleem S, Hoffman MK, et al. Association of haemoglobin levels in the first trimester and at 26-30 weeks with fetal and neonatal outcomes: a secondary analysis of the Global Network for Women's and Children's Health's ASPIRIN Trial. *BJOG*. 2021;128(9):1487-1496. doi:10.1111/1471-0528.16676
511. Jeve Y, Rana R, Bhide A, Thangaratinam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):489-496. doi:10.1002/uog.10108
512. Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics*. 2012;5:57. doi:10.1186/1755-8794-5-57
513. Johansen P, Richter SR, Balslev-Harder M, et al. Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. *Prenat Diagn*. 2016;36(6):530-536. doi:10.1002/pd.4819
514. Jorgez CJ, Dang DD, Wapner R, Farina A, Simpson JL, Bischoff FZ. Elevated levels of total (maternal and fetal) beta-globin DNA in maternal blood from first trimester pregnancies with trisomy 21. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2267-2272. doi:10.1093/humrep/dem154
515. Jouannic JM, Thieulin AC, Bonnet D, et al. Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenat Diagn*. 2011;31(13):1264-1269. doi:10.1002/pd.2883
516. Juneau K, Bogard PE, Huang S, et al. Microarray-based cell-free DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):282-286. doi:10.1159/000367626
517. Juul LA, Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Noninvasive prenatal testing and maternal obesity: A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):744-750. doi:10.1111/aogs.13848

518. Jwa SC, Fujiwara T, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Changes in maternal hemoglobin during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:80. doi:10.1186/s12884-015-0516-1
519. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. *BJOG*. 2010;117(9):1127-1138. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02622.x
520. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Næs T, Skari H, Haugen G. Maternal psychological responses during pregnancy after ultrasonographic detection of structural fetal anomalies: A prospective longitudinal observational study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174412. doi:10.1371/journal.pone.0174412
521. Kabili G, Stricker R, Stricker R, Extermann P, Bischof P. First trimester screening for trisomy 21; Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(1):35-38. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.09.044
522. Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche.” *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):510.e1-510.e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.019
523. 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;8:CD014698. doi:10.1002/14651858.CD014698
524. 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;33(3):259-264. doi:10.1002/uog.6318
525. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):14-18. doi:10.1002/uog.6412
526. 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. *Prenat Diagn*. 2007;27(9):849-853. doi:10.1002/pd.1793
527. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med*. 2015;36(1):40-46. doi:10.1055/s-0034-1385059
528. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):437-444. doi:10.1002/uog.18905
529. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):542-547. doi:10.1002/uog.7663
530. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(1):10-14. doi:10.1002/uog.7646
531. 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;32(4):488-492. doi:10.1002/uog.6123

532. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):42-47. doi:10.1002/uog.14691
533. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332
534. 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;23(9):1968-1975. doi:10.1093/humrep/den224
535. 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;294(2):219-224. doi:10.1007/s00404-016-4077-y
536. Kagan KO, Maier V, Sonek J, et al. 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
537. Kagan KO, Sonek J, Sroka A, et al. False-positive rates in screening for trisomies 18 and 13: a comparison between first-trimester combined screening and a cfDNA-based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):431-437. doi:10.1007/s00404-018-4983-2
538. Kang JY, Park EJ, Yang YS, Park M, Park WI. Crown-rump length measured in the early first trimester as a predictor of low birth weight. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):1049-1052. doi:10.3349/ymj.2013.54.4.1049
539. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):704-709. doi:10.1002/pd.1997
540. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(2):121-127. doi:10.20945/2359-399700000126
541. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):294-300. doi:10.1159/000365920
542. Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslançan R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1934-1939. doi:10.1080/14767058.2019.1671348
543. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148-154. doi:10.1159/000321694
544. Karagiannis G, Ashoor G, Maiz N, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. *Thyroid.* 2011;21(10):1127-1131. doi:10.1089/thy.2010.0445
545. Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):521-525. doi:10.1515/cclm-2013-0338

546. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT, ACCEPTS study. First trimester ultrasound for the detection of fetal heart anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online August 9, 2021. doi:10.1002/uog.23740
547. 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. doi:10.1002/uog.17246
548. Karim JN, Sau A. Low pregnancy associated plasma protein-A in the 1st trimester: is it a predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):351-354. doi:10.3109/01443615.2013.773294
549. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(2):140-144. doi:10.1002/uog.11175
550. Karl K, Heling KS, Chaoui R. Fluid area measurements in the posterior fossa at 11-13 weeks in normal fetuses and fetuses with open spina bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):289-293. doi:10.1159/000365989
551. Karlsson F, Ahola T, Dahlberg J, Prensky L, Moilanen H, Spalding H. Evaluation of repeat testing of a non-sequencing based NIPT test on a Finnish general-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(8):1497-1500. doi:10.1111/aogs.14125
552. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(12):1549-1554. doi:10.1111/jog.12105
553. 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. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;137(1):14-19. doi:10.1002/ijgo.12087
554. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med*. 2006;34(2):145-148. doi:10.1515/JPM.2006.026
555. Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2012;32(12):1143-1146. doi:10.1002/pd.3973
556. Kaymaz C, Demir A, Bige O, Cagliyan E, Cimrin D, Demir N. Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry. *Prenat Diagn*. 2011;31(13):1246-1250. doi:10.1002/pd.2874
557. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9525-9530.
558. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – A marker of early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(11):1059-1065. doi:10.1016/j.placenta.2013.08.006
559. Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, et al. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):463-469. doi:10.1002/uog.17487
560. Kersting A, Dorsch M, Kreulich C, et al. Trauma and grief 2-7 years after termination of pregnancy because of fetal anomalies--a pilot study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(1):9-14. doi:10.1080/01443610400022967

561. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG*. 2009;116(2):268-276; discussion 276-277. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01906.x
562. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):28-34. doi:10.1002/uog.11183
563. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):671-679. doi:10.1002/uog.7559
564. Khalil A, Elkhoul M, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation and preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):35-39. doi:10.1002/uog.11154
565. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):541-547. doi:10.1002/uog.13257
566. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):197-204. doi:10.1002/uog.13367
567. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(4):231-238. doi:10.1159/000339480
568. Khalil A, Akolekar R, Pandya P, Syngelaki A, Nicolaides K. Chorionic villus sampling at 11 to 13 weeks of gestation and hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):374-380. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e7ce75
569. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn*. 2009;29(8):781-789. doi:10.1002/pd.2287
570. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, et al. Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(4):254-261. doi:10.1159/000381182
571. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(5):251-260. doi:10.1016/j.siny.2013.05.004
572. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE a. K, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG*. 2008;115(3):369-376. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x
573. Kim MJ, Kim SY, Park SY, Ahn HK, Chung JH, Ryu HM. Association of fetal-derived hypermethylated RASSF1A concentration in placenta-mediated pregnancy complications. *Placenta*. 2013;34(1):57-61. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.001
574. Kim MH, Park SH, Cho HJ, et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):11-14. doi:10.3346/jkms.2006.21.1.11
575. Kim SK, Bai SW, Chung JE, et al. Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in Korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med J*. 2001;42(2):199-203. doi:10.3349/ymj.2001.42.2.199

576. Kim S, Jung H, Han SH, et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics*. 2016;9(1):22. doi:10.1186/s12920-016-0182-9
577. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):816-822. doi:10.1002/pd.4625
578. Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):171-175. doi:10.1002/pd.2671
579. Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, Tørring N. Performance of first-trimester combined screening for trisomy 13 and 18 with the double test taken at a gestational age of 8 + 0 to 13 + 6. *Prenat Diagn*. 2009;29(6):582-587. doi:10.1002/pd.2254
580. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG, et al. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1213-1217. doi:10.1002/pd.2367
581. Kleinsorge F, Smetanay K, Rom J, et al. [Prospective performance evaluation of first trimester screenings in Germany for risk calculation through <http://www.firsttrimester.net>]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(6):239-242. doi:10.1055/s-0030-1265199
582. Kleinveld JH, Timmermans DRM, de Smit DJ, Adér HJ, van der Wal G, ten Kate LP. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomised controlled trial. *Prenat Diagn*. 2006;26(4):354-361. doi:10.1002/pd.1419
583. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30 Suppl 1:13-16. doi:10.3109/09513590.2014.945770
584. Kose S, Altunyurt S, Keskinoglu P. A prospective study on fetal posterior cranial fossa assessment for early detection of open spina bifida at 11-13 weeks. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(1):4-9. doi:10.1111/cga.12223
585. Kosiński P, Samaha RBB, Bomba-Opoń DA, et al. Reference values for placental growth factor (PIGF) concentration and uterine artery doppler pulsatility index (PI) at 11-13(+6) weeks of gestation in the Polish population. *Ginekol Pol*. 2014;85(7):488-493. doi:10.17772/gp/1758
586. Koster MPH, Van Leeuwen-Spruijt M, Wortelboer EJ, et al. Lack of standardization in determining gestational age for prenatal screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(5):607-611. doi:10.1002/uog.5347
587. Koster MPH, Wortelboer EJ, Cuckle HS, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1237-1241. doi:10.1002/pd.2384
588. Koster MPH, Wortelboer EJ, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(2):134-139. doi:10.1002/uog.8881
589. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. *Clin Chem*. 2016;62(6):848-855. doi:10.1373/clinchem.2015.252502

590. Kowalcek I, Huber G, Lammers C, Brunk J, Bieniakiewicz I, Gembruch U. Anxiety scores before and after prenatal testing for congenital anomalies. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267(3):126-129. doi:10.1007/s00404-002-0295-6
591. Kozlowski P, Knippel AJ, Stressig R. Comparing first trimester screening performance: routine care gynaecologists' practices vs. prenatal centre. *Ultraschall Med*. 2007;28(3):291-295. doi:10.1055/s-2006-926714
592. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(6):666-670. doi:10.1002/uog.4029
593. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1452-1458. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068
594. Krapp M, Ludwig A, Axt-Fliedner R, Kreiselmaier P. First trimester fetal echocardiography: which planes and defects can be displayed during the daily routine in a prenatal medicine unit? *Ultraschall Med*. 2011;32(4):362-366. doi:10.1055/s-0031-1273465
595. Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(18):2962-2967. doi:10.3109/14767058.2015.1109622
596. Krishna I, Badell M, Loucks TL, Lindsay M, Samuel A. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2016;36(3):210-215. doi:10.1002/pd.4779
597. Kristjansdottir H, Gottfredsdottir H. Making sense of the situation: women's reflection of positive fetal screening 11-21 months after giving birth. *Midwifery*. 2014;30(6):643-649. doi:10.1016/j.midw.2013.10.024
598. Kublickas M, Crossley J, Aitken D. Screening for Down's syndrome in the first trimester: combined risk calculation, methodology, and validation of a web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(6):635-638, 7p following 638. doi:10.1080/00016340902859299
599. Kublickas M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Crossley J. Uncertainty in nuchal translucency reference ranges at 11-14 weeks of gestation--comparison to Swedish centiles. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):654-658. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01116.x
600. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63546. doi:10.1371/journal.pone.0063546
601. Kuc S, Koster MPH, Pennings JLA, et al. Metabolomics profiling for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9(5):e98540. doi:10.1371/journal.pone.0098540
602. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):225-239. doi:10.1097/OGX.0b013e3182227027
603. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):137-140. doi:10.3109/09513590.2012.708800

604. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-1363.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
605. Kumar M, Sharma K, Singh S, Singh R, Singh A, Bhattacharjee J. Use of first-trimester placenta growth factor concentration to predict hypertensive disorders of pregnancy in a low-risk Asian population. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;139(3):301-306. doi:10.1002/ijgo.12301
606. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(12):1210-1217. doi:10.1001/jama.2014.11479
607. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1021-1038. doi:10.3109/14767050902994754
608. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(6):438-442. doi:10.1046/j.0004-8666.2003.00126.x
609. La Verde M, De Falco L, Torella A, et al. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):93. doi:10.1186/s12920-021-00941-y
610. Labonté V, Alsaid D, Lang B, Meerpohl JJ. Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):385. doi:10.1186/s12884-019-2518-x
611. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):103-106. doi:10.1002/pd.2632
612. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: a pilot study. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):765-769. doi:10.1002/pd.3899
613. Lai FM, Ng CCM, Yeo GSH. Does maternal serum screening for Down syndrome induce anxiety in younger mothers? *Singapore Med J*. 2004;45(8):375-378.
614. Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C, et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2003;23(13):1086-1091. doi:10.1002/pd.762
615. Lakovscek IC, Ulrich D, Jauk S, et al. Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:241-247. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.006
616. Lakovscek IC, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Comparison of two-risk assessment algorithms for preeclampsia in first trimester with consecutive intake of low-dose aspirin in the high-risk group - an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(5):549-552. doi:10.1080/14767058.2017.1291621
617. Lakshmy SR, Deepa S, Rose N, Mookan S, Agnees J. First-Trimester Sonographic Evaluation of Palatine Clefts: A Novel Diagnostic Approach. *J Ultrasound Med*. 2017;36(7):1397-1414. doi:10.7863/ultra.16.05084
618. Lam YH, Lee CP, Sin SY, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2002;22(8):730-735. doi:10.1002/pd.382

619. Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4338. doi:10.1136/bmj.i4338
620. Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models for preeclampsia in a Dutch multicenter prospective cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):78-88. doi:10.1080/10641955.2019.1584210
621. Lambert-Messerlian GM, Eklund EE, Neveux LM, Palomaki GE. Measuring maternal serum screening markers for Down's syndrome in plasma collected for cell-free DNA testing. *J Med Screen*. 2017;24(3):113-119. doi:10.1177/0969141316670193
622. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Eklund EE, et al. Feasibility of using plasma rather than serum in first and second trimester multiple marker Down's syndrome screening. *J Med Screen*. 2012;19(4):164-170. doi:10.1258/jms.2012.012086
623. Lamlertkittikul S, Chandeying V. Experience on triple markers serum screening for Down's syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):1970-1976.
624. Lan RY, Chou CT, Wang PH, Chen RC, Hsiao CH. Trisomy 21 screening based on first and second trimester in a Taiwanese population. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):551-554. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.014
625. Langlois S, Johnson J, Audibert F, et al. Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening. *Prenat Diagn*. 2017;37(12):1238-1244. doi:10.1002/pd.5174
626. Larsson AK, Crang-Svalenius E, Dykes AK. Information for better or for worse: interviews with parents when their foetus was found to have choroid plexus cysts at a routine second trimester ultrasound. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2009;30(1):48-57. doi:10.1080/01674820802621775
627. Larsson AK, Svalenius EC, Lundqvist A, Dykes AK. Parents' experiences of an abnormal ultrasound examination - vacillating between emotional confusion and sense of reality. *Reprod Health*. 2010;7:10. doi:10.1186/1742-4755-7-10
628. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):279-287. doi:10.3899/jrheum.080763
629. Lau TK, Cheung SW, Lo PSS, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):254-264. doi:10.1002/uog.13277
630. Lau TK, Chen F, Pan X, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1370-1374. doi:10.3109/14767058.2011.635730
631. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):489-495. doi:10.1038/ajh.2010.262
632. Le Caignec C, Boceno M, Saugier-veber P, et al. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations. *J Med Genet*. 2005;42(2):121-128. doi:10.1136/jmg.2004.025478
633. Leal AM, Poon LCY, Frisova V, Veduta A, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum tumor necrosis factor receptor-1 and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):135-141. doi:10.1002/uog.6275

634. Lebo RV, Novak RW, Wolfe K, Michelson M, Robinson H, Mancuso MS. Discordant circulating fetal DNA and subsequent cytogenetics reveal false negative, placental mosaicism, and fetal mosaicism cfDNA genotypes. *J Transl Med.* 2015;13:260. doi:10.1186/s12967-015-0569-y
635. Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG.* 2012;119(5):614-625. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03279.x
636. Lee FK, Chen LC, Cheong ML, Chou CY, Tsai MS. First trimester combined test for Down syndrome screening in unselected pregnancies - a report of a 13-year experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(4):523-526. doi:10.1016/j.tjog.2013.10.012
637. Lee MY, Cho DY, Won HS, et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(5):340-345. doi:10.5468/ogs.2015.58.5.340
638. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):288-292. doi:10.1002/uog.11137
639. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
640. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
641. Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E. First-trimester nuchal translucency screening in pregnant women who subsequently developed gestational diabetes. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(7):529-532. doi:10.1016/j.jsgi.2005.05.003
642. Leung TY, Chan LW, Leung TN, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):14-17. doi:10.1002/uog.3893
643. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):10-14. doi:10.1002/uog.5206
644. Leung TY, Vogel I, Lau TK, et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):314-319. doi:10.1002/uog.8988
645. Leung TY, Chan LW, Law LW, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(4):300-304. doi:10.1080/14767050802430842
646. Leung WC, Lam YH, Wong Y, Lau ET, Tang MHY. The effect of fast reporting by amnio-PCR on anxiety levels in women with positive biochemical screening for Down syndrome--a randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2002;22(3):256-259. doi:10.1002/pd.314
647. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics.* 2013;16(5):223-232. doi:10.1159/000353523
648. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153147. doi:10.1371/journal.pone.0153147

649. Li B, Sahota DS, Lao TT, et al. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG*. 2016;123 Suppl 3:23-29. doi:10.1111/1471-0528.14004
650. Li G, Chandrasekharan S, Allyse M. "The Top Priority Is a Healthy Baby": Narratives of Health, Disability, and Abortion in Online Pregnancy Forum Discussions in the US and China. *J Genet Couns*. 2017;26(1):32-39. doi:10.1007/s10897-016-9976-3
651. Li P qiong, Zhang J, Fan J hui, Zhang Y zhi, Hou H ying. Development of noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by RT-MLPA with a new set of SNP markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):67-73. doi:10.1007/s00404-013-2926-5
652. Li P, Lin S, Cui J, Li L, Zhou S, Fan J. First Trimester Neck Circumference as a Predictor for the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2018;355(2):149-152. doi:10.1016/j.amjms.2017.09.012
653. Li Q, Guan B, Li D. Detection of fetal structural abnormalities by early pregnancy ultrasound in China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):277-278. doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.015
654. Li SW, Barrett AN, Gole L, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J*. 2015;56(1):47-52. doi:10.11622/smedj.2015009
655. Li WH, Wang PH, Chuang CM, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):122-125. doi:10.1016/j.tjog.2015.02.001
656. Lian RH, Qi PA, Yuan T, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26303. doi:10.1097/MD.00000000000026303
657. Liang D, Lv W, Wang H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn*. 2013;33(5):409-415. doi:10.1002/pd.4033
658. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):338-341. doi:10.1002/uog.81
659. Liao C, Han J, Sahota D, et al. Maternal serum ADAM12 in Chinese women undergoing screening for aneuploidy in the first trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(11):1305-1309. doi:10.3109/14767051003678119
660. Liao C, Yin A hua, Peng C fang, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(20):7415-7420. doi:10.1073/pnas.1321997111
661. Liao KW, Tsai MS, Chang CH, et al. Do the Levels of Maternal Plasma Trace Elements Affect Fetal Nuchal Translucency Thickness? *PLoS One*. 2015;10(9):e0138145. doi:10.1371/journal.pone.0138145
662. Liao Y, Wen H, Ouyang S, et al. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):396.e1-396.e15. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.037
663. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenat Diagn*. 2015;35(7):663-668. doi:10.1002/pd.4589

664. Lim JH, Kim SY, Park SY, et al. Non-invasive epigenetic detection of fetal trisomy 21 in first trimester maternal plasma. *PLoS One*. 2011;6(11):e27709. doi:10.1371/journal.pone.0027709
665. Lindgren P, Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Invasive procedures for fetal karyotyping: no cause of subsequent gestational hypertension or pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(11):1422-1425. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02665.x
666. Lipa M, Bomba-Opoń D, Lipa J, Bartnik P, Bartoszewicz Z, Wielgoś M. Lipoxin A4 (LXA4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(20):2495-2497. doi:10.1080/14767058.2016.1254182
667. Liu J, Huang L, He Z, Lin S, Wang Y, Luo Y. Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(11):e978. doi:10.1002/mgg3.978
668. Liu SSA, Lee FK, Lee JL, et al. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1130-1134. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00425.x
669. Liu Y, Ye X, Zhang N, et al. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2015;35(9):879-887. doi:10.1002/pd.4626
670. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(1):1-10. doi:10.1080/07853890.2016.1211789
671. Llorba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):169-174. doi:10.1002/uog.12346
672. Llorba E, Bella M, Burgos J, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(11):824-833. doi:10.1159/000509662
673. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes in women offered noninvasive prenatal test (NIPT) for positive Down screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):348-350. doi:10.1080/14767058.2017.1378323
674. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes of women choosing extended non-invasive prenatal testing. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(5):733-734. doi:10.1080/01443615.2018.1557123
675. Lo YMD, Tsui NBY, Chiu RWK, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med*. 2007;13(2):218-223. doi:10.1038/nm1530
676. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):249-257. doi:10.1002/uog.3948
677. Loncar D, Varjadic M, Novakovic T, Milovanovic D, Jankovic S. Correlation between serum biochemical markers and early amniocentesis in diagnosis of congenital fetal anomalies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(1):9-14. doi:10.17305/bjbms.2010.2726
678. Lopes LM, Brizot ML, Lopes M a. B, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(5):470-478. doi:10.1002/uog.905

679. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-757. doi:10.1016/S0140-6736(18)31940-8
680. Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(1):15-27. doi:10.1111/aogs.12482
681. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaidis KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(6):620-624. doi:10.1002/uog.11079
682. Loureiro T, Ferreira AFA, Ushakov F, Montenegro N, Nicolaidis KH. Dilated fourth ventricle in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):186-189. doi:10.1159/000338113
683. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):340-347. doi:10.1016/j.diabres.2013.04.002
684. Luchi C, Schifano M, Nanini C, Di Cianni G, Lencioni C, Genazzani AR. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):782-784. doi:10.3109/09513590.2010.538101
685. Luchi C, Schifano M, Sacchini C, et al. Detailed fetal anatomy assessment in the first trimester at 11, 12 and 13 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):675-678. doi:10.3109/14767058.2011.587058
686. Luewan S, Sirichotiyakul S, Yanase Y, Traisrisilp K, Tongsong T. Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(2):140-143. doi:10.1016/j.ijgo.2011.11.026
687. Lund ICB, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):95-100. doi:10.1002/uog.14726
688. Lund ICB, Becher N, Christensen R, et al. Prevalence of mosaicism in uncultured chorionic villus samples after chromosomal microarray and clinical outcome in pregnancies affected by confined placental mosaicism. *Prenat Diagn*. 2020;40(2):244-259. doi:10.1002/pd.5584
689. Luo Y, Hu H, Jiang L, et al. A retrospective analysis the clinic data and follow-up of non-invasive prenatal test in detection of fetal chromosomal aneuploidy in more than 40,000 cases in a single prenatal diagnosis center. *Eur J Med Genet*. 2020;63(9):104001. doi:10.1016/j.ejmg.2020.104001
690. Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(4):376-384. doi:10.1159/000165116
691. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. [Cross-validation of the first trimester screening algorithm of the FMF London on 38,700 pregnancies in Germany]. *Ultraschall Med*. 2011;32(4):367-372. doi:10.1055/s-0031-1273348
692. Lüthgens K, Merz E, Hackelöer BJ, Thode C, Eiben B, Kagan KO. Comparison of three first trimester screening algorithms for trisomy 21 with and without adjustment for maternal characteristics. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):151-156. doi:10.1055/s-0032-1312954

693. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol.* 2015;35(8):570-574. doi:10.1038/jp.2015.40
694. Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS, et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(4):456-462. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02473.x
695. Ma J, Wang Y, Wang W, et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):49-57. doi:10.1002/uog.16010
696. Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E. 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.* 2021;128(2):354-365. doi:10.1111/1471-0528.16530
697. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):32-46. doi:10.1111/1471-0528.14050
698. MacRae R, Ojutiku D, Duke-MacRae J, Usifo F, Ekong M. Evaluating nuchal translucency scans performed for trisomy screening in a district general hospital between July 1998 and January 2004. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(7):683-687. doi:10.1080/01443610802462357
699. Madazli R, Bulut B, Tuten A, Aydin B, Demirayak G, Kucur M. First-trimester maternal serum metastatin, placental growth factor and chitotriosidase levels in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(2):146-149. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.016
700. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(1):47-53. doi:10.1016/s0168-8227(03)00146-3
701. Maiz N, Dagklis T, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. The mitral gap at 11 + 0 to 13 + 6 weeks: marker of trisomy 21 or artifact? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):813-818. doi:10.1002/uog.5170
702. 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;33(5):512-517. doi:10.1002/uog.6330
703. Maiz N, Alzola I, Murua EJ, Rodríguez Santos J. Cell-free DNA testing after combined test: factors affecting the uptake. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(21):3558-3562. doi:10.3109/14767058.2016.1138467
704. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):89-95. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.081
705. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1330-1335. doi:10.1067/s0002-9378(03)00645-8
706. Malan V, Bussièrès L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-565. doi:10.1001/jama.2018.9396
707. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1222-1228. doi:10.1097/01.AOG.0000143255.46196.7a

708. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMoa043693
709. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:79-84. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.036
710. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390-397. doi:10.1210/jc.2016-2581
711. Manegold-Brauer G, Maymon R, Shor S, Cuckle H, Gembruch U, Geipel A. Down's syndrome screening at 11-14 weeks' gestation using prenatal thickness and nasal bone length. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):939-945. doi:10.1007/s00404-019-05083-2
712. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):416-420. doi:10.1002/uog.12463
713. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):772-779. doi:10.1210/jc.2008-1520
714. Manotaya S, Zitzler J, Li X, et al. Effect of ethnicity on first trimester biomarkers for combined trisomy 21 screening: results from a multicenter study in six Asian countries. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):735-740. doi:10.1002/pd.4602
715. Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Accuracy of fetal sex determination on ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(5):272-277. doi:10.1002/jcu.22320
716. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, et al. [Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2004;43(3):3-10.
717. Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L. Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1463-1466. doi:10.3109/14767058.2011.640727
718. Marsis IO. Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination at Advanced Maternal Age in Jakarta: A Preliminary Report. *Journal of Medical Ultrasound.* 2004;12(1):1-6. doi:10.1016/S0929-6441(09)60054-0
719. Marsk A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almström H. If nuchal translucency screening is combined with first-trimester serum screening the need for fetal karyotyping decreases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):534-538. doi:10.1080/00016340500523701
720. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
721. Martín I, Gibert MJ, Aulesa C, Alsina M, Casals E, Bauça JM. Comparing outcomes and costs between contingent and combined first-trimester screening strategies for Down's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:13-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.016
722. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119(14):3269-3275. doi:10.1182/blood-2011-11-391383

723. Martínez JM, Comas M, Borrell A, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):267-272. doi:10.1002/uog.7544
724. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1226-1228. doi:10.3109/00016349.2010.493195
725. Marttala J, Ranta JK, Kaijomaa M, et al. More invasive procedures are done to detect each case of Down's syndrome in younger women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):642-647. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01113.x
726. Maruotti GM, Agangi A, Martinelli P. Chorionic villus sampling and the thalassemia trait: which relationship with pre-eclampsia? *BJOG.* 2011;118(6):764-765. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02926.x
727. Maruotti GM, Saccone G, D'Antonio F, et al. Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2016;36(11):991-996. doi:10.1002/pd.4883
728. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy.* 2014;2014:123024. doi:10.1155/2014/123024
729. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):613-617. doi:10.1002/uog.17289
730. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(9-10):199-209. doi:10.1007/s10354-015-0358-5
731. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol.* 2001;25(1):32-37. doi:10.1053/sper.2001.22893
732. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):106-110. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00342.x
733. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG.* 2002;109(9):1015-1019. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01482.x
734. Maya I, Kahana S, Yeshaya J, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):337-341. doi:10.1002/uog.15935
735. Maya I, Yacobson S, Kahana S, et al. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):332-335. doi:10.1002/uog.17421
736. Maya I, Davidov B, Gershovitz L, et al. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1131-1137. doi:10.1002/pd.2626
737. Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):501-505. doi:10.1002/uog.5307

738. Maymon R, Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Itzhaky D, Herman A, Reish O. The best marker combination using the integrated screening test approach for detecting various chromosomal aneuploidies. *J Perinat Med*. 2005;33(5):392-398. doi:10.1515/JPM.2005.071
739. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):400-407. doi:10.1002/uog.22093
740. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Bardani E, Nicolaidis KH. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):408-415. doi:10.1002/uog.22140
741. Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):591-597. doi:10.1002/pd.4127
742. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1260-1265. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.075
743. McCormick A, Anaya H, Mehendale R, Fogg L, Roche M, Abramowicz J. Comparison of first trimester transvaginal anatomy scan to the second trimester structural survey in normal weight and obese populations: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2319-2324. doi:10.1080/14767058.2017.1342800
744. McElrath TF, Lim KH, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):407.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.010
745. McKanna T, Ryan A, Krinshpun S, et al. Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomies 13 and 18 and triploidy in women with low cell-free fetal DNA. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):73-79. doi:10.1002/uog.19176
746. McLennan A, Palma-Dias R, da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice--an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(1):22-28. doi:10.1111/ajo.12432
747. Meek CL, Murphy HR, Simmons D. Random plasma glucose in early pregnancy is a better predictor of gestational diabetes diagnosis than maternal obesity. *Diabetologia*. 2016;59(3):445-452. doi:10.1007/s00125-015-3811-5
748. Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, et al. External Validation and Clinical Usefulness of First Trimester Prediction Models for the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(6):381-393. doi:10.1159/000490385
749. Meertens L, Smits L, van Kuijk S, et al. External validation and clinical usefulness of first-trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(4):472-484. doi:10.1111/1471-0528.15516
750. Meiri H, Sammar M, Herzog A, et al. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin. *J Perinat Med*. 2014;42(5):591-601. doi:10.1515/jpm-2013-0298
751. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):524-529. doi:10.1002/uog.6368

752. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):133-137. doi:10.1002/uog.5400
753. Mellis R, Eberhardt RY, Hamilton SJ, et al. Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it? *BJOG*. Published online August 19, 2021. doi:10.1111/1471-0528.16869
754. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*. 2005;45(1):86-91. doi:10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3
755. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8-10 compared with 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(1):84-90. doi:10.1002/uog.22071
756. Merriel A, Alberly M, Abdel-Fattah S. Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:32-39. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.10.042
757. Mersy E, Smits LJM, van Winden L a. a. P, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):318-329. doi:10.1093/humupd/dmt001
758. Merz E, Thode C, Eiben B, et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med*. 2011;32(1):33-39. doi:10.1055/s-0029-1246001
759. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
760. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
761. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *BJOG*. 2001;108(10):1047-1052. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00241.x
762. Migda M, Migda MS, Migda B, Wender-Ozegowska E. Maternal first trimester parameters in the prediction of excessive fetal growth in pregnant women with metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(6):833-839.
763. Migliorini S, Saccone G, Silvestro F, et al. First-trimester screening based on cell-free DNA vs combined screening: A randomized clinical trial on women's experience. *Prenat Diagn*. 2020;40(11):1482-1488. doi:10.1002/pd.5800
764. Miguelez J, De Lourdes Brizot M, Liao AW, De Carvalho MHB, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(3):274-278. doi:10.1002/uog.9024
765. Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Kimmig R, Schmidt M. β hCG and PAPP-A in First Trimester: Predictive Factors for Preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy*. 2012;31(2):261-267. doi:10.3109/10641955.2011.638956

766. Miller JL, de Veciana M, Turan S, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):385.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.041
767. Miltoft CB, Ekelund CK, Hansen BM, et al. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):28-33. doi:10.1002/uog.10060
768. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):470-479. doi:10.1002/uog.17562
769. Mitchell LM. Women's experiences of unexpected ultrasound findings. *J Midwifery Womens Health.* 2004;49(3):228-234. doi:10.1016/j.jmwh.2003.11.004
770. Mnyani CN, Nicolaou E, Bister S. The value and role of non-invasive prenatal testing in a select South African population. *S Afr Med J.* 2016;106(10):1047-1050. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i10.10650
771. Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, et al. Circulating Cell-Free DNA to Determine the Fetal RHD Status in All Three Trimesters of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1340-1346. doi:10.1097/AOG.0000000000001741
772. Molina García FS, Carrillo Badillo MP, Zaragoza García EA, Fernández de Santos AG, Montoya Ventoso F. Analysis of secondary ultrasound markers in the first trimester before chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1117-1120. doi:10.1002/pd.2615
773. Monari F, Menichini D, Spano' Bascio L, et al. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):654. doi:10.1186/s12884-021-04127-3
774. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, et al. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):E182. doi:10.3390/diagnostics10040182
775. Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, et al. First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261096. doi:10.1371/journal.pone.0261096
776. Mone F, McMullan DJ, Williams D, et al. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies: Scientific Impact Paper No. 64 [February] 2021. *BJOG.* 2021;128(9):e39-e50. doi:10.1111/1471-0528.16616
777. Monier I, Baptiste A, Tsatsaris V, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. *Nutrients.* 2019;11(12):E3042. doi:10.3390/nu11123042
778. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J.* 2005;46(5):786-791.
779. Montanari L, Alfei A, Albonico G, et al. The impact of first-trimester serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):130-135. doi:10.1159/000207554

780. Moon MH, Cho JY, Lee YM, et al. First-trimester screening for Down syndrome; the role of nasal bone assessment in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):830-834. doi:10.1002/pd.1785
781. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. 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;37(3):253-265. doi:10.1002/pd.5001
782. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:33. doi:10.1186/1471-2393-8-33
783. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):1-11. doi:10.1080/10641955.2019.1682009
784. Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age - a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14498. doi:10.4414/smw.2017.14498
785. Moslemi Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S. PP13 and PAPP-A in the First and Second Trimesters: Predictive Factors for Preeclampsia? *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:263871. doi:10.5402/2012/263871
786. Mujezinovic F, Prosnik A, Alfirovic Z. Different communication strategies for disclosing results of diagnostic prenatal testing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD007750. doi:10.1002/14651858.CD007750.pub2
787. Mukri F, Bourne T, Bottomley C, Schoeb C, Kirk E, Papageorghiou AT. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage. *BJOG.* 2008;115(10):1273-1278. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01833.x
788. Mula R, Goncé A, Bennásar M, et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):34-41. doi:10.1002/uog.10059
789. Mulcahy C, Mone F, McParland P, et al. The Impact of Aspirin on Ultrasound Markers of Uteroplacental Flow in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. *Am J Perinatol.* 2019;36(8):855-863. doi:10.1055/s-0038-1675208
790. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):833-836. doi:10.1002/pd.700
791. Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Nuchal translucency screening and anxiety levels in pregnancy and puerperium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):357-361. doi:10.1002/uog.2761
792. Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):164-169. doi:10.1002/pd.1643
793. Muñoz-Cortes M, Arigita M, Falguera G, et al. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(4):396-400. doi:10.1002/uog.9075
794. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(5):308-314. doi:10.1159/000063185

795. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):279. doi:10.1186/s12884-018-1908-9
796. Muru K, Sitska M, Asser K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*. 2010;1(3):133-138. doi:10.1007/s12687-010-0020-2
797. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1234-1242. doi:10.1097/AOG.0b013e3182571669
798. Myers JE, Kenny LC, McCowan LME, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG*. 2013;120(10):1215-1223. doi:10.1111/1471-0528.12195
799. Nagle C, Hodges R, Wolfe R, Wallace EM. Reporting Down syndrome screening results: women's understanding of risk. *Prenat Diagn*. 2009;29(3):234-239. doi:10.1002/pd.2210
800. Nahavandi S, Seah J mine, Shub A, Houlihan C, Ekinci EI. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:407. doi:10.3389/fendo.2018.00407
801. Nakamura M, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(4):262-268. doi:10.1159/000381803
802. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn*. 2011;31(5):479-483. doi:10.1002/pd.2723
803. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):135-141. doi:10.1002/pd.2636
804. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):208-215. doi:10.1159/000322402
805. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):534-537. doi:10.1002/uog.8848
806. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn*. 2012;32(2):180-184. doi:10.1002/pd.2930
807. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):208.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.058
808. Natu N, Wadnere N, Yadav S, Kumar R. Utility of First Trimester Anomaly Scan in Screening of Congenital Abnormalities in Low and High Risk Pregnancies. 2014;16(4):5.
809. Neagos D, Cretu R, Sfetea RC, Bohiltea LC. The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(3):179-184.

810. Nemescu D, Berescu A, Onofriescu M, Navolan DB, Rotariu C. Safety Indices during Fetal Echocardiography at the Time of First-Trimester Scan Are Machine Dependent. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127570. doi:10.1371/journal.pone.0127570
811. Nemescu D, Bratie A, Mihaila A, Navolan D, Tanase A. First trimester combined screening for fetal aneuploidies enhanced with additional ultrasound markers: an 8-year prospective study. *Ginekol Pol*. 2018;89(4):205-210. doi:10.5603/GP.a2018.0035
812. Neto RM, Ramos JGL. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):10-16. doi:10.1016/j.pregphy.2015.11.003
813. Nicolaidis KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):13-17. doi:10.1002/uog.2686
814. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):221-226. doi:10.1002/uog.1860
815. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):575-579. doi:10.1002/pd.4103
816. Nicolaidis KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):41-50. doi:10.1002/uog.12511
817. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.090
818. Nicolaidis KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):1-6. doi:10.1159/000357198
819. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):374.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.033
820. Nicolaidis 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):212-217. doi:10.1159/000355655
821. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(6):404-408. doi:10.1038/sj.ejhg.5200655
822. Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, et al. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1121-1126. doi:10.1002/pd.4947
823. Noh JJ, Ryu HM, Oh SY, Choi SJ, Roh CR, Kim JH. A two-year experience of non-invasive prenatal testing (NIPT) at an urban tertiary medical center in South Korea. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):545-551. doi:10.1016/j.tjog.2019.05.021

824. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122(5):478-487. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458
825. Nørgaard P, Wright D, Ball S, et al. Autocorrelation and cross-correlation between hCG β and PAPP-A in repeated sampling during first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1781-1788. doi:10.1515/cclm-2012-0805
826. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):137.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.05.021
827. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-1597. doi:10.1056/NEJMoa1407349
828. Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):979-986. doi:10.1097/AOG.0000000000000452
829. Norton M, Musci T, Wapner R. Relationship between 1st trimester fetal fraction of cell-free DNA from maternal plasma and preeclampsia in a large general pregnancy population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(1, Supplement):S188. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.404
830. Novotná M, Hašlík L, Svábík K, et al. Detection of fetal major structural anomalies at the 11-14 ultrasound scan in an unselected population. *Ceska Gynekol*. 2012;77(4):330-335.
831. Nucci M, Poon LC, Demirdjian G, Darbouret B, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) isoforms 1 and 2 at 11-13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):106-116. doi:10.1159/000357842
832. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. 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(6):751-755. doi:10.1002/uog.17399
833. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455
834. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
835. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):869-876. doi:10.1097/01.AOG.0000207562.09858.16
836. Odden N, Henriksen T, Holter E, Grete Skar A, Tjade T, Mørkrød L. Serum adiponectin concentration prior to clinical onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):129-142. doi:10.1080/10641950600745475
837. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*. 2011;31(4):367-371. doi:10.1002/pd.2697

838. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011;32(3):230-234. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.010
839. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2014;34(3):186-191. doi:10.1038/jp.2013.176
840. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol*. 2013;33(9):670-674. doi:10.1038/jp.2013.33
841. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(8):598-602. doi:10.1016/j.placenta.2011.05.006
842. Odibo AO, Singla A, Gray DL, Dicke JM, Oberle B, Crane J. Is chorionic villus sampling associated with hypertensive disorders of pregnancy? *Prenat Diagn*. 2010;30(1):9-13. doi:10.1002/pd.2410
843. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1083-1090. doi:10.1002/pd.4945
844. Ohman S, Grunewald C, Waldenström U. Perception of risk in relation to ultrasound screening for Down's syndrome during pregnancy. *Midwifery*. 2009;25(3):264-276. doi:10.1016/j.midw.2007.04.007
845. Ohman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):634-640. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00462.x
846. Okun N, Summers AM, Hoffman B, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):987-992. doi:10.1002/pd.2084
847. Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):286-292. doi:10.1002/uog.13433
848. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279-285. doi:10.1002/uog.13435
849. Oliveira N, Poon LC, Nicolaidis KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenat Diagn*. 2016;36(1):29-33. doi:10.1002/pd.4694
850. Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, et al. High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):525-533. doi:10.1002/pd.4342
851. Ong CYT, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(3):176-180. doi:10.1080/14767050410001668275
852. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Musicò G, Orlandi F. Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):558-563. doi:10.1002/pd.4348

853. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2363-2367. doi:10.3109/14767058.2015.1085967
854. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):36-39. doi:10.1002/uog.167
855. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1107-1111. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.036
856. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pál A, Szabó J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):124-128. doi:10.1016/s0301-2115(01)00528-0
857. Oscarsson M, Gottvall T, Swahnberg K. When fetal hydronephrosis is suspected antenatally-- a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:349. doi:10.1186/s12884-015-0791-x
858. Osman MW, Nath M, Breslin E, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(5):1005-1014. doi:10.1097/HJH.0000000000001664
859. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):930-932. doi:10.1002/pd.431
860. Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10-14 and 20-24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(2):176-179. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.03.021
861. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(16):1957-1962. doi:10.3109/14767058.2014.973397
862. Özkan MB, Ozyazici E, Emiroglu B, Özkara E. Can we measure the spiral and uterine artery blood flow by real-time sonography and Doppler indices to predict spontaneous miscarriage in a normal-risk population? *Australas J Ultrasound Med.* 2015;18(2):60-66. doi:10.1002/j.2205-0140.2015.tb00043.x
863. Ozkaya U, Ozkan S, Ozeren S, Corakçi A. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: can it predict adverse outcome? *J Clin Ultrasound.* 2007;35(7):382-386. doi:10.1002/jcu.20370
864. Oztekin O, Oztekin D, Tinar S, Adibelli Z. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(3):221-225.
865. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, et al. The introduction of the absolute risk for the detection of fetal aneuploidies in the first-trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(10):1249-1253. doi:10.1080/14767058.2016.1210123
866. Palagianò A, Bulletti C, Pace MC, DE Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:200-210. doi:10.1196/annals.1335.022

867. Palermo FG, Albuquerque D de PS de M, Martins WP, Araujo Júnior E, Bruns RF. Auditing fetal nasal bone images in the first trimester of pregnancy: results from a peer review program. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(17):2874-2877. doi:10.3109/14767058.2015.1107899
868. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012;14(3):296-305. doi:10.1038/gim.2011.73
869. Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med.* 2018;20(11):1312-1323. doi:10.1038/gim.2018.22
870. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011;13(11):913-920. doi:10.1097/GIM.0b013e3182368a0e
871. Palomaki GE, Knight GJ, Neveux LM, Pandian R, Haddow JE. Maternal serum invasive trophoblast antigen and first-trimester Down syndrome screening. *Clin Chem.* 2005;51(8):1499-1504. doi:10.1373/clinchem.2005.050567
872. Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE, Wyatt P. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):808-813. doi:10.1002/pd.1778
873. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Lee J. Estimating first-trimester combined screening performance for Down syndrome in dried blood spots versus fresh sera. *Genet Med.* 2007;9(7):458-463. doi:10.1097/gim.0b013e31809861a9
874. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):367-375. doi:10.1097/01.AOG.0000195061.48747.f4
875. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, et al. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):730-739. doi:10.1002/pd.1497
876. Pan M, Huang LY, Zhen L, Li DZ. A cost-effectiveness analysis comparing two different strategies in advanced maternal age: Combined first-trimester screening and maternal blood cell-free DNA testing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):536-540. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.011
877. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaidis KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):101-106. doi:10.1002/uog.20104
878. Panchalee T, Pongvarin N, Amornrit W, Pooliam J, Taluengjit P, Wataganara T. Clinical performance of DNA-based prenatal screening using single-nucleotide polymorphisms approach in Thai women with singleton pregnancy. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(7):e1256. doi:10.1002/mgg3.1256
879. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S47-50. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.016
880. Papageorghiou AT, Khalil A, Forman M, et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):188-193. doi:10.1002/uog.15791

881. Papantoniou N, Bagiokos V, Agiannitopoulos K, et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):682-687. doi:10.1002/pd.4093
882. Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Souretis K, Chrysanthopoulou E, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):52-61. doi:10.1002/uog.23523
883. Papastefanou I, Chrelias C, Siristatidis C, Kappou D, Eleftheriades M, Kassanos D. Placental volume at 11 to 14 gestational weeks in pregnancies complicated with fetal growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2018;38(12):928-935. doi:10.1002/pd.5356
884. Papastefanou I, Eleftheriades M, Kappou D, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1025-1031. doi:10.1111/eci.12500
885. Papastefanou I, Kappou D, Souka AP, et al. Fetal volume at 11-14 gestational weeks: reference ranges and association with first trimester biochemical and biophysical markers. *J Perinat Med.* 2014;42(1):107-112. doi:10.1515/jpm-2013-0158
886. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):104-111. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01271.x
887. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(12):1438-1445. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03029.x
888. Park F, Russo K, Williams P, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):419-423. doi:10.1002/uog.14819
889. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(6):532-539. doi:10.1111/ajo.12126
890. Park HJ, Kim SH, Jung YW, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:35. doi:10.1186/1471-2393-14-35
891. Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalaycı H, Tarim E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):48-51. doi:10.3109/14767058.2013.799658
892. Parra M, Rodrigo R, Barja P, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1486-1491. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.109
893. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538-544. doi:10.1002/uog.12264
894. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):291-296. doi:10.1002/uog.12465

895. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(2):116-119. doi:10.1007/s13224-013-0481-4
896. Penzhoyan GA, Makukhina TB. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med*. 2019;48(1):21-26. doi:10.1515/jpm-2019-0261
897. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1384-1391. doi:10.1097/AOG.0b013e31821aa720
898. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):210-218. doi:10.1097/AOG.0000000000000363
899. Pergialiotis V, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Ktrogianni P, Perrea DN, Daskalakis G. Anti-Müllerian Hormone Levels in Preeclampsia: A Systematic Review of the Literature. *J Family Reprod Health*. 2017;11(4):179-184.
900. Perlman S, Sukenik-Helevy R, Odeh M, Keren Gilat E, Gilboa Y. First-Trimester Nonvisualization of the Parotid Gland and Aneuploidy in Fetuses With Increased Nuchal Translucency: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2021;40(1):41-47. doi:10.1002/jum.15371
901. Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):127-130. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.068
902. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59(3):740-746. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735
903. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):296-301. doi:10.1002/uog.8934
904. Persico N, Boito S, Ischia B, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn*. 2016;36(3):232-236. doi:10.1002/pd.4773
905. Persico N, Boito S, Volpe P, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with first trimester ultrasound anomalies and a low-risk cell-free DNA test for common trisomies. *Prenat Diagn*. 2020;40(11):1474-1481. doi:10.1002/pd.5799
906. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):765-774. doi:10.1111/aogs.13877
907. Petousis S, Sotiriadis A, Margioulas-Siarkou C, et al. Detection of structural abnormalities in fetuses with normal karyotype at 11-13 weeks using the anatomic examination protocol of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(15):2581-2587. doi:10.1080/14767058.2018.1555807
908. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):758-767. doi:10.1016/S0140-6736(18)32042-7

909. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(7):769-774. doi:10.1111/aogs.12095
910. Peuhkurinen S, Laitinen P, Ryyanen M, Marttala J. First trimester Down syndrome screening is less effective and the number of invasive procedures is increased in women younger than 35 years of age. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(2):324-326. doi:10.1111/j.1365-2753.2012.01826.x
911. Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1164-1173. doi:10.1097/01.AOG.0000128049.73556.fb
912. Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1131-1135. doi:10.1002/pd.2141
913. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):247-253. doi:10.1002/pd.1946
914. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-140. doi:10.1002/uog.3881
915. Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1814-1817. doi:10.3109/14767058.2012.664199
916. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-534. doi:10.1080/00016340601155056
917. Plasencia W, González Dávila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernández JA, González González NL. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(4):389-395. doi:10.1002/uog.9060
918. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-749. doi:10.1002/uog.5157
919. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(4):414-420. doi:10.3109/10641955.2010.506232
920. Plasencia W, González-Dávila E, González Lorenzo A, Armas-González M, Padrón E, González-González NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1247-1254. doi:10.1002/pd.4692
921. Platt LD, Greene N, Johnson A, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):661-666. doi:10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9
922. Poon LC, Dumidrascu-Diris D, Francisco C, Fantasia I, Nicolaides KH. IONA test for first-trimester detection of trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):184-187. doi:10.1002/uog.15749

923. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738-742. doi:10.1002/uog.19019
924. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):497-502. doi:10.1002/uog.7439
925. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33. doi:10.1002/uog.6280
926. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806
927. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806
928. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-818. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
929. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):1027-1033. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646
930. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):93-107. doi:10.3109/10641955.2010.484086
931. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-147. doi:10.1159/000318565
932. Poon LCY, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):553-559. doi:10.1002/pd.2234
933. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-223. doi:10.1002/pd.2440
934. Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides KH. *Mini-Combined Test Compared with NICE Guidelines for Early Risk-Assessment for Pre-Eclampsia: The SPREE Diagnostic Accuracy Study.* NIHR Journals Library; 2020. Accessed October 13, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564204/>
935. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):365.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.042
936. Post Uiterweer ED, Koster MPH, Jeyabalan A, et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:47-53. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.008
937. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):160. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.066

938. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):B2-B15. doi:10.1016/j.ajog.2021.06.079
939. Prats P, Ferrer Q, Comas C, Rodríguez I. Is the addition of the ductus venosus useful when screening for aneuploidy and congenital heart disease in fetuses with normal nuchal translucency? *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):138-143. doi:10.1159/000335489
940. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod.* 2004;19(1):206-209. doi:10.1093/humrep/deh037
941. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2006;86(4):977-980. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.01.063
942. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):828-833. doi:10.1016/j.ajog.2005.09.008
943. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1348-1354. doi:10.1097/01.AOG.0000161368.77506.ab
944. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):917-918. doi:10.1002/pd.432
945. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;55(1):72-75. doi:10.1016/j.tjog.2015.12.007
946. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, Mathew A, Sharma A, Choudhary N. Glycated haemoglobin in the first trimester: A predictor of gestational diabetes mellitus in pregnant Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107953. doi:10.1016/j.diabres.2019.107953
947. Qi G, Yi J, Han B, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e5126. doi:10.1097/MD.00000000000005126
948. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, et al. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications? *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(1):33-36. doi:10.1159/000365147
949. Quezada MS, Francisco C, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Poon LC. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):101-105. doi:10.1002/uog.14666
950. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):36-41. doi:10.1002/uog.14664
951. Rac MWF, Moschos E, Wells CE, McIntire DD, Dashe JS, Twickler DM. Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester. *J Ultrasound Med.* 2016;35(2):263-269. doi:10.7863/ultra.15.03020

952. Radoi V, Bohiltea LC. Pregnancy- Associated Plasma Protein A and Pregnancy Outcomes. *maternal fetal medicine*. 2009;5(1):5.
953. Rahimi-Sharbat F, Jamal A, Mesdaghinia E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Niroomanesh S, Atoof F. Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(6):421-426.
954. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Paavonen J. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2010;117(6):701-710. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02551.x
955. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2008;28(9):833-838. doi:10.1002/pd.2063
956. Ramos-Corpas D, Santiago JC. Single large study or meta-analysis parameters: choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2006;26(12):1124-1130. doi:10.1002/pd.1568
957. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn*. 2006;26(2):112-117. doi:10.1002/pd.1345
958. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-142. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700
959. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):48-52. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.004
960. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):586-594. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a0c88b
961. Rasiyah 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. doi:10.1002/uog.2803
962. Rembouskos G, Passamonti U, De Robertis V, et al. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):968-975. doi:10.1002/pd.3942
963. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98(2):124-128. doi:10.1016/j.ijgo.2007.05.011
964. 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;47(6):698-704. doi:10.1002/uog.15851
965. Reynolds T, Vranken G, Van Nueten J, Aldis J. Down's syndrome screening: population statistic dependency of screening performance. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):639-647. doi:10.1515/cclm.2008.099
966. Rezk M, Gaber W, Shaheen A, et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(3):111-117. doi:10.1080/10641955.2018.1483508

967. Richmond Z, Fleischer R, Chopra M, et al. The impact of non-invasive prenatal testing on anxiety in women considered at high or low risk for aneuploidy after combined first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(10):975-982. doi:10.1002/pd.5110
968. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):299-304. doi:10.1159/000361021
969. Risch M, Purde MT, Baumann M, et al. High first-trimester maternal blood cystatin C levels despite normal serum creatinine predict pre-eclampsia in singleton pregnancies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(8):634-643. doi:10.1080/00365513.2017.1393692
970. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):163-167. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.036
971. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpää M, Ryyänen M, Heinonen S. First trimester Down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities--regional outcome results. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(1):45-50. doi:10.1159/000095843
972. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):67-72. doi:10.1002/uog.20408
973. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):147-151. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.08.015
974. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-553. doi:10.1002/uog.15789
975. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-146. doi:10.1159/000336662
976. Rocha RS, Alves JAG, Moura SBM e H, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine.* 2017;45(7):843-849. doi:10.1515/jpm-2016-0418
977. Rodrigues LC, Ramos-Dias AM, Carvalho V, Cirurgiao F. Evaluation of four years of prenatal screening for aneuploidies in Hospital S. Francisco Xavier using the integrated test. *J Med Screen.* 2009;16(1):46-47. doi:10.1258/jms.2009.009019
978. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):722-727. doi:10.1002/uog.18993
979. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
980. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
981. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23. doi:10.1080/14767050701830480

982. Rooryck C, Toutain J, Cailley D, et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet.* 2013;56(7):341-345. doi:10.1016/j.ejmg.2013.02.003
983. Roozbeh N, Azizi M, Darvish L. Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QC12-QC16. doi:10.7860/JCDR/2017/23755.9384
984. Rosner M, Dar P, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First-trimester 3D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):521.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.015
985. 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. doi:10.1097/AOG.0000000000000015
986. Rossi A, Vogrig E, Ganzitti L, et al. Prediction of large-for-gestation neonates with first-trimester maternal serum PAPP-A. *Minerva Ginecol.* 2014;66(5):443-447.
987. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2936-2948. doi:10.1210/jc.2018-00109
988. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1093-1098. doi:10.1093/humrep/17.4.1093
989. Rozenberg P, Bussi eres L, Chevret S, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1379-1387. doi:10.1016/j.ajog.2006.02.046
990. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):516-522. doi:10.1002/uog.14752
991. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG.* 2016;123(8):1278-1287. doi:10.1111/1471-0528.13829
992. Rychik J, Donaghue DD, Levy S, et al. Maternal psychological stress after prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2013;162(2):302-307.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.023
993. 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;107(2):430-438.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
994. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(10):603-609. doi:10.1097/OGX.0000000000000490
995. Sago H, Sekizawa A, Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):331-336. doi:10.1002/pd.4539
996.  ahin Uysal N, G l mser  , Yılmaz  elik Z, Yanık FB. Increased nuchal translucency and pregnancy outcomes: experience of Ba kent University Ankara Hospital. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):100-106. doi:10.4274/tjod.galenos.2019.51482

997. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):286-291. doi:10.1002/uog.7549
998. Sahota DS, Leung TY, Chen M, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Comparison of likelihood ratios of first-trimester nuchal translucency measurements: multiples of median, delta or mixture. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):15-19. doi:10.1002/uog.7677
999. Sahota DS, Leung WC, Chan WP, To WW, Lau ET, Leung TY. Prospective assessment of the Hong Kong Hospital Authority universal Down syndrome screening programme. *Hong Kong Med J.* 2013;19(2):101-108.
1000. Sainz JA, Gutierrez L, García-Mejido J, et al. Early fetal morphological evaluation (11-13 + 6 weeks) accomplished exclusively by transabdominal imaging and following routine midtrimester fetal ultrasound scan recommendations. Since when can it be performed? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1140-1150. doi:10.1080/14767058.2018.1517306
1001. Salakos E, Rabeony T, Courbebaisse M, et al. Relationship between vitamin D status in the first trimester of pregnancy and gestational diabetes mellitus - A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2021;40(1):79-86. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.028
1002. Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):330.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.011
1003. Salem MAA, Ammar IMM. First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PIGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(3):192-196. doi:10.1007/s13224-017-1012-5
1004. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1517-1522. doi:10.1016/s0002-9378(03)00902-5
1005. Salomon LJ, Chevret S, Bussieres L, Ville Y, Rozenberg P. Down syndrome screening using first-trimester combined tests and contingent use of femur length at routine anomaly scan. *Prenat Diagn.* 2010;30(8):783-789. doi:10.1002/pd.2550
1006. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):537-545. doi:10.1002/uog.1917
1007. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG.* 2006;113(6):664-674. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00953.x
1008. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Tørring N, Ulbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):503-508. doi:10.1002/pd.2487
1009. Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):643-649. doi:10.1002/pd.4159
1010. Samuel A, Bonanno C, Oliphant A, Batey A, Wright JD. Fraction of cell-free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion-a pilot study. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1050-1053. doi:10.1002/pd.4195

1011. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;171(1):18-22. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.042
1012. Sánchez-Durán MÁ, Bernabeu García A, Calero I, et al. Clinical application of a contingent screening strategy for trisomies with cell-free DNA: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):274. doi:10.1186/s12884-019-2434-0
1013. Sancken U, Bahner D. Comparison of triple-risk assessment of fetal trisomy 21 including total human chorionic gonadotropin (hCG) or its free beta-subunit (free beta hCG). *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(2):122-127. doi:10.1159/000068073
1014. Santiago JC, Ramos-Corpas D. Delta-NT and center-specific ultrasound nuchal translucency medians. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(7):934-940. doi:10.1002/uog.5171
1015. Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. 2014;64(4):852-859. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03848
1016. 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;49(6):714-720. doi:10.1002/uog.17283
1017. Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita AM, Sarmiento P, Sepulveda W. First-trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn*. 2013;33(1):21-24. doi:10.1002/pd.3997
1018. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(2):225-228.
1019. Sau A, Langford K, Auld B, Maxwell D. Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(2):145-148. doi:10.1080/01443610124781
1020. Savel'eva GM, Bugerenco EI, Panina OB. [Prognostic value of uteroplacental circulation impairment in 1st trimester of pregnancy in patients with complicated obstetric history]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(7):4-8.
1021. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A, Poulton M, Nicolaides KH. First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. *BJOG*. 2011;118(7):844-848. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02767.x
1022. Savvidou MD, Syngelaki A, Balakitsas N, Panaiotova E, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler examination in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(5):525-529. doi:10.1002/uog.12444
1023. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-416. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x
1024. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, et al. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):266-276. doi:10.1002/uog.14774
1025. Scala C, Morlando M, Familiari A, et al. Fetal Tricuspid Regurgitation in the First Trimester as a Screening Marker for Congenital Heart Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(1):1-8. doi:10.1159/000455947

1026. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):188-193. doi:10.1002/uog.15982
1027. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):435-441. doi:10.1002/uog.17351
1028. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016
1029. Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(2):140-145. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.03.007
1030. Scheffer PG, Wirjosoekarto SAM, Becking EC, et al. Association between low fetal fraction in cell-free DNA testing and adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1287-1295. doi:10.1002/pd.6028
1031. Scheier M, Lachmann R, Pětroš M, Nicolaides KH. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):625-629. doi:10.1002/uog.9067
1032. Schielen PCJ, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):711-718. doi:10.1002/pd.1486
1033. Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):680. doi:10.1186/s12884-020-03150-0
1034. Schiffer V, van Haren A, De Cubber L, et al. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;262:45-56. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.042
1035. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):601-609. doi:10.7326/M14-2062
1036. Schmid M, Stary S, Blaicher W, Gollinger M, Husslein P, Streubel B. Prenatal genetic diagnosis using microarray analysis in fetuses with congenital heart defects. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):376-382. doi:10.1002/pd.2862
1037. Schmid M, Wang E, Bogard PE, et al. 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
1038. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Oehler K, Härtel H, Hillemanns P, Scharf A. [Three-dimensional scatter plot analysis to estimate the risk of foetal aneuloidy]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(4):127-135. doi:10.1055/s-2008-1004708
1039. Schmidt P, Staboulidou I, Elsässer M, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. How imprecise may the measurement of fetal nuchal translucency be without worsening first-trimester screening? *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(3):291-295. doi:10.1159/000158520
1040. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):393-399. doi:10.1007/s00404-009-1137-6

1041. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Pruggmayer M, et al. Improved prenatal aneuploidy screening using the novel advanced first-trimester screening algorithm: a multicenter study of 10,017 pregnancies. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(7):397-402. doi:10.1002/jcu.20509
1042. Schmidt P, Pruggmayer M, Steinborn A, et al. Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotropin depending on maternal age? A multicenter study of 8,116 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(3):259-262. doi:10.1007/s00404-007-0342-4
1043. Schmidt P, Rom J, Maul H, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Advanced first trimester screening (AFS): an improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(2):159-166. doi:10.1007/s00404-007-0324-6
1044. Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wüstemann M, Hillemanns P, Scharf A. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(6):469-474. doi:10.1007/s00404-006-0288-y
1045. Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta*. 2012;33(9):735-740. doi:10.1016/j.placenta.2012.05.012
1046. Schneuer FJ, Nassar N, Guilbert C, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(4):215-221. doi:10.1016/j.preghy.2013.04.119
1047. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3115-3122. doi:10.1210/jc.2012-1193
1048. Schneuer FJ, Roberts CL, Ashton AW, et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):345.e1-345.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.012
1049. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(2):287-295. doi:10.3945/ajcn.113.065672
1050. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):23-25. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00458.x
1051. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):590-592. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00596.x
1052. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):253.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.033
1053. Scott A, Di Giosaffatte N, Pinna V, et al. When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort. *Genet Med*. 2021;23(6):1116-1124. doi:10.1038/s41436-020-01093-7
1054. Scott F, Murphy K, Carey L, et al. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):500-507. doi:10.1002/uog.12429

1055. Scott F, Peters H, Bonifacio M, et al. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(3):205-209. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00205.x
1056. Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem.* 2011;57(7):1042-1049. doi:10.1373/clinchem.2011.165910
1057. Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):29-33. doi:10.1002/uog.14661
1058. Sepulveda W. Velamentous insertion of the umbilical cord: a first-trimester sonographic screening study. *J Ultrasound Med.* 2006;25(8):963-968; quiz 970. doi:10.7863/jum.2006.25.8.963
1059. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1040-1045. doi:10.1097/01.AOG.0000259311.87056.5e
1060. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020
1061. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):976-985. doi:10.1002/pd.3945
1062. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):986-995. doi:10.1002/pd.3943
1063. Shaw SWS, Hsiao CH, Chen CY, et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):13-17. doi:10.1159/000355407
1064. She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(3):242-247. doi:10.1016/S1028-4559(08)60027-3
1065. Shi Y, Zhang B, Kong F, Li X. Prenatal limb defects: Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11471. doi:10.1097/MD.00000000000011471
1066. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MMF, Alsemary A, Elwakil S, Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):143-146. doi:10.3109/00016340903289892
1067. Shook LL, Clapp MA, Roberts PS, Bernstein SN, Goldfarb IT. High Fetal Fraction on First Trimester Cell-Free DNA Aneuploidy Screening and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol.* 2020;37(1):8-13. doi:10.1055/s-0039-1694005
1068. Shyu IL, Yang MJ, Wang HI, et al. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(1):53-56. doi:10.1016/j.tjog.2012.05.003

1069. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):268.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.071
1070. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:319-324. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
1071. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 at 11-13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):166-168. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.029
1072. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):472.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.025
1073. Silver RK, Wilson RD, Philip J, et al. Late first-trimester placental disruption and subsequent gestational hypertension/preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):587-592. doi:10.1097/01.AOG.0000152343.08096.c3
1074. Silver RM, Myatt L, Hauth JC, et al. Cell-Free Total and Fetal DNA in First Trimester Maternal Serum and Subsequent Development of Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2017;34(2):191-198. doi:10.1055/s-0035-1570383
1075. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-272. doi:10.1002/uog.13406
1076. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):376-383. doi:10.1097/01.AOG.0000250473.99575.72
1077. Singh C, Thakur S, Arora N, Khurana D. Revisiting absent nasal bone in the second trimester. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(1):3-7. doi:10.1002/jcu.22877
1078. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):676-681. doi:10.1002/uog.8814
1079. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):453-460. doi:10.1097/AOG.0000000000000608
1080. Sirico A, Lanzone A, Mappa I, et al. The role of first trimester fetal heart rate in the prediction of gestational diabetes: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:158-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.10.019
1081. Sirico A, Raffone A, Lanzone A, et al. First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):333-340. doi:10.1007/s00404-019-05422-3
1082. Sirikunlai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):178-182. doi:10.3109/01443615.2015.1036400
1083. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG.* 2015;122(13):1781-1788. doi:10.1111/1471-0528.13194

1084. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(12):1238-1247. doi:10.1111/aogs.12479
1085. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004;292(18):2249-2254. doi:10.1001/jama.292.18.2249
1086. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762-1767. doi:10.1210/jcem.87.4.8430
1087. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):187-196. doi:10.7863/jum.2006.25.2.187
1088. Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7521. doi:10.1097/MD.0000000000007521
1089. Solt I, Acuna JG, Adeniji BA, Mirocha J, Kim MJ, Rotmensch S. First-trimester visualization of the fourth ventricle in fetuses with and without spina bifida. *J Ultrasound Med.* 2011;30(12):1643-1647. doi:10.7863/jum.2011.30.12.1643
1090. Sommerseth E, Sundby J. Women's experiences when ultrasound examinations give unexpected findings in the second trimester. *Women Birth.* 2010;23(3):111-116. doi:10.1016/j.wombi.2010.01.001
1091. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024
1092. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1180-1185. doi:10.3109/14767058.2013.770464
1093. Song T, Su G, Chi Y, Wu T, Xu Y, Chen C. Triglyceride-glucose index predicts the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* Published online June 29, 2021:1-6. doi:10.1080/09513590.2021.1940932
1094. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(16):e15193. doi:10.1097/MD.00000000000015193
1095. Song Y, Huang S, Zhou X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):55-60. doi:10.1002/uog.13460
1096. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):700-706. doi:10.1002/pd.4160
1097. Sørensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-Hansen L, Jørgensen FS. First-trimester risk calculation for trisomy 13, 18, and 21: comparison of the screening efficiency between 2 locally developed programs and commercial software. *Clin Chem.* 2011;57(7):1023-1031. doi:10.1373/clinchem.2010.161299
1098. Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):55-61. doi:10.1002/uog.19055

1099. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1731-1735. doi:10.3109/14767058.2015.1059814
1100. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):1009-1016. doi:10.1016/s0029-7844(03)00168-6
1101. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):583-592. doi:10.1002/pd.5051
1102. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):9-17. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x
1103. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):730-734. doi:10.1002/uog.1775
1104. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, et al. Cervical Length Changes From the First to Second Trimester of Pregnancy, and Prediction of Preterm Birth by First-Trimester Sonographic Cervical Measurement. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2011;30(7):997-1002. doi:10.7863/jum.2011.30.7.997
1105. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):393-396. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.032
1106. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-1021. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.093
1107. Spaggiari E, Dreux S, Stirnemann JJ, et al. Impact on spina bifida screening of shifting prenatal Down syndrome maternal serum screening from the second trimester to the first. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):673-679. doi:10.1002/pd.5064
1108. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.030
1109. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):142-148. doi:10.1002/uog.186
1110. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):637-643. doi:10.1002/uog.3809
1111. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):15-19. doi:10.1002/uog.5165
1112. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):128-134. doi:10.1002/uog.3876

1113. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):622-626. doi:10.1002/uog.6212
1114. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 6):567-576. doi:10.1177/000456320203900604
1115. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient-specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 3):219-231. doi:10.1258/000456303321610501
1116. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):365-369. doi:10.1002/pd.1153
1117. Spencer K, Spencer CE, Stamatopoulou A, Staboulidou I, Nicolaides KH. Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):547-550. doi:10.1002/pd.2519
1118. Spencer K, Talbot JA, Abushoufa RA. Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay. *Prenat Diagn.* 2002;22(8):656-662. doi:10.1002/pd.351
1119. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome and the implications for screening in subsequent pregnancies: an issue revisited. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):874-876. doi:10.1002/pd.430
1120. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(6):603-610. doi:10.1177/0004563213480493
1121. Spencer K, Cowans NJ. ADAM12 as a marker of trisomy 18 in the first and second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(9):645-650. doi:10.1080/14767050701483389
1122. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Maternal serum ADAM12s as a marker of rare aneuploidies in the first or second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(13):1233-1237. doi:10.1002/pd.1885
1123. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):212-216. doi:10.1002/pd.1957
1124. Spencer K, Cowans NJ, Ulbjerg N, Tørring N. First-trimester ADAM12s as early markers of trisomy 21: a promise still unfulfilled? *Prenat Diagn.* 2008;28(4):338-342. doi:10.1002/pd.1978
1125. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-953. doi:10.1002/pd.1251
1126. Srebniak MI, Boter M, Oudesluijs GO, et al. Genomic SNP array as a gold standard for prenatal diagnosis of foetal ultrasound abnormalities. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):14. doi:10.1186/1755-8166-5-14

1127. Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(5):588-593.
1128. Staboulidou I, Günter HH, Steinborn A, Gebauer G, Scharf A. [Analysis of the Nuchal Transparency (NT) screening concept at the gynecological clinic of MHH: a prospective follow-up study]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2006;210(3):99-106. doi:10.1055/s-2006-941554
1129. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(3):336-339. doi:10.1159/000235880
1130. Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, von Kaisenberg C, Spencer K. Placental protein-13 and pregnancy-associated plasma protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(4):384-395. doi:10.3109/10641955.2010.484081
1131. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn*. 2004;24(10):774-780. doi:10.1002/pd.980
1132. Stephenson N, McLeod K, Mills C. Ambiguous Encounters, Uncertain Foetuses: Women's Experiences of Obstetric Ultrasound. *Feminist Review*. 2016;113(1):17-33. doi:10.1057/fr.2016.6
1133. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11-14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):547.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.021
1134. Stokowski R, Wang E, White K, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1243-1246. doi:10.1002/pd.4686
1135. Stokowski R, White K, Hacker C, Doshi J, Schmid M. Hemolysis and Fetal Fraction in Cell-Free DNA Blood Collection Tubes for Noninvasive Prenatal Testing. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(2):185-190. doi:10.1007/s40291-020-00446-x
1136. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-650. doi:10.1001/jama.2009.113
1137. 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;34(1):14-19. doi:10.1016/j.placenta.2012.10.013
1138. Strah DM, Pohar M, Gersak K. Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness in 7,096 unselected pregnancies in Slovenia. *J Perinat Med*. 2008;36(2):145-150. doi:10.1515/JPM.2008.015
1139. Stressig R, Kozłowski P, Froehlich S, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):444-449. doi:10.1002/uog.7749
1140. Stumm M, Entezami M, Haug K, et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):185-191. doi:10.1002/pd.4278

1141. Stumm M, Entezami M, Trunk N, et al. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):569-577. doi:10.1002/pd.3862
1142. Suresh S, Sudarshan S, Rangaraj A, Indrani S, Cuckle H. Spina bifida screening in the first trimester using ultrasound biparietal diameter measurement adjusted for crown-rump length or abdominal circumference. *Prenat Diagn.* 2019;39(4):314-318. doi:10.1002/pd.5433
1143. Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:165-169. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.048
1144. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, et al. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019;39(2):100-106. doi:10.1002/pd.5408
1145. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2122-2130. doi:10.1080/14767058.2017.1336759
1146. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaides KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):45-48. doi:10.1002/uog.17286
1147. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468-476. doi:10.1002/uog.20844
1148. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):250-265. doi:10.1159/000328083
1149. 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;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
1150. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(11):1485-1489. doi:10.1016/j.metabol.2015.07.015
1151. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):14-21. doi:10.1159/000369970
1152. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174-184. doi:10.1159/000358388
1153. Syngelaki A, Visser GHA, Krithinakis K, Wright A, Nicolaides KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism.* 2016;65(3):131-137. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.029
1154. Szigeti Z, Csapó Z, Joó JG, Pete B, Papp Z, Papp C. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetuses with trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2006;26(13):1262-1266. doi:10.1002/pd.1604

1155. Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(12):1092-1098. doi:10.1046/j.1600-0412.2003.00238.x
1156. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2017;13(1):7-15. doi:10.1016/j.jpuro.2016.09.003
1157. Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health.* 2012;41(11):92-97.
1158. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):273-278. doi:10.1016/s0029-7844(02)02590-5
1159. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1141-1146. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00453.x
1160. Takeda E, Suzumori N, Ebara T, et al. Psychological distress in post-partum women after non-invasive prenatal testing (NIPT) in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):35-42. doi:10.1111/jog.13483
1161. Takita H, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Usefulness of antenatal ultrasound fetal morphological assessments in the first and second trimester: a study at a single Japanese university hospital. *J Med Ultrason (2001).* 2016;43(1):57-62. doi:10.1007/s10396-015-0653-1
1162. Talasaz ZH, Sadeghi R, Askari F, Dadgar S, Vatanchi A. First trimesters Pregnancy-Associated Plasma Protein-A levels value to Predict Gestational diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):181-189. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.003
1163. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-59. doi:10.1002/uog.19077
1164. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112
1165. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
1166. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305817
1167. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. 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;6(1):e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002
1168. Teegala ML, Vinayak DG. Intracranial translucency as a sonographic marker for detecting open spina bifida at 11-13+6 weeks scan: Our experience. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(4):427-431. doi:10.4103/ijri.IJRI_13_17

1169. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):770-775. doi:10.1210/jc.2003-031244
1170. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorgiou AT, Melchiorre K, Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(8):788-793. doi:10.1177/1933719109336618
1171. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG.* 2015;122(10):1370-1376. doi:10.1111/1471-0528.13298
1172. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):670-675. doi:10.1002/uog.6401
1173. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):665-669. doi:10.1002/uog.6410
1174. Thorolfsdottir E, Lunde Á, Stefansdottir V, Hjartardottir H, Rut Haraldsdottir K. Comparing prenatal screening experiences of Icelandic women who received false-positive and true-negative first-trimester combined screening results in Iceland in 2012-2016. *J Genet Couns.* 2020;29(4):644-657. doi:10.1002/jgc4.1269
1175. Thurik FF, Lamain-de Ruiten M, Javadi A, et al. Absolute first trimester cell-free DNA levels and their associations with adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1104-1111. doi:10.1002/pd.4940
1176. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1267-1272. doi:10.1067/mob.2001.113129
1177. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post J a. M, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):661-667. doi:10.1002/uog.7706
1178. Timmerman E, Pajkrt E, Snijders RJM, Bilardo CM. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):103-108. doi:10.1002/pd.4262
1179. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):225.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.028
1180. Togrul C, Ozaksit GM, Seckin KD, Baser E, Karsli MF, Gungor T. Is there a role for fetal ductus venosus and hepatic artery Doppler in screening for fetal aneuploidy in the first trimester? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(14):1716-1719. doi:10.3109/14767058.2014.966676
1181. Tørring N, Ball S, Wright D, Sarkissian G, Guitton M, Darbouret B. First trimester screening for trisomy 21 in gestational week 8-10 by ADAM12-S as a maternal serum marker. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:129. doi:10.1186/1477-7827-8-129
1182. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117
1183. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):341-345. doi:10.1002/uog.1025

1184. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn.* 2010;30(9):821-826. doi:10.1002/pd.2554
1185. Tu S, Rosenthal M, Wang D, Huang J, Chen Y. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123 Suppl 3:12-22. doi:10.1111/1471-0528.14009
1186. Tu WJ, Guo M, Shi XD, Cai Y, Liu Q, Fu CW. First-Trimester Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1011-1016. doi:10.1097/AOG.0000000000002310
1187. Tudorache S, Cara M, Iliescu DG, Novac L, Cernea N. First trimester two- and four-dimensional cardiac scan: intra- and interobserver agreement, comparison between methods and benefits of color Doppler technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):659-668. doi:10.1002/uog.12459
1188. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-996. doi:10.1002/pd.735
1189. Turan S, Turan OM, Desai A, Harman CR, Baschat AA. First-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation, tomographic ultrasound and color Doppler imaging for the diagnosis of complex congenital heart disease in high-risk patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):562-567. doi:10.1002/uog.13341
1190. Turan S, Turan OM, Ty-Torredes K, Harman CR, Baschat AA. Standardization of the first-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation with tomographic ultrasound and color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):652-656. doi:10.1002/uog.6372
1191. Tuuli MG, Cahill A, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1331-1340. doi:10.1097/AOG.0b013e31821ae239
1192. Tynan JA, Kim SK, Mazloom AR, et al. Application of risk score analysis to low-coverage whole genome sequencing data for the noninvasive detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):56-62. doi:10.1002/pd.4712
1193. Tyreman M, Abbott KM, Willatt LR, et al. High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings. *J Med Genet.* 2009;46(8):531-541. doi:10.1136/jmg.2008.065482
1194. Ulkumen BA, Pala HG, Uyar Y, Baytur YB, Koyuncu FM. The effect of parity on first trimester uterine artery Doppler waveforms in low-risk singleton pregnancies. *Ginekol Pol.* 2014;85(12):929-932. doi:10.17772/gp/1884
1195. Unal C, Tanacan A, Fadiloglu E, Portakal O, Beksac MS. Effect of anti-epileptic drugs on first trimester screening test results. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(6):835-837. doi:10.1016/j.tjog.2020.09.009
1196. Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, et al. Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):740-745. doi:10.1002/uog.20285
1197. Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA. First-trimester contingent screening for Down syndrome can reduce the number of nuchal translucency measurements required. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):79-82. doi:10.1002/pd.2185

1198. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG*. 2002;109(2):161-167. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01046.x
1199. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Mäenpää J. Bilateral notching of uterine arteries at 12--14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(11):1062-1067. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00889.x
1200. Valduga M, Philippe C, Bach Segura P, et al. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):333-341. doi:10.1002/pd.2460
1201. Valinen Y, Laitinen P, Ranta J, Ignatius J, Jarvela I, Ryyänen M. Effect of a new marker, ADAM12, on Down risk figures in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(7):602-607. doi:10.1080/14767050902755478
1202. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M, et al. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):822-825. doi:10.3109/14767058.2011.590559
1203. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):278.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2006.11.040
1204. van den Oever JME, Balkassmi S, Johansson LF, et al. Successful noninvasive trisomy 18 detection using single molecule sequencing. *Clin Chem*. 2013;59(4):705-709. doi:10.1373/clinchem.2012.196212
1205. van den Oever JME, Balkassmi S, Verweij EJ, et al. Single molecule sequencing of free DNA from maternal plasma for noninvasive trisomy 21 detection. *Clin Chem*. 2012;58(4):699-706. doi:10.1373/clinchem.2011.174698
1206. Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, et al. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. *Prenat Diagn*. 2009;29(1):29-39. doi:10.1002/pd.2127
1207. Van der Zalm JE, Byrne PJ. Seeing baby: women's experience of prenatal ultrasound examination and unexpected fetal diagnosis. *J Perinatol*. 2006;26(7):403-408. doi:10.1038/sj.jp.7211540
1208. van Heesch PN, Struijk PC, Laudy JAM, Steegers EAP, Wildschut HIJ. Estimating the effect of gestational age on test performance of combined first-trimester screening for Down syndrome: a preliminary study. *J Perinat Med*. 2010;38(3):305-309. doi:10.1515/jpm.2010.033
1209. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JIP, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:168-173. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.12.011
1210. van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(12):1345-1350. doi:10.1038/ejhg.2014.32
1211. van Schendel RV, Page-Christiaens GCML, Beulen L, et al. Women's Experience with Non-Invasive Prenatal Testing and Emotional Well-being and Satisfaction after Test-Results. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1348-1356. doi:10.1007/s10897-017-0118-3

1212. Vanstone M, Cernat A, Majid U, Trivedi F, De Freitas C. Perspectives of Pregnant People and Clinicians on Noninvasive Prenatal Testing: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19(5):1-38.
1213. Vanstone M, Cernat A, Nisker J, Schwartz L. Women's perspectives on the ethical implications of non-invasive prenatal testing: a qualitative analysis to inform health policy decisions. *BMC Med Ethics.* 2018;19(1):27. doi:10.1186/s12910-018-0267-4
1214. Vanstone M, Yacoub K, Giacomini M, Hulan D, McDonald S. Women's Experiences of Publicly Funded Non-Invasive Prenatal Testing in Ontario, Canada: Considerations for Health Technology Policy-Making. *Qual Health Res.* 2015;25(8):1069-1084. doi:10.1177/1049732315589745
1215. Vavilala S, Geeta K. The 11-13+6 Weeks Scan: Where do We Stand? A 5-year Review at Fernandez Hospital. Published online 2011. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10016-1020
1216. Vayna AM, Veduta A, Duta S, et al. Diagnosis of Fetal Structural Anomalies at 11 to 14 Weeks. *J Ultrasound Med.* 2018;37(8):2063-2073. doi:10.1002/jum.14561
1217. Veduta A, Vayna AM, Duta S, et al. The first trimester combined test for aneuploidies - a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2091-2096. doi:10.1080/14767058.2017.1336220
1218. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
1219. Vellamkondu A, Vasudeva A, Bhat RG, et al. Risk Assessment at 11-14-Week Antenatal Visit: A Tertiary Referral Center Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(6):421-427. doi:10.1007/s13224-017-0985-4
1220. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):996-1001. doi:10.1002/pd.4182
1221. Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, et al. Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: another experience. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(2):277-284. doi:10.1159/000224112
1222. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64-74. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x
1223. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2006;26(5):475-482. doi:10.1002/pd.1442
1224. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):784-787. doi:10.1002/pd.694
1225. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301. doi:10.1160/TH10-05-0334
1226. Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, Ville Y, Cohen H, Costa JM. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):606.e1-606.e5. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.054

1227. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):480-486. doi:10.1002/uog.17548
1228. Volpe P, Muto B, Passamonti U, et al. Abnormal sonographic appearance of posterior brain at 11-14 weeks and fetal outcome. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):717-723. doi:10.1002/pd.4598
1229. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2012;31(4):563-568. doi:10.7863/jum.2012.31.4.563
1230. Volpe P, Ubaldo P, Volpe N, et al. Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obstetricians in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2011;31(11):1054-1061. doi:10.1002/pd.2831
1231. von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, et al. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall Med.* 2016;37(3):297-302. doi:10.1055/s-0042-105514
1232. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):89-94. doi:10.1080/jmf.12.2.89.94
1233. Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, et al. Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):669-678. doi:10.1002/uog.12548
1234. Votino C, Kacem Y, Dobrescu O, et al. Use of a high-frequency linear transducer and MTI filtered color flow mapping in the assessment of fetal heart anatomy at the routine 11 to 13 + 6-week scan: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):145-151. doi:10.1002/uog.9015
1235. Wagner P, Eberle K, Sonek J, et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):663-668. doi:10.1002/uog.20099
1236. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):446-451. doi:10.1002/uog.15829
1237. Wagner P, Sonek J, Eberle K, et al. First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn.* Published online April 16, 2018. doi:10.1002/pd.5268
1238. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):680-685. doi:10.1002/pd.5065
1239. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD005943. doi:10.1002/14651858.CD005943.pub5
1240. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56-104. doi:10.1258/096914103321824133

1241. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):225-235. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.006
1242. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, Huttly W. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn*. 2006;26(6):539-544. doi:10.1002/pd.1455
1243. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2006;26(6):514-523. doi:10.1002/pd.1446
1244. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2008;28(12):1094-1104. doi:10.1002/pd.2124
1245. Walid MS, Pomortsev AV. Early screening for IUGR: comparison of two related echographic markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(4):551-556. doi:10.1007/s00404-008-0779-0
1246. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.005
1247. Wang F, Chen S, Wang J, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):645-652. doi:10.1007/s00404-020-05960-1
1248. Wang JW, Lyu YN, Qiao B, et al. Cell-free fetal DNA testing and its correlation with prenatal indications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):585. doi:10.1186/s12884-021-04044-5
1249. Wang L, Meng Q, Tang X, et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):527-531. doi:10.1016/j.tjog.2014.10.009
1250. Wang L, Wu Q qing, Chen Y, Ma Y qing, Yao L, Li M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities by standard ultrasound views during the first trimester. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(5):986-987.
1251. Wang Y, Tasevski V, Wallace EM, Gallery ED, Morris JM. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. *BJOG*. 2007;114(11):1427-1431. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01511.x
1252. Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(1):10-14. doi:10.1016/j.tjog.2018.11.032
1253. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):236-239. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.013
1254. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-2184. doi:10.1056/NEJMoa1203382
1255. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1405-1413. doi:10.1056/NEJMoa025273
1256. Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology*. 2001;12(4):439-446.
1257. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2007;26(9):1209-1214. doi:10.7863/jum.2007.26.9.1209

1258. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(1):1-6. doi:10.1002/jcu.22243
1259. Wayda K, Keresztúri A, Orvos H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(12):1104-1109. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.801205.x
1260. Węgrzyn P, Faro C, Falcon O, Peralta CFA, Nicolaides KH. Placental volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):28-32. doi:10.1002/uog.1923
1261. Węgrzyn P, Czuba B, Serafin D, et al. Nasal bone in screening for T21 at 11-13 + 6 weeks of gestation - a multicenter study. *Ginekol Pol*. 2016;87(11):751-754. doi:10.5603/GP.2016.0082
1262. Weinans MJN, Sancken U, Pandian R, et al. Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) as a first-trimester serum marker for Down syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(7):1276-1279. doi:10.1373/clinchem.2005.048751
1263. Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):181.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.057
1264. Weiner Z, Lorber A, Shalev E. Diagnosis of congenital cardiac defects between 11 and 14 weeks' gestation in high-risk patients. *J Ultrasound Med*. 2002;21(1):23-29. doi:10.7863/jum.2002.21.1.23
1265. Weiner Z, Weizman B, Beloosesky R, Goldstein I, Bombard A. Fetal cardiac scanning performed immediately following an abnormal nuchal translucency examination. *Prenat Diagn*. 2008;28(10):934-938. doi:10.1002/pd.2071
1266. Wells G, Bleicher K, Han X, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2372-2379. doi:10.1210/jc.2014-4103
1267. Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478. doi:10.1136/bmj.k3478
1268. Wertaschnigg D, Ramkrishna J, Ganesan S, et al. Cranial sonographic markers of fetal open spina bifida at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2020;40(3):365-372. doi:10.1002/pd.5614
1269. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):150-158. doi:10.1002/uog.3905
1270. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almström H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):632-639. doi:10.1002/uog.2792
1271. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG*. 2006;113(6):675-682. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00951.x

1272. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD007058. doi:10.1002/14651858.CD007058.pub3
1273. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):585-594. doi:10.7863/ultra.34.4.585
1274. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):105-112. doi:10.1159/000434632
1275. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. Screening for trisomy 18 using traditional combined screening vs. ultrasound-based protocol in tertiary center environment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1765-1770. doi:10.1080/14767058.2016.1224837
1276. Wiechec M, Nocun A, Knafel A, et al. Combined screening test for trisomy 21 - is it as efficient as we believe? *J Perinat Med.* 2017;45(2):185-191. doi:10.1515/jpm-2016-0031
1277. Wilpers AB, Kennedy HP, Wall D, Funk M, Bahtiyar MO. Maternal Anxiety Related to Prenatal Diagnoses of Fetal Anomalies That Require Surgery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(3):456-464. doi:10.1016/j.jogn.2017.02.001
1278. Winger EE, Reed JL, Ji X, Nicolaidis K. Peripheral blood cell microRNA quantification during the first trimester predicts preeclampsia: Proof of concept. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190654. doi:10.1371/journal.pone.0190654
1279. Wøjdemann KR, Larsen SO, Rode L, et al. First trimester Down syndrome screening: distribution of markers and comparison of assays for quantification of pregnancy-associated plasma protein-A. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(2):101-111. doi:10.1080/00365510500406902
1280. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(4):1563-1568. doi:10.1210/jcem.87.4.8405
1281. Wong CH, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3784-3791. doi:10.1080/14767058.2018.1472226
1282. Worda C, Radner G, Lee A, Eppel W. Three-dimensional ultrasound for nuchal translucency thickness measurements: comparison of transabdominal and transvaginal ultrasound. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(6):361-365. doi:10.1016/s1071-5576(03)00122-9
1283. Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJI, Visser GHA. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(11):1384-1389. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02690.x
1284. Wortelboer EJ, Koster MPH, Stoutenbeek P, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn.* 2009;29(6):588-592. doi:10.1002/pd.2247
1285. Wortelboer EJ, Linskens IH, Koster MPH, et al. ADAM12s as a first-trimester screening marker of trisomy. *Prenat Diagn.* 2009;29(9):866-869. doi:10.1002/pd.2300
1286. Wray AM, Ghidini A, Alvis C, Hodor J, Landy HJ, Poggi SH. The impact of first-trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):350-353. doi:10.1002/pd.1144

1287. Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantais A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):197.e1-197.e11. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.092
1288. Wright D, Bradbury I, Malone F, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment. *Health Technol Assess*. 2010;14(33):1-80. doi:10.3310/hta14330
1289. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):376-383. doi:10.1002/uog.5299
1290. Wright D, Papadopoulos S, Silva M, Wright A, Nicolaides KH. Serum free β -human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):51-59. doi:10.1002/uog.14869
1291. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):42-50. doi:10.1002/uog.14870
1292. Wright D, Spencer K, Kagan K K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(4):404-411. doi:10.1002/uog.7755
1293. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):48-54. doi:10.1002/uog.14694
1294. Wright D, Spencer K, Nix B. First trimester screening for Down syndrome using free beta hCG, total hCG and PAPP-A: an exploratory study. *Prenat Diagn*. 2007;27(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.1844
1295. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171-178. doi:10.1159/000338470
1296. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.034
1297. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018
1298. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087
1299. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):23035-23056. doi:10.3390/ijms160923035
1300. Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen OB, Tabor A. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):604-613. doi:10.1002/uog.17556
1301. Xiao D, Chenhong W, Yanbin X, Lu Z. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):204-210. doi:10.1111/jdi.12672

1302. Xiong Y, Jeronis S, Hoffman B, Liebermann DA, Geifman-Holtzman O. First trimester noninvasive fetal RHD genotyping using maternal dried blood spots. *Prenat Diagn.* 2017;37(4):311-317. doi:10.1002/pd.5006
1303. Xu QL, Zhu M, Jin Y, et al. The predictive value of the first-trimester maternal serum chemerin level for pre-eclampsia. *Peptides.* 2014;62:150-154. doi:10.1016/j.peptides.2014.10.002
1304. Yagel S, Cohen SM, Porat S, et al. Detailed transabdominal fetal anatomic scanning in the late first trimester versus the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2015;34(1):143-149. doi:10.7863/ultra.34.1.143
1305. Yang F, Wang H, Shi JC, Hu M. Validity of different methods to prenatal screening for Down's syndrome during first and second trimester pregnancy of Chinese-women. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(2):87-93. doi:10.3967/0895-3988.2013.02.002
1306. Yankova M, Chaveeva P, Stratieva V. [MODELS OF CLINICAL IMPLEMENTATION OF CELL FREE FETAL DNA IN THE MATERNAL SERUM SCREENING TEST-ANALYSIS]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2015;54(7):15-21.
1307. Yao H, Jiang F, Hu H, et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):17-24. doi:10.1002/uog.13361
1308. Yao Y, Liao Y, Han M, Li SL, Luo J, Zhang B. Two kinds of common prenatal screening tests for Down's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:18866. doi:10.1038/srep18866
1309. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-782. doi:10.1002/pd.407
1310. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(6):352-356. doi:10.1159/000065384
1311. Yarygina TA, Bataeva RS, Benitez L, Figueras F. First-trimester prediction of small-for-gestational age in pregnancies at false-positive high or intermediate risk for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):885-892. doi:10.1002/uog.21965
1312. Yassae F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil.* 2014;15(3):147-151.
1313. Yatsenko SA, Davis S, Hendrix NW, et al. Application of chromosomal microarray in the evaluation of abnormal prenatal findings. *Clin Genet.* 2013;84(1):47-54. doi:10.1111/cge.12027
1314. Yeo GSH, Lai FM, Wei X, et al. Validation of first trimester screening for trisomy 21 in Singapore with reference to performance of nasal bone. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):166-170. doi:10.1159/000338656
1315. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. 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.* 2014;46(3):512-518. doi:10.1007/s12020-013-0111-z
1316. Yeşilçinar İ, Güvenç G. Counselling and education for prenatal screening and diagnostic tests for pregnant women: Randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract.* 2021;27(5):e13000. doi:10.1111/ijn.13000

1317. Yigiter AB, Kavak ZN, Durukan B, et al. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med*. 2011;39(2):137-141. doi:10.1515/jpm.2010.136
1318. Younesi L, Dehkordi ZK, Lima ZS, Amjad G. Ultrasound screening at 11-14 weeks of pregnancy for diagnosis of placenta accreta in mothers with a history of cesarean section. *Eur J Transl Myol*. 2018;28(4):7772. doi:10.4081/ejtm.2018.7772
1319. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2011;31(12):1141-1146. doi:10.1002/pd.2848
1320. Yu B, Li H, Chen YP, et al. Clinical evaluation of NIPS for women at advanced maternal age: a multicenter retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(24):4080-4085. doi:10.1080/14767058.2018.1481385
1321. Yu B, Lu BY, Zhang B, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7114. doi:10.1097/MD.00000000000007114
1322. Yu D, Sui L, Zhang N. Performance of First-Trimester Fetal Echocardiography in Diagnosing Fetal Heart Defects: Meta-analysis and Systematic Review. *J Ultrasound Med*. 2020;39(3):471-480. doi:10.1002/jum.15123
1323. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):528-533. doi:10.1002/uog.8800
1324. Yuan X, Zhou L, Zhang B, Wang H, Yu B, Xu J. Association between low fetal fraction of cell free DNA at the early second-trimester and adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2020;22:101-108. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.015
1325. Yule CS, Lewis MA, Do QN, et al. Transvaginal Color Mapping Ultrasound in the First Trimester Predicts Placenta Accreta Spectrum: A Retrospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. Published online March 16, 2021. doi:10.1002/jum.15674
1326. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):618-626. doi:10.1016/j.jogc.2017.07.014
1327. Zaragoza E, Akolekar R, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):382-386. doi:10.1002/uog.6331
1328. Zbucka-Kretowska M, Kuzmicki M, Telejko B, et al. First-trimester irisin and fetuin-A concentration in predicting macrosomia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(17):2868-2873. doi:10.1080/14767058.2018.1450859
1329. Zein S, Rachidi S, Awada S, et al. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:220-225. doi:10.1016/j.jtemb.2014.09.004
1330. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):530-538. doi:10.1002/uog.14792
1331. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep*. 2016;4(6):715-718. doi:10.3892/br.2016.653

1332. Zhang J, Han L, Li W, et al. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):304. doi:10.1186/s12884-019-2455-8
1333. Zhang W, Geris S, Beta J, Ramadan G, Nicolaidis KH, Akolekar R. Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):605-612. doi:10.1002/uog.21953
1334. 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. doi:10.1097/MD.0000000000001759
1335. Zhao XR, Gao L, Wu Y, Wang YL. Application of chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(10):1749-1754. doi:10.1080/14767058.2019.1569622
1336. Zhen L, Li YJ, Yang YD, Li DZ. The role of ultrasound in women with a positive NIPT result for trisomy 18 and 13. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):798-800. doi:10.1016/j.tjog.2019.09.012
1337. Zhen L, Pan M, Han J, Yang X, Liao C, Li DZ. First-trimester combined screening for trisomy 21 in women at risk for α -thalassemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1949-1951. doi:10.3109/14767058.2015.1069812
1338. Zhen L, Yang X, Ting YH, Chen M, Leung TY. The influence of image setting on intracranial translucency measurement by manual and semi-automated system. *Prenat Diagn*. 2013;33(9):889-893. doi:10.1002/pd.4154
1339. Zheng MM, Tang HR, Zhang Y, et al. Improvement in early detection of orofacial clefts using the axial view of the maxilla. *Prenat Diagn*. 2018;38(7):531-537. doi:10.1002/pd.5257
1340. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):293-308. doi:10.1002/pd.2475
1341. 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 Childbirth*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
1342. Zhou J, Li J, Yan P, et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta*. 2014;35(9):691-695. doi:10.1016/j.placenta.2014.07.007
1343. Zhou J, Yang Z, Sun J, et al. Whole Genome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: A Parallel Test with Chromosomal Microarray Plus Whole Exome Sequencing. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):376. doi:10.3390/genes12030376
1344. Zhou Q chang, Zhang J, Zhang M, Peng Q hai, Cao D ming, Wang X yan. Utilising ductus venosus Doppler waveform and four-chamber view to screen for foetal cardiac malformation in early second trimester of pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(21):1791-1796.
1345. Zhou Q, Pan L, Chen S, et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn*. 2014;34(11):1061-1065. doi:10.1002/pd.4428
1346. Zhu H, He D, Liang N, Lai A, Zeng J, Yu H. High serum triglyceride levels in the early first trimester of pregnancy are associated with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1635-1642. doi:10.1111/jdi.13273

1347. Zhu H, Jin X, Xu Y, et al. Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):86. doi:10.1186/s12884-021-03570-6
1348. Zhu J, Zhang J, Ng MJ, Chern B, Yeo GS, Tan KH. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032237. doi:10.1136/bmjopen-2019-032237
1349. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):679-686. doi:10.1002/uog.12517
1350. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn*. 2012;32(13):1233-1241. doi:10.1002/pd.3993
1351. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):649-651. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00583.x
1352. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol*. 2001;97(6):916-920. doi:10.1016/s0029-7844(01)01381-3
1353. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Nuchal translucency measurement at different crown-rump lengths along the 10- to 14-week period for Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2005;25(5):411-416. doi:10.1002/pd.1173
1354. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(1):52-57. doi:10.1159/000048007
1355. Zvanca ME, Bot M, Radu D, Radu N, Petca A. Impact of early supplementation with low-dose aspirin on functional first trimester parameters in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):604-609. doi:10.1080/14767058.2017.1387532
1356. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103-111. doi:10.1159/000512335

Vollständiges Literaturverzeichnis

1. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189-1196. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c15064
2. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):503-509. doi:10.1002/uog.10075
3. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):497-502. doi:10.1002/uog.10109
4. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;29(3):413-417. doi:10.3109/14767058.2014.1002763
5. Abdelaziz A, Maher MA, Sayyed TM, Bazeed MF, Mohamed NS. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):398-405. doi:10.1002/uog.11205
6. Abdi F, Aghaie Z, Rahnemaie FS, Alimoradi Z. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14(1):21-28. doi:10.2174/1573402114666180416160425
7. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1182-1186. doi:10.1002/pd.4664
8. Abeysena C, Jayawardana P, de A Seneviratne R. Maternal haemoglobin level at booking visit and its effect on adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(5):423-427. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01220.x
9. Abib LPA, Sá RAM de, Peixoto-Filho FM. First-trimester Combined Screening Test for Aneuploidies in Brazilian Unselected Pregnancies: Diagnostic Performance of Fetal Medicine Foundation Algorithm. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(7):384-389. doi:10.1055/s-0038-1666996
10. Aboelmagd, Hagrass, El-Tokhy. Maternal Serum Copeptin for Early Prediction of Preeclampsia. *The Medical Journal of Cairo University.* 2018;86(3):933-937. doi:10.21608/mjcu.2018.55757
11. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(10):1445-1452. doi:10.7863/jum.2010.29.10.1445
12. Abuelghar WM, Fathi HM, Ellaithy MI, Anwar MA. Can a smaller than expected crown-rump length reliably predict the occurrence of subsequent miscarriage in a viable first trimester pregnancy? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(10):1449-1455. doi:10.1111/jog.12082
13. Acácio GL, Barini R, Pinto Júnior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(1):19-23. doi:10.1590/s1516-31802001000100006

14. Acuna J, Lau G, Rad S, et al. First trimester supratentorial and infratentorial abnormalities in fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2159-2165. doi:10.1080/14767058.2019.1659772
15. Adiego B, Martinez-Ten P, Illescas T, Bermejo C, Sepulveda W. First-trimester assessment of nasal bone using retronasal triangle view: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):272-276. doi:10.1002/uog.12525
16. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, et al. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn.* 2012;32(3):259-263. doi:10.1002/pd.2944
17. Adiyaman D, Konuralp Atakul B, Kuyucu M, et al. Can fetal fractions in the cell-free DNA test predict the onset of fetal growth restriction? *J Perinat Med.* Published online April 2, 2020:/j/jpme.ahead-of-print/jpm-2020-0010/jpm-2020-0010.xml. doi:10.1515/jpm-2020-0010
18. Adiyaman D, Kuyucu M, Atakul BK, et al. Can the Cell-free DNA Test Predict Placenta Accreta Spectrum or Placenta Previa Totalis? *Z Geburtshilfe Neonatol.* Published online August 25, 2021. doi:10.1055/a-1579-1338
19. Adusumalli J, Han CS, Beckham S, Bartholomew ML, Williams J. Chorionic villus sampling and risk for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):591.e1-7; discussion 591.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.015
20. Agarwal R, Chaudhary S, Kar R, Radhakrishnan G, Tandon A. Prediction of preeclampsia in primigravida in late first trimester using serum placental growth factor alone and by combination model. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(7):877-882. doi:10.1080/01443615.2017.1309367
21. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124-1135. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360
22. Åhman A, Lindgren P, Sarkadi A. Facts first, then reaction--expectant fathers' experiences of an ultrasound screening identifying soft markers. *Midwifery.* 2012;28(5):e667-675. doi:10.1016/j.midw.2011.07.008
23. Ahman A, Runestam K, Sarkadi A. Did I really want to know this? Pregnant women's reaction to detection of a soft marker during ultrasound screening. *Patient Educ Couns.* 2010;81(1):87-93. doi:10.1016/j.pec.2009.12.011
24. Aite L, Zaccara A, Mirante N, et al. Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? *J Perinatol.* 2011;31(12):760-763. doi:10.1038/jp.2011.22
25. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):618-623. doi:10.1002/uog.17288
26. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-739. doi:10.1002/uog.6244
27. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38-45. doi:10.1002/pd.2644

28. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):753-760. doi:10.1002/pd.2279
29. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1103-1108. doi:10.1002/pd.2375
30. 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(1):8-15. doi:10.1159/000341264
31. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74. doi:10.1002/pd.2660
32. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Combination of serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Hypertens Res.* 2018;41(4):275-281. doi:10.1038/s41440-018-0013-9
33. Alanen J, Korpimaki T, Kouru H, et al. First trimester combined screening biochemistry in detection of congenital heart defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(19):3272-3277. doi:10.1080/14767058.2018.1462324
34. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):471-476. doi:10.1002/pd.4561
35. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252.pub2
36. Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, et al. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations. *J Reprod Immunol.* 2013;98(1-2):52-60. doi:10.1016/j.jri.2013.01.004
37. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD011975. doi:10.1002/14651858.CD011975
38. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012599. doi:10.1002/14651858.CD012599
39. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012600. doi:10.1002/14651858.CD012600
40. Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(21):2789-2806. doi:10.1080/14767058.2017.1355903
41. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:194-201. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.09.027

42. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:119-125. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.031
43. Allison SJ, Stafford J, Anumba DO. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on feto-maternal attachment. *BMC Women's Health.* 2011;11(1):33. doi:10.1186/1472-6874-11-33
44. Alphonse J, Cox J, Clarke J, Schluter PJ, McLennan A. Comparison of frontomaxillary facial angles using both 2D and 3D ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(1):14-21. doi:10.1159/000313638
45. Alphonse J, Cox J, Clarke JL, Schluter PJ, McLennan A. Frontomaxillary facial angle measurement in trisomy 21 and euploid fetuses: two- and three-dimensional assessment during routine first trimester screening. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):183-189. doi:10.1159/000360288
46. Altmann R, Schertler C, Scharnreitner I, Arzt W, Dertinger S, Scheier M. Diagnosis of Fetal Posterior Fossa Malformations in High-Risk Pregnancies at 12-14 Gestational Weeks by Transvaginal Ultrasound Examination. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):182-187. doi:10.1159/000501500
47. Alvarez-Nava F, Soto M, Morales-Machín A, Rojas A, Urdaneta K, Cañizález J. Prospective prenatal serum screening for Down syndrome in Venezuela. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):241-245. doi:10.1016/j.ijgo.2008.07.017
48. Alves JAG, Miyague AH, de Sousa PCP, Maia SB, Costa F da S, Martins WP. Brachial Artery Flow Mediated Dilation in the First Trimester to Predict the Occurrence of Hypertensive Disorders during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):316-320. doi:10.1159/000366059
49. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NAB. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr.* 2015;113(12):1985-1992. doi:10.1017/S0007114515001166
50. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):93-97. doi:10.1111/aogs.12784
51. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):465-472. doi:10.1097/AOG.0000000000001889
52. Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol.* 2016;117:24-29. doi:10.1016/j.jri.2016.05.005
53. Anderson CM, Ralph JL, Wright ML, Linggi B, Ohm JE. DNA methylation as a biomarker for preeclampsia. *Biol Res Nurs.* 2014;16(4):409-420. doi:10.1177/1099800413508645
54. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology.* 2005;16(1):87-92. doi:10.1097/01.ede.0000147122.97061.bb
55. Anderson UD, Olsson MG, Rutardóttir S, et al. Fetal hemoglobin and α 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):520.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.058

56. Andrew C, Gopal S, Ramachandran H, Suvika M. First trimester ultrasound: Addition of anatomical screening adds value to the examination. A retrospective case series. Published online 2015. doi:10.14260/JEMDS/2015/387
57. Antolín E, Comas C, Torrents M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):295-300. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00395.x
58. Antunes IR, Lobo GAR, Araujo Júnior E, Pares DB da S. Predictive values of clinical parameters and biophysical and biochemical markers in the first trimester for the detection of small-for-gestational age fetuses. *J Perinat Med.* 2020;49(1):73-79. doi:10.1515/jpm-2020-0203
59. Aoi H, Mizuguchi T, Suzuki T, et al. Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography. *J Hum Genet.* 2021;66(5):499-507. doi:10.1038/s10038-020-00869-8
60. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):539-543. doi:10.1002/uog.14633
61. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012;131(3):513-523. doi:10.1007/s00439-011-1095-5
62. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):21-25. doi:10.1002/uog.12299
63. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Kametas NA, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1032-1038. doi:10.1002/pd.2566
64. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaidis KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):322.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.029
65. Asplin N, Wessel H, Marions L, Georgsson Öhman S. Pregnant women's experiences, needs, and preferences regarding information about malformations detected by ultrasound scan. *Sex Reprod Healthc.* 2012;3(2):73-78. doi:10.1016/j.srhc.2011.12.002
66. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):26-31. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00457.x
67. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):383.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.014
68. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaidis KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1761-1767. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.021
69. Ayräs O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: a retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):856-862. doi:10.1002/pd.4143

70. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze ACG, Hackett GA. Prospective audit of a one-centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):465-469. doi:10.1002/pd.1163
71. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(3):280-284. doi:10.1080/01443610802042688
72. Badeau M, Lindsay C, Blais J, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011767. doi:10.1002/14651858.CD011767.pub2
73. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1728-1734. doi:10.1080/14767058.2017.1411477
74. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.000000000000145
75. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Chelliah A, et al. Metabolomic analysis for first-trimester trisomy 18 detection. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):65.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2013.03.028
76. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1840-1847. doi:10.3109/14767058.2012.680254
77. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomic analysis for first-trimester Down syndrome prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):371.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.035
78. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):530.e1-530.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.044
79. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1357-1361. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.086
80. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res.* 2011;34(10):1116-1120. doi:10.1038/hr.2011.111
81. Baldassarre RL, Gabe M, Pretorius DH, et al. Placental Sonolucencies in the First Trimester: Incidence and Clinical Significance. *Ultrasound Q.* 2016;32(1):43-46. doi:10.1097/RUQ.000000000000171
82. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):10-17. doi:10.1097/01.AOG.0000263470.89007.e3
83. Ballas J, Pretorius D, Hull AD, Resnik R, Ramos GA. Identifying sonographic markers for placenta accreta in the first trimester. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1835-1841. doi:10.7863/jum.2012.31.11.1835
84. Banzola I, Farina A, Concu M, et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11-15 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1005-1010. doi:10.1002/pd.1821

85. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015;64(6):756-764. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.013
86. Bardi F, Bakker M, Kenkhuis MJA, et al. Psychological outcomes, knowledge and preferences of pregnant women on first-trimester screening for fetal structural abnormalities: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245938. doi:10.1371/journal.pone.0245938
87. Bardi F, Smith E, Kuilman M, Snijders RJM, Bilardo CM. Early Detection of Structural Anomalies in a Primary Care Setting in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(1):12-19. doi:10.1159/000490723
88. Barr O, Skirton H. Informed decision making regarding antenatal screening for fetal abnormality in the United Kingdom: a qualitative study of parents and professionals. *Nurs Health Sci*. 2013;15(3):318-325. doi:10.1111/nhs.12034
89. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn*. 2008;28(1):28-35. doi:10.1002/pd.1898
90. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
91. Başaran A, Başaran M, Topatan B, Martin JN. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: An updated systematic review and meta-analysis. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(2):65-72. doi:10.5152/jtgga.2016.16026
92. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):514.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.018
93. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):266.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.069
94. Baviera G, Chemicata S, De Domenico R, et al. First- and second-trimester ADAM12s in Down syndrome screening. *Clin Chem*. 2010;56(8):1355-1357. doi:10.1373/clinchem.2009.139816
95. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med*. 2014;16(9):681-687. doi:10.1038/gim.2014.20
96. Becher N, Andreasen L, Sandager P, et al. Implementation of exome sequencing in fetal diagnostics-Data and experiences from a tertiary center in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):783-790. doi:10.1111/aogs.13871
97. Beck V, Opdekamp S, Enzlin P, et al. Psychosocial aspects of invasive fetal therapy as compared to prenatal diagnosis and risk assessment. *Prenat Diagn*. 2013;33(4):334-340. doi:10.1002/pd.4073
98. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):613-618. doi:10.1002/uog.2709
99. Becker R, Schmitz L, Kilavuz S, Stumm M, Wegner RD, Bittner U. "Normal" nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. *Prenat Diagn*. 2012;32(6):550-556. doi:10.1002/pd.3854

100. Belics Z, Fekete T, Beke A, Szabó I. Prenatal ultrasonographic measurement of the fetal iliac angle during the first and second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):351-355. doi:10.1002/pd.2690
101. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(5):826-834. doi:10.1111/jch.13865
102. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:66-73. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
103. Bellotti M, Fesslova V, De Gasperi C, et al. Reliability of the first-trimester cardiac scan by ultrasound-trained obstetricians with high-frequency transabdominal probes in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):272-278. doi:10.1002/uog.7685
104. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, et al. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(7):509-513. doi:10.1080/14767050701420027
105. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. [Performance and indications of noninvasive prenatal testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for the detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(6):633-640. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.003
106. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1330-1337. doi:10.1097/AOG.0000000000000874
107. Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:85-91. doi:10.1016/j.diabres.2017.08.019
108. Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, et al. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2012;32(11):1094-1101. doi:10.1002/pd.3964
109. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(4):413-421. doi:10.1111/aji.12270
110. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):523-528. doi:10.1002/pd.2733
111. Benn P, Valenti E, Shah S, Martin K, Demko Z. Factors Associated With Informative Redraw After an Initial No Result in Noninvasive Prenatal Testing. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):428-435. doi:10.1097/AOG.0000000000002728
112. Bannasar M, Martínez JM, Olivella A, et al. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):645-651. doi:10.1002/uog.6374
113. Bennett KA, Crane JMG, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1077-1081. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.065

114. Berggren EK, Boggess KA, Mathew L, Culhane J. First Trimester Maternal Glycated Hemoglobin and Sex Hormone-Binding Globulin Do Not Predict Third Trimester Glucose Intolerance of Pregnancy. *Reprod Sci*. 2017;24(4):613-618. doi:10.1177/1933719116667230
115. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):140-144. doi:10.1002/uog.28
116. Berktold L, von Kaisenberg CS, V Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free β -hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(3):413-420. doi:10.1007/s00404-012-2585-y
117. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen*. 2010;17(1):8-12. doi:10.1258/jms.2010.009107
118. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):61-66. doi:10.1002/uog.14690
119. Bhatia A, Palacio M, Wright AM, Yeo GSH. Lower uterine segment scar assessment at 11-14 weeks gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online July 12, 2021. doi:10.1002/uog.23734
120. Bhattacharya SM. Fasting or two-hour postprandial plasma glucose levels in early months of pregnancy as screening tools for gestational diabetes mellitus developing in later months of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30(4):333-336. doi:10.1111/j.1447-0756.2004.00205.x
121. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015;314(2):162-169. doi:10.1001/jama.2015.7120
122. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1311037
123. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):890-901. doi:10.1097/AOG.0b013e31824fb482
124. Bianchi DW, Prosen T, Platt LD, et al. Massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in 113 cases of fetal nuchal cystic hygroma. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1057-1062. doi:10.1097/AOG.0b013e31828ba3d8
125. Biggio JR, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 1):290-296. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c9b8c3
126. Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):265-272. doi:10.1042/CS20080270
127. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(3):219-225. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x
128. Birdir C, Fryze J, Vasiliadis H, Nicolaides KH, Poon LC. Maternal serum anti-Müllerian hormone at 11-13 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(8):865-868. doi:10.3109/14767058.2014.937418

129. Birdir C, Janssen K, Stanescu AD, et al. Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):1033-1042. doi:10.1007/s00404-015-3745-7
130. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J.* 2017;64(4):A5359.
131. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):611-617. doi:10.1097/AOG.000000000000118
132. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First trimester maternal characteristics, Doppler parameters and serum analytes after preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(2):204-214. doi:10.3109/10641955.2013.853778
133. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(11):1365-1372. doi:10.1111/aogs.13420
134. Bolin M, Wikström AK, Wiberg-Itzel E, et al. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1305-1310. doi:10.1038/ajh.2012.112
135. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Huggon I, Nicolaides KH. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):20-24. doi:10.1002/uog.5226
136. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):737-741. doi:10.1002/uog.5134
137. Borrell A, Borobio V, Bestwick JP, Wald NJ. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests. *J Med Screen.* 2009;16(3):112-118. doi:10.1258/jms.2009.009043
138. Borrell A, Casals E, Fortuny A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):541-545. doi:10.1002/pd.949
139. Borrell A, Martinez JM, Serés A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2003;23(11):921-926. doi:10.1002/pd.716
140. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Report on the 11- to 13+6-week ultrasound evaluation as a screening test for trisomy 21 in singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):703-710. doi:10.1055/s-0029-1223281
141. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108(7):709-715. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00170.x
142. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):607-612. doi:10.1055/s-0032-1329691
143. Bouman K, Bakker MK, Birnie E, et al. The impact of national prenatal screening on the time of diagnosis and outcome of pregnancies affected with common trisomies, a cohort study in the Northern Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):4. doi:10.1186/s12884-016-1203-6

144. Boutin A, Demers S, Gasse C, et al. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):1044-1049. doi:10.1016/j.jogc.2017.11.032
145. Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhusz G, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med.* 2014;16(6):469-476. doi:10.1038/gim.2013.168
146. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
147. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):651-657. doi:10.1097/01.AOG.0000278570.76392.a6
148. Bredaki FE, Wright D, Matos P, Syngelaki A, Nicolaidis KH. First-trimester screening for trisomy 21 using alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(3):215-218. doi:10.1159/000330198
149. Brennan MC, Wolfe MD, Murray-Krezan CM, Cole LA, Rayburn WF. First-trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and development of hypertension. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1075-1079. doi:10.1002/pd.4199
150. Brestak M, Calda P, McKenna D, Sonek J. Comparison of right ventricular measurements and SFRV in fetuses with and without tricuspid regurgitation at 11+0 and 13+6 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(15):1531-1534. doi:10.3109/14767058.2013.863867
151. Brestak M, Sonek J, Tomek V, McKenna D, Calda P. Shortening fraction of the right ventricle: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses at week 11 to week 13 and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):760-764. doi:10.1002/pd.2760
152. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652-655. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x
153. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
154. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
155. Brossard P, Boulvain M, Coll O, et al. Is screening for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women? A multicentre study. *AIDS.* 2008;22(15):2013-2017. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fbda3
156. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2015;122(7):904-914. doi:10.1111/1471-0528.13334
157. Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves LF de A, Zamith MM. The role of nuchal translucency in the screening for congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):307-314. doi:10.1590/s0066-782x2006001600013

158. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-826. doi:10.1016/S1701-2163(16)34300-6
159. Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(1):59-62. doi:10.1080/14767058.2016.1275546
160. Čabarkapa V, Bogavac M, Jakovljević A, et al. Serum magnesium level in the first trimester of pregnancy as a predictor of pre-eclampsia - a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2018;37(3):144-153. doi:10.1080/10641955.2018.1494189
161. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers.* 2021;26(6):517-531. doi:10.1080/1354750X.2021.1928754
162. Cali G, Forlani F, Lees C, et al. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):752-760. doi:10.1002/uog.20246
163. Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450-459. doi:10.1002/uog.21939
164. Cali G, Forlani F, Timor-Trisch I, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the depth of invasion in women at risk of abnormally invasive placenta: A prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1219-1227. doi:10.1111/aogs.13389
165. Calì G, Timor-Trisch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):319-325. doi:10.1002/ijgo.12413
166. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1192-1199. doi:10.1097/01.AOG.0000241095.19638.f2
167. 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;33(7):667-674. doi:10.1002/pd.4126
168. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(6):600-603. doi:10.1515/CCLM.2002.103
169. Caradeux J, Serra R, Nien JK, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):732-736. doi:10.1002/pd.4113
170. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, et al. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(4):381-384. doi:10.1159/000077971
171. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724-729. doi:10.1002/pd.3891

172. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(8):802-807. doi:10.1002/pd.5090
173. Carmichael J, Krantz D, Liu HP, Janik D, Hallahan T. Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):703-708. doi:10.1002/pd.4596
174. Carolan M, Hodnett E. Discovery of soft markers on fetal ultrasound: maternal implications. *Midwifery.* 2009;25(6):654-664. doi:10.1016/j.midw.2007.11.002
175. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart.* 2004;90(8):921-926. doi:10.1136/hrt.2003.015065
176. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Borges da Fonseca ESV, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):135-139. doi:10.1002/uog.32
177. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4. doi:10.1002/pd.200
178. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1239-1245. doi:10.1067/mob.2002.127144
179. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-5; discussion 703.e5-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.034
180. Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Soriano-Cano A, Martínez-Hortelano JA, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C. Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:49-54. doi:10.1016/j.preghy.2018.04.004
181. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-915. doi:10.1080/00016340500448438
182. Cederholm M, Sjöden PO, Axelsson O. Psychological distress before and after prenatal invasive karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):539-545.
183. Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, et al. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn.* 2005;25(2):133-136. doi:10.1002/pd.1036
184. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27. doi:10.1186/s12884-018-2168-4
185. Cetin I, Cozzi V, Papageorghiou AT, et al. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):846-849. doi:10.1080/00016340902971441
186. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):437-450. doi:10.1016/j.ajog.2019.08.047

187. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
188. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):35.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.025
189. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):3-18. doi:10.1080/14767050400028816
190. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2021;36(3):587-595. doi:10.1093/humrep/deaa327
191. Chan N, Smet ME, Sandow R, da Silva Costa F, McLennan A. Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG.* 2018;125(7):848-855. doi:10.1111/1471-0528.15006
192. Chan YM, Leung TY, Chan OKC, Cheng YKY, Sahota DS. Patient's choice between a non-invasive prenatal test and invasive prenatal diagnosis based on test accuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):193-198. doi:10.1159/000356075
193. Chanprapaph P, Dulyakasem C, Phattanchindakun B. Sensitivity of multiple first trimester sonomarkers in fetal aneuploidy detection. *J Perinat Med.* 2015;43(3):359-365. doi:10.1515/jpm-2014-0201
194. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):81-86. doi:10.1002/uog.20856
195. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):722-726. doi:10.1002/uog.10111
196. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/uog.7329
197. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):149-151. doi:10.1002/uog.174
198. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaidis KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):127-134. doi:10.1159/000322138
199. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Considering medical risk information and communicating values: A mixed-method study of women's choice in prenatal testing. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173669. doi:10.1371/journal.pone.0173669
200. Chen CY, Chen CP, Sun FJ. Assessment of the cervix in pregnant women with a history of cervical insufficiency during the first trimester using elastography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1497-1503. doi:10.1111/aogs.13942
201. Chen EZ, Chiu RWK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791. doi:10.1371/journal.pone.0021791

202. Chen FCK, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. *J Perinat Med*. 2019;47(6):619-624. doi:10.1515/jpm-2018-0436
203. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med*. 2017;38(2):151-157. doi:10.1055/s-0034-1399483
204. Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):136-146; discussion 146. doi:10.1002/uog.5232
205. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MHY. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):92-97. doi:10.1002/pd.798
206. Chen Q, Lau S, Tong M, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016;30(2):136-140. doi:10.1038/jhh.2015.47
207. Chen YT, Lin TY, Cheng PJ, Chan KS, Huang HY, Shaw SW. Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(1):66-69. doi:10.1016/j.tjog.2020.11.009
208. Chen YP, He ZQ, Shi Y, et al. Not all chromosome aberrations can be detected by NIPT in women at advanced maternal age: A multicenter retrospective study. *Clin Chim Acta*. 2018;486:232-236. doi:10.1016/j.cca.2018.08.018
209. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84(1):5-9. doi:10.1016/s0020-7292(03)00206-6
210. Cheng PJ, Chang SD, Shaw SW, Soong YK. Nuchal translucency thickness in fetuses with chromosomal translocation at 11-12 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):1058-1062. doi:10.1097/01.AOG.0000158862.84467.d7
211. Cheng PJ, Wu TL, Shaw SW, et al. Anxiety levels in women undergoing prenatal maternal serum screening for Down syndrome: the effect of a fast reporting system by mobile phone short-message service. *Prenat Diagn*. 2008;28(5):417-421. doi:10.1002/pd.1988
212. Cheong ML, She BQ, Tsai MS, Chen SC, Lee FK. Can First-Trimester Maternal Serum Level Of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Predict Subsequent Fetal Growth Restriction? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;44(2):148-152. doi:10.1016/S1028-4559(09)60127-3
213. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):30-38. doi:10.12809/hkmj144470
214. Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:i3426. doi:10.1136/bmj.i3426
215. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011;342:c7401. doi:10.1136/bmj.c7401
216. Christiansen M, Larsen SO, Oxvig C, et al. Screening for Down's syndrome in early and late first and second trimester using six maternal serum markers. *Clin Genet*. 2004;65(1):11-16. doi:10.1111/j..2004.00177.x

217. Christiansen M, Nørgaard-Pedersen B. Inhibin A is a maternal serum marker for Down's syndrome early in the first trimester. *Clin Genet*. 2005;68(1):35-39. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00441.x
218. Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1249-1255. doi:10.1002/pd.2398
219. Christiansen M, Pihl K, Hedley PL, et al. ADAM 12 may be used to reduce the false positive rate of first trimester combined screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2010;30(2):110-114. doi:10.1002/pd.2405
220. Christiansen M, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2007;27(1):1-5. doi:10.1002/pd.1600
221. Chueh HY, Cheng PJ, Shaw SW, Lin CT, Hsu JJ, Hsieh TT. Maternal anxiety about first trimester nuchal translucency screening and impact of positive screening results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1437-1441. doi:10.1080/00016340701622724
222. Ciborowski M, Zbucka-Kretowska M, Bomba-Opon D, et al. Potential first trimester metabolomic biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies. *Prenat Diagn*. 2014;34(9):870-877. doi:10.1002/pd.4386
223. Cicero AFG, Degli Esposti D, Immordino V, et al. Independent Determinants of Maternal and Fetal Outcomes in a Sample of Pregnant Outpatients With Normal Blood Pressure, Chronic Hypertension, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(10):777-782. doi:10.1111/jch.12614
224. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(1):19-22. doi:10.1002/uog.1077
225. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(1):31-35. doi:10.1002/uog.170
226. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(3):218-223. doi:10.1002/uog.992
227. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):109-114. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.057
228. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn*. 2003;23(4):306-310. doi:10.1002/pd.588
229. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn*. 2005;25(11):977-983. doi:10.1002/pd.1211
230. Clapp MA, Berry M, Shook LL, Roberts PS, Goldfarb IT, Bernstein SN. Low Fetal Fraction and Birth Weight in Women with Negative First-Trimester Cell-Free DNA Screening. *Am J Perinatol*. 2020;37(1):86-91. doi:10.1055/s-0039-1700860

231. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/cmaj.070430
232. Cocciolone R, Brameld K, O'Leary P, Haan E, Muller P, Shand K. Combining first and second trimester markers for Down syndrome screening: think twice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(5):492-500. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00911.x
233. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:89-94. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.018
234. Colosi E, Musone R, Filardi G, Fabbo A. First trimester fetal anatomy study and identification of major anomalies using 10 standardized scans. *J Prenat Med*. 2015;9(3-4):24-28. doi:10.11138/jpm/2015.9.3.024
235. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1196-1201. doi:10.3109/14767058.2014.947579
236. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):586-593. doi:10.1002/pd.372
237. Comstock CH, Lee W, Vettraino IM, Bronsteen RA. The early sonographic appearance of placenta accreta. *J Ultrasound Med*. 2003;22(1):19-23; quiz 24-26. doi:10.7863/jum.2003.22.1.19
238. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55. doi:10.1111/1471-0528.13096
239. Conner P, Gustafsson S, Kublickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):368-375. doi:10.1111/aogs.12579
240. Conner P, Westgren M, Marsk A, Gustafsson S, Kublickas M. Combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation in the first trimester: the Stockholm experience of a new web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(1):34-38. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01268.x
241. Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2010;30(10):1007-1009. doi:10.1002/pd.2579
242. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):125-135. doi:10.1007/s40291-016-0245-9
243. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):861-866. doi:10.1016/s0029-7844(01)01569-1
244. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1319-1332. doi:10.1016/s0029-7844(03)00169-8

245. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1815-1824. doi:10.1056/NEJMoa1813730
246. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2141-2148. doi:10.1056/NEJMoa1504927
247. Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG. Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1156-1166. doi:10.1002/pd.2371
248. Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:7-12. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.12.051
249. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. [Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia]. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6):462-471.
250. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 2012;38(5):458-461. doi:10.1016/j.diabet.2012.03.006
251. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta.* 2008;29(12):1034-1040. doi:10.1016/j.placenta.2008.09.004
252. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2010;30(5):449-453. doi:10.1002/pd.2496
253. Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):121-125. doi:10.1002/pd.1921
254. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Maiz N, Spencer K, Nicolaides KH. The impact of fetal gender on first trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A MoM in normal and trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):578-581. doi:10.1002/pd.2246
255. Cristofalo EA, Dipietro JA, Costigan KA, Nelson P, Crino J. Women's response to fetal choroid plexus cysts detected by prenatal ultrasound. *J Perinatol.* 2006;26(4):215-223. doi:10.1038/sj.jp.7211489
256. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002;109(6):667-676. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01394.x
257. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537
258. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):349-356. doi:10.1002/uog.15919

259. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):258-266. doi:10.1159/000358302
260. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183-191. doi:10.1002/pd.4519
261. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Published online April 20, 2021:S0002-9378(20)31288-6. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
262. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):89-94. doi:10.1002/pd.1913
263. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):745-751. doi:10.1067/mob.2003.127
264. D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet.* 2012;81(2):128-141. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01687.x
265. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113(11):1264-1269. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01078.x
266. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):340-344. doi:10.1097/01.AOG.0000168441.79050.03
267. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):509-517. doi:10.1002/uog.13194
268. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):8-16. doi:10.1002/uog.13327
269. D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):176-183. doi:10.1002/uog.18840
270. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):839-847. doi:10.1002/pd.4141
271. Dagklis TI, Kalogiannidis II, Prapa SM, Prapas YM, Prapas NM. Adjusted risk for trisomy 21 after the anomaly scan. How accurate is the Fetal Medicine Foundation algorithm? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):367-370. doi:10.1007/s00404-011-1996-5
272. Dahl K, Hvidman L, Jørgensen FS, Kesmodel US. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):152-157. doi:10.1002/uog.8856
273. Dai R, Yu Y, Zhang H, et al. Analysis of 17,428 pregnant women undergoing non-invasive prenatal testing for fetal chromosome in Northeast China. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(6):e24740. doi:10.1097/MD.00000000000024740

274. Dan S, Wang W, Ren J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1225-1232. doi:10.1002/pd.4002
275. Dane B, Dane C, Cetin A, Kiray M, Sivri D, Yayla M. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency. *J Perinatol.* 2008;28(6):400-404. doi:10.1038/jp.2008.14
276. Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):592-595. doi:10.3109/09513590.2013.788626
277. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):126-131. doi:10.1159/000303260
278. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):666-670. doi:10.1080/00016340701253405
279. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010;203(3):238.e1-238.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.006
280. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):1001-1007. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5
281. Daskalakis G, Papapanagiotou A, Antonakopoulos N, et al. Invasive diagnostic procedures and risk of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):146-149. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.015
282. Datta MR, Raut A. Efficacy of first-trimester ultrasound parameters for prediction of early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(3):325-330. doi:10.1002/ijgo.12231
283. Davies V, Gledhill J, McFadyen A, Whitlow B, Economides D. Psychological outcome in women undergoing termination of pregnancy for ultrasound-detected fetal anomaly in the first and second trimesters: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):389-392. doi:10.1002/uog.1854
284. de Leeuw RA, van der Horst SFB, de Soet AM, et al. Digital vs face-to-face information provision in patient counselling for prenatal screening: A noninferiority randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2019;39(6):456-463. doi:10.1002/pd.5463
285. De Robertis V, Rembouskos G, Fanelli T, Volpe G, Muto B, Volpe P. The three-vessel and trachea view (3VTV) in the first trimester of pregnancy: an additional tool in screening for congenital heart defects (CHD) in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):693-698. doi:10.1002/pd.5067
286. de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x
287. Del Carmen Saucedo M, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):829-838. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b6f251

288. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):204-211. doi:10.1159/000356495
289. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol*. 2014;31(2):99-104. doi:10.1055/s-0033-1338172
290. Demers S, Girard M, Roberge S, et al. First-Trimester Placental and Myometrial Blood Perfusion Measured by Three-Dimensional Power Doppler in Preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):920-926. doi:10.1055/s-0034-1396686
291. den Hollander NS, Wessels MW, Niermeijer MF, Los FJ, Wladimiroff JW. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):570-574. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00649.x
292. Deng YH, Yin AH, He Q, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):641-646. doi:10.1515/CCLM.2011.099
293. Denney-Koelsch EM, Côté-Arsenault D, Lemcke-Berno E. Parents' Experiences With Ultrasound During Pregnancy With a Lethal Fetal Diagnosis. *Glob Qual Nurs Res*. 2015;2:2333393615587888. doi:10.1177/2333393615587888
294. Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, et al. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2642-2648. doi:10.1080/14767058.2019.1670797
295. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):159-162. doi:10.1002/pd.4277
296. Deurloo KL, Spreeuwenberg MD, Bolte AC, Van Vugt JMG. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow for prediction of hypertensive disorders and intra uterine growth restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2007;27(11):1011-1016. doi:10.1002/pd.1822
297. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013792. doi:10.1002/14651858.CD013792.pub2
298. Dhallan R, Guo X, Emche S, et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet*. 2007;369(9560):474-481. doi:10.1016/S0140-6736(07)60115-9
299. Dheedene A, Sante T, De Smet M, et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn*. 2016;36(8):699-707. doi:10.1002/pd.4841
300. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495-501. doi:10.1016/j.placenta.2012.03.003
301. Diguisto C, Piver E, Gouge AL, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PIGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1514-1519. doi:10.1080/14767058.2016.1183631
302. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(10):1315-1324. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x

303. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):83-90. doi:10.1097/AOG.0000000000000336
304. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201319. doi:10.1371/journal.pone.0201319
305. Doulaveris G, Ryken K, Papathomas D, et al. Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100183. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100183
306. Draper J. 'It was a real good show': the ultrasound scan, fathers and the power of visual knowledge. *Sociology of Health & Illness.* 2002;24(6):771-795. doi:10.1111/1467-9566.00318
307. Drouin O, Boutin A, Paquette K, et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(12):1592-1599. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.004
308. Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T. First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district general hospital setting. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(2):159-165. doi:10.1080/01443610120113300
309. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-1451. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
310. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1208-1212. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.054
311. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub2
312. Duta S, Veduta A, Vayna AM, Panaitescu A, Nedelea F, Peltecu G. The outcome of structural heart defects diagnosed in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1389-1394. doi:10.1080/14767058.2019.1637849
313. Eastwood KA, Patterson C, Hunter AJ, McCance DR, Young IS, Holmes VA. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2017;51:89-97. doi:10.1016/j.placenta.2017.01.005
314. Eastwood KA, Hunter AJ, Patterson CC, Mc Cance DR, Young IS, Holmes VA. The role of biomarkers in predicting pre-eclampsia in high-risk women. *Ann Clin Biochem.* 2020;57(2):128-137. doi:10.1177/0004563219894022
315. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):292-296. doi:10.1002/uog.7444
316. Ebrashy A, Aboulghar M, Elhodiby M, et al. Fetal heart examination at the time of 13 weeks scan: a 5 years' prospective study. *J Perinat Med.* 2019;47(8):871-878. doi:10.1515/jpm-2019-0222
317. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2005;46(5):826-831.

318. Eckmann-Scholz C, Salmassi A, Jonat W, Alkatout I. Distended jugular lymphatic sacs in fetuses with increased nuchal translucency: correlation with first-trimester findings in aberrant karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(3):257-260. doi:10.3109/14767058.2013.809416
319. Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):619-621. doi:10.1002/uog.2674
320. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.060
321. Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery.* 2004;20(4):335-344. doi:10.1016/j.midw.2004.02.001
322. Ekelin M, Persson L, Välimäki A, Crang Svalenius E. To know or not to know – parents' attitudes to and preferences for prenatal diagnosis. *Journal of Reproductive and Infant Psychology.* 2016;34(4):356-369. doi:10.1080/02646838.2016.1200019
323. Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):783-788. doi:10.1002/pd.3902
324. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A, Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2547. doi:10.1136/bmj.a2547
325. El Khouly NI, Sanad ZF, Saleh SA, Shabana AA, Elhalaby AF, Badr EE. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(1):73-81. doi:10.3109/10641955.2015.1115060
326. El Sherbiny WS, Soliman A, Nasr AS. Placental protein 13 as an early predictor in Egyptian patients with preeclampsia, correlation to risk, and association with outcome. *J Investig Med.* 2012;60(5):818-822. doi:10.2310/JIM.0b013e31824e9a68
327. El-Gharib MN, Morad M. Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):595-599. doi:10.3109/14767058.2010.511345
328. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S43-46. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.013
329. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakos E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2546-2550. doi:10.3109/14767058.2012.703716
330. Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, Tabor A, Skibsted L, Danish Fetal Medicine Study Group. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):530-535. doi:10.1002/uog.12460
331. Engels M a. J, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Age independent first trimester screening for Down syndrome: improvement in test performance. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):884-888. doi:10.1002/pd.4153

332. Engels MAJ, Bhola SL, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:59-63. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.009
333. Erenel H, Karşlı M, Özel A, et al. The importance of four-chamber and three-vessel (3-V) views in the screening of fetal cardiac anomalies in the first trimester. Published online 2019. doi:10.2399/prn.19.0273008
334. Espinoza J, Lee W, Viñals F, et al. Collaborative study of 4-dimensional fetal echocardiography in the first trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2014;33(6):1079-1084. doi:10.7863/ultra.33.6.1079
335. Evangelidou P, Alexandrou A, Moutafi M, et al. Implementation of high resolution whole genome array CGH in the prenatal clinical setting: advantages, challenges, and review of the literature. *Biomed Res Int.* 2013;2013:346762. doi:10.1155/2013/346762
336. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):198-205. doi:10.1016/j.ajog.2006.08.001
337. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(6):401-404. doi:10.1159/000106342
338. Faas BHW, Feenstra I, Eggink AJ, et al. Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):362-370. doi:10.1002/pd.2948
339. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):22-27. doi:10.1002/uog.1922
340. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1160-1164. doi:10.3109/14767058.2015.1038703
341. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(2):151-155. doi:10.1002/uog.2699
342. Falcon O, Cavoretto P, Peralta CFA, Csapo B, Nicolaides KH. Fetal head-to-trunk volume ratio in chromosomally abnormal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):755-760. doi:10.1002/uog.1991
343. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(42):16266-16271. doi:10.1073/pnas.0808319105
344. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1065-1072. doi:10.1002/pd.4646
345. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2016;36(2):135-141. doi:10.1002/pd.4754

346. Farina A, Eklund E, Bernabini D, et al. A First-Trimester Biomarker Panel for Predicting the Development of Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2017;24(6):954-959. doi:10.1177/1933719116675057
347. Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop pre-eclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):181-185. doi:10.1002/pd.2675
348. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-413. doi:10.1016/s0029-7844(02)02165-8
349. 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(2):141-149. doi:10.1515/jpm-2013-0130
350. Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing. *J Clin Med.* 2014;3(2):614-631. doi:10.3390/jcm3020614
351. Favre R, Cherif Y, Kohler M, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):239-243. doi:10.1002/uog.51
352. Feng P, Wang G, Yu Q, Zhu W, Zhong C. First-trimester blood urea nitrogen and risk of gestational diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2020;24(4):2416-2422. doi:10.1111/jcmm.14924
353. Ferreira AFA, Rezende JC, de Cassia C Oliveira R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2013;27(4):261-264. doi:10.1038/jhh.2012.10
354. Ferreira AFA, Syngelaki A, Smolin A, Vayna AM, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11 to 13 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2012;32(9):854-858. doi:10.1002/pd.3920
355. Fievet L, Faure A, Coze S, et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. *Urology.* 2014;84(1):185-190. doi:10.1016/j.urology.2014.02.018
356. Fink M, Sheiner E, Sheizaf B, et al. Nuchal translucency thickness in euploid fetuses: is two millimeters too risky? *Am J Perinatol.* 2009;26(4):303-307. doi:10.1055/s-0028-1103513
357. Finn M, Sutton D, Atkinson S, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):640-645. doi:10.1002/uog.10088
358. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The importance of determining the limit of detection of non-invasive prenatal testing methods. *Prenat Diagn.* 2016;36(4):304-311. doi:10.1002/pd.4780
359. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):593-601. doi:10.1002/pd.5053
360. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S, et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1270-1282. doi:10.1002/pd.2884
361. Fiorentino F, Napolitano S, Caiazzo F, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):725-730. doi:10.1038/ejhg.2012.253

362. Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(5):923-928. doi:10.1007/s00404-017-4517-3
363. Floyd E, Allyse MA, Michie M. Spanish- and English-Speaking Pregnant Women's Views on cfDNA and Other Prenatal Screening: Practical and Ethical Reflections. *J Genet Couns*. 2016;25(5):965-977. doi:10.1007/s10897-015-9928-3
364. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):680-687. doi:10.1002/uog.7621
365. Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(6):630-634. doi:10.1002/uog.8994
366. Fontoura FC, Cardoso MVLML, Rodrigues SE, Almeida PC de, Carvalho LB. Anxiety of mothers of newborns with congenital malformations in the pre- and postnatal periods. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3080. doi:10.1590/1518-8345.2482.3080
367. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1244-1248. doi:10.1002/pd.2397
368. Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(6):403-406. doi:10.1080/14767050802053073
369. 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(3):332-339. doi:10.1002/uog.15780
370. Fujimoto AB, Ayer T, Caughey AB, Keskinocak P. A comparison of first trimester prenatal screening strategies for Down Syndrome with maternal age and preferences considerations. *Prenat Diagn*. 2020;40(12):1553-1562. doi:10.1002/pd.5811
371. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):576-583. doi:10.1111/cen.13301
372. Gabbay A, Tzur T, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Sheiner E. Calcium level during the first trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(3):311-321. doi:10.3109/10641955.2013.877925
373. Gabbay-Benziv R, Oliveira N, Baschat AA. Optimal first trimester preeclampsia prediction: a comparison of multimarker algorithm, risk profiles and their sequential application. *Prenat Diagn*. 2016;36(1):34-39. doi:10.1002/pd.4707
374. Gabbay-Benziv R, Doyle LE, Blitzer M, Baschat AA. First trimester prediction of maternal glycemic status. *J Perinat Med*. 2015;43(3):283-289. doi:10.1515/jpm-2014-0149
375. Gagnon A, Wilson RD, SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-932. doi:10.1016/S1701-2163(16)32973-5
376. Galindo A, Comas C, Martínez JM, et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(3):163-170. doi:10.1080/jmf.13.3.163.170

377. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell A. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):515-520. doi:10.1002/uog.12302
378. Garshasbi M, Wang Y, Hantoosh Zadeh S, Giti S, Piri S, Reza Hekmat M. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):220-227. doi:10.1159/000501014
379. Gasiorek-Wiens A, Kotsis S, Staboulidou I, et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects: validation of a single operator dataset. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1100-1106. doi:10.1002/pd.2625
380. Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension.* 2018;12:178-182. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.005
381. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14773. doi:10.1097/MD.00000000000014773
382. Ge Y, Li J, Zhuang J, et al. Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):106. doi:10.1186/s12920-021-00955-6
383. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020;40(4):454-462. doi:10.1002/pd.5621
384. Gerson KD, Truong S, Haviland MJ, O'Brien BM, Hacker MR, Spiel MH. Low fetal fraction of cell-free DNA predicts placental dysfunction and hypertensive disease in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:148-153. doi:10.1016/j.preghy.2019.04.002
385. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):528-534. doi:10.1002/uog.10051
386. Ghanta S, Mitchell ME, Ames M, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 21 using tandem single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2010;5(10):e13184. doi:10.1371/journal.pone.0013184
387. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):610-614. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
388. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):865-873. doi:10.1007/s00404-012-2662-2
389. Gielchinsky Y, Zvanca M, Akolekar R, Calvo JR, Nicolaidis KH. Adrenal gland length in euploid and trisomy 18 fetuses at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):773-777. doi:10.1002/pd.2765
390. Giguère Y, Massé J, Thériault S, et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG.* 2015;122(3):402-410. doi:10.1111/1471-0528.13050

391. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;56(3):361-375. doi:10.1373/clinchem.2009.134080
392. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484
393. Gil MM, Brik M, Casanova C, et al. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(20):2476-2482. doi:10.1080/14767058.2016.1253062
394. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):34-40. doi:10.1002/uog.12504
395. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):249-266. doi:10.1002/uog.14791
396. 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;47(1):45-52. doi:10.1002/uog.15783
397. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ*. 2001;323(7310):423-425. doi:10.1136/bmj.323.7310.423
398. Gimovsky AC, Pham A, Moreno SC, Nicholas S, Roman A, Weiner S. Genetic abnormalities seen on CVS in early pregnancy failure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(13):2142-2147. doi:10.1080/14767058.2018.1542677
399. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):350-359. doi:10.1093/humupd/dms010
400. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit*. 2006;12(3):CR132-136.
401. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-trimester prediction of preterm birth using ADAM12, PAPP-A, uterine artery Doppler, and maternal characteristics. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):1002-1007. doi:10.1002/pd.3949
402. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):309-313. doi:10.1002/pd.2452
403. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):412.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.016
404. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn*. 2010;30(12-13):1138-1142. doi:10.1002/pd.2627
405. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1049-1056. doi:10.1055/s-0034-1371705

406. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1593-1600. doi:10.7863/ultra.32.9.1593
407. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):30-36. doi:10.1097/01.AOG.0000129969.78308.4f
408. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-808. doi:10.1002/uog.2814
409. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490-494. doi:10.1002/uog.1976
410. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG.* 2008;115(12):1465-1472. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01902.x
411. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1105-1110. doi:10.3109/14767058.2011.623200
412. González-González NL, González Dávila E, Padrón E, Armas Gonzalez M, Plasencia W. Value of Placental Volume and Vascular Flow Indices as Predictors of Early and Late Preeclampsia at First Trimester. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):256-263. doi:10.1159/000481433
413. Gorduza EV, Popescu R, Caba L, et al. Prenatal diagnosis of 21 trisomy by quantification of methylated fetal DNA in maternal blood: study on 10 pregnancies. *Romanian Review of Laboratory Medicine.* 2013;21(3). doi:10.2478/rrlm-2013-0030
414. Graham K, Park F, McLennan A, et al. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(5):670-676. doi:10.1111/ajo.12951
415. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-163. doi:10.1002/uog.10070
416. Grande M, Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):650-658. doi:10.1002/uog.14880
417. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154-161. doi:10.1159/000335686
418. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):84-89. doi:10.1002/pd.2640
419. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(33):iii, ix-x, 1-109. doi:10.3310/hta8330

420. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):771-779. doi:10.1160/TH10-03-0167
421. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053-1061. doi:10.1160/TH11-05-0340
422. Grobman WA, Auger M, Shulman LP, Elias S. The association between chorionic villus sampling and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):800-803. doi:10.1002/pd.2296
423. Groom KM, Bennett PR, Golar M, Thalón A, Shennan AH. Elective cervical cerclage versus serial ultrasound surveillance of cervical length in a population at high risk for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(2):158-161. doi:10.1016/s0301-2115(03)00289-6
424. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.014
425. Grossman TB, Bodenlos KL, Chasen ST. Abnormal nuchal translucency: residual risk with normal cell-free DNA screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3062-3067. doi:10.1080/14767058.2019.1568405
426. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):707-710. doi:10.1002/pd.4130
427. Guillemette L, Lacroix M, Battista MC, et al. TNF α dynamics during the oral glucose tolerance test vary according to the level of insulin resistance in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1862-1869. doi:10.1210/jc.2013-4016
428. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, et al. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):266-273. doi:10.1159/000477934
429. Gurgel Alves JA, Praciano de Sousa PC, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Kane SC, da Silva Costa F. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):411-418. doi:10.1002/uog.13338
430. Guy C, Haji-Sheikhi F, Rowland CM, et al. Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(3):e545. doi:10.1002/mgg3.545
431. Guy G, Leslie K, Diaz Gomez D, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2021;128(2):149-156. doi:10.1111/1471-0528.16361
432. Guyomard A, Macé G, Ferdynus C, Franceschini C, Rousseau T, Sagot P. Reference ranges and distribution of placental volume by 3-dimensional virtual organ computer-aided analysis between 11 weeks and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med.* 2013;32(8):1477-1482. doi:10.7863/ultra.32.8.1477
433. Gybel-Brask D, Høgdall E, Johansen J, Christensen IJ, Skibsted L. Serum YKL-40 and uterine artery Doppler -- a prospective cohort study, with focus on preeclampsia and small-for-gestational-age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(8):817-824. doi:10.1111/aogs.12432

434. Gyselaers WJA, Roets ERA, Van Holsbeke CDYJ, et al. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):622-627. doi:10.1002/uog.2780
435. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, Van Herck EJH, et al. Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):984-990. doi:10.1002/pd.1217
436. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):14-21. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00739.x
437. Haak MC, Twisk JWWR, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JMG. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):727-733. doi:10.1067/mob.2003.157
438. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD003511.pub5
439. Habayeb O, Goodburn S, Chudleigh T, et al. The NTplus method of screening for Down syndrome: achieving the 2010 targets? *Prenat Diagn.* 2010;30(5):434-437. doi:10.1002/pd.2488
440. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2001;21(9):737-740. doi:10.1002/pd.132
441. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-1063. doi:10.1097/AOG.0000000000001673
442. Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG.* 2005;112(11):1561-1564. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00722.x
443. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010;31(9):756-763. doi:10.1016/j.placenta.2010.06.011
444. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta.* 2013;34(10):892-898. doi:10.1016/j.placenta.2013.06.303
445. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS One.* 2014;9(5):e96677. doi:10.1371/journal.pone.0096677
446. Hämläinen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clin Nutr.* 2003;22(3):271-275. doi:10.1016/s0261-5614(02)00209-1
447. Han SH, Yang YH, Ryu JS, Kang MS, Kim YJ, Lee KR. Noninvasive prenatal test for fetal chromosomal aneuploidies by massively parallel sequencing of cell-free fetal DNA in maternal plasma: The first clinical experience in Korea. *J Genet Med.* 2015;12(2):85-91. doi:10.5734/JGM.2015.12.2.85

448. Hancock S, Ben-Shachar R, Adusei C, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum of a non-invasive prenatal screening approach with low test-failure rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):422-430. doi:10.1002/uog.21904
449. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, et al. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):965-970. doi:10.7863/ultra.34.6.965
450. Happe SK, Rac MWF, Moschos E, et al. Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum. *J Ultrasound Med.* 2020;39(10):1907-1915. doi:10.1002/jum.15295
451. Harper LM, Wood SL, Jenkins SM, Owen J, Biggio JR. The Performance of First-Trimester Anatomy Scan: A Decision Analysis. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):957-965. doi:10.1055/s-0036-1579652
452. Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG.* 2006;113(2):171-176. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00833.x
453. Hartge DR, Weichert J, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Flidner R. Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2011;21(5):505-517. doi:10.1017/S1047951111000345
454. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):527-539. doi:10.1002/pd.5049
455. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(1):61-66. doi:10.1159/000132409
456. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, et al. Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):183-186. doi:10.1002/uog.2839
457. 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;37(10):1346-1351. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x
458. Hashish N, Hassan A, El-Semary A, Gohar R, Youssef M a. FM. Could 3D placental volume and perfusion indices measured at 11-14 weeks predict occurrence of preeclampsia in high-risk pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(9):1094-1098. doi:10.3109/14767058.2014.943177
459. Hawthorne F, Ahern K. "Holding our breath": the experiences of women contemplating nuchal translucency screening. *Appl Nurs Res.* 2009;22(4):236-242. doi:10.1016/j.apnr.2008.02.007
460. Hedley PL, Placing S, Wøjdemann K, et al. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(2):103-109. doi:10.1002/pd.2337
461. Helle EIT, Biegley P, Knowles JW, et al. First Trimester Plasma Glucose Values in Women without Diabetes are Associated with Risk for Congenital Heart Disease in Offspring. *J Pediatr.* 2018;195:275-278. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.046

462. Hellström S, Karahasanovic A, Nilas L, Sørensen S. First trimester D-vitamin in nulliparous women with early and late pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):508-510. doi:10.1080/00365513.2016.1200132
463. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. *Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Accessed March 3, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447462/>
464. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):68-74. doi:10.1002/uog.10147
465. Herraiz I, López-Jiménez EA, García-Burguillo A, et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):518-523. doi:10.1002/uog.6366
466. Hewison J, Nixon J, Fountain J, et al. A randomised trial of two methods of issuing prenatal test results: the ARIA (Amniocentesis Results: Investigation of Anxiety) trial. *BJOG*. 2007;114(4):462-468. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01276.x
467. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):18-22. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00481.x
468. Hildebrand E, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and detection rate of fetal structural anomalies. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):246-251. doi:10.1159/000343219
469. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1412-1419. doi:10.3109/00016349.2010.517307
470. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):610-620. doi:10.1002/uog.12464
471. Hoffman JD, Bianchi DW, Sullivan LM, et al. Down syndrome serum screening also identifies an increased risk for multicystic dysplastic kidney, two-vessel cord, and hydrocele. *Prenat Diagn*. 2008;28(13):1204-1208. doi:10.1002/pd.2082
472. Hooks J, Wolfberg AJ, Wang ET, et al. Non-invasive risk assessment of fetal sex chromosome aneuploidy through directed analysis and incorporation of fetal fraction. *Prenat Diagn*. 2014;34(5):496-499. doi:10.1002/pd.4338
473. Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Age-independent first trimester screening for Down syndrome: analysis of three modified software programs with 6,508 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(4):749-754. doi:10.1007/s00404-010-1452-y
474. Hörmansdörfer C, Scharf A, Golatta M, et al. Comparison of Prenatal Risk Calculation (PRC) with PIA Fetal Database software in first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):147-151. doi:10.1002/uog.6250
475. Hörmansdörfer C, Schmidt P, Hillemanns P, Scharf A. [The prenatal detection of trisomy 13, 18, and 21: comparison of the advanced first trimester screening (AFS) with the first trimester screening according to Nicolaides]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007;211(6):243-249. doi:10.1055/s-2007-981361

476. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171756. doi:10.1371/journal.pone.0171756
477. Hsiao CH, Liu WL, Chen RC, Cheng BJ, Tseng YJ, Chu WC. The fetal frontomaxillary facial angle in normal and trisomy 21 ultrasounds at 11-13(+6) weeks of gestation: findings among the ethnic Chinese compared with Caucasian. *Prenat Diagn*. 2013;33(8):711-715. doi:10.1002/pd.4084
478. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SWS, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(4):296-301. doi:10.1159/000357564
479. Hu H, Liu H, Peng C, et al. Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. *Curr Mol Med*. 2016;16(8):759-766. doi:10.2174/1566524016666161013142335
480. Huang J, Poon LC, Akolekar R, Choy KW, Leung TY, Nicolaides KH. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(6):620-624. doi:10.1002/uog.13384
481. Huang SY, Shaw SW, Cheuh HY, Cheng PJ. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(8):1017-1023. doi:10.3109/00016349.2010.485631
482. Huang T, Dennis A, Meschino WS, Rashid S, Mak-Tam E, Cuckle H. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- β human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and α -fetoprotein. *Prenat Diagn*. 2015;35(7):709-716. doi:10.1002/pd.4597
483. Huang T, Meschino WS, Teitelbaum M, Dougan S, Okun N. Enhanced First Trimester Screening for Trisomy 21 with Contingent Cell-Free Fetal DNA: A Comparative Performance and Cost Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(9):742-749. doi:10.1016/j.jogc.2017.01.025
484. Huete-García A, Otaola-Barranquero M. Demographic Assessment of Down Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):E352. doi:10.3390/ijerph18010352
485. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):22-29. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00733.x
486. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953-2959. doi:10.2337/dc14-1312
487. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(2):142-153. doi:10.1016/S1701-2163(16)35157-X
488. Hull AD, James G, Salerno CC, Nelson T, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and assessment of the first-trimester fetus. *J Ultrasound Med*. 2001;20(4):287-293. doi:10.7863/jum.2001.20.4.287
489. Hur J, Yoo J, Shin D, Baek KH, Park S, Lee KJ. Predictability of Macrosomic Birth based on Maternal Factors and Fetal Aneuploidy Screening Biochemical Markers in Hyperglycemic Mothers. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2653-2660. doi:10.7150/ijms.49857

490. Hurt L, Wright M, Dunstan F, et al. Prevalence of defined ultrasound findings of unknown significance at the second trimester fetal anomaly scan and their association with adverse pregnancy outcomes: the Welsh study of mothers and babies population-based cohort. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):40-48. doi:10.1002/pd.4708
491. Husslein H, Laussegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2230-2233. doi:10.3109/14767058.2012.684170
492. Hwa HL, Yen MF, Lin CL, Ko TM, Hsieh FJ, Chen THH. Cost-effectiveness analysis of triple test in second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an experience from Taiwan with decreasing birth rate but increasing population of old pregnant women. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(2):191-197. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00831.x
493. Iacovella C, Franchi M, Egbor M, Bhide A, Thilaganathan B. Relationship of first-trimester uterine artery Doppler to late stillbirth. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):557-561. doi:10.1002/pd.3855
494. Iliescu D, Comănescu A, Antsaklis P, et al. Neuroimaging parameters in early open spina bifida detection. Further benefit in first trimester screening? *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(3):809-817.
495. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):300-309. doi:10.1002/uog.12489
496. Illa M, Mula R, Arigita M, et al. Likelihood ratios to apply for nasal bone, ductus venosus and tricuspid flow at the 11-13 weeks' scan in down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(2):116-120. doi:10.1159/000351854
497. Illanes S, Parra M, Serra R, et al. Increased free fetal DNA levels in early pregnancy plasma of women who subsequently develop preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.2372
498. Illescas T, Ortega D, Soler P, Costa G, Coronado P, Montalvo J. First trimester screening for aneuploidies in successive pregnancies: correlations between markers. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):50-56. doi:10.1002/pd.2900
499. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):115. doi:10.1007/s11892-017-0943-7
500. Inan C, Varol FG, Erzincan SG, Uzun I, Sutcu H, Sayin NC. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2685-2692. doi:10.1080/14767058.2017.1351536
501. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, Monni G. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Published online September 10, 2014:1-4. doi:10.3109/14767058.2014.955001
502. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlind 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;96(1):7-18. doi:10.1111/aogs.13047

503. Jadli A, Ghosh K, Satoskar P, Damania K, Bansal V, Shetty S. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation. *Placenta*. 2017;58:67-73. doi:10.1016/j.placenta.2017.08.009
504. Jakobsen TR, Sjøgaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(7):728-736. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01156.x
505. Jaques AM, Halliday JL, Francis I, et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. *BJOG*. 2007;114(7):812-818. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01349.x
506. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):518.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.1102
507. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):492.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.012
508. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One*. 2013;8(3):e57381. doi:10.1371/journal.pone.0057381
509. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One*. 2014;9(10):e110240. doi:10.1371/journal.pone.0110240
510. Jessani S, Saleem S, Hoffman MK, et al. Association of haemoglobin levels in the first trimester and at 26-30 weeks with fetal and neonatal outcomes: a secondary analysis of the Global Network for Women's and Children's Health's ASPIRIN Trial. *BJOG*. 2021;128(9):1487-1496. doi:10.1111/1471-0528.16676
511. Jevé Y, Rana R, Bhide A, Thangaratinam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):489-496. doi:10.1002/uog.10108
512. Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics*. 2012;5:57. doi:10.1186/1755-8794-5-57
513. Johansen P, Richter SR, Balslev-Harder M, et al. Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. *Prenat Diagn*. 2016;36(6):530-536. doi:10.1002/pd.4819
514. Jorgez CJ, Dang DD, Wapner R, Farina A, Simpson JL, Bischoff FZ. Elevated levels of total (maternal and fetal) beta-globin DNA in maternal blood from first trimester pregnancies with trisomy 21. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2267-2272. doi:10.1093/humrep/dem154
515. Jouannic JM, Thieulin AC, Bonnet D, et al. Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenat Diagn*. 2011;31(13):1264-1269. doi:10.1002/pd.2883
516. Juneau K, Bogard PE, Huang S, et al. Microarray-based cell-free DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):282-286. doi:10.1159/000367626
517. Juul LA, Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Noninvasive prenatal testing and maternal obesity: A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):744-750. doi:10.1111/aogs.13848

518. Jwa SC, Fujiwara T, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Changes in maternal hemoglobin during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:80. doi:10.1186/s12884-015-0516-1
519. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. *BJOG*. 2010;117(9):1127-1138. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02622.x
520. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Næs T, Skari H, Haugen G. Maternal psychological responses during pregnancy after ultrasonographic detection of structural fetal anomalies: A prospective longitudinal observational study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174412. doi:10.1371/journal.pone.0174412
521. Kabili G, Stricker R, Stricker R, Extermann P, Bischof P. First trimester screening for trisomy 21; Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(1):35-38. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.09.044
522. Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche.” *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):510.e1-510.e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.019
523. 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;8:CD014698. doi:10.1002/14651858.CD014698
524. 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;33(3):259-264. doi:10.1002/uog.6318
525. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):14-18. doi:10.1002/uog.6412
526. 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. *Prenat Diagn*. 2007;27(9):849-853. doi:10.1002/pd.1793
527. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med*. 2015;36(1):40-46. doi:10.1055/s-0034-1385059
528. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):437-444. doi:10.1002/uog.18905
529. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):542-547. doi:10.1002/uog.7663
530. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(1):10-14. doi:10.1002/uog.7646
531. 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;32(4):488-492. doi:10.1002/uog.6123

532. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):42-47. doi:10.1002/uog.14691
533. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332
534. 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;23(9):1968-1975. doi:10.1093/humrep/den224
535. 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;294(2):219-224. doi:10.1007/s00404-016-4077-y
536. Kagan KO, Maier V, Sonek J, et al. 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
537. Kagan KO, Sonek J, Sroka A, et al. False-positive rates in screening for trisomies 18 and 13: a comparison between first-trimester combined screening and a cfDNA-based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):431-437. doi:10.1007/s00404-018-4983-2
538. Kang JY, Park EJ, Yang YS, Park M, Park WI. Crown-rump length measured in the early first trimester as a predictor of low birth weight. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):1049-1052. doi:10.3349/ymj.2013.54.4.1049
539. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):704-709. doi:10.1002/pd.1997
540. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(2):121-127. doi:10.20945/2359-3997000000126
541. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):294-300. doi:10.1159/000365920
542. Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslançan R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1934-1939. doi:10.1080/14767058.2019.1671348
543. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148-154. doi:10.1159/000321694
544. Karagiannis G, Ashoor G, Maiz N, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. *Thyroid.* 2011;21(10):1127-1131. doi:10.1089/thy.2010.0445
545. Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):521-525. doi:10.1515/cclm-2013-0338

546. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT, ACCEPTS study. First trimester ultrasound for the detection of fetal heart anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online August 9, 2021. doi:10.1002/uog.23740
547. 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. doi:10.1002/uog.17246
548. Karim JN, Sau A. Low pregnancy associated plasma protein-A in the 1st trimester: is it a predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):351-354. doi:10.3109/01443615.2013.773294
549. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(2):140-144. doi:10.1002/uog.11175
550. Karl K, Heling KS, Chaoui R. Fluid area measurements in the posterior fossa at 11-13 weeks in normal fetuses and fetuses with open spina bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):289-293. doi:10.1159/000365989
551. Karlsson F, Ahola T, Dahlberg J, Prensky L, Moilanen H, Spalding H. Evaluation of repeat testing of a non-sequencing based NIPT test on a Finnish general-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(8):1497-1500. doi:10.1111/aogs.14125
552. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(12):1549-1554. doi:10.1111/jog.12105
553. 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. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;137(1):14-19. doi:10.1002/ijgo.12087
554. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med*. 2006;34(2):145-148. doi:10.1515/JPM.2006.026
555. Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2012;32(12):1143-1146. doi:10.1002/pd.3973
556. Kaymaz C, Demir A, Bige O, Cagliyan E, Cimrin D, Demir N. Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry. *Prenat Diagn*. 2011;31(13):1246-1250. doi:10.1002/pd.2874
557. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9525-9530.
558. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – A marker of early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(11):1059-1065. doi:10.1016/j.placenta.2013.08.006
559. Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, et al. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):463-469. doi:10.1002/uog.17487
560. Kersting A, Dorsch M, Kreulich C, et al. Trauma and grief 2-7 years after termination of pregnancy because of fetal anomalies--a pilot study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(1):9-14. doi:10.1080/01443610400022967

561. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG*. 2009;116(2):268-276; discussion 276-277. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01906.x
562. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):28-34. doi:10.1002/uog.11183
563. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):671-679. doi:10.1002/uog.7559
564. Khalil A, Elkhoul M, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation and preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):35-39. doi:10.1002/uog.11154
565. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):541-547. doi:10.1002/uog.13257
566. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):197-204. doi:10.1002/uog.13367
567. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(4):231-238. doi:10.1159/000339480
568. Khalil A, Akolekar R, Pandya P, Syngelaki A, Nicolaides K. Chorionic villus sampling at 11 to 13 weeks of gestation and hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):374-380. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e7ce75
569. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn*. 2009;29(8):781-789. doi:10.1002/pd.2287
570. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, et al. Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(4):254-261. doi:10.1159/000381182
571. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(5):251-260. doi:10.1016/j.siny.2013.05.004
572. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE a. K, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG*. 2008;115(3):369-376. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x
573. Kim MJ, Kim SY, Park SY, Ahn HK, Chung JH, Ryu HM. Association of fetal-derived hypermethylated RASSF1A concentration in placenta-mediated pregnancy complications. *Placenta*. 2013;34(1):57-61. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.001
574. Kim MH, Park SH, Cho HJ, et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):11-14. doi:10.3346/jkms.2006.21.1.11
575. Kim SK, Bai SW, Chung JE, et al. Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in Korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med J*. 2001;42(2):199-203. doi:10.3349/ymj.2001.42.2.199

576. Kim S, Jung H, Han SH, et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics*. 2016;9(1):22. doi:10.1186/s12920-016-0182-9
577. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):816-822. doi:10.1002/pd.4625
578. Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):171-175. doi:10.1002/pd.2671
579. Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, Tørring N. Performance of first-trimester combined screening for trisomy 13 and 18 with the double test taken at a gestational age of 8 + 0 to 13 + 6. *Prenat Diagn*. 2009;29(6):582-587. doi:10.1002/pd.2254
580. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG, et al. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1213-1217. doi:10.1002/pd.2367
581. Kleinsorge F, Smetanay K, Rom J, et al. [Prospective performance evaluation of first trimester screenings in Germany for risk calculation through <http://www.firsttrimester.net>]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(6):239-242. doi:10.1055/s-0030-1265199
582. Kleinveld JH, Timmermans DRM, de Smit DJ, Adér HJ, van der Wal G, ten Kate LP. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomised controlled trial. *Prenat Diagn*. 2006;26(4):354-361. doi:10.1002/pd.1419
583. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30 Suppl 1:13-16. doi:10.3109/09513590.2014.945770
584. Kose S, Altunyurt S, Keskinoglu P. A prospective study on fetal posterior cranial fossa assessment for early detection of open spina bifida at 11-13 weeks. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(1):4-9. doi:10.1111/cga.12223
585. Kosiński P, Samaha RBB, Bomba-Opoń DA, et al. Reference values for placental growth factor (PIGF) concentration and uterine artery doppler pulsatility index (PI) at 11-13(+6) weeks of gestation in the Polish population. *Ginekol Pol*. 2014;85(7):488-493. doi:10.17772/gp/1758
586. Koster MPH, Van Leeuwen-Spruijt M, Wortelboer EJ, et al. Lack of standardization in determining gestational age for prenatal screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(5):607-611. doi:10.1002/uog.5347
587. Koster MPH, Wortelboer EJ, Cuckle HS, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1237-1241. doi:10.1002/pd.2384
588. Koster MPH, Wortelboer EJ, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(2):134-139. doi:10.1002/uog.8881
589. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. *Clin Chem*. 2016;62(6):848-855. doi:10.1373/clinchem.2015.252502

590. Kowalcek I, Huber G, Lammers C, Brunk J, Bieniakiewicz I, Gembruch U. Anxiety scores before and after prenatal testing for congenital anomalies. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267(3):126-129. doi:10.1007/s00404-002-0295-6
591. Kozlowski P, Knippel AJ, Stressig R. Comparing first trimester screening performance: routine care gynaecologists' practices vs. prenatal centre. *Ultraschall Med*. 2007;28(3):291-295. doi:10.1055/s-2006-926714
592. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(6):666-670. doi:10.1002/uog.4029
593. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1452-1458. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068
594. Krapp M, Ludwig A, Axt-Fliedner R, Kreiselmaier P. First trimester fetal echocardiography: which planes and defects can be displayed during the daily routine in a prenatal medicine unit? *Ultraschall Med*. 2011;32(4):362-366. doi:10.1055/s-0031-1273465
595. Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(18):2962-2967. doi:10.3109/14767058.2015.1109622
596. Krishna I, Badell M, Loucks TL, Lindsay M, Samuel A. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2016;36(3):210-215. doi:10.1002/pd.4779
597. Kristjansdottir H, Gottfredsdottir H. Making sense of the situation: women's reflection of positive fetal screening 11-21 months after giving birth. *Midwifery*. 2014;30(6):643-649. doi:10.1016/j.midw.2013.10.024
598. Kublickas M, Crossley J, Aitken D. Screening for Down's syndrome in the first trimester: combined risk calculation, methodology, and validation of a web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(6):635-638, 7p following 638. doi:10.1080/00016340902859299
599. Kublickas M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Crossley J. Uncertainty in nuchal translucency reference ranges at 11-14 weeks of gestation--comparison to Swedish centiles. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):654-658. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01116.x
600. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63546. doi:10.1371/journal.pone.0063546
601. Kuc S, Koster MPH, Pennings JLA, et al. Metabolomics profiling for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9(5):e98540. doi:10.1371/journal.pone.0098540
602. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):225-239. doi:10.1097/OGX.0b013e3182227027
603. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):137-140. doi:10.3109/09513590.2012.708800

604. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-1363.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
605. Kumar M, Sharma K, Singh S, Singh R, Singh A, Bhattacharjee J. Use of first-trimester placenta growth factor concentration to predict hypertensive disorders of pregnancy in a low-risk Asian population. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;139(3):301-306. doi:10.1002/ijgo.12301
606. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(12):1210-1217. doi:10.1001/jama.2014.11479
607. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1021-1038. doi:10.3109/14767050902994754
608. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(6):438-442. doi:10.1046/j.0004-8666.2003.00126.x
609. La Verde M, De Falco L, Torella A, et al. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):93. doi:10.1186/s12920-021-00941-y
610. Labonté V, Alsaid D, Lang B, Meerpohl JJ. Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):385. doi:10.1186/s12884-019-2518-x
611. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):103-106. doi:10.1002/pd.2632
612. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: a pilot study. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):765-769. doi:10.1002/pd.3899
613. Lai FM, Ng CCM, Yeo GSH. Does maternal serum screening for Down syndrome induce anxiety in younger mothers? *Singapore Med J*. 2004;45(8):375-378.
614. Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C, et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2003;23(13):1086-1091. doi:10.1002/pd.762
615. Lakovscek IC, Ulrich D, Jauk S, et al. Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:241-247. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.006
616. Lakovscek IC, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Comparison of two-risk assessment algorithms for preeclampsia in first trimester with consecutive intake of low-dose aspirin in the high-risk group - an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(5):549-552. doi:10.1080/14767058.2017.1291621
617. Lakshmy SR, Deepa S, Rose N, Mookan S, Agnees J. First-Trimester Sonographic Evaluation of Palatine Clefts: A Novel Diagnostic Approach. *J Ultrasound Med*. 2017;36(7):1397-1414. doi:10.7863/ultra.16.05084
618. Lam YH, Lee CP, Sin SY, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2002;22(8):730-735. doi:10.1002/pd.382

619. Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4338. doi:10.1136/bmj.i4338
620. Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models for preeclampsia in a Dutch multicenter prospective cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):78-88. doi:10.1080/10641955.2019.1584210
621. Lambert-Messerlian GM, Eklund EE, Neveux LM, Palomaki GE. Measuring maternal serum screening markers for Down's syndrome in plasma collected for cell-free DNA testing. *J Med Screen*. 2017;24(3):113-119. doi:10.1177/0969141316670193
622. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Eklund EE, et al. Feasibility of using plasma rather than serum in first and second trimester multiple marker Down's syndrome screening. *J Med Screen*. 2012;19(4):164-170. doi:10.1258/jms.2012.012086
623. Lamlertkittikul S, Chandeying V. Experience on triple markers serum screening for Down's syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):1970-1976.
624. Lan RY, Chou CT, Wang PH, Chen RC, Hsiao CH. Trisomy 21 screening based on first and second trimester in a Taiwanese population. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):551-554. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.014
625. Langlois S, Johnson J, Audibert F, et al. Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening. *Prenat Diagn*. 2017;37(12):1238-1244. doi:10.1002/pd.5174
626. Larsson AK, Crang-Svalenius E, Dykes AK. Information for better or for worse: interviews with parents when their foetus was found to have choroid plexus cysts at a routine second trimester ultrasound. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2009;30(1):48-57. doi:10.1080/01674820802621775
627. Larsson AK, Svalenius EC, Lundqvist A, Dykes AK. Parents' experiences of an abnormal ultrasound examination - vacillating between emotional confusion and sense of reality. *Reprod Health*. 2010;7:10. doi:10.1186/1742-4755-7-10
628. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):279-287. doi:10.3899/jrheum.080763
629. Lau TK, Cheung SW, Lo PSS, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):254-264. doi:10.1002/uog.13277
630. Lau TK, Chen F, Pan X, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1370-1374. doi:10.3109/14767058.2011.635730
631. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):489-495. doi:10.1038/ajh.2010.262
632. Le Caignec C, Boceno M, Saugier-veber P, et al. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations. *J Med Genet*. 2005;42(2):121-128. doi:10.1136/jmg.2004.025478
633. Leal AM, Poon LCY, Frisova V, Veduta A, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum tumor necrosis factor receptor-1 and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):135-141. doi:10.1002/uog.6275

634. Lebo RV, Novak RW, Wolfe K, Michelson M, Robinson H, Mancuso MS. Discordant circulating fetal DNA and subsequent cytogenetics reveal false negative, placental mosaicism, and fetal mosaicism cfDNA genotypes. *J Transl Med.* 2015;13:260. doi:10.1186/s12967-015-0569-y
635. Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG.* 2012;119(5):614-625. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03279.x
636. Lee FK, Chen LC, Cheong ML, Chou CY, Tsai MS. First trimester combined test for Down syndrome screening in unselected pregnancies - a report of a 13-year experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(4):523-526. doi:10.1016/j.tjog.2013.10.012
637. Lee MY, Cho DY, Won HS, et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(5):340-345. doi:10.5468/ogs.2015.58.5.340
638. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):288-292. doi:10.1002/uog.11137
639. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
640. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
641. Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E. First-trimester nuchal translucency screening in pregnant women who subsequently developed gestational diabetes. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(7):529-532. doi:10.1016/j.jsgi.2005.05.003
642. Leung TY, Chan LW, Leung TN, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):14-17. doi:10.1002/uog.3893
643. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):10-14. doi:10.1002/uog.5206
644. Leung TY, Vogel I, Lau TK, et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):314-319. doi:10.1002/uog.8988
645. Leung TY, Chan LW, Law LW, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(4):300-304. doi:10.1080/14767050802430842
646. Leung WC, Lam YH, Wong Y, Lau ET, Tang MHY. The effect of fast reporting by amnio-PCR on anxiety levels in women with positive biochemical screening for Down syndrome--a randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2002;22(3):256-259. doi:10.1002/pd.314
647. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics.* 2013;16(5):223-232. doi:10.1159/000353523
648. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153147. doi:10.1371/journal.pone.0153147

649. Li B, Sahota DS, Lao TT, et al. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG*. 2016;123 Suppl 3:23-29. doi:10.1111/1471-0528.14004
650. Li G, Chandrasekharan S, Allyse M. "The Top Priority Is a Healthy Baby": Narratives of Health, Disability, and Abortion in Online Pregnancy Forum Discussions in the US and China. *J Genet Couns*. 2017;26(1):32-39. doi:10.1007/s10897-016-9976-3
651. Li P qiong, Zhang J, Fan J hui, Zhang Y zhi, Hou H ying. Development of noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by RT-MLPA with a new set of SNP markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):67-73. doi:10.1007/s00404-013-2926-5
652. Li P, Lin S, Cui J, Li L, Zhou S, Fan J. First Trimester Neck Circumference as a Predictor for the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2018;355(2):149-152. doi:10.1016/j.amjms.2017.09.012
653. Li Q, Guan B, Li D. Detection of fetal structural abnormalities by early pregnancy ultrasound in China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):277-278. doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.015
654. Li SW, Barrett AN, Gole L, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J*. 2015;56(1):47-52. doi:10.11622/smedj.2015009
655. Li WH, Wang PH, Chuang CM, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):122-125. doi:10.1016/j.tjog.2015.02.001
656. Lian RH, Qi PA, Yuan T, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26303. doi:10.1097/MD.00000000000026303
657. Liang D, Lv W, Wang H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn*. 2013;33(5):409-415. doi:10.1002/pd.4033
658. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):338-341. doi:10.1002/uog.81
659. Liao C, Han J, Sahota D, et al. Maternal serum ADAM12 in Chinese women undergoing screening for aneuploidy in the first trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(11):1305-1309. doi:10.3109/14767051003678119
660. Liao C, Yin A hua, Peng C fang, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(20):7415-7420. doi:10.1073/pnas.1321997111
661. Liao KW, Tsai MS, Chang CH, et al. Do the Levels of Maternal Plasma Trace Elements Affect Fetal Nuchal Translucency Thickness? *PLoS One*. 2015;10(9):e0138145. doi:10.1371/journal.pone.0138145
662. Liao Y, Wen H, Ouyang S, et al. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):396.e1-396.e15. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.037
663. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenat Diagn*. 2015;35(7):663-668. doi:10.1002/pd.4589

664. Lim JH, Kim SY, Park SY, et al. Non-invasive epigenetic detection of fetal trisomy 21 in first trimester maternal plasma. *PLoS One*. 2011;6(11):e27709. doi:10.1371/journal.pone.0027709
665. Lindgren P, Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Invasive procedures for fetal karyotyping: no cause of subsequent gestational hypertension or pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(11):1422-1425. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02665.x
666. Lipa M, Bomba-Opoń D, Lipa J, Bartnik P, Bartoszewicz Z, Wielgoś M. Lipoxin A4 (LXA4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(20):2495-2497. doi:10.1080/14767058.2016.1254182
667. Liu J, Huang L, He Z, Lin S, Wang Y, Luo Y. Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(11):e978. doi:10.1002/mgg3.978
668. Liu SSA, Lee FK, Lee JL, et al. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1130-1134. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00425.x
669. Liu Y, Ye X, Zhang N, et al. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2015;35(9):879-887. doi:10.1002/pd.4626
670. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(1):1-10. doi:10.1080/07853890.2016.1211789
671. Llorba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):169-174. doi:10.1002/uog.12346
672. Llorba E, Bella M, Burgos J, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(11):824-833. doi:10.1159/000509662
673. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes in women offered noninvasive prenatal test (NIPT) for positive Down screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):348-350. doi:10.1080/14767058.2017.1378323
674. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes of women choosing extended non-invasive prenatal testing. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(5):733-734. doi:10.1080/01443615.2018.1557123
675. Lo YMD, Tsui NBY, Chiu RWK, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med*. 2007;13(2):218-223. doi:10.1038/nm1530
676. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):249-257. doi:10.1002/uog.3948
677. Loncar D, Varjadic M, Novakovic T, Milovanovic D, Jankovic S. Correlation between serum biochemical markers and early amniocentesis in diagnosis of congenital fetal anomalies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(1):9-14. doi:10.17305/bjbm.2010.2726
678. Lopes LM, Brizot ML, Lopes M a. B, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(5):470-478. doi:10.1002/uog.905

679. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-757. doi:10.1016/S0140-6736(18)31940-8
680. Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(1):15-27. doi:10.1111/aogs.12482
681. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaidis KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(6):620-624. doi:10.1002/uog.11079
682. Loureiro T, Ferreira AFA, Ushakov F, Montenegro N, Nicolaidis KH. Dilated fourth ventricle in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):186-189. doi:10.1159/000338113
683. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):340-347. doi:10.1016/j.diabres.2013.04.002
684. Luchi C, Schifano M, Nanini C, Di Cianni G, Lencioni C, Genazzani AR. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):782-784. doi:10.3109/09513590.2010.538101
685. Luchi C, Schifano M, Sacchini C, et al. Detailed fetal anatomy assessment in the first trimester at 11, 12 and 13 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):675-678. doi:10.3109/14767058.2011.587058
686. Luewan S, Sirichotiyakul S, Yanase Y, Traisrisilp K, Tongsong T. Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(2):140-143. doi:10.1016/j.ijgo.2011.11.026
687. Lund ICB, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):95-100. doi:10.1002/uog.14726
688. Lund ICB, Becher N, Christensen R, et al. Prevalence of mosaicism in uncultured chorionic villus samples after chromosomal microarray and clinical outcome in pregnancies affected by confined placental mosaicism. *Prenat Diagn*. 2020;40(2):244-259. doi:10.1002/pd.5584
689. Luo Y, Hu H, Jiang L, et al. A retrospective analysis the clinic data and follow-up of non-invasive prenatal test in detection of fetal chromosomal aneuploidy in more than 40,000 cases in a single prenatal diagnosis center. *Eur J Med Genet*. 2020;63(9):104001. doi:10.1016/j.ejmg.2020.104001
690. Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(4):376-384. doi:10.1159/000165116
691. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. [Cross-validation of the first trimester screening algorithm of the FMF London on 38,700 pregnancies in Germany]. *Ultraschall Med*. 2011;32(4):367-372. doi:10.1055/s-0031-1273348
692. Lüthgens K, Merz E, Hackelöer BJ, Thode C, Eiben B, Kagan KO. Comparison of three first trimester screening algorithms for trisomy 21 with and without adjustment for maternal characteristics. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):151-156. doi:10.1055/s-0032-1312954

693. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol.* 2015;35(8):570-574. doi:10.1038/jp.2015.40
694. Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS, et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(4):456-462. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02473.x
695. Ma J, Wang Y, Wang W, et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):49-57. doi:10.1002/uog.16010
696. Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E. 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.* 2021;128(2):354-365. doi:10.1111/1471-0528.16530
697. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):32-46. doi:10.1111/1471-0528.14050
698. MacRae R, Ojutiku D, Duke-MacRae J, Usifo F, Ekong M. Evaluating nuchal translucency scans performed for trisomy screening in a district general hospital between July 1998 and January 2004. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(7):683-687. doi:10.1080/01443610802462357
699. Madazli R, Bulut B, Tuten A, Aydin B, Demirayak G, Kucur M. First-trimester maternal serum metastin, placental growth factor and chitotriosidase levels in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(2):146-149. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.016
700. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(1):47-53. doi:10.1016/s0168-8227(03)00146-3
701. Maiz N, Dagklis T, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. The mitral gap at 11 + 0 to 13 + 6 weeks: marker of trisomy 21 or artifact? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):813-818. doi:10.1002/uog.5170
702. 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;33(5):512-517. doi:10.1002/uog.6330
703. Maiz N, Alzola I, Murua EJ, Rodríguez Santos J. Cell-free DNA testing after combined test: factors affecting the uptake. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(21):3558-3562. doi:10.3109/14767058.2016.1138467
704. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):89-95. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.081
705. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1330-1335. doi:10.1067/s0002-9378(03)00645-8
706. Malan V, Bussièrès L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-565. doi:10.1001/jama.2018.9396
707. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1222-1228. doi:10.1097/01.AOG.0000143255.46196.7a

708. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMoa043693
709. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:79-84. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.036
710. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390-397. doi:10.1210/jc.2016-2581
711. Manegold-Brauer G, Maymon R, Shor S, Cuckle H, Gembruch U, Geipel A. Down's syndrome screening at 11-14 weeks' gestation using prenatal thickness and nasal bone length. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):939-945. doi:10.1007/s00404-019-05083-2
712. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):416-420. doi:10.1002/uog.12463
713. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):772-779. doi:10.1210/jc.2008-1520
714. Manotaya S, Zitzler J, Li X, et al. Effect of ethnicity on first trimester biomarkers for combined trisomy 21 screening: results from a multicenter study in six Asian countries. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):735-740. doi:10.1002/pd.4602
715. Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Accuracy of fetal sex determination on ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(5):272-277. doi:10.1002/jcu.22320
716. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, et al. [Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2004;43(3):3-10.
717. Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L. Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1463-1466. doi:10.3109/14767058.2011.640727
718. Marsis IO. Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination at Advanced Maternal Age in Jakarta: A Preliminary Report. *Journal of Medical Ultrasound.* 2004;12(1):1-6. doi:10.1016/S0929-6441(09)60054-0
719. Marsk A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almström H. If nuchal translucency screening is combined with first-trimester serum screening the need for fetal karyotyping decreases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):534-538. doi:10.1080/00016340500523701
720. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
721. Martín I, Gibert MJ, Aulesa C, Alsina M, Casals E, Bauça JM. Comparing outcomes and costs between contingent and combined first-trimester screening strategies for Down's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:13-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.016
722. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119(14):3269-3275. doi:10.1182/blood-2011-11-391383

723. Martínez JM, Comas M, Borrell A, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):267-272. doi:10.1002/uog.7544
724. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1226-1228. doi:10.3109/00016349.2010.493195
725. Marttala J, Ranta JK, Kaijomaa M, et al. More invasive procedures are done to detect each case of Down's syndrome in younger women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):642-647. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01113.x
726. Maruotti GM, Agangi A, Martinelli P. Chorionic villus sampling and the thalassemia trait: which relationship with pre-eclampsia? *BJOG.* 2011;118(6):764-765. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02926.x
727. Maruotti GM, Saccone G, D'Antonio F, et al. Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2016;36(11):991-996. doi:10.1002/pd.4883
728. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy.* 2014;2014:123024. doi:10.1155/2014/123024
729. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):613-617. doi:10.1002/uog.17289
730. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(9-10):199-209. doi:10.1007/s10354-015-0358-5
731. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol.* 2001;25(1):32-37. doi:10.1053/sper.2001.22893
732. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):106-110. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00342.x
733. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG.* 2002;109(9):1015-1019. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01482.x
734. Maya I, Kahana S, Yeshaya J, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):337-341. doi:10.1002/uog.15935
735. Maya I, Yacobson S, Kahana S, et al. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):332-335. doi:10.1002/uog.17421
736. Maya I, Davidov B, Gershovitz L, et al. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1131-1137. doi:10.1002/pd.2626
737. Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):501-505. doi:10.1002/uog.5307

738. Maymon R, Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Itzhaky D, Herman A, Reish O. The best marker combination using the integrated screening test approach for detecting various chromosomal aneuploidies. *J Perinat Med*. 2005;33(5):392-398. doi:10.1515/JPM.2005.071
739. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):400-407. doi:10.1002/uog.22093
740. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Bardani E, Nicolaidis KH. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):408-415. doi:10.1002/uog.22140
741. Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):591-597. doi:10.1002/pd.4127
742. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1260-1265. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.075
743. McCormick A, Anaya H, Mehendale R, Fogg L, Roche M, Abramowicz J. Comparison of first trimester transvaginal anatomy scan to the second trimester structural survey in normal weight and obese populations: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2319-2324. doi:10.1080/14767058.2017.1342800
744. McElrath TF, Lim KH, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):407.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.010
745. McKanna T, Ryan A, Krinshpun S, et al. Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomies 13 and 18 and triploidy in women with low cell-free fetal DNA. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):73-79. doi:10.1002/uog.19176
746. McLennan A, Palma-Dias R, da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice--an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(1):22-28. doi:10.1111/ajo.12432
747. Meek CL, Murphy HR, Simmons D. Random plasma glucose in early pregnancy is a better predictor of gestational diabetes diagnosis than maternal obesity. *Diabetologia*. 2016;59(3):445-452. doi:10.1007/s00125-015-3811-5
748. Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, et al. External Validation and Clinical Usefulness of First Trimester Prediction Models for the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(6):381-393. doi:10.1159/000490385
749. Meertens L, Smits L, van Kuijk S, et al. External validation and clinical usefulness of first-trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(4):472-484. doi:10.1111/1471-0528.15516
750. Meiri H, Sammar M, Herzog A, et al. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin. *J Perinat Med*. 2014;42(5):591-601. doi:10.1515/jpm-2013-0298
751. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):524-529. doi:10.1002/uog.6368

752. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):133-137. doi:10.1002/uog.5400
753. Mellis R, Eberhardt RY, Hamilton SJ, et al. Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it? *BJOG*. Published online August 19, 2021. doi:10.1111/1471-0528.16869
754. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45(1):86-91. doi:10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3
755. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8-10 compared with 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):84-90. doi:10.1002/uog.22071
756. Merriel A, Alberry M, Abdel-Fattah S. Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:32-39. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.10.042
757. Mersy E, Smits LJM, van Winden L a. a. P, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update.* 2013;19(4):318-329. doi:10.1093/humupd/dmt001
758. Merz E, Thode C, Eiben B, et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med.* 2011;32(1):33-39. doi:10.1055/s-0029-1246001
759. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
760. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
761. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *BJOG.* 2001;108(10):1047-1052. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00241.x
762. Migda M, Migda MS, Migda B, Wender-Ozegowska E. Maternal first trimester parameters in the prediction of excessive fetal growth in pregnant women with metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(6):833-839.
763. Migliorini S, Saccone G, Silvestro F, et al. First-trimester screening based on cell-free DNA vs combined screening: A randomized clinical trial on women's experience. *Prenat Diagn.* 2020;40(11):1482-1488. doi:10.1002/pd.5800
764. Miguelez J, De Lourdes Brizot M, Liao AW, De Carvalho MHB, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):274-278. doi:10.1002/uog.9024
765. Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Kimmig R, Schmidt M. β hCG and PAPP-A in First Trimester: Predictive Factors for Preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy.* 2012;31(2):261-267. doi:10.3109/10641955.2011.638956

766. Miller JL, de Veciana M, Turan S, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):385.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.041
767. Miltoft CB, Ekelund CK, Hansen BM, et al. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):28-33. doi:10.1002/uog.10060
768. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):470-479. doi:10.1002/uog.17562
769. Mitchell LM. Women's experiences of unexpected ultrasound findings. *J Midwifery Womens Health.* 2004;49(3):228-234. doi:10.1016/j.jmwh.2003.11.004
770. Mnyani CN, Nicolaou E, Bister S. The value and role of non-invasive prenatal testing in a select South African population. *S Afr Med J.* 2016;106(10):1047-1050. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i10.10650
771. Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, et al. Circulating Cell-Free DNA to Determine the Fetal RHD Status in All Three Trimesters of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1340-1346. doi:10.1097/AOG.0000000000001741
772. Molina García FS, Carrillo Badillo MP, Zaragoza García EA, Fernández de Santos AG, Montoya Ventoso F. Analysis of secondary ultrasound markers in the first trimester before chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1117-1120. doi:10.1002/pd.2615
773. Monari F, Menichini D, Spano' Bascio L, et al. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):654. doi:10.1186/s12884-021-04127-3
774. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, et al. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):E182. doi:10.3390/diagnostics10040182
775. Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, et al. First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261096. doi:10.1371/journal.pone.0261096
776. Mone F, McMullan DJ, Williams D, et al. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies: Scientific Impact Paper No. 64 [February] 2021. *BJOG.* 2021;128(9):e39-e50. doi:10.1111/1471-0528.16616
777. Monier I, Baptiste A, Tsatsaris V, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. *Nutrients.* 2019;11(12):E3042. doi:10.3390/nu11123042
778. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J.* 2005;46(5):786-791.
779. Montanari L, Alfei A, Albonico G, et al. The impact of first-trimester serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):130-135. doi:10.1159/000207554

780. Moon MH, Cho JY, Lee YM, et al. First-trimester screening for Down syndrome; the role of nasal bone assessment in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):830-834. doi:10.1002/pd.1785
781. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. 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;37(3):253-265. doi:10.1002/pd.5001
782. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:33. doi:10.1186/1471-2393-8-33
783. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):1-11. doi:10.1080/10641955.2019.1682009
784. Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age - a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14498. doi:10.4414/smw.2017.14498
785. Moslemi Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S. PP13 and PAPP-A in the First and Second Trimesters: Predictive Factors for Preeclampsia? *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:263871. doi:10.5402/2012/263871
786. Mujezinovic F, Prosnik A, Alfirovic Z. Different communication strategies for disclosing results of diagnostic prenatal testing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD007750. doi:10.1002/14651858.CD007750.pub2
787. Mukri F, Bourne T, Bottomley C, Schoeb C, Kirk E, Papageorghiou AT. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage. *BJOG.* 2008;115(10):1273-1278. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01833.x
788. Mula R, Goncé A, Bennásar M, et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):34-41. doi:10.1002/uog.10059
789. Mulcahy C, Mone F, McParland P, et al. The Impact of Aspirin on Ultrasound Markers of Uteroplacental Flow in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. *Am J Perinatol.* 2019;36(8):855-863. doi:10.1055/s-0038-1675208
790. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):833-836. doi:10.1002/pd.700
791. Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Nuchal translucency screening and anxiety levels in pregnancy and puerperium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):357-361. doi:10.1002/uog.2761
792. Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):164-169. doi:10.1002/pd.1643
793. Muñoz-Cortes M, Arigita M, Falguera G, et al. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(4):396-400. doi:10.1002/uog.9075
794. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(5):308-314. doi:10.1159/000063185

795. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):279. doi:10.1186/s12884-018-1908-9
796. Muru K, Sitska M, Asser K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*. 2010;1(3):133-138. doi:10.1007/s12687-010-0020-2
797. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1234-1242. doi:10.1097/AOG.0b013e3182571669
798. Myers JE, Kenny LC, McCowan LME, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG*. 2013;120(10):1215-1223. doi:10.1111/1471-0528.12195
799. Nagle C, Hodges R, Wolfe R, Wallace EM. Reporting Down syndrome screening results: women's understanding of risk. *Prenat Diagn*. 2009;29(3):234-239. doi:10.1002/pd.2210
800. Nahavandi S, Seah J mine, Shub A, Houlihan C, Ekinci EI. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:407. doi:10.3389/fendo.2018.00407
801. Nakamura M, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(4):262-268. doi:10.1159/000381803
802. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn*. 2011;31(5):479-483. doi:10.1002/pd.2723
803. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):135-141. doi:10.1002/pd.2636
804. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):208-215. doi:10.1159/000322402
805. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):534-537. doi:10.1002/uog.8848
806. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn*. 2012;32(2):180-184. doi:10.1002/pd.2930
807. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):208.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.058
808. Natu N, Wadnere N, Yadav S, Kumar R. Utility of First Trimester Anomaly Scan in Screening of Congenital Abnormalities in Low and High Risk Pregnancies. 2014;16(4):5.
809. Neagos D, Cretu R, Sfetea RC, Bohiltea LC. The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(3):179-184.

810. Nemescu D, Berescu A, Onofriescu M, Navolan DB, Rotariu C. Safety Indices during Fetal Echocardiography at the Time of First-Trimester Scan Are Machine Dependent. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127570. doi:10.1371/journal.pone.0127570
811. Nemescu D, Bratie A, Mihaila A, Navolan D, Tanase A. First trimester combined screening for fetal aneuploidies enhanced with additional ultrasound markers: an 8-year prospective study. *Ginekol Pol*. 2018;89(4):205-210. doi:10.5603/GP.a2018.0035
812. Neto RM, Ramos JGL. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):10-16. doi:10.1016/j.pregphy.2015.11.003
813. Nicolaidis KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):13-17. doi:10.1002/uog.2686
814. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):221-226. doi:10.1002/uog.1860
815. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):575-579. doi:10.1002/pd.4103
816. Nicolaidis KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):41-50. doi:10.1002/uog.12511
817. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.090
818. Nicolaidis KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):1-6. doi:10.1159/000357198
819. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):374.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.033
820. Nicolaidis 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):212-217. doi:10.1159/000355655
821. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(6):404-408. doi:10.1038/sj.ejhg.5200655
822. Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, et al. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1121-1126. doi:10.1002/pd.4947
823. Noh JJ, Ryu HM, Oh SY, Choi SJ, Roh CR, Kim JH. A two-year experience of non-invasive prenatal testing (NIPT) at an urban tertiary medical center in South Korea. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):545-551. doi:10.1016/j.tjog.2019.05.021

824. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122(5):478-487. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458
825. Nørgaard P, Wright D, Ball S, et al. Autocorrelation and cross-correlation between hCG β and PAPP-A in repeated sampling during first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1781-1788. doi:10.1515/cclm-2012-0805
826. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):137.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.05.021
827. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-1597. doi:10.1056/NEJMoa1407349
828. Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):979-986. doi:10.1097/AOG.0000000000000452
829. Norton M, Musci T, Wapner R. Relationship between 1st trimester fetal fraction of cell-free DNA from maternal plasma and preeclampsia in a large general pregnancy population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(1, Supplement):S188. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.404
830. Novotná M, Hašlík L, Svabík K, et al. Detection of fetal major structural anomalies at the 11-14 ultrasound scan in an unselected population. *Ceska Gynekol*. 2012;77(4):330-335.
831. Nucci M, Poon LC, Demirdjian G, Darbouret B, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) isoforms 1 and 2 at 11-13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):106-116. doi:10.1159/000357842
832. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. 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(6):751-755. doi:10.1002/uog.17399
833. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455
834. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
835. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):869-876. doi:10.1097/01.AOG.0000207562.09858.16
836. Odden N, Henriksen T, Holter E, Grete Skar A, Tjade T, Mørkrød L. Serum adiponectin concentration prior to clinical onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):129-142. doi:10.1080/10641950600745475
837. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*. 2011;31(4):367-371. doi:10.1002/pd.2697

838. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011;32(3):230-234. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.010
839. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2014;34(3):186-191. doi:10.1038/jp.2013.176
840. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol*. 2013;33(9):670-674. doi:10.1038/jp.2013.33
841. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(8):598-602. doi:10.1016/j.placenta.2011.05.006
842. Odibo AO, Singla A, Gray DL, Dicke JM, Oberle B, Crane J. Is chorionic villus sampling associated with hypertensive disorders of pregnancy? *Prenat Diagn*. 2010;30(1):9-13. doi:10.1002/pd.2410
843. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1083-1090. doi:10.1002/pd.4945
844. Ohman S, Grunewald C, Waldenström U. Perception of risk in relation to ultrasound screening for Down's syndrome during pregnancy. *Midwifery*. 2009;25(3):264-276. doi:10.1016/j.midw.2007.04.007
845. Ohman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):634-640. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00462.x
846. Okun N, Summers AM, Hoffman B, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):987-992. doi:10.1002/pd.2084
847. Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):286-292. doi:10.1002/uog.13433
848. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279-285. doi:10.1002/uog.13435
849. Oliveira N, Poon LC, Nicolaidis KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenat Diagn*. 2016;36(1):29-33. doi:10.1002/pd.4694
850. Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, et al. High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):525-533. doi:10.1002/pd.4342
851. Ong CYT, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(3):176-180. doi:10.1080/14767050410001668275
852. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Musicò G, Orlandi F. Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):558-563. doi:10.1002/pd.4348

853. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2363-2367. doi:10.3109/14767058.2015.1085967
854. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):36-39. doi:10.1002/uog.167
855. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1107-1111. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.036
856. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pál A, Szabó J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):124-128. doi:10.1016/s0301-2115(01)00528-0
857. Oscarsson M, Gottvall T, Swahnberg K. When fetal hydronephrosis is suspected antenatally-- a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:349. doi:10.1186/s12884-015-0791-x
858. Osman MW, Nath M, Breslin E, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(5):1005-1014. doi:10.1097/HJH.0000000000001664
859. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):930-932. doi:10.1002/pd.431
860. Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10-14 and 20-24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(2):176-179. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.03.021
861. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(16):1957-1962. doi:10.3109/14767058.2014.973397
862. Özkan MB, Ozyazici E, Emiroglu B, Özkara E. Can we measure the spiral and uterine artery blood flow by real-time sonography and Doppler indices to predict spontaneous miscarriage in a normal-risk population? *Australas J Ultrasound Med.* 2015;18(2):60-66. doi:10.1002/j.2205-0140.2015.tb00043.x
863. Ozkaya U, Ozkan S, Ozeren S, Corakçi A. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: can it predict adverse outcome? *J Clin Ultrasound.* 2007;35(7):382-386. doi:10.1002/jcu.20370
864. Oztekin O, Oztekin D, Tinar S, Adibelli Z. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(3):221-225.
865. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, et al. The introduction of the absolute risk for the detection of fetal aneuploidies in the first-trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(10):1249-1253. doi:10.1080/14767058.2016.1210123
866. Palagianò A, Bulletti C, Pace MC, DE Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:200-210. doi:10.1196/annals.1335.022

867. Palermo FG, Albuquerque D de PS de M, Martins WP, Araujo Júnior E, Bruns RF. Auditing fetal nasal bone images in the first trimester of pregnancy: results from a peer review program. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(17):2874-2877. doi:10.3109/14767058.2015.1107899
868. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012;14(3):296-305. doi:10.1038/gim.2011.73
869. Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med.* 2018;20(11):1312-1323. doi:10.1038/gim.2018.22
870. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011;13(11):913-920. doi:10.1097/GIM.0b013e3182368a0e
871. Palomaki GE, Knight GJ, Neveux LM, Pandian R, Haddow JE. Maternal serum invasive trophoblast antigen and first-trimester Down syndrome screening. *Clin Chem.* 2005;51(8):1499-1504. doi:10.1373/clinchem.2005.050567
872. Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE, Wyatt P. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):808-813. doi:10.1002/pd.1778
873. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Lee J. Estimating first-trimester combined screening performance for Down syndrome in dried blood spots versus fresh sera. *Genet Med.* 2007;9(7):458-463. doi:10.1097/gim.0b013e31809861a9
874. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):367-375. doi:10.1097/01.AOG.0000195061.48747.f4
875. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, et al. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):730-739. doi:10.1002/pd.1497
876. Pan M, Huang LY, Zhen L, Li DZ. A cost-effectiveness analysis comparing two different strategies in advanced maternal age: Combined first-trimester screening and maternal blood cell-free DNA testing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):536-540. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.011
877. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaidis KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):101-106. doi:10.1002/uog.20104
878. Panchalee T, Pongvarin N, Amornrit W, Pooliam J, Taluengjit P, Wataganara T. Clinical performance of DNA-based prenatal screening using single-nucleotide polymorphisms approach in Thai women with singleton pregnancy. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(7):e1256. doi:10.1002/mgg3.1256
879. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S47-50. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.016
880. Papageorghiou AT, Khalil A, Forman M, et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):188-193. doi:10.1002/uog.15791

881. Papantoniou N, Bagiokos V, Agiannitopoulos K, et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):682-687. doi:10.1002/pd.4093
882. Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Souretis K, Chrysanthopoulou E, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):52-61. doi:10.1002/uog.23523
883. Papastefanou I, Chrelias C, Siristatidis C, Kappou D, Eleftheriades M, Kassanos D. Placental volume at 11 to 14 gestational weeks in pregnancies complicated with fetal growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2018;38(12):928-935. doi:10.1002/pd.5356
884. Papastefanou I, Eleftheriades M, Kappou D, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1025-1031. doi:10.1111/eci.12500
885. Papastefanou I, Kappou D, Souka AP, et al. Fetal volume at 11-14 gestational weeks: reference ranges and association with first trimester biochemical and biophysical markers. *J Perinat Med.* 2014;42(1):107-112. doi:10.1515/jpm-2013-0158
886. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):104-111. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01271.x
887. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(12):1438-1445. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03029.x
888. Park F, Russo K, Williams P, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):419-423. doi:10.1002/uog.14819
889. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(6):532-539. doi:10.1111/ajo.12126
890. Park HJ, Kim SH, Jung YW, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:35. doi:10.1186/1471-2393-14-35
891. Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalaycı H, Tarim E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):48-51. doi:10.3109/14767058.2013.799658
892. Parra M, Rodrigo R, Barja P, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1486-1491. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.109
893. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538-544. doi:10.1002/uog.12264
894. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):291-296. doi:10.1002/uog.12465

895. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(2):116-119. doi:10.1007/s13224-013-0481-4
896. Penzhoyan GA, Makukhina TB. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med*. 2019;48(1):21-26. doi:10.1515/jpm-2019-0261
897. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1384-1391. doi:10.1097/AOG.0b013e31821aa720
898. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):210-218. doi:10.1097/AOG.0000000000000363
899. Pergialiotis V, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Ktrogianni P, Perrea DN, Daskalakis G. Anti-Müllerian Hormone Levels in Preeclampsia: A Systematic Review of the Literature. *J Family Reprod Health*. 2017;11(4):179-184.
900. Perlman S, Sukenik-Helevy R, Odeh M, Keren Gilat E, Gilboa Y. First-Trimester Nonvisualization of the Parotid Gland and Aneuploidy in Fetuses With Increased Nuchal Translucency: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2021;40(1):41-47. doi:10.1002/jum.15371
901. Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):127-130. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.068
902. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59(3):740-746. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735
903. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):296-301. doi:10.1002/uog.8934
904. Persico N, Boito S, Ischia B, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn*. 2016;36(3):232-236. doi:10.1002/pd.4773
905. Persico N, Boito S, Volpe P, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with first trimester ultrasound anomalies and a low-risk cell-free DNA test for common trisomies. *Prenat Diagn*. 2020;40(11):1474-1481. doi:10.1002/pd.5799
906. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):765-774. doi:10.1111/aogs.13877
907. Petousis S, Sotiriadis A, Margioulas-Siarkou C, et al. Detection of structural abnormalities in fetuses with normal karyotype at 11-13 weeks using the anatomic examination protocol of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(15):2581-2587. doi:10.1080/14767058.2018.1555807
908. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):758-767. doi:10.1016/S0140-6736(18)32042-7

909. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(7):769-774. doi:10.1111/aogs.12095
910. Peuhkurinen S, Laitinen P, Ryyanen M, Marttala J. First trimester Down syndrome screening is less effective and the number of invasive procedures is increased in women younger than 35 years of age. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(2):324-326. doi:10.1111/j.1365-2753.2012.01826.x
911. Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1164-1173. doi:10.1097/01.AOG.0000128049.73556.fb
912. Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1131-1135. doi:10.1002/pd.2141
913. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):247-253. doi:10.1002/pd.1946
914. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-140. doi:10.1002/uog.3881
915. Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1814-1817. doi:10.3109/14767058.2012.664199
916. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-534. doi:10.1080/00016340601155056
917. Plasencia W, González Dávila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernández JA, González González NL. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(4):389-395. doi:10.1002/uog.9060
918. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-749. doi:10.1002/uog.5157
919. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(4):414-420. doi:10.3109/10641955.2010.506232
920. Plasencia W, González-Dávila E, González Lorenzo A, Armas-González M, Padrón E, González-González NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1247-1254. doi:10.1002/pd.4692
921. Platt LD, Greene N, Johnson A, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):661-666. doi:10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9
922. Poon LC, Dumidrascu-Diris D, Francisco C, Fantasia I, Nicolaides KH. IONA test for first-trimester detection of trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):184-187. doi:10.1002/uog.15749

923. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738-742. doi:10.1002/uog.19019
924. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):497-502. doi:10.1002/uog.7439
925. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33. doi:10.1002/uog.6280
926. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806
927. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806
928. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-818. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
929. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):1027-1033. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646
930. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):93-107. doi:10.3109/10641955.2010.484086
931. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-147. doi:10.1159/000318565
932. Poon LCY, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):553-559. doi:10.1002/pd.2234
933. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-223. doi:10.1002/pd.2440
934. Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides KH. *Mini-Combined Test Compared with NICE Guidelines for Early Risk-Assessment for Pre-Eclampsia: The SPREE Diagnostic Accuracy Study.* NIHR Journals Library; 2020. Accessed October 13, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564204/>
935. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):365.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.042
936. Post Uiterweer ED, Koster MPH, Jeyabalan A, et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:47-53. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.008
937. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):160. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.066

938. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):B2-B15. doi:10.1016/j.ajog.2021.06.079
939. Prats P, Ferrer Q, Comas C, Rodríguez I. Is the addition of the ductus venosus useful when screening for aneuploidy and congenital heart disease in fetuses with normal nuchal translucency? *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):138-143. doi:10.1159/000335489
940. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod.* 2004;19(1):206-209. doi:10.1093/humrep/deh037
941. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2006;86(4):977-980. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.01.063
942. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):828-833. doi:10.1016/j.ajog.2005.09.008
943. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1348-1354. doi:10.1097/01.AOG.0000161368.77506.ab
944. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):917-918. doi:10.1002/pd.432
945. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;55(1):72-75. doi:10.1016/j.tjog.2015.12.007
946. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, Mathew A, Sharma A, Choudhary N. Glycated haemoglobin in the first trimester: A predictor of gestational diabetes mellitus in pregnant Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107953. doi:10.1016/j.diabres.2019.107953
947. Qi G, Yi J, Han B, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e5126. doi:10.1097/MD.00000000000005126
948. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, et al. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications? *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(1):33-36. doi:10.1159/000365147
949. Quezada MS, Francisco C, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Poon LC. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):101-105. doi:10.1002/uog.14666
950. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):36-41. doi:10.1002/uog.14664
951. Rac MWF, Moschos E, Wells CE, McIntire DD, Dashe JS, Twickler DM. Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester. *J Ultrasound Med.* 2016;35(2):263-269. doi:10.7863/ultra.15.03020

952. Radoi V, Bohiltea LC. Pregnancy- Associated Plasma Protein A and Pregnancy Outcomes. *maternal fetal medicine*. 2009;5(1):5.
953. Rahimi-Sharbat F, Jamal A, Mesdaghinia E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Niroomanesh S, Atoof F. Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(6):421-426.
954. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Paavonen J. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2010;117(6):701-710. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02551.x
955. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2008;28(9):833-838. doi:10.1002/pd.2063
956. Ramos-Corpas D, Santiago JC. Single large study or meta-analysis parameters: choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2006;26(12):1124-1130. doi:10.1002/pd.1568
957. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn*. 2006;26(2):112-117. doi:10.1002/pd.1345
958. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-142. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700
959. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):48-52. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.004
960. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):586-594. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a0c88b
961. 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. doi:10.1002/uog.2803
962. Rembouskos G, Passamonti U, De Robertis V, et al. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):968-975. doi:10.1002/pd.3942
963. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98(2):124-128. doi:10.1016/j.ijgo.2007.05.011
964. 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;47(6):698-704. doi:10.1002/uog.15851
965. Reynolds T, Vranken G, Van Nueten J, Aldis J. Down's syndrome screening: population statistic dependency of screening performance. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):639-647. doi:10.1515/cclm.2008.099
966. Rezk M, Gaber W, Shaheen A, et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(3):111-117. doi:10.1080/10641955.2018.1483508

967. Richmond Z, Fleischer R, Chopra M, et al. The impact of non-invasive prenatal testing on anxiety in women considered at high or low risk for aneuploidy after combined first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(10):975-982. doi:10.1002/pd.5110
968. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):299-304. doi:10.1159/000361021
969. Risch M, Purde MT, Baumann M, et al. High first-trimester maternal blood cystatin C levels despite normal serum creatinine predict pre-eclampsia in singleton pregnancies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(8):634-643. doi:10.1080/00365513.2017.1393692
970. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):163-167. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.036
971. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpää M, Ryyänen M, Heinonen S. First trimester Down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities--regional outcome results. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(1):45-50. doi:10.1159/000095843
972. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):67-72. doi:10.1002/uog.20408
973. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):147-151. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.08.015
974. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-553. doi:10.1002/uog.15789
975. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-146. doi:10.1159/000336662
976. Rocha RS, Alves JAG, Moura SBM e H, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine.* 2017;45(7):843-849. doi:10.1515/jpm-2016-0418
977. Rodrigues LC, Ramos-Dias AM, Carvalho V, Cirurgiao F. Evaluation of four years of prenatal screening for aneuploidies in Hospital S. Francisco Xavier using the integrated test. *J Med Screen.* 2009;16(1):46-47. doi:10.1258/jms.2009.009019
978. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):722-727. doi:10.1002/uog.18993
979. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
980. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
981. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23. doi:10.1080/14767050701830480

982. Rooryck C, Toutain J, Cailley D, et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet.* 2013;56(7):341-345. doi:10.1016/j.ejmg.2013.02.003
983. Roozbeh N, Azizi M, Darvish L. Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QC12-QC16. doi:10.7860/JCDR/2017/23755.9384
984. Rosner M, Dar P, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First-trimester 3D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):521.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.015
985. 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. doi:10.1097/AOG.0000000000000015
986. Rossi A, Vogrig E, Ganzitti L, et al. Prediction of large-for-gestation neonates with first-trimester maternal serum PAPP-A. *Minerva Ginecol.* 2014;66(5):443-447.
987. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2936-2948. doi:10.1210/jc.2018-00109
988. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1093-1098. doi:10.1093/humrep/17.4.1093
989. Rozenberg P, Bussi eres L, Chevret S, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1379-1387. doi:10.1016/j.ajog.2006.02.046
990. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):516-522. doi:10.1002/uog.14752
991. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG.* 2016;123(8):1278-1287. doi:10.1111/1471-0528.13829
992. Rychik J, Donaghue DD, Levy S, et al. Maternal psychological stress after prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2013;162(2):302-307.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.023
993. 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;107(2):430-438.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
994. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(10):603-609. doi:10.1097/OGX.0000000000000490
995. Sago H, Sekizawa A, Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):331-336. doi:10.1002/pd.4539
996.  ahin Uysal N, G l mser  , Yılmaz  elik Z, Yanık FB. Increased nuchal translucency and pregnancy outcomes: experience of Ba kent University Ankara Hospital. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):100-106. doi:10.4274/tjod.galenos.2019.51482

997. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):286-291. doi:10.1002/uog.7549
998. Sahota DS, Leung TY, Chen M, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Comparison of likelihood ratios of first-trimester nuchal translucency measurements: multiples of median, delta or mixture. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):15-19. doi:10.1002/uog.7677
999. Sahota DS, Leung WC, Chan WP, To WW, Lau ET, Leung TY. Prospective assessment of the Hong Kong Hospital Authority universal Down syndrome screening programme. *Hong Kong Med J.* 2013;19(2):101-108.
1000. Sainz JA, Gutierrez L, García-Mejido J, et al. Early fetal morphological evaluation (11-13 + 6 weeks) accomplished exclusively by transabdominal imaging and following routine midtrimester fetal ultrasound scan recommendations. Since when can it be performed? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1140-1150. doi:10.1080/14767058.2018.1517306
1001. Salakos E, Rabeony T, Courbebaisse M, et al. Relationship between vitamin D status in the first trimester of pregnancy and gestational diabetes mellitus - A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2021;40(1):79-86. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.028
1002. Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):330.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.011
1003. Salem MAA, Ammar IMM. First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PIGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(3):192-196. doi:10.1007/s13224-017-1012-5
1004. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1517-1522. doi:10.1016/s0002-9378(03)00902-5
1005. Salomon LJ, Chevret S, Bussieres L, Ville Y, Rozenberg P. Down syndrome screening using first-trimester combined tests and contingent use of femur length at routine anomaly scan. *Prenat Diagn.* 2010;30(8):783-789. doi:10.1002/pd.2550
1006. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):537-545. doi:10.1002/uog.1917
1007. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG.* 2006;113(6):664-674. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00953.x
1008. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Tørring N, Ulbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):503-508. doi:10.1002/pd.2487
1009. Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):643-649. doi:10.1002/pd.4159
1010. Samuel A, Bonanno C, Oliphant A, Batey A, Wright JD. Fraction of cell-free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion-a pilot study. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1050-1053. doi:10.1002/pd.4195

1011. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;171(1):18-22. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.042
1012. Sánchez-Durán MÁ, Bernabeu García A, Calero I, et al. Clinical application of a contingent screening strategy for trisomies with cell-free DNA: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):274. doi:10.1186/s12884-019-2434-0
1013. Sancken U, Bahner D. Comparison of triple-risk assessment of fetal trisomy 21 including total human chorionic gonadotropin (hCG) or its free beta-subunit (free beta hCG). *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(2):122-127. doi:10.1159/000068073
1014. Santiago JC, Ramos-Corpas D. Delta-NT and center-specific ultrasound nuchal translucency medians. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(7):934-940. doi:10.1002/uog.5171
1015. Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. 2014;64(4):852-859. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03848
1016. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):714-720. doi:10.1002/uog.17283
1017. Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita AM, Sarmiento P, Sepulveda W. First-trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn*. 2013;33(1):21-24. doi:10.1002/pd.3997
1018. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(2):225-228.
1019. Sau A, Langford K, Auld B, Maxwell D. Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(2):145-148. doi:10.1080/01443610124781
1020. Savel'eva GM, Bugerenco EI, Panina OB. [Prognostic value of uteroplacental circulation impairment in 1st trimester of pregnancy in patients with complicated obstetric history]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(7):4-8.
1021. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A, Poulton M, Nicolaides KH. First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. *BJOG*. 2011;118(7):844-848. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02767.x
1022. Savvidou MD, Syngelaki A, Balakitsas N, Panaiotova E, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler examination in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(5):525-529. doi:10.1002/uog.12444
1023. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-416. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x
1024. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, et al. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):266-276. doi:10.1002/uog.14774
1025. Scala C, Morlando M, Familiari A, et al. Fetal Tricuspid Regurgitation in the First Trimester as a Screening Marker for Congenital Heart Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(1):1-8. doi:10.1159/000455947

1026. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):188-193. doi:10.1002/uog.15982
1027. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):435-441. doi:10.1002/uog.17351
1028. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016
1029. Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(2):140-145. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.03.007
1030. Scheffer PG, Wirjosoekarto SAM, Becking EC, et al. Association between low fetal fraction in cell-free DNA testing and adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1287-1295. doi:10.1002/pd.6028
1031. Scheier M, Lachmann R, Pětroš M, Nicolaides KH. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):625-629. doi:10.1002/uog.9067
1032. Schielen PCJ, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):711-718. doi:10.1002/pd.1486
1033. Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):680. doi:10.1186/s12884-020-03150-0
1034. Schiffer V, van Haren A, De Cubber L, et al. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;262:45-56. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.042
1035. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):601-609. doi:10.7326/M14-2062
1036. Schmid M, Stary S, Blaicher W, Gollinger M, Husslein P, Streubel B. Prenatal genetic diagnosis using microarray analysis in fetuses with congenital heart defects. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):376-382. doi:10.1002/pd.2862
1037. Schmid M, Wang E, Bogard PE, et al. 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
1038. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Oehler K, Härtel H, Hillemanns P, Scharf A. [Three-dimensional scatter plot analysis to estimate the risk of foetal aneuloidy]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(4):127-135. doi:10.1055/s-2008-1004708
1039. Schmidt P, Staboulidou I, Elsässer M, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. How imprecise may the measurement of fetal nuchal translucency be without worsening first-trimester screening? *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(3):291-295. doi:10.1159/000158520
1040. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):393-399. doi:10.1007/s00404-009-1137-6

1041. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Pruggmayer M, et al. Improved prenatal aneuploidy screening using the novel advanced first-trimester screening algorithm: a multicenter study of 10,017 pregnancies. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(7):397-402. doi:10.1002/jcu.20509
1042. Schmidt P, Pruggmayer M, Steinborn A, et al. Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotropin depending on maternal age? A multicenter study of 8,116 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(3):259-262. doi:10.1007/s00404-007-0342-4
1043. Schmidt P, Rom J, Maul H, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Advanced first trimester screening (AFS): an improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(2):159-166. doi:10.1007/s00404-007-0324-6
1044. Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wüstemann M, Hillemanns P, Scharf A. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(6):469-474. doi:10.1007/s00404-006-0288-y
1045. Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta*. 2012;33(9):735-740. doi:10.1016/j.placenta.2012.05.012
1046. Schneuer FJ, Nassar N, Guilbert C, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(4):215-221. doi:10.1016/j.preghy.2013.04.119
1047. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3115-3122. doi:10.1210/jc.2012-1193
1048. Schneuer FJ, Roberts CL, Ashton AW, et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):345.e1-345.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.012
1049. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(2):287-295. doi:10.3945/ajcn.113.065672
1050. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):23-25. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00458.x
1051. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):590-592. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00596.x
1052. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):253.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.033
1053. Scott A, Di Giosaffatte N, Pinna V, et al. When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort. *Genet Med*. 2021;23(6):1116-1124. doi:10.1038/s41436-020-01093-7
1054. Scott F, Murphy K, Carey L, et al. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):500-507. doi:10.1002/uog.12429

1055. Scott F, Peters H, Bonifacio M, et al. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(3):205-209. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00205.x
1056. Sehnert AJ, Rhee B, Comstock D, et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem.* 2011;57(7):1042-1049. doi:10.1373/clinchem.2011.165910
1057. Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):29-33. doi:10.1002/uog.14661
1058. Sepulveda W. Velamentous insertion of the umbilical cord: a first-trimester sonographic screening study. *J Ultrasound Med.* 2006;25(8):963-968; quiz 970. doi:10.7863/jum.2006.25.8.963
1059. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1040-1045. doi:10.1097/01.AOG.0000259311.87056.5e
1060. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020
1061. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):976-985. doi:10.1002/pd.3945
1062. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):986-995. doi:10.1002/pd.3943
1063. Shaw SWS, Hsiao CH, Chen CY, et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):13-17. doi:10.1159/000355407
1064. She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(3):242-247. doi:10.1016/S1028-4559(08)60027-3
1065. Shi Y, Zhang B, Kong F, Li X. Prenatal limb defects: Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11471. doi:10.1097/MD.00000000000011471
1066. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MMF, Alsemary A, Elwakil S, Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):143-146. doi:10.3109/00016340903289892
1067. Shook LL, Clapp MA, Roberts PS, Bernstein SN, Goldfarb IT. High Fetal Fraction on First Trimester Cell-Free DNA Aneuploidy Screening and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol.* 2020;37(1):8-13. doi:10.1055/s-0039-1694005
1068. Shyu IL, Yang MJ, Wang HI, et al. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(1):53-56. doi:10.1016/j.tjog.2012.05.003

1069. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):268.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.071
1070. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:319-324. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
1071. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 at 11-13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):166-168. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.029
1072. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):472.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.025
1073. Silver RK, Wilson RD, Philip J, et al. Late first-trimester placental disruption and subsequent gestational hypertension/preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):587-592. doi:10.1097/01.AOG.0000152343.08096.c3
1074. Silver RM, Myatt L, Hauth JC, et al. Cell-Free Total and Fetal DNA in First Trimester Maternal Serum and Subsequent Development of Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2017;34(2):191-198. doi:10.1055/s-0035-1570383
1075. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-272. doi:10.1002/uog.13406
1076. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):376-383. doi:10.1097/01.AOG.0000250473.99575.72
1077. Singh C, Thakur S, Arora N, Khurana D. Revisiting absent nasal bone in the second trimester. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(1):3-7. doi:10.1002/jcu.22877
1078. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):676-681. doi:10.1002/uog.8814
1079. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):453-460. doi:10.1097/AOG.0000000000000608
1080. Sirico A, Lanzone A, Mappa I, et al. The role of first trimester fetal heart rate in the prediction of gestational diabetes: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:158-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.10.019
1081. Sirico A, Raffone A, Lanzone A, et al. First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):333-340. doi:10.1007/s00404-019-05422-3
1082. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):178-182. doi:10.3109/01443615.2015.1036400
1083. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG.* 2015;122(13):1781-1788. doi:10.1111/1471-0528.13194

1084. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(12):1238-1247. doi:10.1111/aogs.12479
1085. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004;292(18):2249-2254. doi:10.1001/jama.292.18.2249
1086. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762-1767. doi:10.1210/jcem.87.4.8430
1087. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):187-196. doi:10.7863/jum.2006.25.2.187
1088. Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7521. doi:10.1097/MD.00000000000007521
1089. Solt I, Acuna JG, Adeniji BA, Mirocha J, Kim MJ, Rotmensch S. First-trimester visualization of the fourth ventricle in fetuses with and without spina bifida. *J Ultrasound Med.* 2011;30(12):1643-1647. doi:10.7863/jum.2011.30.12.1643
1090. Sommerseth E, Sundby J. Women's experiences when ultrasound examinations give unexpected findings in the second trimester. *Women Birth.* 2010;23(3):111-116. doi:10.1016/j.wombi.2010.01.001
1091. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024
1092. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1180-1185. doi:10.3109/14767058.2013.770464
1093. Song T, Su G, Chi Y, Wu T, Xu Y, Chen C. Triglyceride-glucose index predicts the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* Published online June 29, 2021:1-6. doi:10.1080/09513590.2021.1940932
1094. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(16):e15193. doi:10.1097/MD.00000000000015193
1095. Song Y, Huang S, Zhou X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):55-60. doi:10.1002/uog.13460
1096. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):700-706. doi:10.1002/pd.4160
1097. Sørensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-Hansen L, Jørgensen FS. First-trimester risk calculation for trisomy 13, 18, and 21: comparison of the screening efficiency between 2 locally developed programs and commercial software. *Clin Chem.* 2011;57(7):1023-1031. doi:10.1373/clinchem.2010.161299
1098. Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):55-61. doi:10.1002/uog.19055

1099. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1731-1735. doi:10.3109/14767058.2015.1059814
1100. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):1009-1016. doi:10.1016/s0029-7844(03)00168-6
1101. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):583-592. doi:10.1002/pd.5051
1102. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):9-17. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x
1103. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):730-734. doi:10.1002/uog.1775
1104. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, et al. Cervical Length Changes From the First to Second Trimester of Pregnancy, and Prediction of Preterm Birth by First-Trimester Sonographic Cervical Measurement. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2011;30(7):997-1002. doi:10.7863/jum.2011.30.7.997
1105. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):393-396. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.032
1106. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-1021. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.093
1107. Spaggiari E, Dreux S, Stirnemann JJ, et al. Impact on spina bifida screening of shifting prenatal Down syndrome maternal serum screening from the second trimester to the first. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):673-679. doi:10.1002/pd.5064
1108. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.030
1109. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaidis KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):142-148. doi:10.1002/uog.186
1110. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):637-643. doi:10.1002/uog.3809
1111. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaidis KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):15-19. doi:10.1002/uog.5165
1112. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):128-134. doi:10.1002/uog.3876

1113. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):622-626. doi:10.1002/uog.6212
1114. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 6):567-576. doi:10.1177/000456320203900604
1115. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient-specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 3):219-231. doi:10.1258/000456303321610501
1116. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):365-369. doi:10.1002/pd.1153
1117. Spencer K, Spencer CE, Stamatopoulou A, Staboulidou I, Nicolaides KH. Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):547-550. doi:10.1002/pd.2519
1118. Spencer K, Talbot JA, Abushoufa RA. Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay. *Prenat Diagn.* 2002;22(8):656-662. doi:10.1002/pd.351
1119. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome and the implications for screening in subsequent pregnancies: an issue revisited. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):874-876. doi:10.1002/pd.430
1120. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(6):603-610. doi:10.1177/0004563213480493
1121. Spencer K, Cowans NJ. ADAM12 as a marker of trisomy 18 in the first and second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(9):645-650. doi:10.1080/14767050701483389
1122. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Maternal serum ADAM12s as a marker of rare aneuploidies in the first or second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(13):1233-1237. doi:10.1002/pd.1885
1123. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):212-216. doi:10.1002/pd.1957
1124. Spencer K, Cowans NJ, Ulbjerg N, Tørring N. First-trimester ADAM12s as early markers of trisomy 21: a promise still unfulfilled? *Prenat Diagn.* 2008;28(4):338-342. doi:10.1002/pd.1978
1125. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-953. doi:10.1002/pd.1251
1126. Srebniak MI, Boter M, Oudesluijs GO, et al. Genomic SNP array as a gold standard for prenatal diagnosis of foetal ultrasound abnormalities. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):14. doi:10.1186/1755-8166-5-14

1127. Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(5):588-593.
1128. Staboulidou I, Günter HH, Steinborn A, Gebauer G, Scharf A. [Analysis of the Nuchal Transparency (NT) screening concept at the gynecological clinic of MHH: a prospective follow-up study]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2006;210(3):99-106. doi:10.1055/s-2006-941554
1129. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(3):336-339. doi:10.1159/000235880
1130. Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, von Kaisenberg C, Spencer K. Placental protein-13 and pregnancy-associated plasma protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(4):384-395. doi:10.3109/10641955.2010.484081
1131. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn*. 2004;24(10):774-780. doi:10.1002/pd.980
1132. Stephenson N, McLeod K, Mills C. Ambiguous Encounters, Uncertain Foetuses: Women's Experiences of Obstetric Ultrasound. *Feminist Review*. 2016;113(1):17-33. doi:10.1057/fr.2016.6
1133. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11-14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):547.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.021
1134. Stokowski R, Wang E, White K, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1243-1246. doi:10.1002/pd.4686
1135. Stokowski R, White K, Hacker C, Doshi J, Schmid M. Hemolysis and Fetal Fraction in Cell-Free DNA Blood Collection Tubes for Noninvasive Prenatal Testing. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(2):185-190. doi:10.1007/s40291-020-00446-x
1136. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-650. doi:10.1001/jama.2009.113
1137. 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;34(1):14-19. doi:10.1016/j.placenta.2012.10.013
1138. Strah DM, Pohar M, Gersak K. Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness in 7,096 unselected pregnancies in Slovenia. *J Perinat Med*. 2008;36(2):145-150. doi:10.1515/JPM.2008.015
1139. Stressig R, Kozłowski P, Froehlich S, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):444-449. doi:10.1002/uog.7749
1140. Stumm M, Entezami M, Haug K, et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):185-191. doi:10.1002/pd.4278

1141. Stumm M, Entezami M, Trunk N, et al. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):569-577. doi:10.1002/pd.3862
1142. Suresh S, Sudarshan S, Rangaraj A, Indrani S, Cuckle H. Spina bifida screening in the first trimester using ultrasound biparietal diameter measurement adjusted for crown-rump length or abdominal circumference. *Prenat Diagn.* 2019;39(4):314-318. doi:10.1002/pd.5433
1143. Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:165-169. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.048
1144. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, et al. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019;39(2):100-106. doi:10.1002/pd.5408
1145. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2122-2130. doi:10.1080/14767058.2017.1336759
1146. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaides KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):45-48. doi:10.1002/uog.17286
1147. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468-476. doi:10.1002/uog.20844
1148. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):250-265. doi:10.1159/000328083
1149. 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;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
1150. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(11):1485-1489. doi:10.1016/j.metabol.2015.07.015
1151. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):14-21. doi:10.1159/000369970
1152. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174-184. doi:10.1159/000358388
1153. Syngelaki A, Visser GHA, Krithinakis K, Wright A, Nicolaides KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism.* 2016;65(3):131-137. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.029
1154. Szigeti Z, Csapó Z, Joó JG, Pete B, Papp Z, Papp C. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetuses with trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2006;26(13):1262-1266. doi:10.1002/pd.1604

1155. Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(12):1092-1098. doi:10.1046/j.1600-0412.2003.00238.x
1156. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2017;13(1):7-15. doi:10.1016/j.jpuro.2016.09.003
1157. Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health.* 2012;41(11):92-97.
1158. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):273-278. doi:10.1016/s0029-7844(02)02590-5
1159. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1141-1146. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00453.x
1160. Takeda E, Suzumori N, Ebara T, et al. Psychological distress in post-partum women after non-invasive prenatal testing (NIPT) in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):35-42. doi:10.1111/jog.13483
1161. Takita H, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Usefulness of antenatal ultrasound fetal morphological assessments in the first and second trimester: a study at a single Japanese university hospital. *J Med Ultrason (2001).* 2016;43(1):57-62. doi:10.1007/s10396-015-0653-1
1162. Talasaz ZH, Sadeghi R, Askari F, Dadgar S, Vatanchi A. First trimesters Pregnancy-Associated Plasma Protein-A levels value to Predict Gestational diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):181-189. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.003
1163. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-59. doi:10.1002/uog.19077
1164. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112
1165. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
1166. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305817
1167. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. 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;6(1):e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002
1168. Teegala ML, Vinayak DG. Intracranial translucency as a sonographic marker for detecting open spina bifida at 11-13+6 weeks scan: Our experience. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(4):427-431. doi:10.4103/ijri.IJRI_13_17

1169. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):770-775. doi:10.1210/jc.2003-031244
1170. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorgiou AT, Melchiorre K, Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(8):788-793. doi:10.1177/1933719109336618
1171. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG.* 2015;122(10):1370-1376. doi:10.1111/1471-0528.13298
1172. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):670-675. doi:10.1002/uog.6401
1173. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):665-669. doi:10.1002/uog.6410
1174. Thorolfsdottir E, Lunde Á, Stefansdottir V, Hjartardottir H, Rut Haraldsdottir K. Comparing prenatal screening experiences of Icelandic women who received false-positive and true-negative first-trimester combined screening results in Iceland in 2012-2016. *J Genet Couns.* 2020;29(4):644-657. doi:10.1002/jgc4.1269
1175. Thurik FF, Lamain-de Ruiten M, Javadi A, et al. Absolute first trimester cell-free DNA levels and their associations with adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1104-1111. doi:10.1002/pd.4940
1176. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1267-1272. doi:10.1067/mob.2001.113129
1177. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post J a. M, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):661-667. doi:10.1002/uog.7706
1178. Timmerman E, Pajkrt E, Snijders RJM, Bilardo CM. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):103-108. doi:10.1002/pd.4262
1179. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):225.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.028
1180. Togrul C, Ozaksit GM, Seckin KD, Baser E, Karsli MF, Gungor T. Is there a role for fetal ductus venosus and hepatic artery Doppler in screening for fetal aneuploidy in the first trimester? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(14):1716-1719. doi:10.3109/14767058.2014.966676
1181. Tørring N, Ball S, Wright D, Sarkissian G, Guitton M, Darbouret B. First trimester screening for trisomy 21 in gestational week 8-10 by ADAM12-S as a maternal serum marker. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:129. doi:10.1186/1477-7827-8-129
1182. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117
1183. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):341-345. doi:10.1002/uog.1025

1184. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn.* 2010;30(9):821-826. doi:10.1002/pd.2554
1185. Tu S, Rosenthal M, Wang D, Huang J, Chen Y. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123 Suppl 3:12-22. doi:10.1111/1471-0528.14009
1186. Tu WJ, Guo M, Shi XD, Cai Y, Liu Q, Fu CW. First-Trimester Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1011-1016. doi:10.1097/AOG.0000000000002310
1187. Tudorache S, Cara M, Iliescu DG, Novac L, Cernea N. First trimester two- and four-dimensional cardiac scan: intra- and interobserver agreement, comparison between methods and benefits of color Doppler technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):659-668. doi:10.1002/uog.12459
1188. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-996. doi:10.1002/pd.735
1189. Turan S, Turan OM, Desai A, Harman CR, Baschat AA. First-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation, tomographic ultrasound and color Doppler imaging for the diagnosis of complex congenital heart disease in high-risk patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):562-567. doi:10.1002/uog.13341
1190. Turan S, Turan OM, Ty-Torredes K, Harman CR, Baschat AA. Standardization of the first-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation with tomographic ultrasound and color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):652-656. doi:10.1002/uog.6372
1191. Tuuli MG, Cahill A, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1331-1340. doi:10.1097/AOG.0b013e31821ae239
1192. Tynan JA, Kim SK, Mazloom AR, et al. Application of risk score analysis to low-coverage whole genome sequencing data for the noninvasive detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):56-62. doi:10.1002/pd.4712
1193. Tyreman M, Abbott KM, Willatt LR, et al. High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings. *J Med Genet.* 2009;46(8):531-541. doi:10.1136/jmg.2008.065482
1194. Ulkumen BA, Pala HG, Uyar Y, Baytur YB, Koyuncu FM. The effect of parity on first trimester uterine artery Doppler waveforms in low-risk singleton pregnancies. *Ginekol Pol.* 2014;85(12):929-932. doi:10.17772/gp/1884
1195. Unal C, Tanacan A, Fadiloglu E, Portakal O, Beksac MS. Effect of anti-epileptic drugs on first trimester screening test results. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(6):835-837. doi:10.1016/j.tjog.2020.09.009
1196. Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, et al. Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):740-745. doi:10.1002/uog.20285
1197. Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA. First-trimester contingent screening for Down syndrome can reduce the number of nuchal translucency measurements required. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):79-82. doi:10.1002/pd.2185

1198. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG*. 2002;109(2):161-167. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01046.x
1199. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Mäenpää J. Bilateral notching of uterine arteries at 12--14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(11):1062-1067. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00889.x
1200. Valduga M, Philippe C, Bach Segura P, et al. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):333-341. doi:10.1002/pd.2460
1201. Valinen Y, Laitinen P, Ranta J, Ignatius J, Jarvela I, Ryyänen M. Effect of a new marker, ADAM12, on Down risk figures in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(7):602-607. doi:10.1080/14767050902755478
1202. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M, et al. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):822-825. doi:10.3109/14767058.2011.590559
1203. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):278.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2006.11.040
1204. van den Oever JME, Balkassmi S, Johansson LF, et al. Successful noninvasive trisomy 18 detection using single molecule sequencing. *Clin Chem*. 2013;59(4):705-709. doi:10.1373/clinchem.2012.196212
1205. van den Oever JME, Balkassmi S, Verweij EJ, et al. Single molecule sequencing of free DNA from maternal plasma for noninvasive trisomy 21 detection. *Clin Chem*. 2012;58(4):699-706. doi:10.1373/clinchem.2011.174698
1206. Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, et al. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. *Prenat Diagn*. 2009;29(1):29-39. doi:10.1002/pd.2127
1207. Van der Zalm JE, Byrne PJ. Seeing baby: women's experience of prenatal ultrasound examination and unexpected fetal diagnosis. *J Perinatol*. 2006;26(7):403-408. doi:10.1038/sj.jp.7211540
1208. van Heesch PN, Struijk PC, Laudy JAM, Steegers EAP, Wildschut HIJ. Estimating the effect of gestational age on test performance of combined first-trimester screening for Down syndrome: a preliminary study. *J Perinat Med*. 2010;38(3):305-309. doi:10.1515/jpm.2010.033
1209. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JIP, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:168-173. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.12.011
1210. van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(12):1345-1350. doi:10.1038/ejhg.2014.32
1211. van Schendel RV, Page-Christiaens GCML, Beulen L, et al. Women's Experience with Non-Invasive Prenatal Testing and Emotional Well-being and Satisfaction after Test-Results. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1348-1356. doi:10.1007/s10897-017-0118-3

1212. Vanstone M, Cernat A, Majid U, Trivedi F, De Freitas C. Perspectives of Pregnant People and Clinicians on Noninvasive Prenatal Testing: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19(5):1-38.
1213. Vanstone M, Cernat A, Nisker J, Schwartz L. Women's perspectives on the ethical implications of non-invasive prenatal testing: a qualitative analysis to inform health policy decisions. *BMC Med Ethics.* 2018;19(1):27. doi:10.1186/s12910-018-0267-4
1214. Vanstone M, Yacoub K, Giacomini M, Hulan D, McDonald S. Women's Experiences of Publicly Funded Non-Invasive Prenatal Testing in Ontario, Canada: Considerations for Health Technology Policy-Making. *Qual Health Res.* 2015;25(8):1069-1084. doi:10.1177/1049732315589745
1215. Vavilala S, Geeta K. The 11-13+6 Weeks Scan: Where do We Stand? A 5-year Review at Fernandez Hospital. Published online 2011. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10016-1020
1216. Vayna AM, Veduta A, Duta S, et al. Diagnosis of Fetal Structural Anomalies at 11 to 14 Weeks. *J Ultrasound Med.* 2018;37(8):2063-2073. doi:10.1002/jum.14561
1217. Veduta A, Vayna AM, Duta S, et al. The first trimester combined test for aneuploidies - a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2091-2096. doi:10.1080/14767058.2017.1336220
1218. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
1219. Vellamkondu A, Vasudeva A, Bhat RG, et al. Risk Assessment at 11-14-Week Antenatal Visit: A Tertiary Referral Center Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(6):421-427. doi:10.1007/s13224-017-0985-4
1220. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):996-1001. doi:10.1002/pd.4182
1221. Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, et al. Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: another experience. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(2):277-284. doi:10.1159/000224112
1222. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64-74. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x
1223. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2006;26(5):475-482. doi:10.1002/pd.1442
1224. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):784-787. doi:10.1002/pd.694
1225. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301. doi:10.1160/TH10-05-0334
1226. Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, Ville Y, Cohen H, Costa JM. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):606.e1-606.e5. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.054

1227. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):480-486. doi:10.1002/uog.17548
1228. Volpe P, Muto B, Passamonti U, et al. Abnormal sonographic appearance of posterior brain at 11-14 weeks and fetal outcome. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):717-723. doi:10.1002/pd.4598
1229. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2012;31(4):563-568. doi:10.7863/jum.2012.31.4.563
1230. Volpe P, Ubaldo P, Volpe N, et al. Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obstetricians in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2011;31(11):1054-1061. doi:10.1002/pd.2831
1231. von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, et al. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall Med.* 2016;37(3):297-302. doi:10.1055/s-0042-105514
1232. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):89-94. doi:10.1080/jmf.12.2.89.94
1233. Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, et al. Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):669-678. doi:10.1002/uog.12548
1234. Votino C, Kacem Y, Dobrescu O, et al. Use of a high-frequency linear transducer and MTI filtered color flow mapping in the assessment of fetal heart anatomy at the routine 11 to 13 + 6-week scan: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):145-151. doi:10.1002/uog.9015
1235. Wagner P, Eberle K, Sonek J, et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):663-668. doi:10.1002/uog.20099
1236. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):446-451. doi:10.1002/uog.15829
1237. Wagner P, Sonek J, Eberle K, et al. First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn.* Published online April 16, 2018. doi:10.1002/pd.5268
1238. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):680-685. doi:10.1002/pd.5065
1239. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD005943. doi:10.1002/14651858.CD005943.pub5
1240. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56-104. doi:10.1258/096914103321824133

1241. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):225-235. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.006
1242. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, Huttly W. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn*. 2006;26(6):539-544. doi:10.1002/pd.1455
1243. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2006;26(6):514-523. doi:10.1002/pd.1446
1244. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2008;28(12):1094-1104. doi:10.1002/pd.2124
1245. Walid MS, Pomortsev AV. Early screening for IUGR: comparison of two related echographic markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(4):551-556. doi:10.1007/s00404-008-0779-0
1246. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.005
1247. Wang F, Chen S, Wang J, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):645-652. doi:10.1007/s00404-020-05960-1
1248. Wang JW, Lyu YN, Qiao B, et al. Cell-free fetal DNA testing and its correlation with prenatal indications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):585. doi:10.1186/s12884-021-04044-5
1249. Wang L, Meng Q, Tang X, et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):527-531. doi:10.1016/j.tjog.2014.10.009
1250. Wang L, Wu Q qing, Chen Y, Ma Y qing, Yao L, Li M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities by standard ultrasound views during the first trimester. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(5):986-987.
1251. Wang Y, Tasevski V, Wallace EM, Gallery ED, Morris JM. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. *BJOG*. 2007;114(11):1427-1431. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01511.x
1252. Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(1):10-14. doi:10.1016/j.tjog.2018.11.032
1253. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):236-239. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.013
1254. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-2184. doi:10.1056/NEJMoa1203382
1255. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1405-1413. doi:10.1056/NEJMoa025273
1256. Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology*. 2001;12(4):439-446.
1257. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2007;26(9):1209-1214. doi:10.7863/jum.2007.26.9.1209

1258. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(1):1-6. doi:10.1002/jcu.22243
1259. Wayda K, Keresztúri A, Orvos H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(12):1104-1109. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.801205.x
1260. Węgrzyn P, Faro C, Falcon O, Peralta CFA, Nicolaides KH. Placental volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):28-32. doi:10.1002/uog.1923
1261. Węgrzyn P, Czuba B, Serafin D, et al. Nasal bone in screening for T21 at 11-13 + 6 weeks of gestation - a multicenter study. *Ginekol Pol*. 2016;87(11):751-754. doi:10.5603/GP.2016.0082
1262. Weinans MJN, Sancken U, Pandian R, et al. Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) as a first-trimester serum marker for Down syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(7):1276-1279. doi:10.1373/clinchem.2005.048751
1263. Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):181.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.057
1264. Weiner Z, Lorber A, Shalev E. Diagnosis of congenital cardiac defects between 11 and 14 weeks' gestation in high-risk patients. *J Ultrasound Med*. 2002;21(1):23-29. doi:10.7863/jum.2002.21.1.23
1265. Weiner Z, Weizman B, Beloosesky R, Goldstein I, Bombard A. Fetal cardiac scanning performed immediately following an abnormal nuchal translucency examination. *Prenat Diagn*. 2008;28(10):934-938. doi:10.1002/pd.2071
1266. Wells G, Bleicher K, Han X, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2372-2379. doi:10.1210/jc.2014-4103
1267. Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478. doi:10.1136/bmj.k3478
1268. Wertaschnigg D, Ramkrishna J, Ganesan S, et al. Cranial sonographic markers of fetal open spina bifida at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2020;40(3):365-372. doi:10.1002/pd.5614
1269. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):150-158. doi:10.1002/uog.3905
1270. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almström H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):632-639. doi:10.1002/uog.2792
1271. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG*. 2006;113(6):675-682. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00951.x

1272. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD007058. doi:10.1002/14651858.CD007058.pub3
1273. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):585-594. doi:10.7863/ultra.34.4.585
1274. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):105-112. doi:10.1159/000434632
1275. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. Screening for trisomy 18 using traditional combined screening vs. ultrasound-based protocol in tertiary center environment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1765-1770. doi:10.1080/14767058.2016.1224837
1276. Wiechec M, Nocun A, Knafel A, et al. Combined screening test for trisomy 21 - is it as efficient as we believe? *J Perinat Med.* 2017;45(2):185-191. doi:10.1515/jpm-2016-0031
1277. Wilpers AB, Kennedy HP, Wall D, Funk M, Bahtiyar MO. Maternal Anxiety Related to Prenatal Diagnoses of Fetal Anomalies That Require Surgery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(3):456-464. doi:10.1016/j.jogn.2017.02.001
1278. Winger EE, Reed JL, Ji X, Nicolaidis K. Peripheral blood cell microRNA quantification during the first trimester predicts preeclampsia: Proof of concept. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190654. doi:10.1371/journal.pone.0190654
1279. Wøjdemann KR, Larsen SO, Rode L, et al. First trimester Down syndrome screening: distribution of markers and comparison of assays for quantification of pregnancy-associated plasma protein-A. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(2):101-111. doi:10.1080/00365510500406902
1280. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(4):1563-1568. doi:10.1210/jcem.87.4.8405
1281. Wong CH, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3784-3791. doi:10.1080/14767058.2018.1472226
1282. Worda C, Radner G, Lee A, Eppel W. Three-dimensional ultrasound for nuchal translucency thickness measurements: comparison of transabdominal and transvaginal ultrasound. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(6):361-365. doi:10.1016/s1071-5576(03)00122-9
1283. Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJI, Visser GHA. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(11):1384-1389. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02690.x
1284. Wortelboer EJ, Koster MPH, Stoutenbeek P, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn.* 2009;29(6):588-592. doi:10.1002/pd.2247
1285. Wortelboer EJ, Linskens IH, Koster MPH, et al. ADAM12s as a first-trimester screening marker of trisomy. *Prenat Diagn.* 2009;29(9):866-869. doi:10.1002/pd.2300
1286. Wray AM, Ghidini A, Alvis C, Hodor J, Landy HJ, Poggi SH. The impact of first-trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):350-353. doi:10.1002/pd.1144

1287. Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantzi A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):197.e1-197.e11. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.092
1288. Wright D, Bradbury I, Malone F, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment. *Health Technol Assess*. 2010;14(33):1-80. doi:10.3310/hta14330
1289. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):376-383. doi:10.1002/uog.5299
1290. Wright D, Papadopoulos S, Silva M, Wright A, Nicolaides KH. Serum free β -human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):51-59. doi:10.1002/uog.14869
1291. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):42-50. doi:10.1002/uog.14870
1292. Wright D, Spencer K, Kagan K K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(4):404-411. doi:10.1002/uog.7755
1293. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):48-54. doi:10.1002/uog.14694
1294. Wright D, Spencer K, Nix B. First trimester screening for Down syndrome using free beta hCG, total hCG and PAPP-A: an exploratory study. *Prenat Diagn*. 2007;27(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.1844
1295. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171-178. doi:10.1159/000338470
1296. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.034
1297. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018
1298. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087
1299. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):23035-23056. doi:10.3390/ijms160923035
1300. Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen OB, Tabor A. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):604-613. doi:10.1002/uog.17556
1301. Xiao D, Chenhong W, Yanbin X, Lu Z. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):204-210. doi:10.1111/jdi.12672

1302. Xiong Y, Jeronis S, Hoffman B, Liebermann DA, Geifman-Holtzman O. First trimester noninvasive fetal RHD genotyping using maternal dried blood spots. *Prenat Diagn.* 2017;37(4):311-317. doi:10.1002/pd.5006
1303. Xu QL, Zhu M, Jin Y, et al. The predictive value of the first-trimester maternal serum chemerin level for pre-eclampsia. *Peptides.* 2014;62:150-154. doi:10.1016/j.peptides.2014.10.002
1304. Yagel S, Cohen SM, Porat S, et al. Detailed transabdominal fetal anatomic scanning in the late first trimester versus the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2015;34(1):143-149. doi:10.7863/ultra.34.1.143
1305. Yang F, Wang H, Shi JC, Hu M. Validity of different methods to prenatal screening for Down's syndrome during first and second trimester pregnancy of Chinese-women. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(2):87-93. doi:10.3967/0895-3988.2013.02.002
1306. Yankova M, Chaveeva P, Stratieva V. [MODELS OF CLINICAL IMPLEMENTATION OF CELL FREE FETAL DNA IN THE MATERNAL SERUM SCREENING TEST-ANALYSIS]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2015;54(7):15-21.
1307. Yao H, Jiang F, Hu H, et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):17-24. doi:10.1002/uog.13361
1308. Yao Y, Liao Y, Han M, Li SL, Luo J, Zhang B. Two kinds of common prenatal screening tests for Down's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:18866. doi:10.1038/srep18866
1309. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-782. doi:10.1002/pd.407
1310. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(6):352-356. doi:10.1159/000065384
1311. Yarygina TA, Bataeva RS, Benitez L, Figueras F. First-trimester prediction of small-for-gestational age in pregnancies at false-positive high or intermediate risk for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):885-892. doi:10.1002/uog.21965
1312. Yassae F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil.* 2014;15(3):147-151.
1313. Yatsenko SA, Davis S, Hendrix NW, et al. Application of chromosomal microarray in the evaluation of abnormal prenatal findings. *Clin Genet.* 2013;84(1):47-54. doi:10.1111/cge.12027
1314. Yeo GSH, Lai FM, Wei X, et al. Validation of first trimester screening for trisomy 21 in Singapore with reference to performance of nasal bone. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):166-170. doi:10.1159/000338656
1315. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. 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.* 2014;46(3):512-518. doi:10.1007/s12020-013-0111-z
1316. Yeşilçinar İ, Güvenç G. Counselling and education for prenatal screening and diagnostic tests for pregnant women: Randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract.* 2021;27(5):e13000. doi:10.1111/ijn.13000

1317. Yigiter AB, Kavak ZN, Durukan B, et al. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med*. 2011;39(2):137-141. doi:10.1515/jpm.2010.136
1318. Younesi L, Dehkordi ZK, Lima ZS, Amjad G. Ultrasound screening at 11-14 weeks of pregnancy for diagnosis of placenta accreta in mothers with a history of cesarean section. *Eur J Transl Myol*. 2018;28(4):7772. doi:10.4081/ejtm.2018.7772
1319. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2011;31(12):1141-1146. doi:10.1002/pd.2848
1320. Yu B, Li H, Chen YP, et al. Clinical evaluation of NIPS for women at advanced maternal age: a multicenter retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(24):4080-4085. doi:10.1080/14767058.2018.1481385
1321. Yu B, Lu BY, Zhang B, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7114. doi:10.1097/MD.00000000000007114
1322. Yu D, Sui L, Zhang N. Performance of First-Trimester Fetal Echocardiography in Diagnosing Fetal Heart Defects: Meta-analysis and Systematic Review. *J Ultrasound Med*. 2020;39(3):471-480. doi:10.1002/jum.15123
1323. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):528-533. doi:10.1002/uog.8800
1324. Yuan X, Zhou L, Zhang B, Wang H, Yu B, Xu J. Association between low fetal fraction of cell free DNA at the early second-trimester and adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2020;22:101-108. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.015
1325. Yule CS, Lewis MA, Do QN, et al. Transvaginal Color Mapping Ultrasound in the First Trimester Predicts Placenta Accreta Spectrum: A Retrospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. Published online March 16, 2021. doi:10.1002/jum.15674
1326. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):618-626. doi:10.1016/j.jogc.2017.07.014
1327. Zaragoza E, Akolekar R, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):382-386. doi:10.1002/uog.6331
1328. Zbucka-Kretowska M, Kuzmicki M, Telejko B, et al. First-trimester irisin and fetuin-A concentration in predicting macrosomia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(17):2868-2873. doi:10.1080/14767058.2018.1450859
1329. Zein S, Rachidi S, Awada S, et al. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:220-225. doi:10.1016/j.jtemb.2014.09.004
1330. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):530-538. doi:10.1002/uog.14792
1331. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep*. 2016;4(6):715-718. doi:10.3892/br.2016.653

1332. Zhang J, Han L, Li W, et al. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):304. doi:10.1186/s12884-019-2455-8
1333. Zhang W, Geris S, Beta J, Ramadan G, Nicolaidis KH, Akolekar R. Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):605-612. doi:10.1002/uog.21953
1334. 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. doi:10.1097/MD.0000000000001759
1335. Zhao XR, Gao L, Wu Y, Wang YL. Application of chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(10):1749-1754. doi:10.1080/14767058.2019.1569622
1336. Zhen L, Li YJ, Yang YD, Li DZ. The role of ultrasound in women with a positive NIPT result for trisomy 18 and 13. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):798-800. doi:10.1016/j.tjog.2019.09.012
1337. Zhen L, Pan M, Han J, Yang X, Liao C, Li DZ. First-trimester combined screening for trisomy 21 in women at risk for α -thalassemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1949-1951. doi:10.3109/14767058.2015.1069812
1338. Zhen L, Yang X, Ting YH, Chen M, Leung TY. The influence of image setting on intracranial translucency measurement by manual and semi-automated system. *Prenat Diagn*. 2013;33(9):889-893. doi:10.1002/pd.4154
1339. Zheng MM, Tang HR, Zhang Y, et al. Improvement in early detection of orofacial clefts using the axial view of the maxilla. *Prenat Diagn*. 2018;38(7):531-537. doi:10.1002/pd.5257
1340. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):293-308. doi:10.1002/pd.2475
1341. 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 Childbirth*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
1342. Zhou J, Li J, Yan P, et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta*. 2014;35(9):691-695. doi:10.1016/j.placenta.2014.07.007
1343. Zhou J, Yang Z, Sun J, et al. Whole Genome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: A Parallel Test with Chromosomal Microarray Plus Whole Exome Sequencing. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):376. doi:10.3390/genes12030376
1344. Zhou Q chang, Zhang J, Zhang M, Peng Q hai, Cao D ming, Wang X yan. Utilising ductus venosus Doppler waveform and four-chamber view to screen for foetal cardiac malformation in early second trimester of pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(21):1791-1796.
1345. Zhou Q, Pan L, Chen S, et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn*. 2014;34(11):1061-1065. doi:10.1002/pd.4428
1346. Zhu H, He D, Liang N, Lai A, Zeng J, Yu H. High serum triglyceride levels in the early first trimester of pregnancy are associated with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1635-1642. doi:10.1111/jdi.13273

1347. Zhu H, Jin X, Xu Y, et al. Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):86. doi:10.1186/s12884-021-03570-6
1348. Zhu J, Zhang J, Ng MJ, Chern B, Yeo GS, Tan KH. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032237. doi:10.1136/bmjopen-2019-032237
1349. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):679-686. doi:10.1002/uog.12517
1350. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn*. 2012;32(13):1233-1241. doi:10.1002/pd.3993
1351. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):649-651. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00583.x
1352. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol*. 2001;97(6):916-920. doi:10.1016/s0029-7844(01)01381-3
1353. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Nuchal translucency measurement at different crown-rump lengths along the 10- to 14-week period for Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2005;25(5):411-416. doi:10.1002/pd.1173
1354. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(1):52-57. doi:10.1159/000048007
1355. Zvanca ME, Bot M, Radu D, Radu N, Petca A. Impact of early supplementation with low-dose aspirin on functional first trimester parameters in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):604-609. doi:10.1080/14767058.2017.1387532
1356. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103-111. doi:10.1159/000512335

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1182-1186. doi:10.1002/pd.4664
2. Abib LPA, Sá RAM de, Peixoto-Filho FM. First-trimester Combined Screening Test for Aneuploidies in Brazilian Unselected Pregnancies: Diagnostic Performance of Fetal Medicine Foundation Algorithm. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(7):384-389. doi:10.1055/s-0038-1666996
3. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD011975. doi:10.1002/14651858.CD011975
4. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012599. doi:10.1002/14651858.CD012599
5. Badeau M, Lindsay C, Blais J, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011767. doi:10.1002/14651858.CD011767.pub2
6. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Chelliah A, et al. Metabolomic analysis for first-trimester trisomy 18 detection. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):65.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2013.03.028
7. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomic analysis for first-trimester Down syndrome prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):371.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.035
8. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):10-17. doi:10.1097/01.AOG.0000263470.89007.e3
9. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. [Performance and indications of noninvasive prenatal testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for the detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(6):633-640. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.003
10. Benn P, Valenti E, Shah S, Martin K, Demko Z. Factors Associated With Informative Redraw After an Initial No Result in Noninvasive Prenatal Testing. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):428-435. doi:10.1097/AOG.0000000000002728
11. Berktold L, von Kaisenberg CS, V Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free β -hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):413-420. doi:10.1007/s00404-012-2585-y
12. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaidis KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):219-225. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x
13. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):651-657. doi:10.1097/01.AOG.0000278570.76392.a6

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

14. Bredaki FE, Wright D, Matos P, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 using alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(3):215-218. doi:10.1159/000330198
15. Brossard P, Boulvain M, Coll O, et al. Is screening for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women? A multicentre study. *AIDS.* 2008;22(15):2013-2017. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fbda3
16. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1192-1199. doi:10.1097/01.AOG.0000241095.19638.f2
17. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(6):600-603. doi:10.1515/CCLM.2002.103
18. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(8):802-807. doi:10.1002/pd.5090
19. Carmichael J, Krantz D, Liu HP, Janik D, Hallahan T. Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):703-708. doi:10.1002/pd.4596
20. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27. doi:10.1186/s12884-018-2168-4
21. Conner P, Gustafsson S, Kublickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):368-375. doi:10.1111/aogs.12579
22. Conner P, Westgren M, Marsk A, Gustafsson S, Kublickas M. Combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation in the first trimester: the Stockholm experience of a new web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):34-38. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01268.x
23. Dai R, Yu Y, Zhang H, et al. Analysis of 17,428 pregnant women undergoing non-invasive prenatal testing for fetal chromosome in Northeast China. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(6):e24740. doi:10.1097/MD.00000000000024740
24. Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):783-788. doi:10.1002/pd.3902
25. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A, Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2547. doi:10.1136/bmj.a2547
26. Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, Tabor A, Skibsted L, Danish Fetal Medicine Study Group. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):530-535. doi:10.1002/uog.12460
27. Engels M a. J, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Age independent first trimester screening for Down syndrome: improvement in test performance. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):884-888. doi:10.1002/pd.4153

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

28. Engels MAJ, Bholra SL, Twisk JWR, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:59-63. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.009
29. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):198-205. doi:10.1016/j.ajog.2006.08.001
30. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1160-1164. doi:10.3109/14767058.2015.1038703
31. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(2):151-155. doi:10.1002/uog.2699
32. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):593-601. doi:10.1002/pd.5053
33. Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):923-928. doi:10.1007/s00404-017-4517-3
34. Fujimoto AB, Ayer T, Caughey AB, Keskinocak P. A comparison of first trimester prenatal screening strategies for Down Syndrome with maternal age and preferences considerations. *Prenat Diagn.* 2020;40(12):1553-1562. doi:10.1002/pd.5811
35. Garshasbi M, Wang Y, Hantoosh Zadeh S, Giti S, Piri S, Reza Hekmat M. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):220-227. doi:10.1159/000501014
36. Ge Y, Li J, Zhuang J, et al. Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):106. doi:10.1186/s12920-021-00955-6
37. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020;40(4):454-462. doi:10.1002/pd.5621
38. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484
39. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):34-40. doi:10.1002/uog.12504
40. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249-266. doi:10.1002/uog.14791
41. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):350-359. doi:10.1093/humupd/dms010

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

42. Guy C, Haji-Sheikhi F, Rowland CM, et al. Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(3):e545. doi:10.1002/mgg3.545
43. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2001;21(9):737-740. doi:10.1002/pd.132
44. Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG.* 2005;112(11):1561-1564. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00722.x
45. Hancock S, Ben-Shachar R, Adusei C, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum of a non-invasive prenatal screening approach with low test-failure rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):422-430. doi:10.1002/uog.21904
46. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):527-539. doi:10.1002/pd.5049
47. Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Age-independent first trimester screening for Down syndrome: analysis of three modified software programs with 6,508 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):749-754. doi:10.1007/s00404-010-1452-y
48. Hörmansdörfer C, Scharf A, Golatta M, et al. Comparison of Prenatal Risk Calculation (PRC) with PIA Fetal Database software in first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(2):147-151. doi:10.1002/uog.6250
49. Hörmansdörfer C, Schmidt P, Hillemanns P, Scharf A. [The prenatal detection of trisomy 13, 18, and 21: comparison of the advanced first trimester screening (AFS) with the first trimester screening according to Nicolaidis]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2007;211(6):243-249. doi:10.1055/s-2007-981361
50. Huang T, Dennis A, Meschino WS, Rashid S, Mak-Tam E, Cuckle H. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- β human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and α -fetoprotein. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):709-716. doi:10.1002/pd.4597
51. Huang T, Meschino WS, Teitelbaum M, Dougan S, Okun N. Enhanced First Trimester Screening for Trisomy 21 with Contingent Cell-Free Fetal DNA: A Comparative Performance and Cost Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(9):742-749. doi:10.1016/j.jogc.2017.01.025
52. Huete-García A, Otaola-Barranquero M. Demographic Assessment of Down Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(1):E352. doi:10.3390/ijerph18010352
53. Illescas T, Ortega D, Soler P, Costa G, Coronado P, Montalvo J. First trimester screening for aneuploidies in successive pregnancies: correlations between markers. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):50-56. doi:10.1002/pd.2900
54. 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;96(1):7-18. doi:10.1111/aogs.13047
55. Juul LA, Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Noninvasive prenatal testing and maternal obesity: A review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):744-750. doi:10.1111/aogs.13848

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

56. 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. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):849-853. doi:10.1002/pd.1793
57. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med.* 2015;36(1):40-46. doi:10.1055/s-0034-1385059
58. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):437-444. doi:10.1002/uog.18905
59. 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;32(4):488-492. doi:10.1002/uog.6123
60. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):42-47. doi:10.1002/uog.14691
61. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332
62. 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;23(9):1968-1975. doi:10.1093/humrep/den224
63. 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;294(2):219-224. doi:10.1007/s00404-016-4077-y
64. Kagan KO, Maier V, Sonek J, et al. 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
65. Kagan KO, Sonek J, Sroka A, et al. False-positive rates in screening for trisomies 18 and 13: a comparison between first-trimester combined screening and a cfDNA-based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):431-437. doi:10.1007/s00404-018-4983-2
66. Karlsson F, Ahola T, Dahlberg J, Prenskey L, Moilanen H, Spalding H. Evaluation of repeat testing of a non-sequencing based NIPT test on a Finnish general-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(8):1497-1500. doi:10.1111/aogs.14125
67. 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. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137(1):14-19. doi:10.1002/ijgo.12087
68. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, et al. Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):254-261. doi:10.1159/000381182
69. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):816-822. doi:10.1002/pd.4625

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

70. Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, Tørring N. Performance of first-trimester combined screening for trisomy 13 and 18 with the double test taken at a gestational age of 8 + 0 to 13 + 6. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):582-587. doi:10.1002/pd.2254
71. Kleinsorge F, Smetanay K, Rom J, et al. [Prospective performance evaluation of first trimester screenings in Germany for risk calculation through <http://www.firsttrimester.net>]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2010;214(6):239-242. doi:10.1055/s-0030-1265199
72. Koster MPH, Van Leeuwen-Spruijt M, Wortelboer EJ, et al. Lack of standardization in determining gestational age for prenatal screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):607-611. doi:10.1002/uog.5347
73. Koster MPH, Wortelboer EJ, Cuckle HS, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2009;29(13):1237-1241. doi:10.1002/pd.2384
74. Kublickas M, Crossley J, Aitken D. Screening for Down's syndrome in the first trimester: combined risk calculation, methodology, and validation of a web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):635-638, 7p following 638. doi:10.1080/00016340902859299
75. La Verde M, De Falco L, Torella A, et al. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):93. doi:10.1186/s12920-021-00941-y
76. Lambert-Messerlian GM, Eklund EE, Neveux LM, Palomaki GE. Measuring maternal serum screening markers for Down's syndrome in plasma collected for cell-free DNA testing. *J Med Screen.* 2017;24(3):113-119. doi:10.1177/0969141316670193
77. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Eklund EE, et al. Feasibility of using plasma rather than serum in first and second trimester multiple marker Down's syndrome screening. *J Med Screen.* 2012;19(4):164-170. doi:10.1258/jms.2012.012086
78. Lan RY, Chou CT, Wang PH, Chen RC, Hsiao CH. Trisomy 21 screening based on first and second trimester in a Taiwanese population. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):551-554. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.014
79. Lau TK, Cheung SW, Lo PSS, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):254-264. doi:10.1002/uog.13277
80. Li B, Sahota DS, Lao TT, et al. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG.* 2016;123 Suppl 3:23-29. doi:10.1111/1471-0528.14004
81. Li SW, Barrett AN, Gole L, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J.* 2015;56(1):47-52. doi:10.11622/smedj.2015009
82. Li WH, Wang PH, Chuang CM, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(2):122-125. doi:10.1016/j.tjog.2015.02.001
83. Liao C, Han J, Sahota D, et al. Maternal serum ADAM12 in Chinese women undergoing screening for aneuploidy in the first trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(11):1305-1309. doi:10.3109/14767051003678119
84. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenat Diagn.* 2015;35(7):663-668. doi:10.1002/pd.4589

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

85. Liu Y, Ye X, Zhang N, et al. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2015;35(9):879-887. doi:10.1002/pd.4626
86. Luewan S, Sirichotiyakul S, Yanase Y, Trairisilp K, Tongsong T. Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(2):140-143. doi:10.1016/j.ijgo.2011.11.026
87. Luo Y, Hu H, Jiang L, et al. A retrospective analysis the clinic data and follow-up of non-invasive prenatal test in detection of fetal chromosomal aneuploidy in more than 40,000 cases in a single prenatal diagnosis center. *Eur J Med Genet.* 2020;63(9):104001. doi:10.1016/j.ejmg.2020.104001
88. Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):376-384. doi:10.1159/000165116
89. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. [Cross-validation of the first trimester screening algorithm of the FMF London on 38,700 pregnancies in Germany]. *Ultraschall Med.* 2011;32(4):367-372. doi:10.1055/s-0031-1273348
90. Lüthgens K, Merz E, Hackelöer BJ, Thode C, Eiben B, Kagan KO. Comparison of three first trimester screening algorithms for trisomy 21 with and without adjustment for maternal characteristics. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):151-156. doi:10.1055/s-0032-1312954
91. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):32-46. doi:10.1111/1471-0528.14050
92. Maiz N, Alzola I, Murua EJ, Rodríguez Santos J. Cell-free DNA testing after combined test: factors affecting the uptake. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(21):3558-3562. doi:10.3109/14767058.2016.1138467
93. Manotaya S, Zitzler J, Li X, et al. Effect of ethnicity on first trimester biomarkers for combined trisomy 21 screening: results from a multicenter study in six Asian countries. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):735-740. doi:10.1002/pd.4602
94. Martín I, Gibert MJ, Aulesa C, Alsina M, Casals E, Bauça JM. Comparing outcomes and costs between contingent and combined first-trimester screening strategies for Down's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:13-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.016
95. Marttala J, Ranta JK, Kaijomaa M, et al. More invasive procedures are done to detect each case of Down's syndrome in younger women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):642-647. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01113.x
96. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Bardani E, Nicolaidis KH. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):408-415. doi:10.1002/uog.22140
97. McKanna T, Ryan A, Krinshpun S, et al. Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomies 13 and 18 and triploidy in women with low cell-free fetal DNA. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):73-79. doi:10.1002/uog.19176
98. McLennan A, Palma-Dias R, da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice--an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):22-28. doi:10.1111/ajo.12432

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

99. Mersy E, Smits LJM, van Winden L a. a. P, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):318-329. doi:10.1093/humupd/dmt001
100. Migliorini S, Saccone G, Silvestro F, et al. First-trimester screening based on cell-free DNA vs combined screening: A randomized clinical trial on women's experience. *Prenat Diagn*. 2020;40(11):1482-1488. doi:10.1002/pd.5800
101. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):470-479. doi:10.1002/uog.17562
102. Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, et al. Circulating Cell-Free DNA to Determine the Fetal RHD Status in All Three Trimesters of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):1340-1346. doi:10.1097/AOG.0000000000001741
103. Muñoz-Cortes M, Arigita M, Falguera G, et al. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(4):396-400. doi:10.1002/uog.9075
104. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):41-50. doi:10.1002/uog.12511
105. 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):212-217. doi:10.1159/000355655
106. Noh JJ, Ryu HM, Oh SY, Choi SJ, Roh CR, Kim JH. A two-year experience of non-invasive prenatal testing (NIPT) at an urban tertiary medical center in South Korea. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):545-551. doi:10.1016/j.tjog.2019.05.021
107. Nørgaard P, Wright D, Ball S, et al. Autocorrelation and cross-correlation between hCG β and PAPP-A in repeated sampling during first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1781-1788. doi:10.1515/cclm-2012-0805
108. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):979-986. doi:10.1097/AOG.0000000000000452
109. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, et al. The introduction of the absolute risk for the detection of fetal aneuploidies in the first-trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(10):1249-1253. doi:10.1080/14767058.2016.1210123
110. Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med*. 2018;20(11):1312-1323. doi:10.1038/gim.2018.22
111. Palomaki GE, Knight GJ, Neveux LM, Pandian R, Haddow JE. Maternal serum invasive trophoblast antigen and first-trimester Down syndrome screening. *Clin Chem*. 2005;51(8):1499-1504. doi:10.1373/clinchem.2005.050567
112. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Lee J. Estimating first-trimester combined screening performance for Down syndrome in dried blood spots versus fresh sera. *Genet Med*. 2007;9(7):458-463. doi:10.1097/gim.0b013e31809861a9
113. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):367-375. doi:10.1097/01.AOG.0000195061.48747.f4

114. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, et al. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):730-739. doi:10.1002/pd.1497
115. Pan M, Huang LY, Zhen L, Li DZ. A cost-effectiveness analysis comparing two different strategies in advanced maternal age: Combined first-trimester screening and maternal blood cell-free DNA testing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):536-540. doi:10.1016/j.tjog.2018.06.011
116. Panchalee T, Pongvarin N, Amornrit W, Pooliam J, Taluengjit P, Wataganara T. Clinical performance of DNA-based prenatal screening using single-nucleotide polymorphisms approach in Thai women with singleton pregnancy. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(7):e1256. doi:10.1002/mgg3.1256
117. Persico N, Boito S, Volpe P, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with first trimester ultrasound anomalies and a low-risk cell-free DNA test for common trisomies. *Prenat Diagn.* 2020;40(11):1474-1481. doi:10.1002/pd.5799
118. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):765-774. doi:10.1111/aogs.13877
119. Peuhkurinen S, Laitinen P, Ryyanen M, Marttala J. First trimester Down syndrome screening is less effective and the number of invasive procedures is increased in women younger than 35 years of age. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(2):324-326. doi:10.1111/j.1365-2753.2012.01826.x
120. Platt LD, Greene N, Johnson A, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):661-666. doi:10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9
121. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28(9):833-838. doi:10.1002/pd.2063
122. Ramos-Corpas D, Santiago JC. Single large study or meta-analysis parameters: choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2006;26(12):1124-1130. doi:10.1002/pd.1568
123. 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;47(6):698-704. doi:10.1002/uog.15851
124. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):537-545. doi:10.1002/uog.1917
125. Sánchez-Durán MÁ, Bernabeu García A, Calero I, et al. Clinical application of a contingent screening strategy for trisomies with cell-free DNA: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):274. doi:10.1186/s12884-019-2434-0
126. 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;49(6):714-720. doi:10.1002/uog.17283
127. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A, Poulton M, Nicolaides KH. First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. *BJOG.* 2011;118(7):844-848. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02767.x
128. Scheffer PG, Wirjosoekarto SAM, Becking EC, et al. Association between low fetal fraction in cell-free DNA testing and adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1287-1295. doi:10.1002/pd.6028

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

129. Schielen PCJI, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):711-718. doi:10.1002/pd.1486
130. Schmid M, Wang E, Bogard PE, et al. 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
131. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Oehler K, Härtel H, Hillemanns P, Scharf A. [Three-dimensional scatter plot analysis to estimate the risk of foetal aneuloidy]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(4):127-135. doi:10.1055/s-2008-1004708
132. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):393-399. doi:10.1007/s00404-009-1137-6
133. Schmidt P, Hörmansdörfer C, Pruggmayer M, et al. Improved prenatal aneuploidy screening using the novel advanced first-trimester screening algorithm: a multicenter study of 10,017 pregnancies. *J Clin Ultrasound.* 2008;36(7):397-402. doi:10.1002/jcu.20509
134. Schmidt P, Pruggmayer M, Steinborn A, et al. Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotropin depending on maternal age? A multicenter study of 8,116 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(3):259-262. doi:10.1007/s00404-007-0342-4
135. Schmidt P, Rom J, Maul H, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Advanced first trimester screening (AFS): an improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(2):159-166. doi:10.1007/s00404-007-0324-6
136. Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wüstemann M, Hillemanns P, Scharf A. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(6):469-474. doi:10.1007/s00404-006-0288-y
137. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 at 11-13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):166-168. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.029
138. Sørensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-Hansen L, Jørgensen FS. First-trimester risk calculation for trisomy 13, 18, and 21: comparison of the screening efficiency between 2 locally developed programs and commercial software. *Clin Chem.* 2011;57(7):1023-1031. doi:10.1373/clinchem.2010.161299
139. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):583-592. doi:10.1002/pd.5051
140. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):365-369. doi:10.1002/pd.1153
141. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome and the implications for screening in subsequent pregnancies: an issue revisited. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):874-876. doi:10.1002/pd.430
142. Spencer K, Cowans NJ. ADAM12 as a marker of trisomy 18 in the first and second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(9):645-650. doi:10.1080/14767050701483389

143. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Maternal serum ADAM12s as a marker of rare aneuploidies in the first or second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(13):1233-1237. doi:10.1002/pd.1885
144. Spencer K, Cowans NJ, Ulbjerg N, Tørring N. First-trimester ADAM12s as early markers of trisomy 21: a promise still unfulfilled? *Prenat Diagn.* 2008;28(4):338-342. doi:10.1002/pd.1978
145. Stokowski R, White K, Hacker C, Doshi J, Schmid M. Hemolysis and Fetal Fraction in Cell-Free DNA Blood Collection Tubes for Noninvasive Prenatal Testing. *Mol Diagn Ther.* 2020;24(2):185-190. doi:10.1007/s40291-020-00446-x
146. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, et al. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019;39(2):100-106. doi:10.1002/pd.5408
147. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174-184. doi:10.1159/000358388
148. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. 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;6(1):e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002
149. Tu S, Rosenthal M, Wang D, Huang J, Chen Y. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123 Suppl 3:12-22. doi:10.1111/1471-0528.14009
150. Unal C, Tanacan A, Fadiloglu E, Portakal O, Beksac MS. Effect of anti-epileptic drugs on first trimester screening test results. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(6):835-837. doi:10.1016/j.tjog.2020.09.009
151. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M, et al. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):822-825. doi:10.3109/14767058.2011.590559
152. van Heesch PN, Struijk PC, Laudy JAM, Steegers EAP, Wildschut HIJ. Estimating the effect of gestational age on test performance of combined first-trimester screening for Down syndrome: a preliminary study. *J Perinat Med.* 2010;38(3):305-309. doi:10.1515/jpm.2010.033
153. Veduta A, Vayna AM, Duta S, et al. The first trimester combined test for aneuploidies - a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2091-2096. doi:10.1080/14767058.2017.1336220
154. Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, Ville Y, Cohen H, Costa JM. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):606.e1-606.e5. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.054
155. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):89-94. doi:10.1080/jmf.12.2.89.94
156. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005;29(4):225-235. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.006
157. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, Huttly W. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn.* 2006;26(6):539-544. doi:10.1002/pd.1455

158. Wang JW, Lyu YN, Qiao B, et al. Cell-free fetal DNA testing and its correlation with prenatal indications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):585. doi:10.1186/s12884-021-04044-5
159. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):236-239. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.013
160. Wøjdemann KR, Larsen SO, Rode L, et al. First trimester Down syndrome screening: distribution of markers and comparison of assays for quantification of pregnancy-associated plasma protein-A. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(2):101-111. doi:10.1080/00365510500406902
161. Wortelboer EJ, Linskens IH, Koster MPH, et al. ADAM12s as a first-trimester screening marker of trisomy. *Prenat Diagn*. 2009;29(9):866-869. doi:10.1002/pd.2300
162. Wright D, Papadopoulos S, Silva M, Wright A, Nicolaides KH. Serum free β -human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):51-59. doi:10.1002/uog.14869
163. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):42-50. doi:10.1002/uog.14870
164. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):48-54. doi:10.1002/uog.14694
165. Wright D, Spencer K, Nix B. First trimester screening for Down syndrome using free beta hCG, total hCG and PAPP-A: an exploratory study. *Prenat Diagn*. 2007;27(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.1844
166. Xiong Y, Jeronis S, Hoffman B, Liebermann DA, Geifman-Holtzman O. First trimester noninvasive fetal RHD genotyping using maternal dried blood spots. *Prenat Diagn*. 2017;37(4):311-317. doi:10.1002/pd.5006
167. Yankova M, Chaveeva P, Stratieva V. [MODELS OF CLINICAL IMPLEMENTATION OF CELL FREE FETAL DNA IN THE MATERNAL SERUM SCREENING TEST-ANALYSIS]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(7):15-21.
168. Yao Y, Liao Y, Han M, Li SL, Luo J, Zhang B. Two kinds of common prenatal screening tests for Down's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:18866. doi:10.1038/srep18866
169. Yu B, Li H, Chen YP, et al. Clinical evaluation of NIPS for women at advanced maternal age: a multicenter retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(24):4080-4085. doi:10.1080/14767058.2018.1481385
170. Yu B, Lu BY, Zhang B, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7114. doi:10.1097/MD.00000000000007114
171. Zhen L, Li YJ, Yang YD, Li DZ. The role of ultrasound in women with a positive NIPT result for trisomy 18 and 13. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):798-800. doi:10.1016/j.tjog.2019.09.012
172. Zhen L, Pan M, Han J, Yang X, Liao C, Li DZ. First-trimester combined screening for trisomy 21 in women at risk for α -thalassemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1949-1951. doi:10.3109/14767058.2015.1069812
173. Zhu H, Jin X, Xu Y, et al. Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):86. doi:10.1186/s12884-021-03570-6

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):471-476. doi:10.1002/pd.4561
2. Alvarez-Nava F, Soto M, Morales-Machín A, Rojas A, Urdaneta K, Cañizález J. Prospective prenatal serum screening for Down syndrome in Venezuela. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):241-245. doi:10.1016/j.ijgo.2008.07.017
3. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):21-25. doi:10.1002/uog.12299
4. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):322.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.029
5. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):26-31. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00457.x
6. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1761-1767. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.021
7. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze ACG, Hackett GA. Prospective audit of a one-centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):465-469. doi:10.1002/pd.1163
8. Baviera G, Chemicata S, De Domenico R, et al. First- and second-trimester ADAM12s in Down syndrome screening. *Clin Chem.* 2010;56(8):1355-1357. doi:10.1373/clinchem.2009.139816
9. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med.* 2014;16(9):681-687. doi:10.1038/gim.2014.20
10. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1330-1337. doi:10.1097/AOG.0000000000000874
11. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):61-66. doi:10.1002/uog.14690
12. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015;314(2):162-169. doi:10.1001/jama.2015.7120
13. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1311037
14. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):890-901. doi:10.1097/AOG.0b013e31824fb482
15. Bianchi DW, Prosen T, Platt LD, et al. Massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in 113 cases of fetal nuchal cystic hygroma. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1057-1062. doi:10.1097/AOG.0b013e31828ba3d8

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

16. Brameld KJ, Dickinson JE, O’Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
17. 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;33(7):667-674. doi:10.1002/pd.4126
18. Chan N, Smet ME, Sandow R, da Silva Costa F, McLennan A. Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG.* 2018;125(7):848-855. doi:10.1111/1471-0528.15006
19. Chen EZ, Chiu RWK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791. doi:10.1371/journal.pone.0021791
20. Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down’s syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ.* 2016;354:i3426. doi:10.1136/bmj.i3426
21. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;342:c7401. doi:10.1136/bmj.c7401
22. Christiansen M, Larsen SO, Oxvig C, et al. Screening for Down’s syndrome in early and late first and second trimester using six maternal serum markers. *Clin Genet.* 2004;65(1):11-16. doi:10.1111/j..2004.00177.x
23. Christiansen M, Nørgaard-Pedersen B. Inhibin A is a maternal serum marker for Down’s syndrome early in the first trimester. *Clin Genet.* 2005;68(1):35-39. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00441.x
24. Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2009;29(13):1249-1255. doi:10.1002/pd.2398
25. Christiansen M, Pihl K, Hedley PL, et al. ADAM 12 may be used to reduce the false positive rate of first trimester combined screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010;30(2):110-114. doi:10.1002/pd.2405
26. Christiansen M, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2007;27(1):1-5. doi:10.1002/pd.1600
27. Clapp MA, Berry M, Shook LL, Roberts PS, Goldfarb IT, Bernstein SN. Low Fetal Fraction and Birth Weight in Women with Negative First-Trimester Cell-Free DNA Screening. *Am J Perinatol.* 2020;37(1):86-91. doi:10.1055/s-0039-1700860
28. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(10):1196-1201. doi:10.3109/14767058.2014.947579
29. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2010;30(5):449-453. doi:10.1002/pd.2496
30. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down’s syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002;109(6):667-676. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01394.x
31. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):89-94. doi:10.1002/pd.1913

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

32. Dan S, Wang W, Ren J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1225-1232. doi:10.1002/pd.4002
33. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):204-211. doi:10.1159/000356495
34. Deng YH, Yin AH, He Q, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(4):641-646. doi:10.1515/CCLM.2011.099
35. Dhallan R, Guo X, Emche S, et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet.* 2007;369(9560):474-481. doi:10.1016/S0140-6736(07)60115-9
36. Dheedene A, Sante T, De Smet M, et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn.* 2016;36(8):699-707. doi:10.1002/pd.4841
37. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.060
38. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(42):16266-16271. doi:10.1073/pnas.0808319105
39. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The importance of determining the limit of detection of non-invasive prenatal testing methods. *Prenat Diagn.* 2016;36(4):304-311. doi:10.1002/pd.4780
40. Gerson KD, Truong S, Haviland MJ, O'Brien BM, Hacker MR, Spiel MH. Low fetal fraction of cell-free DNA predicts placental dysfunction and hypertensive disease in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:148-153. doi:10.1016/j.preghy.2019.04.002
41. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):528-534. doi:10.1002/uog.10051
42. Ghanta S, Mitchell ME, Ames M, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 21 using tandem single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2010;5(10):e13184. doi:10.1371/journal.pone.0013184
43. Gil MM, Brik M, Casanova C, et al. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(20):2476-2482. doi:10.1080/14767058.2016.1253062
44. 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;47(1):45-52. doi:10.1002/uog.15783
45. Gorduza EV, Popescu R, Caba L, et al. Prenatal diagnosis of 21 trisomy by quantification of methylated fetal DNA in maternal blood: study on 10 pregnancies. *Romanian Review of Laboratory Medicine.* 2013;21(3). doi:10.2478/rrlm-2013-0030

46. Grossman TB, Bodenlos KL, Chasen ST. Abnormal nuchal translucency: residual risk with normal cell-free DNA screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3062-3067. doi:10.1080/14767058.2019.1568405
47. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):707-710. doi:10.1002/pd.4130
48. Gyselaers WJA, Roets ERA, Van Holsbeke CDYJ, et al. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):622-627. doi:10.1002/uog.2780
49. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, Van Herck EJH, et al. Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):984-990. doi:10.1002/pd.1217
50. Habayeb O, Goodburn S, Chudleigh T, et al. The NTplus method of screening for Down syndrome: achieving the 2010 targets? *Prenat Diagn.* 2010;30(5):434-437. doi:10.1002/pd.2488
51. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS One.* 2014;9(5):e96677. doi:10.1371/journal.pone.0096677
52. Han SH, Yang YH, Ryu JS, Kang MS, Kim YJ, Lee KR. Noninvasive prenatal test for fetal chromosomal aneuploidies by massively parallel sequencing of cell-free fetal DNA in maternal plasma: The first clinical experience in Korea. *J Genet Med.* 2015;12(2):85-91. doi:10.5734/JGM.2015.12.2.85
53. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(1):61-66. doi:10.1159/000132409
54. Hooks J, Wolfberg AJ, Wang ET, et al. Non-invasive risk assessment of fetal sex chromosome aneuploidy through directed analysis and incorporation of fetal fraction. *Prenat Diagn.* 2014;34(5):496-499. doi:10.1002/pd.4338
55. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SWS, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):296-301. doi:10.1159/000357564
56. Hu H, Liu H, Peng C, et al. Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. *Curr Mol Med.* 2016;16(8):759-766. doi:10.2174/1566524016666161013142335
57. Hwa HL, Yen MF, Lin CL, Ko TM, Hsieh FJ, Chen THH. Cost-effectiveness analysis of triple test in second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an experience from Taiwan with decreasing birth rate but increasing population of old pregnant women. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(2):191-197. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00831.x
58. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One.* 2013;8(3):e57381. doi:10.1371/journal.pone.0057381
59. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One.* 2014;9(10):e110240. doi:10.1371/journal.pone.0110240
60. Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics.* 2012;5:57. doi:10.1186/1755-8794-5-57

61. Johansen P, Richter SR, Balslev-Harder M, et al. Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. *Prenat Diagn.* 2016;36(6):530-536. doi:10.1002/pd.4819
62. Jorgez CJ, Dang DD, Wapner R, Farina A, Simpson JL, Bischoff FZ. Elevated levels of total (maternal and fetal) beta-globin DNA in maternal blood from first trimester pregnancies with trisomy 21. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2267-2272. doi:10.1093/humrep/dem154
63. Juneau K, Bogard PE, Huang S, et al. Microarray-based cell-free DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):282-286. doi:10.1159/000367626
64. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):14-18. doi:10.1002/uog.6412
65. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(5):542-547. doi:10.1002/uog.7663
66. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9525-9530.
67. Kim SK, Bai SW, Chung JE, et al. Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in Korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med J.* 2001;42(2):199-203. doi:10.3349/ymj.2001.42.2.199
68. Kim S, Jung H, Han SH, et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics.* 2016;9(1):22. doi:10.1186/s12920-016-0182-9
69. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30 Suppl 1:13-16. doi:10.3109/09513590.2014.945770
70. Koster MPH, Wortelboer EJ, Stoutenbeek P, Visser GHA, Schielen PCJI. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):134-139. doi:10.1002/uog.8881
71. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. *Clin Chem.* 2016;62(6):848-855. doi:10.1373/clinchem.2015.252502
72. Kozłowski P, Knippel AJ, Stressig R. Comparing first trimester screening performance: routine care gynaecologists' practices vs. prenatal centre. *Ultraschall Med.* 2007;28(3):291-295. doi:10.1055/s-2006-926714
73. Krishna I, Badell M, Loucks TL, Lindsay M, Samuel A. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):210-215. doi:10.1002/pd.4779
74. Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C, et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2003;23(13):1086-1091. doi:10.1002/pd.762
75. Lamlerkittikul S, Chandeying V. Experience on triple markers serum screening for Down's syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(10):1970-1976.
76. Langlois S, Johnson J, Audibert F, et al. Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(12):1238-1244. doi:10.1002/pd.5174

77. Lau TK, Chen F, Pan X, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1370-1374. doi:10.3109/14767058.2011.635730
78. Lebo RV, Novak RW, Wolfe K, Michelson M, Robinson H, Mancuso MS. Discordant circulating fetal DNA and subsequent cytogenetics reveal false negative, placental mosaic, and fetal mosaic cfDNA genotypes. *J Transl Med.* 2015;13:260. doi:10.1186/s12967-015-0569-y
79. Lee FK, Chen LC, Cheong ML, Chou CY, Tsai MS. First trimester combined test for Down syndrome screening in unselected pregnancies - a report of a 13-year experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(4):523-526. doi:10.1016/j.tjog.2013.10.012
80. Lee MY, Cho DY, Won HS, et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(5):340-345. doi:10.5468/ogs.2015.58.5.340
81. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
82. Leung TY, Chan LW, Leung TN, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):14-17. doi:10.1002/uog.3893
83. Leung TY, Chan LW, Law LW, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(4):300-304. doi:10.1080/14767050802430842
84. Li P qiong, Zhang J, Fan J hui, Zhang Y zhi, Hou H ying. Development of noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by RT-MLPA with a new set of SNP markers. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(1):67-73. doi:10.1007/s00404-013-2926-5
85. Liang D, Lv W, Wang H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn.* 2013;33(5):409-415. doi:10.1002/pd.4033
86. Liao C, Yin A hua, Peng C fang, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(20):7415-7420. doi:10.1073/pnas.1321997111
87. Lim JH, Kim SY, Park SY, et al. Non-invasive epigenetic detection of fetal trisomy 21 in first trimester maternal plasma. *PLoS One.* 2011;6(11):e27709. doi:10.1371/journal.pone.0027709
88. Lo YMD, Tsui NBY, Chiu RWK, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med.* 2007;13(2):218-223. doi:10.1038/nm1530
89. Ma J, Wang Y, Wang W, et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):49-57. doi:10.1002/uog.16010
90. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMoa043693
91. Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):591-597. doi:10.1002/pd.4127
92. Merz E, Thode C, Eiben B, et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med.* 2011;32(1):33-39. doi:10.1055/s-0029-1246001

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

93. Mnyani CN, Nicolaou E, Bister S. The value and role of non-invasive prenatal testing in a select South African population. *S Afr Med J*. 2016;106(10):1047-1050. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i10.10650
94. Monni G, Zoppi MA, Ibbra RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J*. 2005;46(5):786-791.
95. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn*. 2003;23(10):833-836. doi:10.1002/pd.700
96. Muru K, Sitska M, Asser K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*. 2010;1(3):133-138. doi:10.1007/s12687-010-0020-2
97. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):221-226. doi:10.1002/uog.1860
98. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):575-579. doi:10.1002/pd.4103
99. Nicolaides KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):1-6. doi:10.1159/000357198
100. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):374.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.033
101. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(6):404-408. doi:10.1038/sj.ejhg.5200655
102. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):137.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2012.05.021
103. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-1597. doi:10.1056/NEJMoa1407349
104. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):869-876. doi:10.1097/01.AOG.0000207562.09858.16
105. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1083-1090. doi:10.1002/pd.4945
106. Okun N, Summers AM, Hoffman B, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):987-992. doi:10.1002/pd.2084
107. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med*. 2012;14(3):296-305. doi:10.1038/gim.2011.73

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

108. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011;13(11):913-920. doi:10.1097/GIM.0b013e3182368a0e
109. Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE, Wyatt P. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2007;27(9):808-813. doi:10.1002/pd.1778
110. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, et al. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn*. 2006;26(8):730-739. doi:10.1002/pd.1497
111. Papageorgiou AT, Khalil A, Forman M, et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):188-193. doi:10.1002/uog.15791
112. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):210-218. doi:10.1097/AOG.0000000000000363
113. Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):127-130. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.068
114. Persico N, Boito S, Ischia B, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn*. 2016;36(3):232-236. doi:10.1002/pd.4773
115. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(7):769-774. doi:10.1111/aogs.12095
116. Poon LC, Dumidrascu-Diris D, Francisco C, Fantasia I, Nicolaidis KH. IONA test for first-trimester detection of trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):184-187. doi:10.1002/uog.15749
117. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):365.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.042
118. Qi G, Yi J, Han B, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5126. doi:10.1097/MD.00000000000005126
119. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):36-41. doi:10.1002/uog.14664
120. Reynolds T, Vranken G, Van Nueten J, Aldis J. Down's syndrome screening: population statistic dependency of screening performance. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):639-647. doi:10.1515/cclm.2008.099
121. Rodrigues LC, Ramos-Dias AM, Carvalho V, Cirurgiao F. Evaluation of four years of prenatal screening for aneuploidies in Hospital S. Francisco Xavier using the integrated test. *J Med Screen*. 2009;16(1):46-47. doi:10.1258/jms.2009.009019
122. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1093-1098. doi:10.1093/humrep/17.4.1093

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

123. Sago H, Sekizawa A, Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):331-336. doi:10.1002/pd.4539
124. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):286-291. doi:10.1002/uog.7549
125. Sahota DS, Leung WC, Chan WP, To WW, Lau ET, Leung TY. Prospective assessment of the Hong Kong Hospital Authority universal Down syndrome screening programme. *Hong Kong Med J.* 2013;19(2):101-108.
126. Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):643-649. doi:10.1002/pd.4159
127. Sancken U, Bahner D. Comparison of triple-risk assessment of fetal trisomy 21 including total human choriongonadotropin (hCG) or its free beta-subunit (free beta hCG). *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(2):122-127. doi:10.1159/000068073
128. Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(2):140-145. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.03.007
129. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):23-25. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00458.x
130. Scott F, Peters H, Bonifacio M, et al. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(3):205-209. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00205.x
131. Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem.* 2011;57(7):1042-1049. doi:10.1373/clinchem.2011.165910
132. Shaw SWS, Hsiao CH, Chen CY, et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):13-17. doi:10.1159/000355407
133. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1180-1185. doi:10.3109/14767058.2013.770464
134. Song Y, Huang S, Zhou X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):55-60. doi:10.1002/uog.13460
135. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):700-706. doi:10.1002/pd.4160
136. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.030
137. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 6):567-576. doi:10.1177/000456320203900604

138. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient-specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 3):219-231. doi:10.1258/000456303321610501
139. Spencer K, Talbot JA, Abushoufa RA. Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay. *Prenat Diagn.* 2002;22(8):656-662. doi:10.1002/pd.351
140. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2004;24(10):774-780. doi:10.1002/pd.980
141. Stokowski R, Wang E, White K, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1243-1246. doi:10.1002/pd.4686
142. Stumm M, Entezami M, Haug K, et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):185-191. doi:10.1002/pd.4278
143. Stumm M, Entezami M, Trunk N, et al. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):569-577. doi:10.1002/pd.3862
144. Tørring N, Ball S, Wright D, Sarkissian G, Guitton M, Darbouret B. First trimester screening for trisomy 21 in gestational week 8-10 by ADAM12-S as a maternal serum marker. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:129. doi:10.1186/1477-7827-8-129
145. Tynan JA, Kim SK, Mazloom AR, et al. Application of risk score analysis to low-coverage whole genome sequencing data for the noninvasive detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):56-62. doi:10.1002/pd.4712
146. Valinen Y, Laitinen P, Ranta J, Ignatius J, Jarvela I, Ryyänen M. Effect of a new marker, ADAM12, on Down risk figures in first trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(7):602-607. doi:10.1080/14767050902755478
147. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):278.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2006.11.040
148. van den Oever JME, Balkassmi S, Johansson LF, et al. Successful noninvasive trisomy 18 detection using single molecule sequencing. *Clin Chem.* 2013;59(4):705-709. doi:10.1373/clinchem.2012.196212
149. van den Oever JME, Balkassmi S, Verweij EJ, et al. Single molecule sequencing of free DNA from maternal plasma for noninvasive trisomy 21 detection. *Clin Chem.* 2012;58(4):699-706. doi:10.1373/clinchem.2011.174698
150. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):996-1001. doi:10.1002/pd.4182
151. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56-104. doi:10.1258/096914103321824133

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

152. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2006;26(6):514-523. doi:10.1002/pd.1446
153. Wang L, Meng Q, Tang X, et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):527-531. doi:10.1016/j.tjog.2014.10.009
154. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1405-1413. doi:10.1056/NEJMoa025273
155. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(1):1-6. doi:10.1002/jcu.22243
156. Weinans MJN, Sancken U, Pandian R, et al. Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) as a first-trimester serum marker for Down syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(7):1276-1279. doi:10.1373/clinchem.2005.048751
157. Wøjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):227-233. doi:10.1002/uog.1834
158. Wortelboer EJ, Koster MPH, Stoutenbeek P, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn.* 2009;29(6):588-592. doi:10.1002/pd.2247
159. Wright D, Bradbury I, Malone F, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment. *Health Technol Assess.* 2010;14(33):1-80. doi:10.3310/hta14330
160. Wright D, Spencer K, Kagan K K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(4):404-411. doi:10.1002/uog.7755
161. Yang F, Wang H, Shi JC, Hu M. Validity of different methods to prenatal screening for Down's syndrome during first and second trimester pregnancy of Chinese-women. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(2):87-93. doi:10.3967/0895-3988.2013.02.002
162. Yao H, Jiang F, Hu H, et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):17-24. doi:10.1002/uog.13361
163. Yeo GSH, Lai FM, Wei X, et al. Validation of first trimester screening for trisomy 21 in Singapore with reference to performance of nasal bone. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):166-170. doi:10.1159/000338656
164. Yuan X, Zhou L, Zhang B, Wang H, Yu B, Xu J. Association between low fetal fraction of cell free DNA at the early second-trimester and adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:101-108. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.015
165. Zaragoza E, Akolekar R, Poon LCY, Pepes S, Nicolaidis KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):382-386. doi:10.1002/uog.6331
166. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):530-538. doi:10.1002/uog.14792
167. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep.* 2016;4(6):715-718. doi:10.3892/br.2016.653

PICO 2.1. Kombiniertes ETS vs. NIPT oder MA

168. Zhao XR, Gao L, Wu Y, Wang YL. Application of chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(10):1749-1754. doi:10.1080/14767058.2019.1569622
169. Zhou Q, Pan L, Chen S, et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn.* 2014;34(11):1061-1065. doi:10.1002/pd.4428
170. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1233-1241. doi:10.1002/pd.3993

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252.pub2
2. Aoi H, Mizuguchi T, Suzuki T, et al. Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography. *J Hum Genet.* 2021;66(5):499-507. doi:10.1038/s10038-020-00869-8
3. Becher N, Andreasen L, Sandager P, et al. Implementation of exome sequencing in fetal diagnostics-Data and experiences from a tertiary center in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):783-790. doi:10.1111/aogs.13871
4. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J.* 2017;64(4):A5359.
5. Chan YM, Leung TY, Chan OKC, Cheng YKY, Sahota DS. Patient's choice between a non-invasive prenatal test and invasive prenatal diagnosis based on test accuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):193-198. doi:10.1159/000356075
6. Chen YP, He ZQ, Shi Y, et al. Not all chromosome aberrations can be detected by NIPT in women at advanced maternal age: A multicenter retrospective study. *Clin Chim Acta.* 2018;486:232-236. doi:10.1016/j.cca.2018.08.018
7. Cheng PJ, Chang SD, Shaw SW, Soong YK. Nuchal translucency thickness in fetuses with chromosomal translocation at 11-12 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1058-1062. doi:10.1097/01.AOG.0000158862.84467.d7
8. Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG. Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1156-1166. doi:10.1002/pd.2371
9. D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet.* 2012;81(2):128-141. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01687.x
10. Dagklis TI, Kalogiannidis II, Prapa SM, Prapas YM, Prapas NM. Adjusted risk for trisomy 21 after the anomaly scan. How accurate is the Fetal Medicine Foundation algorithm? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):367-370. doi:10.1007/s00404-011-1996-5
11. Faas BHW, Feenstra I, Eggink AJ, et al. Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):362-370. doi:10.1002/pd.2948
12. Gimovsky AC, Pham A, Moreno SC, Nicholas S, Roman A, Weiner S. Genetic abnormalities seen on CVS in early pregnancy failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(13):2142-2147. doi:10.1080/14767058.2018.1542677
13. Grande M, Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):650-658. doi:10.1002/uog.14880
14. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG, et al. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. *Prenat Diagn.* 2009;29(13):1213-1217. doi:10.1002/pd.2367

15. Le Caignec C, Boceno M, Saugier-Weber P, et al. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations. *J Med Genet.* 2005;42(2):121-128. doi:10.1136/jmg.2004.025478
16. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030
17. Liu J, Huang L, He Z, Lin S, Wang Y, Luo Y. Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(11):e978. doi:10.1002/mgg3.978
18. Loncar D, Varjadic M, Novakovic T, Milovanovic D, Jankovic S. Correlation between serum biochemical markers and early amniocentesis in diagnosis of congenital fetal anomalies. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):9-14. doi:10.17305/bjbms.2010.2726
19. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):747-757. doi:10.1016/S0140-6736(18)31940-8
20. Lund ICB, Becher N, Christensen R, et al. Prevalence of mosaicism in uncultured chorionic villus samples after chromosomal microarray and clinical outcome in pregnancies affected by confined placental mosaicism. *Prenat Diagn.* 2020;40(2):244-259. doi:10.1002/pd.5584
21. Malan V, Bussi eres L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-565. doi:10.1001/jama.2018.9396
22. Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L. Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1463-1466. doi:10.3109/14767058.2011.640727
23. Maya I, Kahana S, Yeshaya J, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):337-341. doi:10.1002/uog.15935
24. Maya I, Yacobson S, Kahana S, et al. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):332-335. doi:10.1002/uog.17421
25. Mellis R, Eberhardt RY, Hamilton SJ, et al. Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it? *BJOG.* Published online August 19, 2021. doi:10.1111/1471-0528.16869
26. Mone F, McMullan DJ, Williams D, et al. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies: Scientific Impact Paper No. 64 [February] 2021. *BJOG.* 2021;128(9):e39-e50. doi:10.1111/1471-0528.16616
27. Neagos D, Cretu R, Sfetea RC, Bohiltea LC. The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Bucur).* 2011;6(3):179-184.
28. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):758-767. doi:10.1016/S0140-6736(18)32042-7
29. Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1164-1173. doi:10.1097/01.AOG.0000128049.73556.fb
30. Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):330.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.011

31. Schmid M, Stary S, Blaicher W, Gollinger M, Husslein P, Streubel B. Prenatal genetic diagnosis using microarray analysis in fetuses with congenital heart defects. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):376-382. doi:10.1002/pd.2862
32. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):976-985. doi:10.1002/pd.3945
33. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):583-592. doi:10.1002/pd.5051
34. Valduga M, Philippe C, Bach Segura P, et al. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):333-341. doi:10.1002/pd.2460
35. Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, et al. Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: another experience. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(2):277-284. doi:10.1159/000224112
36. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):480-486. doi:10.1002/uog.17548
37. Wray AM, Ghidini A, Alvis C, Hodor J, Landy HJ, Poggi SH. The impact of first-trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):350-353. doi:10.1002/pd.1144
38. Zhou J, Yang Z, Sun J, et al. Whole Genome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: A Parallel Test with Chromosomal Microarray Plus Whole Exome Sequencing. *Genes (Basel).* 2021;12(3):376. doi:10.3390/genes12030376

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012;131(3):513-523. doi:10.1007/s00439-011-1095-5
2. Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhusz G, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med.* 2014;16(6):469-476. doi:10.1038/gim.2013.168
3. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):83-90. doi:10.1097/AOG.0000000000000336
4. Evangelidou P, Alexandrou A, Moutafi M, et al. Implementation of high resolution whole genome array CGH in the prenatal clinical setting: advantages, challenges, and review of the literature. *Biomed Res Int.* 2013;2013:346762. doi:10.1155/2013/346762
5. Faas BHW, Feenstra I, Eggink AJ, et al. Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):362-370. doi:10.1002/pd.2948
6. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S, et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1270-1282. doi:10.1002/pd.2884
7. Fiorentino F, Napolitano S, Caiazzo F, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):725-730. doi:10.1038/ejhg.2012.253
8. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):610-620. doi:10.1002/uog.12464
9. Huang J, Poon LC, Akolekar R, Choy KW, Leung TY, Nicolaides KH. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(6):620-624. doi:10.1002/uog.13384
10. Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG.* 2012;119(5):614-625. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03279.x
11. Leung TY, Vogel I, Lau TK, et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):314-319. doi:10.1002/uog.8988
12. Lund ICB, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):95-100. doi:10.1002/uog.14726
13. Maya I, Davidov B, Gershovitz L, et al. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1131-1137. doi:10.1002/pd.2626
14. Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, et al. High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):525-533. doi:10.1002/pd.4342

15. Rooryck C, Toutain J, Cailley D, et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet.* 2013;56(7):341-345. doi:10.1016/j.ejmg.2013.02.003
16. Scott F, Murphy K, Carey L, et al. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):500-507. doi:10.1002/uog.12429
17. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):986-995. doi:10.1002/pd.3943
18. Srebniak MI, Boter M, Oudesluijs GO, et al. Genomic SNP array as a gold standard for prenatal diagnosis of foetal ultrasound abnormalities. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):14. doi:10.1186/1755-8166-5-14
19. Tyreman M, Abbott KM, Willatt LR, et al. High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings. *J Med Genet.* 2009;46(8):531-541. doi:10.1136/jmg.2008.065482
20. Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, et al. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):29-39. doi:10.1002/pd.2127
21. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-2184. doi:10.1056/NEJMoa1203382
22. Yatsenko SA, Davis S, Hendrix NW, et al. Application of chromosomal microarray in the evaluation of abnormal prenatal findings. *Clin Genet.* 2013;84(1):47-54. doi:10.1111/cge.12027

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1239-1245. doi:10.1067/mob.2002.127144
2. Del Carmen Saucedo M, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):829-838. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b6f251
3. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(6):401-404. doi:10.1159/000106342
4. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, et al. Screening for Down’s syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ.* 2001;323(7310):423-425. doi:10.1136/bmj.323.7310.423
5. Gyselaers WJA, Roets ERA, Van Holsbeke CDYJ, et al. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):622-627. doi:10.1002/uog.2780
6. Kim MH, Park SH, Cho HJ, et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci.* 2006;21(1):11-14. doi:10.3346/jkms.2006.21.1.11
7. Kublickas M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Crossley J. Uncertainty in nuchal translucency reference ranges at 11-14 weeks of gestation--comparison to Swedish centiles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):654-658. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01116.x
8. Lam YH, Lee CP, Sin SY, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(8):730-735. doi:10.1002/pd.382
9. Liao KW, Tsai MS, Chang CH, et al. Do the Levels of Maternal Plasma Trace Elements Affect Fetal Nuchal Translucency Thickness? *PLoS One.* 2015;10(9):e0138145. doi:10.1371/journal.pone.0138145
10. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
11. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):45-67. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.090
12. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):917-918. doi:10.1002/pd.432
13. Roozbeh N, Azizi M, Darvish L. Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QC12-QC16. doi:10.7860/JCDR/2017/23755.9384
14. Sahota DS, Leung TY, Chen M, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Comparison of likelihood ratios of first-trimester nuchal translucency measurements: multiples of median, delta or mixture. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):15-19. doi:10.1002/uog.7677

15. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):537-545. doi:10.1002/uog.1917
16. Schmidt P, Staboulidou I, Elsässer M, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. How imprecise may the measurement of fetal nuchal translucency be without worsening first-trimester screening? *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(3):291-295. doi:10.1159/000158520
17. Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7521. doi:10.1097/MD.00000000000007521
18. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-1021. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.093
19. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):142-148. doi:10.1002/uog.186
20. Staboulidou I, Günter HH, Steinborn A, Gebauer G, Scharf A. [Analysis of the Nuchal Transparency (NT) screening concept at the gynecological clinic of MHH: a prospective follow-up study]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2006;210(3):99-106. doi:10.1055/s-2006-941554
21. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):665-669. doi:10.1002/uog.6410
22. Wayda K, Keresztúri A, Orvos H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(12):1104-1109. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.801205.x
23. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):150-158. doi:10.1002/uog.3905
24. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):105-112. doi:10.1159/000434632
25. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. Screening for trisomy 18 using traditional combined screening vs. ultrasound-based protocol in tertiary center environment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1765-1770. doi:10.1080/14767058.2016.1224837
26. Wiechec M, Nocun A, Knafel A, et al. Combined screening test for trisomy 21 - is it as efficient as we believe? *J Perinat Med.* 2017;45(2):185-191. doi:10.1515/jpm-2016-0031
27. Wright D, Bradbury I, Malone F, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment. *Health Technol Assess.* 2010;14(33):1-80. doi:10.3310/hta14330
28. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):376-383. doi:10.1002/uog.5299
29. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Nuchal translucency measurement at different crown-rump lengths along the 10- to 14-week period for Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(5):411-416. doi:10.1002/pd.1173

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Ayräs O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: a retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):856-862. doi:10.1002/pd.4143
2. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 2010;17(1):8-12. doi:10.1258/jms.2010.009107
3. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;84(1):5-9. doi:10.1016/s0020-7292(03)00206-6
4. Cheng PJ, Chang SD, Shaw SW, Soong YK. Nuchal translucency thickness in fetuses with chromosomal translocation at 11-12 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1058-1062. doi:10.1097/01.AOG.0000158862.84467.d7
5. Dane B, Dane C, Cetin A, Kiray M, Sivri D, Yayla M. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency. *J Perinatol.* 2008;28(6):400-404. doi:10.1038/jp.2008.14
6. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):610-614. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
7. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):18-22. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00481.x
8. Mula R, Goncé A, Bennásar M, et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):34-41. doi:10.1002/uog.10059
9. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-226. doi:10.1002/uog.1860
10. Santiago JC, Ramos-Corpas D. Delta-NT and center-specific ultrasound nuchal translucency medians. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):934-940. doi:10.1002/uog.5171
11. Sau A, Langford K, Auld B, Maxwell D. Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan. *J Obstet Gynaecol.* 2001;21(2):145-148. doi:10.1080/01443610124781
12. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):9-17. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x
13. Strah DM, Pohar M, Gersak K. Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness in 7,096 unselected pregnancies in Slovenia. *J Perinat Med.* 2008;36(2):145-150. doi:10.1515/JPM.2008.015
14. Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health.* 2012;41(11):92-97.

PICO 2.3. Nuchale Transparenz

15. Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA. First-trimester contingent screening for Down syndrome can reduce the number of nuchal translucency measurements required. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):79-82. doi:10.1002/pd.2185
16. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):784-787. doi:10.1002/pd.694
17. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almström H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):632-639. doi:10.1002/uog.2792
18. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):649-651. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00583.x

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Aite L, Zaccara A, Mirante N, et al. Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? *J Perinatol.* 2011;31(12):760-763. doi:10.1038/jp.2011.22
2. Allison SJ, Stafford J, Anumba DO. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on feto-maternal attachment. *BMC Women's Health.* 2011;11(1):33. doi:10.1186/1472-6874-11-33
3. Cederholm M, Sjöden PO, Axelsson O. Psychological distress before and after prenatal invasive karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):539-545.
4. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27. doi:10.1186/s12884-018-2168-4
5. Cheng PJ, Wu TL, Shaw SW, et al. Anxiety levels in women undergoing prenatal maternal serum screening for Down syndrome: the effect of a fast reporting system by mobile phone short-message service. *Prenat Diagn.* 2008;28(5):417-421. doi:10.1002/pd.1988
6. Dahl K, Hvidman L, Jørgensen FS, Kesmodel US. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):152-157. doi:10.1002/uog.8856
7. de Leeuw RA, van der Horst SFB, de Soet AM, et al. Digital vs face-to-face information provision in patient counselling for prenatal screening: A noninferiority randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2019;39(6):456-463. doi:10.1002/pd.5463
8. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(33):iii, ix-x, 1-109. doi:10.3310/hta8330
9. Hewison J, Nixon J, Fountain J, et al. A randomised trial of two methods of issuing prenatal test results: the ARIA (Amniocentesis Results: Investigation of Anxiety) trial. *BJOG.* 2007;114(4):462-468. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01276.x
10. Kleinveld JH, Timmermans DRM, de Smit DJ, Adér HJ, van der Wal G, ten Kate LP. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomised controlled trial. *Prenat Diagn.* 2006;26(4):354-361. doi:10.1002/pd.1419
11. Kowalcek I, Huber G, Lammers C, Brunk J, Bieniakiewicz I, Gembruch U. Anxiety scores before and after prenatal testing for congenital anomalies. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;267(3):126-129. doi:10.1007/s00404-002-0295-6
12. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(12):1210-1217. doi:10.1001/jama.2014.11479
13. Labonté V, Alsaid D, Lang B, Meerpohl JJ. Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):385. doi:10.1186/s12884-019-2518-x
14. Leung WC, Lam YH, Wong Y, Lau ET, Tang MHY. The effect of fast reporting by amnio-PCR on anxiety levels in women with positive biochemical screening for Down syndrome--a randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2002;22(3):256-259. doi:10.1002/pd.314
15. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes in women offered noninvasive prenatal test (NIPT) for positive Down screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):348-350. doi:10.1080/14767058.2017.1378323

16. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes of women choosing extended non-invasive prenatal testing. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(5):733-734. doi:10.1080/01443615.2018.1557123
17. Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):15-27. doi:10.1111/aogs.12482
18. Mujezinovic F, Prosnik A, Alfirevic Z. Different communication strategies for disclosing results of diagnostic prenatal testing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD007750. doi:10.1002/14651858.CD007750.pub2
19. Nagle C, Hodges R, Wolfe R, Wallace EM. Reporting Down syndrome screening results: women's understanding of risk. *Prenat Diagn.* 2009;29(3):234-239. doi:10.1002/pd.2210
20. Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, et al. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1121-1126. doi:10.1002/pd.4947
21. Thorolfsdottir E, Lunde Á, Stefansdottir V, Hjartardottir H, Rut Haraldsdottir K. Comparing prenatal screening experiences of Icelandic women who received false-positive and true-negative first-trimester combined screening results in Iceland in 2012-2016. *J Genet Couns.* 2020;29(4):644-657. doi:10.1002/jgc4.1269
22. Vanstone M, Cernat A, Majid U, Trivedi F, De Freitas C. Perspectives of Pregnant People and Clinicians on Noninvasive Prenatal Testing: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19(5):1-38.
23. Yeşilçinar İ, Güvenç G. Counselling and education for prenatal screening and diagnostic tests for pregnant women: Randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract.* 2021;27(5):e13000. doi:10.1111/ijn.13000
24. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):916-920. doi:10.1016/s0029-7844(01)01381-3

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Considering medical risk information and communicating values: A mixed-method study of women's choice in prenatal testing. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173669. doi:10.1371/journal.pone.0173669
2. Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing. *J Clin Med*. 2014;3(2):614-631. doi:10.3390/jcm3020614
3. Floyd E, Allyse MA, Michie M. Spanish- and English-Speaking Pregnant Women's Views on cfDNA and Other Prenatal Screening: Practical and Ethical Reflections. *J Genet Couns*. 2016;25(5):965-977. doi:10.1007/s10897-015-9928-3
4. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics*. 2013;16(5):223-232. doi:10.1159/000353523
5. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153147. doi:10.1371/journal.pone.0153147
6. Li G, Chandrasekharan S, Allyse M. "The Top Priority Is a Healthy Baby": Narratives of Health, Disability, and Abortion in Online Pregnancy Forum Discussions in the US and China. *J Genet Couns*. 2017;26(1):32-39. doi:10.1007/s10897-016-9976-3
7. Lo TK, Chan KYK, Kan ASY, et al. Decision outcomes in women offered noninvasive prenatal test (NIPT) for positive Down screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):348-350. doi:10.1080/14767058.2017.1378323
8. Richmond Z, Fleischer R, Chopra M, et al. The impact of non-invasive prenatal testing on anxiety in women considered at high or low risk for aneuploidy after combined first trimester screening. *Prenat Diagn*. 2017;37(10):975-982. doi:10.1002/pd.5110
9. Takeda E, Suzumori N, Ebara T, et al. Psychological distress in post-partum women after non-invasive prenatal testing (NIPT) in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(1):35-42. doi:10.1111/jog.13483
10. van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(12):1345-1350. doi:10.1038/ejhg.2014.32
11. van Schendel RV, Page-Christiaens GCML, Beulen L, et al. Women's Experience with Non-Invasive Prenatal Testing and Emotional Well-being and Satisfaction after Test-Results. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1348-1356. doi:10.1007/s10897-017-0118-3
12. Vanstone M, Cernat A, Nisker J, Schwartz L. Women's perspectives on the ethical implications of non-invasive prenatal testing: a qualitative analysis to inform health policy decisions. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):27. doi:10.1186/s12910-018-0267-4
13. Vanstone M, Yacoub K, Giacomini M, Hulan D, McDonald S. Women's Experiences of Publicly Funded Non-Invasive Prenatal Testing in Ontario, Canada: Considerations for Health Technology Policy-Making. *Qual Health Res*. 2015;25(8):1069-1084. doi:10.1177/1049732315589745

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Adiego B, Martinez-Ten P, Illescas T, Bermejo C, Sepulveda W. First-trimester assessment of nasal bone using retranasal triangle view: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):272-276. doi:10.1002/uog.12525
2. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012600. doi:10.1002/14651858.CD012600
3. Alphonse J, Cox J, Clarke J, Schluter PJ, McLennan A. Comparison of frontomaxillary facial angles using both 2D and 3D ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(1):14-21. doi:10.1159/000313638
4. Alphonse J, Cox J, Clarke JL, Schluter PJ, McLennan A. Frontomaxillary facial angle measurement in trisomy 21 and euploid fetuses: two- and three-dimensional assessment during routine first trimester screening. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):183-189. doi:10.1159/000360288
5. Bardi F, Smith E, Kuilman M, Snijders RJM, Bilardo CM. Early Detection of Structural Anomalies in a Primary Care Setting in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(1):12-19. doi:10.1159/000490723
6. Bennett KA, Crane JMG, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1077-1081. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.065
7. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaidis KH. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):737-741. doi:10.1002/uog.5134
8. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Report on the 11- to 13+6-week ultrasound evaluation as a screening test for trisomy 21 in singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):703-710. doi:10.1055/s-0029-1223281
9. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
10. Chanprapaph P, Dulyakasem C, Phattanchindakun B. Sensitivity of multiple first trimester sonomarkers in fetal aneuploidy detection. *J Perinat Med.* 2015;43(3):359-365. doi:10.1515/jpm-2014-0201
11. Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):136-146; discussion 146. doi:10.1002/uog.5232
12. Eckmann-Scholz C, Salmassi A, Jonat W, Alkatout I. Distended jugular lymphatic sacs in fetuses with increased nuchal translucency: correlation with first-trimester findings in aberrant karyotypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(3):257-260. doi:10.3109/14767058.2013.809416
13. Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):619-621. doi:10.1002/uog.2674
14. 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(2):141-149. doi:10.1515/jpm-2013-0130

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

15. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):528-534. doi:10.1002/uog.10051
16. Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG.* 2006;113(2):171-176. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00833.x
17. Hsiao CH, Liu WL, Chen RC, Cheng BJ, Tseng YJ, Chu WC. The fetal frontomaxillary facial angle in normal and trisomy 21 ultrasounds at 11-13(+6) weeks of gestation: findings among the ethnic Chinese compared with Caucasian. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):711-715. doi:10.1002/pd.4084
18. Hull AD, James G, Salerno CC, Nelson T, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and assessment of the first-trimester fetus. *J Ultrasound Med.* 2001;20(4):287-293. doi:10.7863/jum.2001.20.4.287
19. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):300-309. doi:10.1002/uog.12489
20. Illa M, Mula R, Arigita M, et al. Likelihood ratios to apply for nasal bone, ductus venosus and tricuspid flow at the 11-13 weeks' scan in down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(2):116-120. doi:10.1159/000351854
21. 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;8:CD014698. doi:10.1002/14651858.CD014698
22. Li Q, Guan B, Li D. Detection of fetal structural abnormalities by early pregnancy ultrasound in China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):277-278. doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.015
23. Liao Y, Wen H, Ouyang S, et al. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):396.e1-396.e15. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.037
24. Luchi C, Schifano M, Sacchini C, et al. Detailed fetal anatomy assessment in the first trimester at 11, 12 and 13 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):675-678. doi:10.3109/14767058.2011.587058
25. Manegold-Brauer G, Maymon R, Shor S, Cuckle H, Gembruch U, Geipel A. Down's syndrome screening at 11-14 weeks' gestation using prenatal thickness and nasal bone length. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):939-945. doi:10.1007/s00404-019-05083-2
26. Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Accuracy of fetal sex determination on ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(5):272-277. doi:10.1002/jcu.22320
27. McCormick A, Anaya H, Mehendale R, Fogg L, Roche M, Abramowicz J. Comparison of first trimester transvaginal anatomy scan to the second trimester structural survey in normal weight and obese populations: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(17):2319-2324. doi:10.1080/14767058.2017.1342800
28. Palermo FG, Albuquerque D de PS de M, Martins WP, Araujo Júnior E, Bruns RF. Auditing fetal nasal bone images in the first trimester of pregnancy: results from a peer review program. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(17):2874-2877. doi:10.3109/14767058.2015.1107899

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

29. Papastefanou I, Kappou D, Souka AP, et al. Fetal volume at 11-14 gestational weeks: reference ranges and association with first trimester biochemical and biophysical markers. *J Perinat Med.* 2014;42(1):107-112. doi:10.1515/jpm-2013-0158
30. Perlman S, Sukenik-Helevy R, Odeh M, Keren Gilat E, Gilboa Y. First-Trimester Nonvisualization of the Parotid Gland and Aneuploidy in Fetuses With Increased Nuchal Translucency: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med.* 2021;40(1):41-47. doi:10.1002/jum.15371
31. Petousis S, Sotiriadis A, Margioulas-Siarkou C, et al. Detection of structural abnormalities in fetuses with normal karyotype at 11-13 weeks using the anatomic examination protocol of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(15):2581-2587. doi:10.1080/14767058.2018.1555807
32. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2006;86(4):977-980. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.01.063
33. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpää M, Ryyänen M, Heinonen S. First trimester Down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities--regional outcome results. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(1):45-50. doi:10.1159/000095843
34. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(10):603-609. doi:10.1097/OGX.0000000000000490
35. Şahin Uysal N, Gülümser Ç, Yılmaz Çelik Z, Yanık FB. Increased nuchal translucency and pregnancy outcomes: experience of Başkent University Ankara Hospital. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):100-106. doi:10.4274/tjod.galenos.2019.51482
36. Sainz JA, Gutierrez L, García-Mejido J, et al. Early fetal morphological evaluation (11-13 + 6 weeks) accomplished exclusively by transabdominal imaging and following routine midtrimester fetal ultrasound scan recommendations. Since when can it be performed? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1140-1150. doi:10.1080/14767058.2018.1517306
37. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG.* 2006;113(6):664-674. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00953.x
38. Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):29-33. doi:10.1002/uog.14661
39. Shyu IL, Yang MJ, Wang HI, et al. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(1):53-56. doi:10.1016/j.tjog.2012.05.003
40. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):273-278. doi:10.1016/s0029-7844(02)02590-5
41. Togrul C, Ozaksit GM, Seckin KD, Baser E, Karsli MF, Gungor T. Is there a role for fetal ductus venosus and hepatic artery Doppler in screening for fetal aneuploidy in the first trimester? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(14):1716-1719. doi:10.3109/14767058.2014.966676

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

42. Vavilala S, Geeta K. The 11-13+6 Weeks Scan: Where do We Stand? A 5-year Review at Fernandez Hospital. Published online 2011. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10016-1020
43. von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, et al. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall Med.* 2016;37(3):297-302. doi:10.1055/s-0042-105514
44. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):680-685. doi:10.1002/pd.5065
45. Wang L, Wu Q qing, Chen Y, Ma Y qing, Yao L, Li M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities by standard ultrasound views during the first trimester. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(5):986-987.
46. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2007;26(9):1209-1214. doi:10.7863/jum.2007.26.9.1209
47. Węgrzyn P, Czuba B, Serafin D, et al. Nasal bone in screening for T21 at 11-13 + 6 weeks of gestation - a multicenter study. *Ginekol Pol.* 2016;87(11):751-754. doi:10.5603/GP.2016.0082
48. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD007058. doi:10.1002/14651858.CD007058.pub3
49. Worda C, Radner G, Lee A, Eppel W. Three-dimensional ultrasound for nuchal translucency thickness measurements: comparison of transabdominal and transvaginal ultrasound. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(6):361-365. doi:10.1016/s1071-5576(03)00122-9
50. Yeo GSH, Lai FM, Wei X, et al. Validation of first trimester screening for trisomy 21 in Singapore with reference to performance of nasal bone. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):166-170. doi:10.1159/000338656
51. Zhen L, Li YJ, Yang YD, Li DZ. The role of ultrasound in women with a positive NIPT result for trisomy 18 and 13. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):798-800. doi:10.1016/j.tjog.2019.09.012
52. Zhen L, Yang X, Ting YH, Chen M, Leung TY. The influence of image setting on intracranial translucency measurement by manual and semi-automated system. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):889-893. doi:10.1002/pd.4154
53. Zheng MM, Tang HR, Zhang Y, et al. Improvement in early detection of orofacial clefts using the axial view of the maxilla. *Prenat Diagn.* 2018;38(7):531-537. doi:10.1002/pd.5257

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(10):1445-1452. doi:10.7863/jum.2010.29.10.1445
2. Acácio GL, Barini R, Pinto Júnior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(1):19-23. doi:10.1590/s1516-31802001000100006
3. Belics Z, Fekete T, Beke A, Szabó I. Prenatal ultrasonographic measurement of the fetal iliac angle during the first and second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):351-355. doi:10.1002/pd.2690
4. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Huggon I, Nicolaidis KH. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):20-24. doi:10.1002/uog.5226
5. Borrell A, Borobio V, Bestwick JP, Wald NJ. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests. *J Med Screen.* 2009;16(3):112-118. doi:10.1258/jms.2009.009043
6. Borrell A, Casals E, Fortuny A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):541-545. doi:10.1002/pd.949
7. Borrell A, Martinez JM, Serés A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2003;23(11):921-926. doi:10.1002/pd.716
8. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652-655. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x
9. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4. doi:10.1002/pd.200
10. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-915. doi:10.1080/00016340500448438
11. Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, et al. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn.* 2005;25(2):133-136. doi:10.1002/pd.1036
12. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):149-151. doi:10.1002/uog.174
13. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MHY. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):92-97. doi:10.1002/pd.798
14. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaidis KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(1):19-22. doi:10.1002/uog.1077
15. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaidis KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):31-35. doi:10.1002/uog.170

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

16. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(3):218-223. doi:10.1002/uog.992
17. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):109-114. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.057
18. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn.* 2003;23(4):306-310. doi:10.1002/pd.588
19. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):977-983. doi:10.1002/pd.1211
20. Cociolone R, Brameld K, O'Leary P, Haan E, Muller P, Shand K. Combining first and second trimester markers for Down syndrome screening: think twice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(5):492-500. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00911.x
21. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Maiz N, Spencer K, Nicolaides KH. The impact of fetal gender on first trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A MoM in normal and trisomy 21 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):578-581. doi:10.1002/pd.2246
22. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):666-670. doi:10.1080/00016340701253405
23. Falcon O, Cavoretto P, Peralta CFA, Csapo B, Nicolaides KH. Fetal head-to-trunk volume ratio in chromosomally abnormal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):755-760. doi:10.1002/uog.1991
24. Gasiorek-Wiens A, Kotsis S, Staboulidou I, et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects: validation of a single operator dataset. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1100-1106. doi:10.1002/pd.2625
25. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-163. doi:10.1002/uog.10070
26. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(1):61-66. doi:10.1159/000132409
27. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1412-1419. doi:10.3109/00016349.2010.517307
28. Jaques AM, Halliday JL, Francis I, et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. *BJOG.* 2007;114(7):812-818. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01349.x
29. 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;33(3):259-264. doi:10.1002/uog.6318
30. MacRae R, Ojutiku D, Duke-MacRae J, Usifo F, Ekong M. Evaluating nuchal translucency scans performed for trisomy screening in a district general hospital between July 1998 and January 2004. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(7):683-687. doi:10.1080/01443610802462357

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

31. Maiz N, Dagklis T, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. The mitral gap at 11 + 0 to 13 + 6 weeks: marker of trisomy 21 or artifact? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):813-818. doi:10.1002/uog.5170
32. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1222-1228. doi:10.1097/01.AOG.0000143255.46196.7a
33. Marsis IO. Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Thickness and Nasal Bone Examination at Advanced Maternal Age in Jakarta: A Preliminary Report. *Journal of Medical Ultrasound.* 2004;12(1):1-6. doi:10.1016/S0929-6441(09)60054-0
34. Marsk A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almström H. If nuchal translucency screening is combined with first-trimester serum screening the need for fetal karyotyping decreases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):534-538. doi:10.1080/00016340500523701
35. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol.* 2001;25(1):32-37. doi:10.1053/sper.2001.22893
36. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG.* 2002;109(9):1015-1019. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01482.x
37. Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):501-505. doi:10.1002/uog.5307
38. Maymon R, Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Itzhaky D, Herman A, Reish O. The best marker combination using the integrated screening test approach for detecting various chromosomal aneuploidies. *J Perinat Med.* 2005;33(5):392-398. doi:10.1515/JPM.2005.071
39. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *BJOG.* 2001;108(10):1047-1052. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00241.x
40. Molina García FS, Carrillo Badillo MP, Zaragoza García EA, Fernández de Santos AG, Montoya Ventoso F. Analysis of secondary ultrasound markers in the first trimester before chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1117-1120. doi:10.1002/pd.2615
41. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J.* 2005;46(5):786-791.
42. Moon MH, Cho JY, Lee YM, et al. First-trimester screening for Down syndrome; the role of nasal bone assessment in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):830-834. doi:10.1002/pd.1785
43. Nakamura M, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):262-268. doi:10.1159/000381803
44. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):36-39. doi:10.1002/uog.167
45. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1107-1111. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.036
46. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):930-932. doi:10.1002/pd.431

PICO 3.1. US strukturierte/nicht strukturierte Anomaliediagnostik

47. Oztekin O, Oztekin D, Tinar S, Adibelli Z. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(3):221-225.
48. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):828-833. doi:10.1016/j.ajog.2005.09.008
49. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn.* 2006;26(2):112-117. doi:10.1002/pd.1345
50. Salomon LJ, Chevret S, Bussieres L, Ville Y, Rozenberg P. Down syndrome screening using first-trimester combined tests and contingent use of femur length at routine anomaly scan. *Prenat Diagn.* 2010;30(8):783-789. doi:10.1002/pd.2550
51. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1040-1045. doi:10.1097/01.AOG.0000259311.87056.5e
52. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):393-396. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.032
53. 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;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
54. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post J a. M, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):661-667. doi:10.1002/uog.7706
55. Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):181.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.057

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Arbeiten

1. Alanen J, Korpimäki T, Kouru H, et al. First trimester combined screening biochemistry in detection of congenital heart defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(19):3272-3277. doi:10.1080/14767058.2018.1462324
2. Altmann R, Schertler C, Scharnreitner I, Arzt W, Dertinger S, Scheier M. Diagnosis of Fetal Posterior Fossa Malformations in High-Risk Pregnancies at 12-14 Gestational Weeks by Transvaginal Ultrasound Examination. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(3):182-187. doi:10.1159/000501500
3. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology.* 2005;16(1):87-92. doi:10.1097/01.ede.0000147122.97061.bb
4. Becker R, Schmitz L, Kilavuz S, Stumm M, Wegner RD, Bittner U. "Normal" nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):550-556. doi:10.1002/pd.3854
5. Boutin A, Demers S, Gasse C, et al. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):1044-1049. doi:10.1016/j.jogc.2017.11.032
6. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/uog.7329
7. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):745-751. doi:10.1067/mob.2003.127
8. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):126-131. doi:10.1159/000303260
9. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14773. doi:10.1097/MD.00000000000014773
10. Gielchinsky Y, Zvanca M, Akolekar R, Calvo JR, Nicolaides KH. Adrenal gland length in euploid and trisomy 18 fetuses at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):773-777. doi:10.1002/pd.2765
11. Hurt L, Wright M, Dunstan F, et al. Prevalence of defined ultrasound findings of unknown significance at the second trimester fetal anomaly scan and their association with adverse pregnancy outcomes: the Welsh study of mothers and babies population-based cohort. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):40-48. doi:10.1002/pd.4708
12. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(2):140-144. doi:10.1002/uog.11175
13. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):666-670. doi:10.1002/uog.4029
14. Lakshmy SR, Deepa S, Rose N, Mookan S, Agnees J. First-Trimester Sonographic Evaluation of Palatine Clefts: A Novel Diagnostic Approach. *J Ultrasound Med.* 2017;36(7):1397-1414. doi:10.7863/ultra.16.05084

PICO 3.2. Indirektes und direktes Anomalie Screening

15. Llorba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):169-174. doi:10.1002/uog.12346
16. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaides KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):620-624. doi:10.1002/uog.11079
17. Loureiro T, Ferreira AFA, Ushakov F, Montenegro N, Nicolaides KH. Dilated fourth ventricle in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):186-189. doi:10.1159/000338113
18. Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E. 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.* 2021;128(2):354-365. doi:10.1111/1471-0528.16530
19. Maruotti GM, Saccone G, D'Antonio F, et al. Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2016;36(11):991-996. doi:10.1002/pd.4883
20. Miguelez J, De Lourdes Brizot M, Liao AW, De Carvalho MHB, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):274-278. doi:10.1002/uog.9024
21. Miller JL, de Veciana M, Turan S, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):385.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.041
22. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2363-2367. doi:10.3109/14767058.2015.1085967
23. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):B2-B15. doi:10.1016/j.ajog.2021.06.079
24. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1348-1354. doi:10.1097/01.AOG.0000161368.77506.ab
25. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, et al. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):266-276. doi:10.1002/uog.14774
26. Singh C, Thakur S, Arora N, Khurana D. Revisiting absent nasal bone in the second trimester. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(1):3-7. doi:10.1002/jcu.22877
27. Sirico A, Raffone A, Lanzone A, et al. First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):333-340. doi:10.1007/s00404-019-05422-3
28. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):1009-1016. doi:10.1016/s0029-7844(03)00168-6
29. Spaggiari E, Dreux S, Stirnemann JJ, et al. Impact on spina bifida screening of shifting prenatal Down syndrome maternal serum screening from the second trimester to the first. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):673-679. doi:10.1002/pd.5064

PICO 3.2. Indirektes und direktes Anomalie Screening

30. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-650. doi:10.1001/jama.2009.113
31. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaides KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):45-48. doi:10.1002/uog.17286
32. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):468-476. doi:10.1002/uog.20844
33. Szigeti Z, Csapó Z, Joó JG, Pete B, Papp Z, Papp C. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetuses with trisomy 13. *Prenat Diagn*. 2006;26(13):1262-1266. doi:10.1002/pd.1604
34. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):7-15. doi:10.1016/j.jpuro.2016.09.003
35. Ulkumen BA, Pala HG, Uyar Y, Baytur YB, Koyuncu FM. The effect of parity on first trimester uterine artery Doppler waveforms in low-risk singleton pregnancies. *Ginekol Pol*. 2014;85(12):929-932. doi:10.17772/gp/1884
36. Volpe P, Muto B, Passamonti U, et al. Abnormal sonographic appearance of posterior brain at 11-14 weeks and fetal outcome. *Prenat Diagn*. 2015;35(7):717-723. doi:10.1002/pd.4598
37. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(4):446-451. doi:10.1002/uog.15829
38. Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology*. 2001;12(4):439-446.
39. Yagel S, Cohen SM, Porat S, et al. Detailed transabdominal fetal anatomic scanning in the late first trimester versus the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2015;34(1):143-149. doi:10.7863/ultra.34.1.143

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Acuna J, Lau G, Rad S, et al. First trimester supratentorial and infratentorial abnormalities in fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2159-2165. doi:10.1080/14767058.2019.1659772
2. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, et al. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn.* 2012;32(3):259-263. doi:10.1002/pd.2944
3. Antolín E, Comas C, Torrents M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):295-300. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00395.x
4. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Huggon I, Nicolaidis KH. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):20-24. doi:10.1002/uog.5226
5. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):81-86. doi:10.1002/uog.20856
6. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):722-726. doi:10.1002/uog.10111
7. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/uog.7329
8. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med.* 2017;38(2):151-157. doi:10.1055/s-0034-1399483
9. Ferreira AFA, Syngelaki A, Smolin A, Vayna AM, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11 to 13 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2012;32(9):854-858. doi:10.1002/pd.3920
10. Fievet L, Faure A, Coze S, et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. *Urology.* 2014;84(1):185-190. doi:10.1016/j.urology.2014.02.018
11. Finn M, Sutton D, Atkinson S, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):640-645. doi:10.1002/uog.10088
12. Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):630-634. doi:10.1002/uog.8994
13. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell A. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):515-520. doi:10.1002/uog.12302
14. Iliescu D, Comănescu A, Antsaklis P, et al. Neuroimaging parameters in early open spina bifida detection. Further benefit in first trimester screening? *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(3):809-817.

PICO 3.2. Indirektes und direktes Anomalie Screening

15. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, Monni G. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Published online September 10, 2014:1-4. doi:10.3109/14767058.2014.955001
16. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaidis KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(1):10-14. doi:10.1002/uog.7646
17. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):294-300. doi:10.1159/000365920
18. Karl K, Heling KS, Chaoui R. Fluid area measurements in the posterior fossa at 11-13 weeks in normal fetuses and fetuses with open spina bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):289-293. doi:10.1159/000365989
19. Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2012;32(12):1143-1146. doi:10.1002/pd.3973
20. Kose S, Altunyurt S, Keskinoglu P. A prospective study on fetal posterior cranial fossa assessment for early detection of open spina bifida at 11-13 weeks. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(1):4-9. doi:10.1111/cga.12223
21. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):103-106. doi:10.1002/pd.2632
22. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: a pilot study. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):765-769. doi:10.1002/pd.3899
23. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):338-341. doi:10.1002/uog.81
24. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaidis 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;33(5):512-517. doi:10.1002/uog.6330
25. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):416-420. doi:10.1002/uog.12463
26. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(5):308-314. doi:10.1159/000063185
27. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol*. 2005;105(6):1348-1354. doi:10.1097/01.AOG.0000161368.77506.ab
28. Rembouskos G, Passamonti U, De Robertis V, et al. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):968-975. doi:10.1002/pd.3942
29. Scheier M, Lachmann R, Pětroš M, Nicolaidis KH. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(6):625-629. doi:10.1002/uog.9067

PICO 3.2. Indirektes und direktes Anomalie Screening

30. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-272. doi:10.1002/uog.13406
31. Solt I, Acuna JG, Adeniji BA, Mirocha J, Kim MJ, Rotmensch S. First-trimester visualization of the fourth ventricle in fetuses with and without spina bifida. *J Ultrasound Med.* 2011;30(12):1643-1647. doi:10.7863/jum.2011.30.12.1643
32. Stressig R, Kozlowski P, Froehlich S, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):444-449. doi:10.1002/uog.7749
33. Suresh S, Sudarshan S, Rangaraj A, Indrani S, Cuckle H. Spina bifida screening in the first trimester using ultrasound biparietal diameter measurement adjusted for crown-rump length or abdominal circumference. *Prenat Diagn.* 2019;39(4):314-318. doi:10.1002/pd.5433
34. Teegala ML, Vinayak DG. Intracranial translucency as a sonographic marker for detecting open spina bifida at 11-13+6 weeks scan: Our experience. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(4):427-431. doi:10.4103/ijri.IJRI_13_17
35. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):341-345. doi:10.1002/uog.1025
36. Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, et al. Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):740-745. doi:10.1002/uog.20285
37. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):446-451. doi:10.1002/uog.15829
38. Wertaschnigg D, Ramkrishna J, Ganesan S, et al. Cranial sonographic markers of fetal open spina bifida at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2020;40(3):365-372. doi:10.1002/pd.5614
39. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(1):52-57. doi:10.1159/000048007

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1357-1361. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.086
2. Brestak M, Calda P, McKenna D, Sonek J. Comparison of right ventricular measurements and SFRV in fetuses with and without tricuspid regurgitation at 11+0 and 13+6 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(15):1531-1534. doi:10.3109/14767058.2013.863867
3. Brestak M, Sonek J, Tomek V, McKenna D, Calda P. Shortening fraction of the right ventricle: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses at week 11 to week 13 and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):760-764. doi:10.1002/pd.2760
4. Espinoza J, Lee W, Viñals F, et al. Collaborative study of 4-dimensional fetal echocardiography in the first trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2014;33(6):1079-1084. doi:10.7863/ultra.33.6.1079
5. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):610-614. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
6. Helle EIT, Biegley P, Knowles JW, et al. First Trimester Plasma Glucose Values in Women without Diabetes are Associated with Risk for Congenital Heart Disease in Offspring. *J Pediatr.* 2018;195:275-278. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.046
7. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):518.e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.1102
8. Jouannic JM, Thieulin AC, Bonnet D, et al. Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1264-1269. doi:10.1002/pd.2883
9. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT, ACCEPTS study. First trimester ultrasound for the detection of fetal heart anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Published online August 9, 2021. doi:10.1002/uog.23740
10. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(5):251-260. doi:10.1016/j.siny.2013.05.004
11. Llurba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):169-174. doi:10.1002/uog.12346
12. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):89-95. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.081
13. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1330-1335. doi:10.1067/s0002-9378(03)00645-8
14. Nemescu D, Berescu A, Onofriescu M, Navolan DB, Rotariu C. Safety Indices during Fetal Echocardiography at the Time of First-Trimester Scan Are Machine Dependent. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127570. doi:10.1371/journal.pone.0127570
15. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(12):1438-1445. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03029.x

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

16. 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. doi:10.1002/uog.2803
17. Scala C, Morlando M, Familiari A, et al. Fetal Tricuspid Regurgitation in the First Trimester as a Screening Marker for Congenital Heart Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(1):1-8. doi:10.1159/000455947
18. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):376-383. doi:10.1097/01.AOG.0000250473.99575.72
19. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):453-460. doi:10.1097/AOG.0000000000000608
20. Turan S, Turan OM, Ty-Torredes K, Harman CR, Baschat AA. Standardization of the first-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation with tomographic ultrasound and color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):652-656. doi:10.1002/uog.6372
21. Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, et al. Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):669-678. doi:10.1002/uog.12548
22. Wagner P, Eberle K, Sonek J, et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):663-668. doi:10.1002/uog.20099
23. Wagner P, Sonek J, Eberle K, et al. First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn.* Published online April 16, 2018. doi:10.1002/pd.5268
24. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1094-1104. doi:10.1002/pd.2124
25. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG.* 2006;113(6):675-682. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00951.x
26. Yu D, Sui L, Zhang N. Performance of First-Trimester Fetal Echocardiography in Diagnosing Fetal Heart Defects: Meta-analysis and Systematic Review. *J Ultrasound Med.* 2020;39(3):471-480. doi:10.1002/jum.15123
27. 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. doi:10.1097/MD.0000000000001759

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(10):1445-1452. doi:10.7863/jum.2010.29.10.1445
2. Andrew C, Gopal S, Ramachandran H, Suvika M. First trimester ultrasound: Addition of anatomical screening adds value to the examination. A retrospective case series. Published online 2015. doi:10.14260/JEMDS/2015/387
3. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):613-618. doi:10.1002/uog.2709
4. Becker R, Schmitz L, Kilavuz S, Stumm M, Wegner RD, Bittner U. "Normal" nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):550-556. doi:10.1002/pd.3854
5. Bellotti M, Fesslova V, De Gasperi C, et al. Reliability of the first-trimester cardiac scan by ultrasound-trained obstetricians with high-frequency transabdominal probes in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):272-278. doi:10.1002/uog.7685
6. Bennasar M, Martínez JM, Olivella A, et al. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):645-651. doi:10.1002/uog.6374
7. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1037-1041. doi:10.1002/pd.2119
8. Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves LF de A, Zamith MM. The role of nuchal translucency in the screening for congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):307-314. doi:10.1590/s0066-782x2006001600013
9. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart.* 2004;90(8):921-926. doi:10.1136/hrt.2003.015065
10. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-915. doi:10.1080/00016340500448438
11. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaidis KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):127-134. doi:10.1159/000322138
12. Chen FCK, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. *J Perinat Med.* 2019;47(6):619-624. doi:10.1515/jpm-2018-0436
13. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MHY. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):92-97. doi:10.1002/pd.798
14. Colosi E, Musone R, Filardi G, Fabbo A. First trimester fetal anatomy study and identification of major anomalies using 10 standardized scans. *J Prenat Med.* 2015;9(3-4):24-28. doi:10.11138/jpm/2015.9.3.024
15. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn.* 2002;22(7):586-593. doi:10.1002/pd.372

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

16. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):666-670. doi:10.1080/00016340701253405
17. De Robertis V, Rembouskos G, Fanelli T, Volpe G, Muto B, Volpe P. The three-vessel and trachea view (3VTV) in the first trimester of pregnancy: an additional tool in screening for congenital heart defects (CHD) in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):693-698. doi:10.1002/pd.5067
18. den Hollander NS, Wessels MW, Niermeijer MF, Los FJ, Wladimiroff JW. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):570-574. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00649.x
19. Duta S, Veduta A, Vayna AM, Panaitescu A, Nedelea F, Peltecu G. The outcome of structural heart defects diagnosed in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1389-1394. doi:10.1080/14767058.2019.1637849
20. Ebrashy A, Aboulghar M, Elhodiby M, et al. Fetal heart examination at the time of 13 weeks scan: a 5 years' prospective study. *J Perinat Med.* 2019;47(8):871-878. doi:10.1515/jpm-2019-0222
21. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakos E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2546-2550. doi:10.3109/14767058.2012.703716
22. Erenel H, Karşlı M, Özel A, et al. The importance of four-chamber and three-vessel (3-V) views in the screening of fetal cardiac anomalies in the first trimester. Published online 2019. doi:10.2399/prn.19.0273008
23. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):22-27. doi:10.1002/uog.1922
24. Favre R, Cherif Y, Kohler M, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):239-243. doi:10.1002/uog.51
25. Galindo A, Comas C, Martínez JM, et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(3):163-170. doi:10.1080/jmf.13.3.163.170
26. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-163. doi:10.1002/uog.10070
27. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):14-21. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00739.x
28. Haak MC, Twisk JWWR, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JMG. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):727-733. doi:10.1067/mob.2003.157
29. Hartge DR, Weichert J, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Fliedner R. Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2011;21(5):505-517. doi:10.1017/S1047951111000345

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

30. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):22-29. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00733.x
31. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):300-309. doi:10.1002/uog.12489
32. Jakobsen TR, Sjøgaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(7):728-736. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01156.x
33. Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, et al. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):463-469. doi:10.1002/uog.17487
34. Krapp M, Ludwig A, Axt-Fliedner R, Kreisellaier P. First trimester fetal echocardiography: which planes and defects can be displayed during the daily routine in a prenatal medicine unit? *Ultraschall Med.* 2011;32(4):362-366. doi:10.1055/s-0031-1273465
35. Li Q, Guan B, Li D. Detection of fetal structural abnormalities by early pregnancy ultrasound in China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):277-278. doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.015
36. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):249-257. doi:10.1002/uog.3948
37. Martínez JM, Comas M, Borrell A, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):267-272. doi:10.1002/uog.7544
38. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):106-110. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00342.x
39. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG.* 2002;109(9):1015-1019. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01482.x
40. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1260-1265. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.075
41. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
42. Miller JL, de Veciana M, Turan S, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):385.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.041
43. Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):164-169. doi:10.1002/pd.1643
44. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(5):308-314. doi:10.1159/000063185

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

45. Novotná M, Hašík L, Svabík K, et al. Detection of fetal major structural anomalies at the 11-14 ultrasound scan in an unselected population. *Ceska Gynekol.* 2012;77(4):330-335.
46. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Musicò G, Orlandi F. Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):558-563. doi:10.1002/pd.4348
47. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pál A, Szabó J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):124-128. doi:10.1016/s0301-2115(01)00528-0
48. Oztekin O, Oztekin D, Tinar S, Adibelli Z. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(3):221-225.
49. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1384-1391. doi:10.1097/AOG.0b013e31821aa720
50. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(3):296-301. doi:10.1002/uog.8934
51. Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1814-1817. doi:10.3109/14767058.2012.664199
52. Prats P, Ferrer Q, Comas C, Rodríguez I. Is the addition of the ductus venosus useful when screening for aneuploidy and congenital heart disease in fetuses with normal nuchal translucency? *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):138-143. doi:10.1159/000335489
53. Sainz JA, Gutierrez L, García-Mejido J, et al. Early fetal morphological evaluation (11-13 + 6 weeks) accomplished exclusively by transabdominal imaging and following routine midtrimester fetal ultrasound scan recommendations. Since when can it be performed? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1140-1150. doi:10.1080/14767058.2018.1517306
54. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):676-681. doi:10.1002/uog.8814
55. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):187-196. doi:10.7863/jum.2006.25.2.187
56. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):393-396. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.032
57. Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(5):588-593.
58. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468-476. doi:10.1002/uog.20844
59. 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;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
60. Takita H, Hasegawa J, Arakaki T, et al. Usefulness of antenatal ultrasound fetal morphological assessments in the first and second trimester: a study at a single Japanese university hospital. *J Med Ultrason (2001).* 2016;43(1):57-62. doi:10.1007/s10396-015-0653-1

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

61. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post J a. M, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):661-667. doi:10.1002/uog.7706
62. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):341-345. doi:10.1002/uog.1025
63. Tudorache S, Cara M, Iliescu DG, Novac L, Cernea N. First trimester two- and four-dimensional cardiac scan: intra- and interobserver agreement, comparison between methods and benefits of color Doppler technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):659-668. doi:10.1002/uog.12459
64. Turan S, Turan OM, Desai A, Harman CR, Baschat AA. First-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation, tomographic ultrasound and color Doppler imaging for the diagnosis of complex congenital heart disease in high-risk patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):562-567. doi:10.1002/uog.13341
65. Vayna AM, Veduta A, Duta S, et al. Diagnosis of Fetal Structural Anomalies at 11 to 14 Weeks. *J Ultrasound Med.* 2018;37(8):2063-2073. doi:10.1002/jum.14561
66. Vellamkondu A, Vasudeva A, Bhat RG, et al. Risk Assessment at 11-14-Week Antenatal Visit: A Tertiary Referral Center Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(6):421-427. doi:10.1007/s13224-017-0985-4
67. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn.* 2006;26(5):475-482. doi:10.1002/pd.1442
68. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2012;31(4):563-568. doi:10.7863/jum.2012.31.4.563
69. Volpe P, Ubaldo P, Volpe N, et al. Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obstetricians in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2011;31(11):1054-1061. doi:10.1002/pd.2831
70. Votino C, Kacem Y, Dobrescu O, et al. Use of a high-frequency linear transducer and MTI filtered color flow mapping in the assessment of fetal heart anatomy at the routine 11 to 13 + 6-week scan: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):145-151. doi:10.1002/uog.9015
71. Wang L, Wu Q qing, Chen Y, Ma Y qing, Yao L, Li M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities by standard ultrasound views during the first trimester. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(5):986-987.
72. Weiner Z, Lorber A, Shalev E. Diagnosis of congenital cardiac defects between 11 and 14 weeks' gestation in high-risk patients. *J Ultrasound Med.* 2002;21(1):23-29. doi:10.7863/jum.2002.21.1.23
73. Weiner Z, Weizman B, Beloosesky R, Goldstein I, Bombard A. Fetal cardiac scanning performed immediately following an abnormal nuchal translucency examination. *Prenat Diagn.* 2008;28(10):934-938. doi:10.1002/pd.2071
74. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):585-594. doi:10.7863/ultra.34.4.585
75. Zheng MM, Tang HR, Zhang Y, et al. Improvement in early detection of orofacial clefts using the axial view of the maxilla. *Prenat Diagn.* 2018;38(7):531-537. doi:10.1002/pd.5257

PICO 3.3. Screening für Herzanomalien

76. Zhou Q chang, Zhang J, Zhang M, Peng Q hai, Cao D ming, Wang X yan. Utilising ductus venosus Doppler waveform and four-chamber view to screen for foetal cardiac malformation in early second trimester of pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(21):1791-1796.
77. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):679-686. doi:10.1002/uog.12517
78. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(1):52-57. doi:10.1159/000048007

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189-1196. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c15064
2. Bouman K, Bakker MK, Birnie E, et al. The impact of national prenatal screening on the time of diagnosis and outcome of pregnancies affected with common trisomies, a cohort study in the Northern Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):4. doi:10.1186/s12884-016-1203-6
3. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4. doi:10.1002/pd.200
4. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-5; discussion 703.e5-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.034
5. Chung JH, Pelayo R, Hatfield TJ, Speir VJ, Wu J, Caughey AB. Limitations of the fetal anatomic survey via ultrasound in the obese obstetrical population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1945-1949. doi:10.3109/14767058.2012.670332
6. den Hollander NS, Wessels MW, Niermeijer MF, Los FJ, Wladimiroff JW. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):570-574. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00649.x
7. Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T. First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district general hospital setting. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(2):159-165. doi:10.1080/01443610120113300
8. Harper LM, Wood SL, Jenkins SM, Owen J, Biggio JR. The Performance of First-Trimester Anatomy Scan: A Decision Analysis. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):957-965. doi:10.1055/s-0036-1579652
9. Hildebrand E, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and detection rate of fetal structural anomalies. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):246-251. doi:10.1159/000343219
10. Hoffman JD, Bianchi DW, Sullivan LM, et al. Down syndrome serum screening also identifies an increased risk for multicystic dysplastic kidney, two-vessel cord, and hydrocele. *Prenat Diagn.* 2008;28(13):1204-1208. doi:10.1002/pd.2082
11. Huang SY, Shaw SW, Cheuh HY, Cheng PJ. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):1017-1023. doi:10.3109/00016349.2010.485631
12. Jakobsen TR, Sogaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(7):728-736. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01156.x
13. Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, et al. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):463-469. doi:10.1002/uog.17487
14. Li Q, Guan B, Li D. Detection of fetal structural abnormalities by early pregnancy ultrasound in China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):277-278. doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.015
15. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, et al. [Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2004;43(3):3-10.

PICO 3.4. Anomalie Bestätigung im 2. Trimester

16. Miltoft CB, Ekelund CK, Hansen BM, et al. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):28-33. doi:10.1002/uog.10060
17. Natu N, Wadnere N, Yadav S, Kumar R. Utility of First Trimester Anomaly Scan in Screening of Congenital Abnormalities in Low and High Risk Pregnancies. 2014;16(4):5.
18. Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1814-1817. doi:10.3109/14767058.2012.664199
19. 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. doi:10.1097/AOG.0000000000000015
20. Scott A, Di Giosaffatte N, Pinna V, et al. When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort. *Genet Med.* 2021;23(6):1116-1124. doi:10.1038/s41436-020-01093-7
21. Shi Y, Zhang B, Kong F, Li X. Prenatal limb defects: Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11471. doi:10.1097/MD.00000000000011471
22. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1141-1146. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00453.x
23. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):679-686. doi:10.1002/uog.12517

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(10):1445-1452. doi:10.7863/jum.2010.29.10.1445
2. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):613-618. doi:10.1002/uog.2709
3. Biggio JR, Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):290-296. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c9b8c3
4. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-915. doi:10.1080/00016340500448438
5. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MHY. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):92-97. doi:10.1002/pd.798
6. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):666-670. doi:10.1080/00016340701253405
7. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):1001-1007. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5
8. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):292-296. doi:10.1002/uog.7444
9. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):14-21. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00739.x
10. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):22-29. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00733.x
11. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):249-257. doi:10.1002/uog.3948
12. Lopes LM, Brizot ML, Lopes M a. B, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(5):470-478. doi:10.1002/uog.905
13. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1260-1265. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.075
14. Oztekin O, Oztekin D, Tinar S, Adibelli Z. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15(3):221-225.
15. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):187-196. doi:10.7863/jum.2006.25.2.187

PICO 3.4. Anomalie Bestätigung im 2. Trimester

16. Souka AP, Krامل E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):9-17. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x
17. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):730-734. doi:10.1002/uog.1775
18. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):393-396. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.032
19. 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;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
20. Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(12):1092-1098. doi:10.1046/j.1600-0412.2003.00238.x
21. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):273-278. doi:10.1016/s0029-7844(02)02590-5
22. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):670-675. doi:10.1002/uog.6401
23. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn.* 2010;30(9):821-826. doi:10.1002/pd.2554

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Bardi F, Bakker M, Kenkhuis MJA, et al. Psychological outcomes, knowledge and preferences of pregnant women on first-trimester screening for fetal structural abnormalities: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245938. doi:10.1371/journal.pone.0245938
2. Beck V, Opdekamp S, Enzlin P, et al. Psychosocial aspects of invasive fetal therapy as compared to prenatal diagnosis and risk assessment. *Prenat Diagn*. 2013;33(4):334-340. doi:10.1002/pd.4073
3. Davies V, Gledhill J, McFadyen A, Whitlow B, Economides D. Psychological outcome in women undergoing termination of pregnancy for ultrasound-detected fetal anomaly in the first and second trimesters: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(4):389-392. doi:10.1002/uog.1854
4. Fontoura FC, Cardoso MVLML, Rodrigues SE, Almeida PC de, Carvalho LB. Anxiety of mothers of newborns with congenital malformations in the pre- and postnatal periods. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3080. doi:10.1590/1518-8345.2482.3080
5. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. *BJOG*. 2010;117(9):1127-1138. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02622.x
6. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Næs T, Skari H, Haugen G. Maternal psychological responses during pregnancy after ultrasonographic detection of structural fetal anomalies: A prospective longitudinal observational study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174412. doi:10.1371/journal.pone.0174412
7. Kersting A, Dorsch M, Kreulich C, et al. Trauma and grief 2-7 years after termination of pregnancy because of fetal anomalies--a pilot study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(1):9-14. doi:10.1080/01443610400022967
8. Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, et al. First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261096. doi:10.1371/journal.pone.0261096
9. Ohman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):634-640. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00462.x
10. Rychik J, Donaghue DD, Levy S, et al. Maternal psychological stress after prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Pediatr*. 2013;162(2):302-307.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.023
11. Wilpers AB, Kennedy HP, Wall D, Funk M, Bahtiyar MO. Maternal Anxiety Related to Prenatal Diagnoses of Fetal Anomalies That Require Surgery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017;46(3):456-464. doi:10.1016/j.jogn.2017.02.001

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Åhman A, Lindgren P, Sarkadi A. Facts first, then reaction--expectant fathers' experiences of an ultrasound screening identifying soft markers. *Midwifery*. 2012;28(5):e667-675. doi:10.1016/j.midw.2011.07.008
2. Ahman A, Runestam K, Sarkadi A. Did I really want to know this? Pregnant women's reaction to detection of a soft marker during ultrasound screening. *Patient Educ Couns*. 2010;81(1):87-93. doi:10.1016/j.pec.2009.12.011
3. Asplin N, Wessel H, Marions L, Georgsson Öhman S. Pregnant women's experiences, needs, and preferences regarding information about malformations detected by ultrasound scan. *Sex Reprod Healthc*. 2012;3(2):73-78. doi:10.1016/j.srhc.2011.12.002
4. Barr O, Skirton H. Informed decision making regarding antenatal screening for fetal abnormality in the United Kingdom: a qualitative study of parents and professionals. *Nurs Health Sci*. 2013;15(3):318-325. doi:10.1111/nhs.12034
5. Carolan M, Hodnett E. Discovery of soft markers on fetal ultrasound: maternal implications. *Midwifery*. 2009;25(6):654-664. doi:10.1016/j.midw.2007.11.002
6. Chueh HY, Cheng PJ, Shaw SW, Lin CT, Hsu JJ, Hsieh TT. Maternal anxiety about first trimester nuchal translucency screening and impact of positive screening results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1437-1441. doi:10.1080/00016340701622724
7. Cristofalo EA, Dipietro JA, Costigan KA, Nelson P, Crino J. Women's response to fetal choroid plexus cysts detected by prenatal ultrasound. *J Perinatol*. 2006;26(4):215-223. doi:10.1038/sj.jp.7211489
8. Denney-Koelsch EM, Côté-Arsenault D, Lemcke-Berno E. Parents' Experiences With Ultrasound During Pregnancy With a Lethal Fetal Diagnosis. *Glob Qual Nurs Res*. 2015;2:2333393615587888. doi:10.1177/2333393615587888
9. Draper J. 'It was a real good show': the ultrasound scan, fathers and the power of visual knowledge. *Sociology of Health & Illness*. 2002;24(6):771-795. doi:10.1111/1467-9566.00318
10. Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery*. 2004;20(4):335-344. doi:10.1016/j.midw.2004.02.001
11. Ekelin M, Persson L, Välimäki A, Crang Svalenius E. To know or not to know – parents' attitudes to and preferences for prenatal diagnosis. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2016;34(4):356-369. doi:10.1080/02646838.2016.1200019
12. Hawthorne F, Ahern K. "Holding our breath": the experiences of women contemplating nuchal translucency screening. *Appl Nurs Res*. 2009;22(4):236-242. doi:10.1016/j.apnr.2008.02.007
13. Kristjansdottir H, Gottfredsdottir H. Making sense of the situation: women's reflection of positive fetal screening 11-21 months after giving birth. *Midwifery*. 2014;30(6):643-649. doi:10.1016/j.midw.2013.10.024
14. Lai FM, Ng CCM, Yeo GSH. Does maternal serum screening for Down syndrome induce anxiety in younger mothers? *Singapore Med J*. 2004;45(8):375-378.
15. Larsson AK, Crang-Svalenius E, Dykes AK. Information for better or for worse: interviews with parents when their foetus was found to have choroid plexus cysts at a routine second trimester ultrasound. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2009;30(1):48-57. doi:10.1080/01674820802621775
16. Larsson AK, Svalenius EC, Lundqvist A, Dykes AK. Parents' experiences of an abnormal ultrasound examination - vacillating between emotional confusion and sense of reality. *Reprod Health*. 2010;7:10. doi:10.1186/1742-4755-7-10

PICO 3.5. Elternreaktion auf Anomalie-Diagnose

17. Mitchell LM. Women's experiences of unexpected ultrasound findings. *J Midwifery Womens Health*. 2004;49(3):228-234. doi:10.1016/j.jmwh.2003.11.004
18. Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Nuchal translucency screening and anxiety levels in pregnancy and puerperium. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(4):357-361. doi:10.1002/uog.2761
19. Ohman S, Grunewald C, Waldenström U. Perception of risk in relation to ultrasound screening for Down's syndrome during pregnancy. *Midwifery*. 2009;25(3):264-276. doi:10.1016/j.midw.2007.04.007
20. Oscarsson M, Gottvall T, Swahnberg K. When fetal hydronephrosis is suspected antenatally--a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:349. doi:10.1186/s12884-015-0791-x
21. Sommerseth E, Sundby J. Women's experiences when ultrasound examinations give unexpected findings in the second trimester. *Women Birth*. 2010;23(3):111-116. doi:10.1016/j.wombi.2010.01.001
22. Stephenson N, McLeod K, Mills C. Ambiguous Encounters, Uncertain Foetuses: Women's Experiences of Obstetric Ultrasound. *Feminist Review*. 2016;113(1):17-33. doi:10.1057/fr.2016.6
23. Van der Zalm JE, Byrne PJ. Seeing baby: women's experience of prenatal ultrasound examination and unexpected fetal diagnosis. *J Perinatol*. 2006;26(7):403-408. doi:10.1038/sj.jp.7211540

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(3):413-417. doi:10.3109/14767058.2014.1002763
2. Abdi F, Aghaie Z, Rahnemaie FS, Alimoradi Z. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14(1):21-28. doi:10.2174/1573402114666180416160425
3. Adiyaman D, Konuralp Atakul B, Kuyucu M, et al. Can fetal fractions in the cell-free DNA test predict the onset of fetal growth restriction? *J Perinat Med*. Published online April 2, 2020:/j/jpme.ahead-of-print/jpm-2020-0010/jpm-2020-0010.xml. doi:10.1515/jpm-2020-0010
4. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019;74(5):1124-1135. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360
5. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Combination of serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Hypertens Res*. 2018;41(4):275-281. doi:10.1038/s41440-018-0013-9
6. Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2789-2806. doi:10.1080/14767058.2017.1355903
7. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:194-201. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.09.027
8. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;217:119-125. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.031
9. Antunes IR, Lobo GAR, Araujo Júnior E, Pares DB da S. Predictive values of clinical parameters and biophysical and biochemical markers in the first trimester for the detection of small-for-gestational age fetuses. *J Perinat Med*. 2020;49(1):73-79. doi:10.1515/jpm-2020-0203
10. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1728-1734. doi:10.1080/14767058.2017.1411477
11. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.0000000000000145
12. Banzola I, Farina A, Concu M, et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11-15 weeks' gestation. *Prenat Diagn*. 2007;27(11):1005-1010. doi:10.1002/pd.1821
13. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
14. Başaran A, Başaran M, Topatan B, Martin JN. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: An updated systematic review and meta-analysis. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(2):65-72. doi:10.5152/jtga.2016.16026
15. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):514.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.018

16. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):826-834. doi:10.1111/jch.13865
17. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagioutou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;250:66-73. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
18. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, et al. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(7):509-513. doi:10.1080/14767050701420027
19. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):611-617. doi:10.1097/AOG.0000000000000118
20. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, et al. First trimester maternal characteristics, Doppler parameters and serum analytes after preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(2):204-214. doi:10.3109/10641955.2013.853778
21. Brennan MC, Wolfe MD, Murray-Krezan CM, Cole LA, Rayburn WF. First-trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and development of hypertension. *Prenat Diagn*. 2013;33(11):1075-1079. doi:10.1002/pd.4199
22. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2015;122(7):904-914. doi:10.1111/1471-0528.13334
23. Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Soriano-Cano A, Martínez-Hortelano JA, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C. Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:49-54. doi:10.1016/j.preghy.2018.04.004
24. Chaemsaihong P, Leung TY, Sahota D, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
25. Chen YT, Lin TY, Cheng PJ, Chan KS, Huang HY, Shaw SW. Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(1):66-69. doi:10.1016/j.tjog.2020.11.009
26. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/cmaj.070430
27. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55. doi:10.1111/1471-0528.13096
28. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):125-135. doi:10.1007/s40291-016-0245-9
29. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537
30. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):349-356. doi:10.1002/uog.15919
31. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn*. 2013;33(9):839-847. doi:10.1002/pd.4141
32. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(3):238.e1-238.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.006

33. Drouin O, Boutin A, Paquette K, et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(12):1592-1599. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.004
34. Eastwood KA, Patterson C, Hunter AJ, McCance DR, Young IS, Holmes VA. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2017;51:89-97. doi:10.1016/j.placenta.2017.01.005
35. Eastwood KA, Hunter AJ, Patterson CC, Mc Cance DR, Young IS, Holmes VA. The role of biomarkers in predicting pre-eclampsia in high-risk women. *Ann Clin Biochem.* 2020;57(2):128-137. doi:10.1177/0004563219894022
36. El Khoully NI, Sanad ZF, Saleh SA, Shabana AA, Elhalaby AF, Badr EE. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(1):73-81. doi:10.3109/10641955.2015.1115060
37. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1065-1072. doi:10.1002/pd.4646
38. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2016;36(2):135-141. doi:10.1002/pd.4754
39. Gagnon A, Wilson RD, SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):918-932. doi:10.1016/S1701-2163(16)32973-5
40. Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension.* 2018;12:178-182. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.005
41. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem.* 2010;56(3):361-375. doi:10.1373/clinchem.2009.134080
42. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2014;31(12):1049-1056. doi:10.1055/s-0034-1371705
43. González-González NL, González Dávila E, Padrón E, Armas Gonzalez M, Plasencia W. Value of Placental Volume and Vascular Flow Indices as Predictors of Early and Late Preeclampsia at First Trimester. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):256-263. doi:10.1159/000481433
44. Graham K, Park F, McLennan A, et al. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(5):670-676. doi:10.1111/ajo.12951
45. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, et al. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):266-273. doi:10.1159/000477934
46. Guy G, Leslie K, Diaz Gomez D, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2021;128(2):149-156. doi:10.1111/1471-0528.16361
47. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. *Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Accessed March 3, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447462/>
48. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(2):142-153. doi:10.1016/S1701-2163(16)35157-X

49. Inan C, Varol FG, Erzincan SG, Uzun I, Sutcu H, Sayin NC. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2685-2692. doi:10.1080/14767058.2017.1351536
50. Jeve Y, Rana R, Bhide A, Thangaratnam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):489-496. doi:10.1002/uog.10108
51. Kang JY, Park EJ, Yang YS, Park M, Park WI. Crown-rump length measured in the early first trimester as a predictor of low birth weight. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):1049-1052. doi:10.3349/ymj.2013.54.4.1049
52. Karagiannis G, Ashoor G, Maiz N, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. *Thyroid.* 2011;21(10):1127-1131. doi:10.1089/thy.2010.0445
53. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(12):1549-1554. doi:10.1111/jog.12105
54. Kaymaz C, Demir A, Bige O, Cagliyan E, Cimrin D, Demir N. Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1246-1250. doi:10.1002/pd.2874
55. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – A marker of early-onset preeclampsia. *Placenta.* 2013;34(11):1059-1065. doi:10.1016/j.placenta.2013.08.006
56. Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2962-2967. doi:10.3109/14767058.2015.1109622
57. Kuc S, Koster MPH, Pennings JLA, et al. Metabolomics profiling for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(5):e98540. doi:10.1371/journal.pone.0098540
58. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(4):225-239. doi:10.1097/OGX.0b013e3182227027
59. Kumar M, Sharma K, Singh S, Singh R, Singh A, Bhattacharjee J. Use of first-trimester placenta growth factor concentration to predict hypertensive disorders of pregnancy in a low-risk Asian population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;139(3):301-306. doi:10.1002/ijgo.12301
60. Lakovschek IC, Ulrich D, Jauk S, et al. Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:241-247. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.006
61. Lakovschek IC, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Comparison of two-risk assessment algorithms for preeclampsia in first trimester with consecutive intake of low-dose aspirin in the high-risk group - an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(5):549-552. doi:10.1080/14767058.2017.1291621
62. Lamain-de Ruyter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models for preeclampsia in a Dutch multicenter prospective cohort. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(2):78-88. doi:10.1080/10641955.2019.1584210
63. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):288-292. doi:10.1002/uog.11137
64. Lipa M, Bomba-Opoń D, Lipa J, Bartnik P, Bartoszewicz Z, Wielgoś M. Lipoxin A4 (LXA4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(20):2495-2497. doi:10.1080/14767058.2016.1254182
65. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(9-10):199-209. doi:10.1007/s10354-015-0358-5

66. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-407. doi:10.1002/uog.22093
67. Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, et al. External Validation and Clinical Usefulness of First Trimester Prediction Models for the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(6):381-393. doi:10.1159/000490385
68. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8-10 compared with 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):84-90. doi:10.1002/uog.22071
69. Merriel A, Alberry M, Abdel-Fattah S. Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:32-39. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.10.042
70. Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Kimmig R, Schmidt M. β hCG and PAPP-A in First Trimester: Predictive Factors for Preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy.* 2012;31(2):261-267. doi:10.3109/10641955.2011.638956
71. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, et al. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):E182. doi:10.3390/diagnostics10040182
72. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. 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;37(3):253-265. doi:10.1002/pd.5001
73. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:33. doi:10.1186/1471-2393-8-33
74. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):1-11. doi:10.1080/10641955.2019.1682009
75. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):279. doi:10.1186/s12884-018-1908-9
76. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):208.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.058
77. Neto RM, Ramos JGL. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):10-16. doi:10.1016/j.preghy.2015.11.003
78. Nucci M, Poon LC, Demirdjian G, Darbouret B, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) isoforms 1 and 2 at 11-13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):106-116. doi:10.1159/000357842
79. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455
80. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
81. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol.* 2014;34(3):186-191. doi:10.1038/jp.2013.176
82. Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):286-292. doi:10.1002/uog.13433

83. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):279-285. doi:10.1002/uog.13435
84. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):29-33. doi:10.1002/pd.4694
85. Osman MW, Nath M, Breslin E, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(5):1005-1014. doi:10.1097/HJH.0000000000001664
86. Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Souretis K, Chrysanthopoulou E, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):52-61. doi:10.1002/uog.23523
87. Papastefanou I, Chrelias C, Siristatidis C, Kappou D, Eleftheriades M, Kassanos D. Placental volume at 11 to 14 gestational weeks in pregnancies complicated with fetal growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2018;38(12):928-935. doi:10.1002/pd.5356
88. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):104-111. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01271.x
89. Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalaycı H, Tarim E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):48-51. doi:10.3109/14767058.2013.799658
90. Pergialiotis V, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Kotrogianni P, Perrea DN, Daskalakis G. Anti-Müllerian Hormone Levels in Preeclampsia: A Systematic Review of the Literature. *J Family Reprod Health.* 2017;11(4):179-184.
91. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738-742. doi:10.1002/uog.19019
92. Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides KH. *Mini-Combined Test Compared with NICE Guidelines for Early Risk-Assessment for Pre-Eclampsia: The SPREE Diagnostic Accuracy Study.* NIHR Journals Library; 2020. Accessed October 13, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564204/>
93. Post Uiterweer ED, Koster MPH, Jeyabalan A, et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:47-53. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.008
94. Rocha RS, Alves JAG, Moura SBM e H, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine.* 2017;45(7):843-849. doi:10.1515/jpm-2016-0418
95. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
96. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23. doi:10.1080/14767050701830480
97. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Tørring N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):503-508. doi:10.1002/pd.2487
98. Savvidou MD, Syngelaki A, Balakitsas N, Panaiotova E, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler examination in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):525-529. doi:10.1002/uog.12444

99. Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):680. doi:10.1186/s12884-020-03150-0
100. Schiffer V, van Haren A, De Cubber L, et al. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;262:45-56. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.042
101. Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta*. 2012;33(9):735-740. doi:10.1016/j.placenta.2012.05.012
102. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020
103. Shook LL, Clapp MA, Roberts PS, Bernstein SN, Goldfarb IT. High Fetal Fraction on First Trimester Cell-Free DNA Aneuploidy Screening and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol*. 2020;37(1):8-13. doi:10.1055/s-0039-1694005
104. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):178-182. doi:10.3109/01443615.2015.1036400
105. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15193. doi:10.1097/MD.00000000000015193
106. Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):55-61. doi:10.1002/uog.19055
107. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):15-19. doi:10.1002/uog.5165
108. Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:165-169. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.048
109. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2122-2130. doi:10.1080/14767058.2017.1336759
110. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(4):250-265. doi:10.1159/000328083
111. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):52-59. doi:10.1002/uog.19077
112. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112
113. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
114. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117
115. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
116. Walid MS, Pomortsev AV. Early screening for IUGR: comparison of two related echographic markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(4):551-556. doi:10.1007/s00404-008-0779-0

117. Wang Y, Tasevski V, Wallace EM, Gallery ED, Morris JM. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. *BJOG*. 2007;114(11):1427-1431. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01511.x
118. Winger EE, Reed JL, Ji X, Nicolaides K. Peripheral blood cell microRNA quantification during the first trimester predicts preeclampsia: Proof of concept. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190654. doi:10.1371/journal.pone.0190654
119. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1563-1568. doi:10.1210/jcem.87.4.8405
120. Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantzi A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):197.e1-197.e11. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.092
121. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018
122. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087
123. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):23035-23056. doi:10.3390/ijms160923035
124. Yarygina TA, Bataeva RS, Benitez L, Figueras F. First-trimester prediction of small-for-gestational age in pregnancies at false-positive high or intermediate risk for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(6):885-892. doi:10.1002/uog.21965
125. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):618-626. doi:10.1016/j.jogc.2017.07.014
126. Zhang J, Han L, Li W, et al. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):304. doi:10.1186/s12884-019-2455-8
127. 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 Childbirth*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
128. Zhu J, Zhang J, Ng MJ, Chern B, Yeo GS, Tan KH. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032237. doi:10.1136/bmjopen-2019-032237
129. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103-111. doi:10.1159/000512335

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Abdelaziz A, Maher MA, Sayyed TM, Bazeed MF, Mohamed NS. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):398-405. doi:10.1002/uog.11205
2. Abeysena C, Jayawardana P, de A Seneviratne R. Maternal haemoglobin level at booking visit and its effect on adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(5):423-427. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01220.x
3. Aboelmagd, Hagraas, El-Tokhy. Maternal Serum Copeptin for Early Prediction of Preeclampsia. *The Medical Journal of Cairo University.* 2018;86(3):933-937. doi:10.21608/mjcu.2018.55757
4. Adusumalli J, Han CS, Beckham S, Bartholomew ML, Williams J. Chorionic villus sampling and risk for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):591.e1-7; discussion 591.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.015
5. Agarwal R, Chaudhary S, Kar R, Radhakrishnan G, Tandon A. Prediction of preeclampsia in primigravida in late first trimester using serum placental growth factor alone and by combination model. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(7):877-882. doi:10.1080/01443615.2017.1309367
6. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-739. doi:10.1002/uog.6244
7. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38-45. doi:10.1002/pd.2644
8. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):753-760. doi:10.1002/pd.2279
9. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1103-1108. doi:10.1002/pd.2375
10. 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(1):8-15. doi:10.1159/000341264
11. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74. doi:10.1002/pd.2660
12. Alves JAG, Miyague AH, de Sousa PCP, Maia SB, Costa F da S, Martins WP. Brachial Artery Flow Mediated Dilation in the First Trimester to Predict the Occurrence of Hypertensive Disorders during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):316-320. doi:10.1159/000366059
13. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NAB. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr.* 2015;113(12):1985-1992. doi:10.1017/S0007114515001166
14. Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol.* 2016;117:24-29. doi:10.1016/j.jri.2016.05.005

15. Anderson CM, Ralph JL, Wright ML, Linggi B, Ohm JE. DNA methylation as a biomarker for preeclampsia. *Biol Res Nurs.* 2014;16(4):409-420. doi:10.1177/1099800413508645
16. Anderson UD, Olsson MG, Rutardóttir S, et al. Fetal hemoglobin and α 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):520.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.058
17. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):539-543. doi:10.1002/uog.14633
18. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Kametas NA, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1032-1038. doi:10.1002/pd.2566
19. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):383.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.014
20. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.0000000000000145
21. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1840-1847. doi:10.3109/14767058.2012.680254
22. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):530.e1-530.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.044
23. Baldassarre RL, Gabe M, Pretorius DH, et al. Placental Sonolucencies in the First Trimester: Incidence and Clinical Significance. *Ultrasound Q.* 2016;32(1):43-46. doi:10.1097/RUQ.0000000000000171
24. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(1):28-35. doi:10.1002/pd.1898
25. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):266.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.069
26. Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, et al. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2012;32(11):1094-1101. doi:10.1002/pd.3964
27. Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(3):265-272. doi:10.1042/CS20080270
28. Birdir C, Fryze J, Vasiliadis H, Nicolaides KH, Poon LC. Maternal serum anti-Müllerian hormone at 11-13 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):865-868. doi:10.3109/14767058.2014.937418
29. Birdir C, Janssen K, Stanescu AD, et al. Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):1033-1042. doi:10.1007/s00404-015-3745-7

30. Bolin M, Wikström AK, Wiberg-Itzel E, et al. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1305-1310. doi:10.1038/ajh.2012.112
31. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108(7):709-715. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00170.x
32. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):607-612. doi:10.1055/s-0032-1329691
33. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
34. Čabarkapa V, Bogavac M, Jakovljević A, et al. Serum magnesium level in the first trimester of pregnancy as a predictor of pre-eclampsia - a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2018;37(3):144-153. doi:10.1080/10641955.2018.1494189
35. Caradeux J, Serra R, Nien JK, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):732-736. doi:10.1002/pd.4113
36. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, et al. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(4):381-384. doi:10.1159/000077971
37. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724-729. doi:10.1002/pd.3891
38. Cetin I, Cozzi V, Papageorgiou AT, et al. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):846-849. doi:10.1080/00016340902971441
39. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):35.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.025
40. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):3-18. doi:10.1080/14767050400028816
41. Chen Q, Lau S, Tong M, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2016;30(2):136-140. doi:10.1038/jhh.2015.47
42. Cheong ML, She BQ, Tsai MS, Chen SC, Lee FK. Can First-Trimester Maternal Serum Level Of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Predict Subsequent Fetal Growth Restriction? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;44(2):148-152. doi:10.1016/S1028-4559(09)60127-3
43. Cicero AFG, Degli Esposti D, Immordino V, et al. Independent Determinants of Maternal and Fetal Outcomes in a Sample of Pregnant Outpatients With Normal Blood Pressure, Chronic Hypertension, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(10):777-782. doi:10.1111/jch.12614
44. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:89-94. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.018

45. Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):1007-1009. doi:10.1002/pd.2579
46. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. [Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia]. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6):462-471.
47. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta.* 2008;29(12):1034-1040. doi:10.1016/j.placenta.2008.09.004
48. Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):121-125. doi:10.1002/pd.1921
49. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):258-266. doi:10.1159/000358302
50. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183-191. doi:10.1002/pd.4519
51. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113(11):1264-1269. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01078.x
52. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):340-344. doi:10.1097/01.AOG.0000168441.79050.03
53. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):839-847. doi:10.1002/pd.4141
54. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):126-131. doi:10.1159/000303260
55. Daskalakis G, Papapanagiotou A, Antonakopoulos N, et al. Invasive diagnostic procedures and risk of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):146-149. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.015
56. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaidis KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol.* 2014;31(2):99-104. doi:10.1055/s-0033-1338172
57. Demers S, Girard M, Roberge S, et al. First-Trimester Placental and Myometrial Blood Perfusion Measured by Three-Dimensional Power Doppler in Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2015;32(10):920-926. doi:10.1055/s-0034-1396686
58. Deurloo KL, Spreuwenberg MD, Bolte AC, Van Vugt JMG. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow for prediction of hypertensive disorders and intra uterine growth restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1011-1016. doi:10.1002/pd.1822
59. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495-501. doi:10.1016/j.placenta.2012.03.003
60. Diguisto C, Piver E, Gouge AL, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PIGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1514-1519. doi:10.1080/14767058.2016.1183631

61. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-1451. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
62. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1208-1212. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.054
63. El Sherbiny WS, Soliman A, Nasr AS. Placental protein 13 as an early predictor in Egyptian patients with preeclampsia, correlation to risk, and association with outcome. *J Investig Med.* 2012;60(5):818-822. doi:10.2310/JIM.0b013e31824e9a68
64. El-Gharib MN, Morad M. Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):595-599. doi:10.3109/14767058.2010.511345
65. Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop pre-eclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):181-185. doi:10.1002/pd.2675
66. Ferreira AFA, Rezende JC, de Cassia C Oliveira R, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2013;27(4):261-264. doi:10.1038/jhh.2012.10
67. Fink M, Sheiner E, Sheizaf B, et al. Nuchal translucency thickness in euploid fetuses: is two millimeters too risky? *Am J Perinatol.* 2009;26(4):303-307. doi:10.1055/s-0028-1103513
68. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):680-687. doi:10.1002/uog.7621
69. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29(13):1244-1248. doi:10.1002/pd.2397
70. Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(6):403-406. doi:10.1080/14767050802053073
71. Gabbay A, Tzur T, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Sheiner E. Calcium level during the first trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(3):311-321. doi:10.3109/10641955.2013.877925
72. Gabbay-Benziv R, Oliveira N, Baschat AA. Optimal first trimester preeclampsia prediction: a comparison of multimarker algorithm, risk profiles and their sequential application. *Prenat Diagn.* 2016;36(1):34-39. doi:10.1002/pd.4707
73. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):865-873. doi:10.1007/s00404-012-2662-2
74. Giguère Y, Massé J, Thériault S, et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG.* 2015;122(3):402-410. doi:10.1111/1471-0528.13050
75. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-trimester prediction of preterm birth using ADAM12, PAPP-A, uterine artery Doppler, and maternal characteristics. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):1002-1007. doi:10.1002/pd.3949

76. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):412.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.016
77. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1138-1142. doi:10.1002/pd.2627
78. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1593-1600. doi:10.7863/ultra.32.9.1593
79. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-808. doi:10.1002/uog.2814
80. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490-494. doi:10.1002/uog.1976
81. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG.* 2008;115(12):1465-1472. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01902.x
82. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1105-1110. doi:10.3109/14767058.2011.623200
83. Grobman WA, Auger M, Shulman LP, Elias S. The association between chorionic villus sampling and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):800-803. doi:10.1002/pd.2296
84. Gurgel Alves JA, Praciano de Sousa PC, Bezerra Maia E, Holanda Moura S, Kane SC, da Silva Costa F. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):411-418. doi:10.1002/uog.13338
85. Guyomard A, Macé G, Ferdynus C, Franceschini C, Rousseau T, Sagot P. Reference ranges and distribution of placental volume by 3-dimensional virtual organ computer-aided analysis between 11 weeks and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med.* 2013;32(8):1477-1482. doi:10.7863/ultra.32.8.1477
86. Gybel-Brask D, Høgdall E, Johansen J, Christensen IJ, Skibsted L. Serum YKL-40 and uterine artery Doppler -- a prospective cohort study, with focus on preeclampsia and small-for-gestational-age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(8):817-824. doi:10.1111/aogs.12432
87. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010;31(9):756-763. doi:10.1016/j.placenta.2010.06.011
88. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta.* 2013;34(10):892-898. doi:10.1016/j.placenta.2013.06.303
89. Hämmäläinen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clin Nutr.* 2003;22(3):271-275. doi:10.1016/s0261-5614(02)00209-1

90. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, et al. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):965-970. doi:10.7863/ultra.34.6.965
91. Hashish N, Hassan A, El-Semary A, Gohar R, Youssef M a. FM. Could 3D placental volume and perfusion indices measured at 11-14 weeks predict occurrence of preeclampsia in high-risk pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(9):1094-1098. doi:10.3109/14767058.2014.943177
92. Hedley PL, Placing S, Wøjdemann K, et al. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(2):103-109. doi:10.1002/pd.2337
93. Hellström S, Karahasanovic A, Nilas L, Sørensen S. First trimester D-vitamin in nulliparous women with early and late pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(6):508-510. doi:10.1080/00365513.2016.1200132
94. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):68-74. doi:10.1002/uog.10147
95. Herraiz I, López-Jiménez EA, García-Burguillo A, et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):518-523. doi:10.1002/uog.6366
96. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171756. doi:10.1371/journal.pone.0171756
97. Iacovella C, Franchi M, Egbor M, Bhide A, Thilaganathan B. Relationship of first-trimester uterine artery Doppler to late stillbirth. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):557-561. doi:10.1002/pd.3855
98. Illanes S, Parra M, Serra R, et al. Increased free fetal DNA levels in early pregnancy plasma of women who subsequently develop preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1118-1122. doi:10.1002/pd.2372
99. Jadli A, Ghosh K, Satoskar P, Damania K, Bansal V, Shetty S. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation. *Placenta.* 2017;58:67-73. doi:10.1016/j.placenta.2017.08.009
100. Jwa SC, Fujiwara T, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Changes in maternal hemoglobin during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:80. doi:10.1186/s12884-015-0516-1
101. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):704-709. doi:10.1002/pd.1997
102. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148-154. doi:10.1159/000321694
103. Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):521-525. doi:10.1515/cclm-2013-0338

104. Karim JN, Sau A. Low pregnancy associated plasma protein-A in the 1st trimester: is it a predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):351-354. doi:10.3109/01443615.2013.773294
105. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2006;34(2):145-148. doi:10.1515/JPM.2006.026
106. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009;116(2):268-276; discussion 276-277. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01906.x
107. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):28-34. doi:10.1002/uog.11183
108. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):671-679. doi:10.1002/uog.7559
109. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Elkhaoui M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):541-547. doi:10.1002/uog.13257
110. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):197-204. doi:10.1002/uog.13367
111. Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):231-238. doi:10.1159/000339480
112. Khalil A, Akolekar R, Pandya P, Syngelaki A, Nicolaides K. Chorionic villus sampling at 11 to 13 weeks of gestation and hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):374-380. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e7ce75
113. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):781-789. doi:10.1002/pd.2287
114. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE a. K, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG.* 2008;115(3):369-376. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x
115. Kim MJ, Kim SY, Park SY, Ahn HK, Chung JH, Ryu HM. Association of fetal-derived hypermethylated RASSF1A concentration in placenta-mediated pregnancy complications. *Placenta.* 2013;34(1):57-61. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.001
116. Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, Ulbjerg N. PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):171-175. doi:10.1002/pd.2671
117. Kosiński P, Samaha RBB, Bomba-Opoń DA, et al. Reference values for placental growth factor (PIGF) concentration and uterine artery doppler pulsatility index (PI) at 11-13(+6) weeks of gestation in the Polish population. *Ginekol Pol.* 2014;85(7):488-493. doi:10.17772/gp/1758
118. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1452-1458. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068

119. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63546. doi:10.1371/journal.pone.0063546
120. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1021-1038. doi:10.3109/14767050902994754
121. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(6):438-442. doi:10.1046/j.0004-8666.2003.00126.x
122. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandle RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):489-495. doi:10.1038/ajh.2010.262
123. Leal AM, Poon LCY, Frisova V, Veduta A, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum tumor necrosis factor receptor-1 and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):135-141. doi:10.1002/uog.6275
124. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):10-14. doi:10.1002/uog.5206
125. Lindgren P, Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Invasive procedures for fetal karyotyping: no cause of subsequent gestational hypertension or pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(11):1422-1425. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02665.x
126. Liu SSA, Lee FK, Lee JL, et al. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1130-1134. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00425.x
127. Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS, et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(4):456-462. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02473.x
128. Madazli R, Bulut B, Tuten A, Aydin B, Demirayak G, Kucur M. First-trimester maternal serum metastin, placental growth factor and chitotriosidase levels in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):146-149. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.016
129. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):772-779. doi:10.1210/jc.2008-1520
130. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):583-586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
131. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(9):1226-1228. doi:10.3109/00016349.2010.493195
132. Maruotti GM, Agangi A, Martinelli P. Chorionic villus sampling and the thalassemia trait: which relationship with pre-eclampsia? *BJOG*. 2011;118(6):764-765. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02926.x
133. McElrath TF, Lim KH, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):407.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.010

134. Meiri H, Sammar M, Herzog A, et al. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin. *J Perinat Med.* 2014;42(5):591-601. doi:10.1515/jpm-2013-0298
135. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):524-529. doi:10.1002/uog.6368
136. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):133-137. doi:10.1002/uog.5400
137. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x
138. Montanari L, Alfei A, Albonico G, et al. The impact of first-trimester serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):130-135. doi:10.1159/000207554
139. Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age - a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14498. doi:10.4414/smw.2017.14498
140. Moslemi Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S. PP13 and PAPP-A in the First and Second Trimesters: Predictive Factors for Preeclampsia? *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:263871. doi:10.5402/2012/263871
141. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1234-1242. doi:10.1097/AOG.0b013e3182571669
142. Myers JE, Kenny LC, McCowan LME, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG.* 2013;120(10):1215-1223. doi:10.1111/1471-0528.12195
143. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):208-215. doi:10.1159/000322402
144. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):534-537. doi:10.1002/uog.8848
145. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn.* 2012;32(2):180-184. doi:10.1002/pd.2930
146. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):13-17. doi:10.1002/uog.2686
147. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation.* 2010;122(5):478-487. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458

148. Norton M, Musci T, Wapner R. Relationship between 1st trimester fetal fraction of cell-free DNA from maternal plasma and preeclampsia in a large general pregnancy population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(1, Supplement):S188. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.404
149. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. 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(6):751-755. doi:10.1002/uog.17399
150. Odden N, Henriksen T, Holter E, Grete Skar A, Tjade T, Mørkrid L. Serum adiponectin concentration prior to clinical onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):129-142. doi:10.1080/10641950600745475
151. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*. 2011;31(4):367-371. doi:10.1002/pd.2697
152. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011;32(3):230-234. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.010
153. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol*. 2013;33(9):670-674. doi:10.1038/jp.2013.33
154. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(8):598-602. doi:10.1016/j.placenta.2011.05.006
155. Odibo AO, Singla A, Gray DL, Dicke JM, Oberle B, Crane J. Is chorionic villus sampling associated with hypertensive disorders of pregnancy? *Prenat Diagn*. 2010;30(1):9-13. doi:10.1002/pd.2410
156. Ong CYT, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(3):176-180. doi:10.1080/14767050410001668275
157. Özkan MB, Ozyazici E, Emiroglu B, Özkara E. Can we measure the spiral and uterine artery blood flow by real-time sonography and Doppler indices to predict spontaneous miscarriage in a normal-risk population? *Australas J Ultrasound Med*. 2015;18(2):60-66. doi:10.1002/j.2205-0140.2015.tb00043.x
158. Ozkaya U, Ozkan S, Ozeren S, Corakçi A. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: can it predict adverse outcome? *J Clin Ultrasound*. 2007;35(7):382-386. doi:10.1002/jcu.20370
159. Papantoniou N, Bagiokos V, Agiannitopoulos K, et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):682-687. doi:10.1002/pd.4093
160. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(6):532-539. doi:10.1111/ajo.12126
161. Park HJ, Kim SH, Jung YW, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:35. doi:10.1186/1471-2393-14-35
162. Parra M, Rodrigo R, Barja P, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1486-1491. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.109

163. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538-544. doi:10.1002/uog.12264
164. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(2):116-119. doi:10.1007/s13224-013-0481-4
165. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2012;59(3):740-746. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735
166. Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1131-1135. doi:10.1002/pd.2141
167. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):247-253. doi:10.1002/pd.1946
168. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-140. doi:10.1002/uog.3881
169. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-534. doi:10.1080/00016340601155056
170. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaidis KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-749. doi:10.1002/uog.5157
171. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(4):414-420. doi:10.3109/10641955.2010.506232
172. Plasencia W, González-Dávila E, González Lorenzo A, Armas-González M, Padrón E, González-González NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1247-1254. doi:10.1002/pd.4692
173. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaidis KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):497-502. doi:10.1002/uog.7439
174. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33. doi:10.1002/uog.6280
175. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaidis KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806
176. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaidis KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-818. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
177. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaidis KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):1027-1033. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646

178. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(1):93-107. doi:10.3109/10641955.2010.484086
179. Poon LCY, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 2009;29(6):553-559. doi:10.1002/pd.2234
180. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010;30(3):216-223. doi:10.1002/pd.2440
181. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):160. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.066
182. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*. 2004;19(1):206-209. doi:10.1093/humrep/deh037
183. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, et al. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications? *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(1):33-36. doi:10.1159/000365147
184. Quezada MS, Francisco C, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Poon LC. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):101-105. doi:10.1002/uog.14666
185. Radoi V, Bohiltea LC. Pregnancy- Associated Plasma Protein A and Pregnancy Outcomes. *maternal fetal medicine*. 2009;5(1):5.
186. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-142. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700
187. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):48-52. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.004
188. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98(2):124-128. doi:10.1016/j.ijgo.2007.05.011
189. Rezk M, Gaber W, Shaheen A, et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(3):111-117. doi:10.1080/10641955.2018.1483508
190. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):299-304. doi:10.1159/000361021
191. Risch M, Purde MT, Baumann M, et al. High first-trimester maternal blood cystatin C levels despite normal serum creatinine predict pre-eclampsia in singleton pregnancies. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):634-643. doi:10.1080/00365513.2017.1393692
192. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):147-151. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.08.015
193. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):722-727. doi:10.1002/uog.18993

194. Romero R, Kusanovic JP, Than NG, et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):122.e1-122.e11. doi:10.1016/j.ajog.2008.01.013
195. Rosner M, Dar P, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First-trimester 3D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):521.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.015
196. Salem MAA, Ammar IMM. First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PIGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(3):192-196. doi:10.1007/s13224-017-1012-5
197. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1517-1522. doi:10.1016/s0002-9378(03)00902-5
198. Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension.* 2014;64(4):852-859. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03848
199. Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita AM, Sarmiento P, Sepulveda W. First-trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2013;33(1):21-24. doi:10.1002/pd.3997
200. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(2):225-228.
201. Savel'eva GM, Bugerenko EI, Panina OB. [Prognostic value of uteroplacental circulation impairment in 1st trimester of pregnancy in patients with complicated obstetric history]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;(7):4-8.
202. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):188-193. doi:10.1002/uog.15982
203. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016
204. Schneuer FJ, Nassar N, Guilbert C, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(4):215-221. doi:10.1016/j.preghy.2013.04.119
205. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3115-3122. doi:10.1210/jc.2012-1193
206. Schneuer FJ, Roberts CL, Ashton AW, et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):345.e1-345.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.012
207. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):287-295. doi:10.3945/ajcn.113.065672
208. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):590-592. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00596.x
209. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):253.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.033

210. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MMF, Alsemary A, Elwakil S, Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):143-146. doi:10.3109/00016340903289892
211. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):268.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.071
212. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):472.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.025
213. Silver RK, Wilson RD, Philip J, et al. Late first-trimester placental disruption and subsequent gestational hypertension/preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):587-592. doi:10.1097/01.AOG.0000152343.08096.c3
214. Silver RM, Myatt L, Hauth JC, et al. Cell-Free Total and Fetal DNA in First Trimester Maternal Serum and Subsequent Development of Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2017;34(2):191-198. doi:10.1055/s-0035-1570383
215. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG.* 2015;122(13):1781-1788. doi:10.1111/1471-0528.13194
216. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(12):1238-1247. doi:10.1111/aogs.12479
217. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004;292(18):2249-2254. doi:10.1001/jama.292.18.2249
218. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762-1767. doi:10.1210/jcem.87.4.8430
219. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024
220. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinkinolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1731-1735. doi:10.3109/14767058.2015.1059814
221. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):637-643. doi:10.1002/uog.3809
222. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):128-134. doi:10.1002/uog.3876
223. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):622-626. doi:10.1002/uog.6212
224. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):212-216. doi:10.1002/pd.1957

225. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-953. doi:10.1002/pd.1251
226. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):336-339. doi:10.1159/000235880
227. Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, von Kaisenberg C, Spencer K. Placental protein-13 and pregnancy-associated plasma protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(4):384-395. doi:10.3109/10641955.2010.484081
228. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305817
229. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):770-775. doi:10.1210/jc.2003-031244
230. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorghiou AT, Melchiorre K, Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(8):788-793. doi:10.1177/1933719109336618
231. Thurik FF, Lamain-de Ruyter M, Javadi A, et al. Absolute first trimester cell-free DNA levels and their associations with adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1104-1111. doi:10.1002/pd.4940
232. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1267-1272. doi:10.1067/mob.2001.113129
233. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-996. doi:10.1002/pd.735
234. Tuuli MG, Cahill A, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1331-1340. doi:10.1097/AOG.0b013e31821ae239
235. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Mäenpää J. Bilateral notching of uterine arteries at 12--14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(11):1062-1067. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00889.x
236. Wegrzyn P, Faro C, Falcon O, Peralta CFA, Nicolaides KH. Placental volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):28-32. doi:10.1002/uog.1923
237. Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJI, Visser GHA. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(11):1384-1389. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02690.x
238. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-178. doi:10.1159/000338470
239. Xu QL, Zhu M, Jin Y, et al. The predictive value of the first-trimester maternal serum chemerin level for pre-eclampsia. *Peptides.* 2014;62:150-154. doi:10.1016/j.peptides.2014.10.002

240. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-782. doi:10.1002/pd.407
241. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(6):352-356. doi:10.1159/000065384
242. Yigiter AB, Kavak ZN, Durukan B, et al. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med.* 2011;39(2):137-141. doi:10.1515/jpm.2010.136
243. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2011;31(12):1141-1146. doi:10.1002/pd.2848
244. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):528-533. doi:10.1002/uog.8800
245. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):293-308. doi:10.1002/pd.2475

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Balani J, Hyer S, Syngelaki A, et al. Association between insulin resistance and preeclampsia in obese non-diabetic women receiving metformin. *Obstet Med.* 2017;10(4):170-173. doi:10.1177/1753495X17725465
2. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-826. doi:10.1016/S1701-2163(16)34300-6
3. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):437-450. doi:10.1016/j.ajog.2019.08.047
4. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):861-866. doi:10.1016/s0029-7844(01)01569-1
5. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1319-1332. doi:10.1016/s0029-7844(03)00169-8
6. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Published online April 20, 2021:S0002-9378(20)31288-6. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
7. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub2
8. Meiri H, Sammar M, Herzog A, et al. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin. *J Perinat Med.* 2014;42(5):591-601. doi:10.1515/jpm-2013-0298
9. Mulcahy C, Mone F, McParland P, et al. The Impact of Aspirin on Ultrasound Markers of Uteroplacental Flow in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. *Am J Perinatol.* 2019;36(8):855-863. doi:10.1055/s-0038-1675208
10. Park F, Russo K, Williams P, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):419-423. doi:10.1002/uog.14819
11. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-553. doi:10.1002/uog.15789
12. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-146. doi:10.1159/000336662
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
14. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2936-2948. doi:10.1210/jc.2018-00109

PICO 4.2. PE & FGR/IUFD Prävention

15. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):435-441. doi:10.1002/uog.17351
16. Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018;362:k3478. doi:10.1136/bmj.k3478
17. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.034
18. Zvanca ME, Bot M, Radu D, Radu N, Petca A. Impact of early supplementation with low-dose aspirin on functional first trimester parameters in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):604-609. doi:10.1080/14767058.2017.1387532

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(3):280-284. doi:10.1080/01443610802042688
2. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res.* 2011;34(10):1116-1120. doi:10.1038/hr.2011.111
3. de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x
4. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2005;46(5):826-831.
5. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-413. doi:10.1016/s0029-7844(02)02165-8
6. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit.* 2006;12(3):CR132-136.
7. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):771-779. doi:10.1160/TH10-03-0167
8. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053-1061. doi:10.1160/TH11-05-0340
9. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.014
10. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-1063. doi:10.1097/AOG.0000000000001673
11. Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslancan R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1934-1939. doi:10.1080/14767058.2019.1671348
12. Llurba E, Bella M, Burgos J, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824-833. doi:10.1159/000509662
13. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119(14):3269-3275. doi:10.1182/blood-2011-11-391383
14. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45(1):86-91. doi:10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3

PICO 4.2. PE & FGR/IUFD Prävention

15. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):601-609. doi:10.7326/M14-2062
16. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG.* 2002;109(2):161-167. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01046.x
17. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JIP, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:168-173. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.12.011
18. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64-74. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x
19. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301. doi:10.1160/TH10-05-0334

Literaturverzeichnis (vollständig)

1. Adiyaman D, Kuyucu M, Atakul BK, et al. Can the Cell-free DNA Test Predict Placenta Accreta Spectrum or Placenta Previa Totalis? *Z Geburtshilfe Neonatol.* Published online August 25, 2021. doi:10.1055/a-1579-1338
2. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):465-472. doi:10.1097/AOG.0000000000001889
3. Baldassarre RL, Gabe M, Pretorius DH, et al. Placental Sonolucencies in the First Trimester: Incidence and Clinical Significance. *Ultrasound Q.* 2016;32(1):43-46. doi:10.1097/RUQ.0000000000000171
4. Ballas J, Pretorius D, Hull AD, Resnik R, Ramos GA. Identifying sonographic markers for placenta accreta in the first trimester. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1835-1841. doi:10.7863/jum.2012.31.11.1835
5. Bhatia A, Palacio M, Wright AM, Yeo GSH. Lower uterine segment scar assessment at 11-14 weeks gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Published online July 12, 2021. doi:10.1002/uog.23734
6. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
7. Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(1):59-62. doi:10.1080/14767058.2016.1275546
8. Cali G, Forlani F, Lees C, et al. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):752-760. doi:10.1002/uog.20246
9. Calí G, Timor-Tritsch IE, Forlani F, et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450-459. doi:10.1002/uog.21939
10. Cali G, Forlani F, Timor-Trisch I, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the depth of invasion in women at risk of abnormally invasive placenta: A prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1219-1227. doi:10.1111/aogs.13389
11. Calì G, Timor-Trisch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):319-325. doi:10.1002/ijgo.12413
12. Comstock CH, Lee W, Vettraino IM, Bronsteen RA. The early sonographic appearance of placenta accreta. *J Ultrasound Med.* 2003;22(1):19-23; quiz 24-26. doi:10.7863/jum.2003.22.1.19
13. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):509-517. doi:10.1002/uog.13194
14. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):8-16. doi:10.1002/uog.13327
15. D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):176-183. doi:10.1002/uog.18840

PICO 4.3. Placenta accreta Diagnostik

16. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):159-162. doi:10.1002/pd.4277
17. Doulaveris G, Ryken K, Papatomas D, et al. Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100183. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100183
18. Happe SK, Rac MWF, Moschos E, et al. Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum. *J Ultrasound Med.* 2020;39(10):1907-1915. doi:10.1002/jum.15295
19. Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche.” *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):510.e1-510.e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.019
20. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol.* 2015;35(8):570-574. doi:10.1038/jp.2015.40
21. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaidis KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):101-106. doi:10.1002/uog.20104
22. Penzhoyan GA, Makukhina TB. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med.* 2019;48(1):21-26. doi:10.1515/jpm-2019-0261
23. Rac MWF, Moschos E, Wells CE, McIntire DD, Dashe JS, Twickler DM. Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester. *J Ultrasound Med.* 2016;35(2):263-269. doi:10.7863/ultra.15.03020
24. Rahimi-Sharbat F, Jamal A, Mesdaghinia E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Niroomanesh S, Atoof F. Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(6):421-426.
25. Samuel A, Bonanno C, Oliphant A, Batey A, Wright JD. Fraction of cell-free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion-a pilot study. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1050-1053. doi:10.1002/pd.4195
26. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11-14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):547.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.021
27. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG.* 2015;122(10):1370-1376. doi:10.1111/1471-0528.13298
28. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):225.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.028
29. Wang F, Chen S, Wang J, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):645-652. doi:10.1007/s00404-020-05960-1
30. Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(1):10-14. doi:10.1016/j.tjog.2018.11.032

PICO 4.3. Placenta accreta Diagnostik

31. Younesi L, Dehkordi ZK, Lima ZS, Amjad G. Ultrasound screening at 11-14 weeks of pregnancy for diagnosis of placenta accreta in mothers with a history of cesarean section. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(4):7772. doi:10.4081/ejtm.2018.7772
32. Yule CS, Lewis MA, Do QN, et al. Transvaginal Color Mapping Ultrasound in the First Trimester Predicts Placenta Accreta Spectrum: A Retrospective Cohort Study. *J Ultrasound Med.* Published online March 16, 2021. doi:10.1002/jum.15674
33. Zhou J, Li J, Yan P, et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta.* 2014;35(9):691-695. doi:10.1016/j.placenta.2014.07.007

Literaturverzeichnis (vollständig)

1. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.0000000000000145
2. Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, et al. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2642-2648. doi:10.1080/14767058.2019.1670797
3. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, et al. Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):183-186. doi:10.1002/uog.2839
4. 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;37(10):1346-1351. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x
5. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):516-522. doi:10.1002/uog.14752
6. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG.* 2016;123(8):1278-1287. doi:10.1111/1471-0528.13829
7. Sepulveda W. Velamentous insertion of the umbilical cord: a first-trimester sonographic screening study. *J Ultrasound Med.* 2006;25(8):963-968; quiz 970. doi:10.7863/jum.2006.25.8.963
8. Zhang W, Geris S, Beta J, Ramadan G, Nicolaides KH, Akolekar R. Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):605-612. doi:10.1002/uog.21953

Literaturverzeichnis A: In Evidenztabelle referierte Quellen

1. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015;64(6):756-764. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.013
2. Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:85-91. doi:10.1016/j.diabres.2017.08.019
3. Berggren EK, Boggess KA, Mathew L, Culhane J. First Trimester Maternal Glycated Hemoglobin and Sex Hormone-Binding Globulin Do Not Predict Third Trimester Glucose Intolerance of Pregnancy. *Reprod Sci*. 2017;24(4):613-618. doi:10.1177/1933719116667230
4. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;26(6):517-531. doi:10.1080/1354750X.2021.1928754
5. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
6. Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:7-12. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.12.051
7. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201319. doi:10.1371/journal.pone.0201319
8. Feng P, Wang G, Yu Q, Zhu W, Zhong C. First-trimester blood urea nitrogen and risk of gestational diabetes mellitus. *J Cell Mol Med*. 2020;24(4):2416-2422. doi:10.1111/jcmm.14924
9. Gabbay-Benziv R, Doyle LE, Blitzer M, Baschat AA. First trimester prediction of maternal glycemic status. *J Perinat Med*. 2015;43(3):283-289. doi:10.1515/jpm-2014-0149
10. Guillemette L, Lacroix M, Battista MC, et al. TNF α dynamics during the oral glucose tolerance test vary according to the level of insulin resistance in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1862-1869. doi:10.1210/jc.2013-4016
11. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2017;17(11):115. doi:10.1007/s11892-017-0943-7
12. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(2):121-127. doi:10.20945/2359-3997000000126
13. Lamain-de Ruyter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4338. doi:10.1136/bmj.i4338
14. Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E. First-trimester nuchal translucency screening in pregnant women who subsequently developed gestational diabetes. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(7):529-532. doi:10.1016/j.jsjg.2005.05.003
15. Li P, Lin S, Cui J, Li L, Zhou S, Fan J. First Trimester Neck Circumference as a Predictor for the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2018;355(2):149-152. doi:10.1016/j.amjms.2017.09.012

16. Luchi C, Schifano M, Nanini C, Di Cianni G, Lencioni C, Genazzani AR. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):782-784. doi:10.3109/09513590.2010.538101
17. Meek CL, Murphy HR, Simmons D. Random plasma glucose in early pregnancy is a better predictor of gestational diabetes diagnosis than maternal obesity. *Diabetologia.* 2016;59(3):445-452. doi:10.1007/s00125-015-3811-5
18. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):135-141. doi:10.1002/pd.2636
19. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(16):1957-1962. doi:10.3109/14767058.2014.973397
20. Papastefanou I, Eleftheriades M, Kappou D, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1025-1031. doi:10.1111/eci.12500
21. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, Mathew A, Sharma A, Choudhary N. Glycated haemoglobin in the first trimester: A predictor of gestational diabetes mellitus in pregnant Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107953. doi:10.1016/j.diabres.2019.107953
22. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):586-594. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a0c88b
23. Salakos E, Rabeony T, Courbebaisse M, et al. Relationship between vitamin D status in the first trimester of pregnancy and gestational diabetes mellitus - A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2021;40(1):79-86. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.028
24. Sirico A, Lanzone A, Mappa I, et al. The role of first trimester fetal heart rate in the prediction of gestational diabetes: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:158-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.10.019
25. Song T, Su G, Chi Y, Wu T, Xu Y, Chen C. Triglyceride-glucose index predicts the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* Published online June 29, 2021:1-6. doi:10.1080/09513590.2021.1940932
26. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(6):603-610. doi:10.1177/0004563213480493
27. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2122-2130. doi:10.1080/14767058.2017.1336759
28. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):250-265. doi:10.1159/000328083
29. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(11):1485-1489. doi:10.1016/j.metabol.2015.07.015
30. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):14-21. doi:10.1159/000369970

31. Syngelaki A, Visser GHA, Krithinakis K, Wright A, Nicolaides KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism*. 2016;65(3):131-137. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.029
32. Talasaz ZH, Sadeghi R, Askari F, Dadgar S, Vatanchi A. First trimesters Pregnancy-Associated Plasma Protein-A levels value to Predict Gestational diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(2):181-189. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.003
33. Tu WJ, Guo M, Shi XD, Cai Y, Liu Q, Fu CW. First-Trimester Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):1011-1016. doi:10.1097/AOG.0000000000002310
34. Wong CH, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(22):3784-3791. doi:10.1080/14767058.2018.1472226
35. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. 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*. 2014;46(3):512-518. doi:10.1007/s12020-013-0111-z
36. Zein S, Rachidi S, Awada S, et al. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:220-225. doi:10.1016/j.jtemb.2014.09.004
37. Zhu H, He D, Liang N, Lai A, Zeng J, Yu H. High serum triglyceride levels in the early first trimester of pregnancy are associated with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1635-1642. doi:10.1111/jdi.13273

Literaturverzeichnis B: In Meta-Analysen referierte Quellen

1. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):93-97. doi:10.1111/aogs.12784
2. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(4):413-421. doi:10.1111/aji.12270
3. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):523-528. doi:10.1002/pd.2733
4. Bhattacharya SM. Fasting or two-hour postprandial plasma glucose levels in early months of pregnancy as screening tools for gestational diabetes mellitus developing in later months of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(4):333-336. doi:10.1111/j.1447-0756.2004.00205.x
5. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J.* 2016;22(1):30-38. doi:10.12809/hkmj144470
6. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 2012;38(5):458-461. doi:10.1016/j.diabet.2012.03.006
7. Farina A, Eklund E, Bernabini D, et al. A First-Trimester Biomarker Panel for Predicting the Development of Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2017;24(6):954-959. doi:10.1177/1933719116675057
8. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2953-2959. doi:10.2337/dc14-1312
9. Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2230-2233. doi:10.3109/14767058.2012.684170
10. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):137-140. doi:10.3109/09513590.2012.708800
11. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):340-347. doi:10.1016/j.diabres.2013.04.002
12. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(1):47-53. doi:10.1016/s0168-8227(03)00146-3
13. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390-397. doi:10.1210/jc.2016-2581

14. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):163-167. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.036
15. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG.* 2012;119(4):410-416. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x
16. Wells G, Bleicher K, Han X, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2372-2379. doi:10.1210/jc.2014-4103
17. Xiao D, Chenhong W, Yanbin X, Lu Z. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. *J Diabetes Investig.* 2018;9(1):204-210. doi:10.1111/jdi.12672

Literaturverzeichnis (vollständig)

1. Ciborowski M, Zbucka-Kretowska M, Bomba-Opon D, et al. Potential first trimester metabolomic biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies. *Prenat Diagn.* 2014;34(9):870-877. doi:10.1002/pd.4386
2. 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(3):332-339. doi:10.1002/uog.15780
3. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(4):576-583. doi:10.1111/cen.13301
4. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):412.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.016
5. Hur J, Yoo J, Shin D, Baek KH, Park S, Lee KJ. Predictability of Macrosomic Birth based on Maternal Factors and Fetal Aneuploidy Screening Biochemical Markers in Hyperglycemic Mothers. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2653-2660. doi:10.7150/ijms.49857
6. Lipa M, Bomba-Opoń D, Lipa J, Bartnik P, Bartoszewicz Z, Wielgoś M. Lipoxin A4 (LXA4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(20):2495-2497. doi:10.1080/14767058.2016.1254182
7. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:79-84. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.036
8. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390-397. doi:10.1210/jc.2016-2581
9. Meertens L, Smits L, van Kuijk S, et al. External validation and clinical usefulness of first-trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *BJOG.* 2019;126(4):472-484. doi:10.1111/1471-0528.15516
10. Migda M, Migda MS, Migda B, Wender-Ozegowska E. Maternal first trimester parameters in the prediction of excessive fetal growth in pregnant women with metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(6):833-839.
11. Monari F, Menichini D, Spano' Bascio L, et al. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):654. doi:10.1186/s12884-021-04127-3
12. Nahavandi S, Seah J mine, Shub A, Houlihan C, Ekinici EI. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Frontiers in Endocrinology.* 2018;9:407. doi:10.3389/fendo.2018.00407
13. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn.* 2011;31(5):479-483. doi:10.1002/pd.2723
14. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):104-111. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01271.x

15. Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalaycı H, Tarım E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):48-51. doi:10.3109/14767058.2013.799658
16. Plasencia W, González Dávila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernández JA, González González NL. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(4):389-395. doi:10.1002/uog.9060
17. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-147. doi:10.1159/000318565
18. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):67-72. doi:10.1002/uog.20408
19. Rossi A, Vogrig E, Ganzitti L, et al. Prediction of large-for-gestation neonates with first-trimester maternal serum PAPP-A. *Minerva Ginecol.* 2014;66(5):443-447.
20. Timmerman E, Pajkrt E, Snijders RJM, Bilardo CM. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):103-108. doi:10.1002/pd.4262
21. Tul N, Puseňjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolčić Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-996. doi:10.1002/pd.735
22. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(2):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.005
23. Wells G, Bleicher K, Han X, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2372-2379. doi:10.1210/jc.2014-4103
24. Zbucka-Kretowska M, Kuzmicki M, Telejko B, et al. First-trimester irisin and fetuin-A concentration in predicting macrosomia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2019;32(17):2868-2873. doi:10.1080/14767058.2018.1450859

Literaturverzeichnis (vollständig)

1. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):503-509. doi:10.1002/uog.10075
2. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):497-502. doi:10.1002/uog.10109
3. Abuelghar WM, Fathi HM, Ellaithy MI, Anwar MA. Can a smaller than expected crown-rump length reliably predict the occurrence of subsequent miscarriage in a viable first trimester pregnancy? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(10):1449-1455. doi:10.1111/jog.12082
4. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):618-623. doi:10.1002/uog.17288
5. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):140-144. doi:10.1002/uog.28
6. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(6):529-535. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00912.x
7. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Borges da Fonseca ESV, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):135-139. doi:10.1002/uog.32
8. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
9. Chen CY, Chen CP, Sun FJ. Assessment of the cervix in pregnant women with a history of cervical insufficiency during the first trimester using elastography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1497-1503. doi:10.1111/aogs.13942
10. Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):121-125. doi:10.1002/pd.1921
11. Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):592-595. doi:10.3109/09513590.2013.788626
12. Datta MR, Raut A. Efficacy of first-trimester ultrasound parameters for prediction of early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(3):325-330. doi:10.1002/ijgo.12231
13. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009;116(10):1315-1324. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x
14. Gagnon A, Wilson RD, SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):918-932. doi:10.1016/S1701-2163(16)32973-5

15. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):309-313. doi:10.1002/pd.2452
16. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):30-36. doi:10.1097/01.AOG.0000129969.78308.4f
17. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154-161. doi:10.1159/000335686
18. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):84-89. doi:10.1002/pd.2640
19. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):492.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.012
20. Jessani S, Saleem S, Hoffman MK, et al. Association of haemoglobin levels in the first trimester and at 26-30 weeks with fetal and neonatal outcomes: a secondary analysis of the Global Network for Women's and Children's Health's ASPIRIN Trial. *BJOG.* 2021;128(9):1487-1496. doi:10.1111/1471-0528.16676
21. Kabili G, Stricker R, Stricker R, Extermann P, Bischof P. First trimester screening for trisomy 21; Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(1):35-38. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.09.044
22. Khalil A, Elkhoul M, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation and preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):35-39. doi:10.1002/uog.11154
23. Lian RH, Qi PA, Yuan T, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(24):e26303. doi:10.1097/MD.00000000000026303
24. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(1):1-10. doi:10.1080/07853890.2016.1211789
25. Malan V, Bussièrès L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-565. doi:10.1001/jama.2018.9396
26. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy.* 2014;2014:123024. doi:10.1155/2014/123024
27. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):613-617. doi:10.1002/uog.17289
28. Monier I, Baptiste A, Tsatsaris V, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. *Nutrients.* 2019;11(12):E3042. doi:10.3390/nu11123042
29. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. 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;37(3):253-265. doi:10.1002/pd.5001

30. Mukri F, Bourne T, Bottomley C, Schoeb C, Kirk E, Papageorgiou AT. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage. *BJOG*. 2008;115(10):1273-1278. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01833.x
31. Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10-14 and 20-24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):176-179. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.03.021
32. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):291-296. doi:10.1002/uog.12465
33. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn*. 2008;28(3):247-253. doi:10.1002/pd.1946
34. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(1):72-75. doi:10.1016/j.tjog.2015.12.007
35. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Paavonen J. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2010;117(6):701-710. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02551.x
36. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;171(1):18-22. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.042
37. She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(3):242-247. doi:10.1016/S1028-4559(08)60027-3
38. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):178-182. doi:10.3109/01443615.2015.1036400
39. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, et al. Cervical Length Changes From the First to Second Trimester of Pregnancy, and Prediction of Preterm Birth by First-Trimester Sonographic Cervical Measurement. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(7):997-1002. doi:10.7863/jum.2011.30.7.997
40. Spencer K, Spencer CE, Stamatopoulou A, Staboulidou I, Nicolaides KH. Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. *Prenat Diagn*. 2010;30(6):547-550. doi:10.1002/pd.2519
41. 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;34(1):14-19. doi:10.1016/j.placenta.2012.10.013
42. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn*. 2003;23(12):990-996. doi:10.1002/pd.735
43. Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen OB, Tabor A. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):604-613. doi:10.1002/uog.17556

44. 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 Childbirth*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y

Literaturverzeichnis (vollständig)

1. Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, et al. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations. *J Reprod Immunol*. 2013;98(1-2):52-60. doi:10.1016/j.jri.2013.01.004
2. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(11):1365-1372. doi:10.1111/aogs.13420
3. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(3):587-595. doi:10.1093/humrep/deaa327
4. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-1824. doi:10.1056/NEJMoa1813730
5. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-2148. doi:10.1056/NEJMoa1504927
6. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013792. doi:10.1002/14651858.CD013792.pub2
7. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S43-46. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.013
8. Groom KM, Bennett PR, Golar M, Thalon A, Shennan AH. Elective cervical cerclage versus serial ultrasound surveillance of cervical length in a population at high risk for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112(2):158-161. doi:10.1016/s0301-2115(03)00289-6
9. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD003511.pub5
10. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-1363.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
11. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, DE Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:200-210. doi:10.1196/annals.1335.022
12. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S47-50. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.016
13. 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;107(2):430-438.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
14. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:319-324. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028

PICO 6.2. Frühgeburts Prävention

15. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD005943. doi:10.1002/14651858.CD005943.pub5
16. Yassaee F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil.* 2014;15(3):147-151.

1. Titelseite

Abschlussbericht
zur
Literaturrecherche
für die Leitlinie
„Ersttrimester Diagnostik und Therapie
in der 11-13⁺⁶ Schwangerschaftswoche“

im Auftrag der DEGUM erstellt von

Dr. med. Vladimir Patchev
ExSciMed Consulting

März 2022

2. Inhaltsverzeichnis

1.	Titelseite	1
2.	Inhaltsverzeichnis	2
3.	Liste der Abkürzungen	4
4.	Einführung	8
5.	Suchstrategie.....	10
6.	Suchergebnisse	12
7.	Bewertungsmodus und -kriterien	13
8.	Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen.....	16
8.1	PICO Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	16
8.2	PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	16
8.3	PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz	16
8.4	PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse... 16	
8.5	PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	16
8.6	PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	17
8.7	PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	17
8.8	PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	17
8.9	PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	17
8.10	PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	17
8.11	PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD	17
8.12	PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen	18
8.13	PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa.....	18
8.14	PICO-Frage 5.1. Diabetes Screening	18
8.15	PICO-Frage 5.2. LGA Prognose	18
8.16	PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	18
8.17	PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten	18
9.	Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen	19
9.1	PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	19
9.2	PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	21
9.3	PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz	22
9.4	PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse... 23	
9.5	PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	24
9.6	PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	25
9.7	PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	26
9.8	PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	27
9.9	PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	28
9.10	PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	29
9.11	PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD	31
9.12	PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen	32
9.13	PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa Previa und Insertio velamentosa	33
9.14	PICO 5.1. Diabetes Screening.....	34
9.15	PICO-Frage 5.2. LGA Prognose	35
9.16	PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	36
9.17	PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten	37
10.	Liste der Anhänge	38
10.1	Evidenztabelle und GRADE-Bewertungen von RCT zu den einzelnen PICO-Fragen 38	

10.1.1	Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	38
10.1.2	Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	38
10.1.3	Frage 2.3. Nuchale Transparenz	38
10.1.4	Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen ...	38
10.1.5	Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	38
10.1.6	Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	38
10.1.7	Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	38
10.1.8	Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	38
10.1.9	Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	38
10.1.10	Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	38
10.1.11	Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD.....	38
10.1.12	Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen.....	38
10.1.13	Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa	38
10.1.14	Frage 5.1. Diabetes-Screening	38
10.1.15	Frage 5.2. LGA Prognose.....	38
10.1.16	Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	38
10.1.17	Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten.....	38
10.2	Literaturverzeichnisse	39
10.2.1	Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA	39
10.2.2	Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik	39
10.2.3	Frage 2.3. Nuchale Transparenz	39
10.2.4	Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen ...	39
10.2.5	Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik	39
10.2.6	Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien	39
10.2.7	Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien	39
10.2.8	Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester	39
10.2.9	Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien	39
10.2.10	Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD	39
10.2.11	Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD.....	39
10.2.12	Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen.....	39
10.2.13	Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa	39
10.2.14	Frage 5.1. Diabetes-Screening	39
10.2.15	Frage 5.2. LGA Prognose.....	39
10.2.16	Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten	39
10.2.17	Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten.....	39
10.2.18	Komplettes Literaturverzeichnis	39
10.3	Volltexte referierter Quellen	39

3. Liste der Abkürzungen

	↑	erhöht (Wert)
	↓	vermindert (Wert)
	↔	kontrovers, inkonklusiv (Daten)
	⊕⊕⊕⊕	hoch (Level of Evidence)
	⊕⊕⊕	moderat (Level of Evidence)
	⊕⊕	niedrig (Level of Evidence)
	⊕	sehr niedrig (Level of Evidence)
	3VTV	3 vessels and trachea view / 3 Gefäße plus Trachea-Ansicht (EchoKG)
A	AC	Amniozentese
	AD	arterieller Druck
	AFP	Alpha-Fetoprotein
	AFS	advanced first trimester screening / ETS mit Ausschluss maternaler Risikofaktoren
	AIP	abnormally invasive placenta
	AIx	augmentation index
	AMA	advanced maternal age / hohes maternales Alter
	AMH	Anti-Müller-Hormon
	ANP	atriales natriuretisches Peptid
	APS	Antiphospholipid-Syndrom
	ART	assisted reproductive technology / künstliche Befruchtung
	AUC	area under the curve / Fläche unter der Kurve
B	BF	Blutfluß
	BMI	body mass index
	BPD	bronchopulmonale Dysplasie
C	cf(f)DNA	zellfreie (fetale) DNS
	CHD	congenital heart defect / kongenitale Herzanomalie
	CGH	comparative genomic hybridization / vergleichende genomische Hybridisierung
	CI	Konfidenzintervall
	CL	<i>Corpus luteum</i>
	CMA	chromosomal microarray analysis / chromosomale Mikroarray-Analyse
	CNV	copy number variation / Kopienzahlvariation
	CRL	crown-rump length / Scheitel-Steiß-Länge
	CRD	Center for Review and Dissemination
	CRP	C-reaktives Protein
CVS	chorionic villus sampling/Chorionzotten-Biopsie	

D	DM	Diabetes mellitus
	DOR	diagnostisches odds ratio
	DR	Detektionsrate
	DV	<i>Ductus venosus</i>
E	E3	Estron
	ETS	Ersttrimester-Screening
F	FABP	fatty acid binding protein / Fettsäuren-bindendes Protein
	FG	Fehlgeburt
	FHR	fetale Herzrate
	FI	flow index
	FIGR	fasting insulin/glucose ratio
	FISH	fluorescent in-situ hybridization / fluoreszente in-situ-Hybridisierung
	FMF	Fetal Medicine Foundation
	FPG	fasting plasma glucose / Nüchternblutzucker
	FPR	falsch-positive Rate
	FSLT	Follistatin-like-3
G	GA	Gestationsalter
	GCT	glucose challenge test / Glukosebelastungstest
	GDM	Gestationsdiabetes mellitus
	GG	Geburtsgewicht
	GW	Gestationswoche
	GWG	gestational weight gain / Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
H	Hb	Hämoglobin
	hCG	human chorionic gonadotropin
	HDL	high density lipoprotein
	HOMA-IR	homeostatic model assessment -insulin resistance
	HTA	Health Technology Assessment (UK)
I	ICTRP	International Clinical Trial Registration Platform
	IGF	Insulin-like growth factor
	IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
	IL	Interleukin
	IQR	interquartile range / Interquartilsabstand
	ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
	IT	intrakraniale Transluzenz
	ITA	invasives Trophoblast-Antigen (hyperglykosyliertes hCG)
	ITT	intention-to-treat-Analyse
	IUFD	intrauterine fetal demise / intrauteriner Tod
	IUGR	intrauterine growth restriction

L	LDL	low density lipoprotein
	LGA	large for gestational age
	LMP	last menstrual period / letzte Regelblutung
	LMW	low-molecular-weight / niedermolekular (Heparin)
	LoE	level of evidence / Evidenzniveau
	LoR	level of recommendation / Empfehlungsgrad
	LR (+ / -)	likelihood ratio / Likelihood-Quotient (positiv oder negativ)
M	MA	maternales Alter
	MAD	mittlerer arterieller Druck
	MD	mean difference / durchschnittliche Differenz
	MMP	Matrix-metalloproteinase
	MoM	multiple of the median / Vielfaches des Zentralwertes
	MPSS	massively parallel shotgun sequencing
	MSD	mean gestational sac diameter / durchschnittlicher Fruchtblasendurchmesser
O	n.a.	non-applicable / nicht anwendbar
	NB	Nasenbein
	NGS	next generation sequencing
	NHS	National Health Services (UK)
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
	NIPT	noninvasive prenatal testing
	NPV	negative predictive value / negativer Vorhersagewert
	NT	nuchal translucency / nuchale Transparenz
O	oGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
	OR	odds ratio
P	PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
	PAS	placenta accreta spectrum (disorders)
	PCT	Prokalzitonin
	PE	preeclampsia / Präeklampsie
	PET	positron emission tomography
	PI	Pulsatilitätsindex
	PIGF	placental growth factor
	<i>p.p.</i>	<i>post partum</i>
	PP 13	placental protein 13
	PPA	per-protocol-Analyse
	PPV	positive predictive value / positiver Vorhersagewert
	PROG	Progesteron
	PSV	peak systolic velocity / systolische Spitzengeschwindigkeit
	PTD	pre-term delivery / Frühgeburt
	PTSD	post-traumatic stress disorder / posttraumatische Belastungsstörung
PWV	pulse wave velocity / Pulswellengeschwindigkeit	

Q	QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
R	RAT	rare autosomal aneuploidy / seltene autosomale Aneuploidie
	RHD	Rh Blutgruppe D-Antigen
	RI	Resistenzindex
	ROC	receiver operating characteristic / Isosensitivitätskurve
	RPG	random plasma glucose / zufälliger Plasmaglukosewert
	RR	relatives Risiko
S	SCA	sex chromosome aneuploidy / Geschlechtschromosomen-Aneuploidie
	SD	standard deviation / Standardabweichung vom Mittelwert
	sFLT-1	lösliche Fms-like Tyrosinkinase
	SMD	standardized mean difference / standardisierte Mittelwertdifferenz
	SNV	single nucleotide variation / Einzelnukleotidvariation
	SP1	Schwangerschaftsprotein 1
	SS	Schwangerschaft
T	T13	Trisomie 13 (Patau Syndrom)
	T18	Trisomie 18 (Edwards Syndrom)
	T21	Trisomie 21 (Down Syndrom)
	t.a.	transabdominal (US)
	TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
	TAMXV	time-averaged maximum velocity / gemittelte maximale Flußgeschwindigkeit
	TF	tricuspidal flow / trikuspidaler Blutfluß
	TMPS	targeted massively parallel sequencing
	TR	trikuspidale Regurgitation
	t.v.	transvaginal (US)
U	UA	uterine artery / <i>A. uterina</i>
	US	ultrasound / Ultraschall
	UV	<i>V. umbilicalis</i>
V	VAS	visuelle Analogskala
	VEGF	vascular endothelial growth factor
	VFI	vascularization flow index
	VI	vascularization index
	VLDL	very low density lipoprotein
	Vp	<i>Vasa previa</i>
W	WES	whole exome sequencing / Exom-Sequenzierung
	WGS	whole genome sequencing / Genom-Sequenzierung
	WMD	weighted mean difference / gewichtete Mittelwertdifferenz
Z	ZNS	Zentralnervensystem

4. Einführung

Die Recherche wurde in den elektronischen Literatur-Datenbanken *PubMed*, *Google Scholar* und *Cochrane Database of Systematic Reviews* durchgeführt. Zusätzlich wurden aus den Referenzlisten von Übersichtspublikationen relevante Quellen extrahiert, die durch den vorgegebenen Suchraster nicht erfasst wurden bzw. in den festgelegten Datenbanken nicht referiert werden. Die Suche umfasst Publikationen, die in der Zeit vom 01. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2021 veröffentlicht wurden.

Die Suche fokussierte auf Publikationen, von *a*) randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen (RCT), *b*) systematischen Reviews und Meta-Analysen und *c*) klinischen Beobachtungsstudien. Leitlinien, Konsensus-Fachkonferenzen, Literatur-Übersichtsartikel, Fallberichte und Expertenmeinungen wurden von der Suche grundsätzlich ausgeschlossen.

Die Suchstrategie basiert auf 17 Inhaltspunkten (ferner im Text PICO-Fragen), die für die jeweilige medizinische Fragestellung die Dimensionen **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison und **O**utcome definieren. Ferner wurden zu jedem Inhaltspunkt der zu erarbeitenden Leitlinie Schlüsselwörter ausgewählt und nach zweifacher Durchsicht durch Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe bestätigt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie ist im **Kapitel 5** dargestellt. Die folgenden PICO-Fragen wurden formuliert:

1. Rechtliche Grundlagen (wurde in dieser Recherche nicht bearbeitet)
2. Detektion chromosomaler Aberrationen
 - 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA
 - 2.2. Invasive genetische Diagnostik
 - 2.3. Nuchale Transparenz
 - 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS Ergebnissen
3. Detektion fetaler Anomalien
 - 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik
 - 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien
 - 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien
 - 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester
 - 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien
4. Diagnostik und Prävention von PE, IUGR und IUFD, AIP/PAS und Placenta previa
 - 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD
 - 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD
 - 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen
 - 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa
5. Diagnostik und Prävention eines abnormen Glukosemetabolismus und seiner Folgen
 - 5.1. Diabetes-Screening
 - 5.2. LGA Prognose
6. Diagnostik und Prävention von Frühgeburten
 - 6.1. Prognose von Frühgeburten
 - 6.2. Prävention von Frühgeburten

Die primären Suchergebnisse wurden durch Sichtung der Zusammenfassungen gefiltert und irrelevante Treffer und Duplikate aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dieser Prozess ist im **Abschnitt 6** abgebildet.

Die relevanten Artikel wurden als Volltext-Versionen gespeichert und einer detaillierten Analyse unterzogen.

Die Ergebnisse der Analyse zu den jeweiligen Inhaltspunkten wurden in tabellarischer Kompaktform dargestellt. Die Formvorlagen entsprechen den Vorgaben des Guidelines International Network in einer modifizierten deutschen Version der AWMF vom 20.7.2011. Die Vorgehensweise wird in **Kapitel 7** in Details dargestellt.

5. Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde in Zusammenarbeit des Rechercheurs mit dem Auftraggeber etabliert. Auf der Basis der vom Auftraggeber vorgeschlagenen PICO-Fragenformulierungen und Keywords wurde zunächst ein allgemeiner Suchraster mit den folgenden Parametern erstellt:

MeSH terms

(first trimester AND screening[MeSH Terms]) OR (antenatal screening[MeSH Terms]) OR (prenatal diagnosis[MeSH Terms])

AND Title/Abstract

("first trimester screen*" [Title/Abstract] OR "prenatal test*" [Title/Abstract] OR "prenatal screen*" [Title/Abstract])

AND Date Publication

((("2001/01/01" [Date - Publication] : "3000" [Date - Publication])))

AND Language

(English [Language] OR German [Language] OR French [Language] OR Russian [Language] OR Bulgarian [Language])

AND Publication type

Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic clinical trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Validation study

Ferner wurden zu jeder einzelnen Fragestellung spezifische Suchbegriffe (Keywords) definiert und als Bestandteil des Suchfeldes [Title/Abstract] mit dem Booleschen Operator AND dem allgemeinen Suchraster, wie folgt, hinzugefügt:

Zu 2.1. „combined test“ OR „contingent test“ OR „maternal age“ OR „NIPT“ OR “cfDNA”

Zu 2.2. “chorionic villus” OR CVS OR amniocentesis OR “chromosomal microarray” OR “comparative genomic hybridization “ OR “exome sequencing” OR “genome sequencing” OR cytogen* OR karyotyp* OR triploid*

Zu 2.3. “nuchal translucency” OR NT

Zu 2.4. “maternal stress” OR “anxiety”

Zu 3.1. defect OR anomal* OR abnormal* OR “structured test” OR ultraso* OR sonograph*

Zu 3.2. “anomaly scan” OR “indirect screening” OR “fossa posterior” OR “ductus venosus” OR “spina bifida” OR neural tube” OR holoprosencephaly

Zu 3.3. echocardiography OR cardiovascular OR “ductus venosus” OR “tricuspid regurgitation” OR “heart axis” OR Doppler

Zu 3.4. “second trimester” OR “week 18” AND “defect confirmation”

Zu 3.5. “second trimester” AND “first trimester” AND anomaly AND (stress OR anxiety)

Zu 4.1. preeclampsia OR “fetal growth restriction” OR IUGR OR demise OR SGA

Zu 4.2. preeclampsia AND (prevention OR treatment OR therapy OR management)

Zu 4.3. accreta OR “invasive placenta”

Zu 4.4. “vasa previa” OR velament*

Zu 5.1. diabetes OR “gestational diabetes” OR GDM OR “oral GTT”

Zu 5.2. macrosomia OR LGA

Zu 6.1. premature OR preterm OR stillbirth

Zu 6.2. (premature OR preterm OR stillbirth) AND (prevention OR management OR progesterone OR pessary OR cerclage)

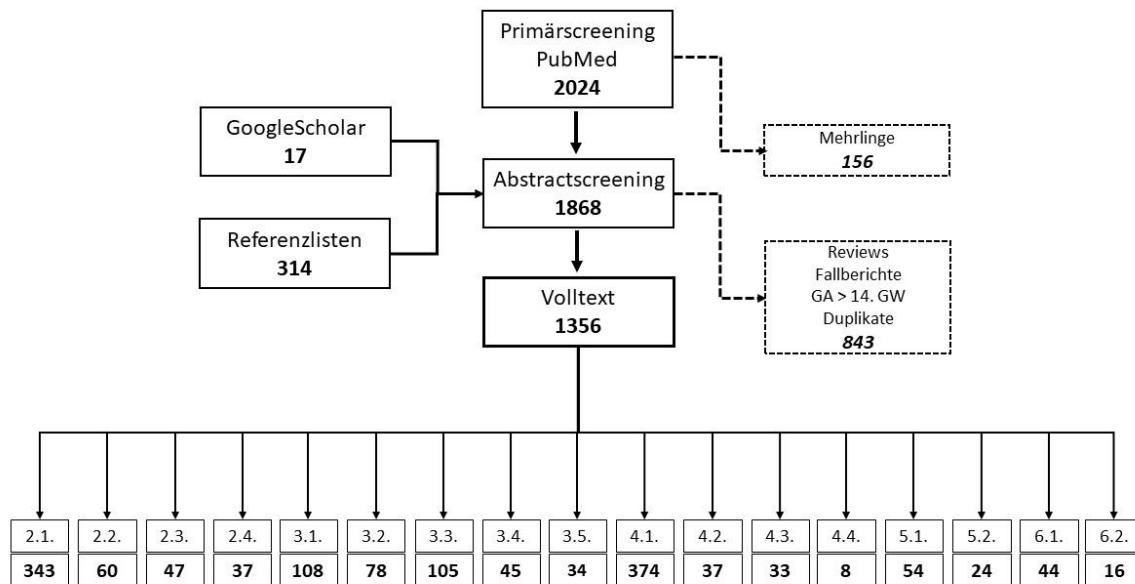
6. Suchergebnisse

Die nach den genannten Parametern durchgeführte Suche in der Datenbank **PubMed** ergab 2024 Treffer. Nach Rücksprache mit dem Auftraggeber wurden 156 Publikationen entfernt, die Untersuchungen bei Mehrlings-schwangerschaften beschreiben.

Die verbleibenden 1868 Veröffentlichungen wurden einem Screening auf dem Niveau der Zusammenfassung und, in mehreren Fällen, des Volltextes unterzogen. Bei diesem Prozess wurden 848 Publikationen aus der weiteren Analyse entfernt. In den meisten Fällen handelte es sich um nicht-systematische Reviews, Studien mit unpräziser Interpretation des Zeitramens des erstes Trimesters (i.e. Inklusion von Patientinnen nach der 14. Gestationswoche), Fallberichte bzw. Fallserien mit weniger als 10 Fällen und Duplikate.

Die Suche in **GoogleScholar** ergab 17 zusätzliche Treffer. In den **Referenzlisten** von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurden weitere 314 Publikationen identifiziert.

Von den 1356 analysierten Quellen waren 131 systematische Reviews/Meta-Analysen, 35 RCT und 1190 Kohorten-/Beobachtungsstudien. Der Suchprozess und die Verteilung der Treffer zu den einzelnen PICO-Fragen sind im folgenden Schema dargestellt*).



*) Die Summe der zu einzelnen PICO-Fragen angegebenen Quellen ist größer als 1356, da einige Publikationen Bezug zu mehr als eine PICO-Frage haben

7. Bewertungsmodus und -kriterien

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 20.7.2011. Die Details der Bewertungen zu den jeweiligen Inhaltspunkten sind folgend geschildert.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Richtlinien des **Center for Evidence Based Medicine der Universität Oxford**^{*)} (weiter im Text als OXFORD). Die Richtlinien enthalten Bewertungsklassifikationen für verschiedene Arten von Studien; in dieser Recherche wurden die Evidenzklassifikationen für diagnostische und therapeutische Studien verwendet (s. Tabellen)

Evidenzempfehlungen für diagnostische Studien	
1a	Systematische Reviews von diagnostischen Kohortenstudien der Qualität 1b
1b	Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard bzw. monozentrische klinische Entscheidungsstudien
1c	Absolute Ja-Nein-Untersuchungen (Sensitivität ist so hoch, dass negative Befunde ausgeschlossen sind)
2a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 2b oder besser
2b	Retrospektive Kohortenstudien bzw. Studien mit unzureichendem Follow-up
3a	Systematische Reviews von Studien der Qualität 3b oder besser
3b	Studien mit nichtfortlaufender Rekrutierung (willkürliche Stichprobe) bzw. kleine Populationen
4	Fall-Kontroll-Studien; Nutzung überholter Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien	
1a	Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1b	Individuelle RCT
1c	Alles-oder-nichts-Untersuchungen
2a	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität
2c	Ergebnisberichte; ökologische Studien
3a	Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Bei der Bewertung von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurde besondere Beachtung der Einschätzung der Qualität der involvierten Studien geschenkt. In Fällen, wo die Autoren selbst keine Bewertung durch anerkannte Richtlinien (QUADAS, QUIPS, Cochrane, Newcastle-Ottawa, STROBE, AMSTAR etc.) vorgenommen haben, wurde die Studienqualität durch den Rechercheur nach OXFORD-Kriterien bewertet. Ferner wurde darauf geachtet, dass die Sequenz der Literatursuche in einem PRISMA-Diagramm dargestellt oder verbal beschrieben ist.

^{*)} OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) wurden nach den GRADE Richtlinien^{*)} bewertet. Die Bewertungen wurden nach PICO-Fragen/Interventionen gruppiert; insofern möglich, erfolgte innerhalb einer PICO-Frage eine Bündelung der analysierten Studien nach bestimmten Outcomes. Bei den PICO-Fragen 2.4. und 3.5. (Parentale Stressperzeption) wurde auf Grund der sehr hohen Heterogenität und der vorwiegend nicht-numerischen, verbal-deskriptiven Datendarstellung die GRADE Bewertung auf die Qualität der Studienansätze, jedoch ohne quantitative Analyse, limitiert. Eine GRADE-Bewertung erfolgte bei allen RCT, auch wenn diese Bestandteile von systematischen Reviews und Meta-Analysen waren. Die Qualitätsrisikokriterien bei GRADE Bewertung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Kriterion	Inhaltliche Aspekte
Bias-Risiko bei RCT	<ul style="list-style-type: none"> • keine Verblindung • unvollständige Berichterstattung (Protokollabweichungen, Probandenausfall) • selektive Outcome-Berichterstattung • frühe Beendigung (weniger als 200 dichotome bzw. 500 kontinuierliche Events) • nicht validierte Methoden zur Outcome-Erfassung (Befragung, Surrogat-Endpunkte) • Rekrutierung-Bias (Verschiebung von Probanden zwischen Testgruppen) • Übertragung von Effekten bei Cross-over-Studiendesign
Inkonsistenz	<ul style="list-style-type: none"> • große 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 oder Generalpopulation)
Ungenauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • weniger als 300 dichotome oder 400 kontinuierliche Events • grenzüberschreitende Konfidenzintervalle • Nichterreichen der kalkulierten Stichprobenstärke (underpower) • kleine Stichproben bzw. geringe Zahl von Zielevnts (z.B. Mortalität)
Publikation-Bias	<ul style="list-style-type: none"> • vorläufige Ergebnisse • Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse • Veröffentlichung in Periodika mit nicht überzeugender Reputation

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

Die Evidenztabelle zu jeder PICO-Frage sind in den folgenden Abschnitten organisiert:

- a) Auflistung von systematischen Reviews und Meta-Analysen
- b) Auflistung von RCT
- c) Auflistung von individuell bewerteten Kohorten- und Beobachtungsstudien

Die Quellen in den Evidenztabelle sind alphabetisch (Name des Erstautors) und nach Publikationsdatum (anterograd) gelistet; mehrere Publikationen eines Erstautors aus demselben Jahr werden durch Suffixe „Jahr_a“, „Jahr_b“ etc. gekennzeichnet. Diese Bezeichnungen gelten auch für die Volltext-Referenzen**).

Die zusammenfassende Bewertung (**Kapitel 9**) stellt eine kondensierte Auflistung der wichtigsten Erkenntnisse und Schlussfolgerungen (Summary Statements) zu den einzelnen PICO-Fragen dar. Diese kurzen Zusammenfassungen sind stichpunktartig formuliert und mit Angaben zur Evidenzstärke und dem Empfehlungsgrad nach den Kriterien von AHRQ (Agency for Healthcare Research Quality, vormals Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR) ***⁾ und USPSTF (US Preventive Service Task Force) ****⁾ versehen. Die Bewertungskriterien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Empfehlungsgrad	Erklärung
hoch A	Die verfügbare Evidenz basiert auf konsistente Ergebnisse von gut geplanten und durchgeführten Studien in repräsentativen Populationen. Es ist eher unwahrscheinlich, dass die Schlussfolgerungen durch die Ergebnisse zukünftiger Studien stark beeinflusst werden.
moderat B	Die verfügbare Evidenz ist ausreichend, um den Effekt auf die definierten Outcomes zu beschreiben. Jedoch ist die Zuverlässigkeit der Resultate durch a) die Zahl der Studien, b) Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien, c) eingeschränkte Generalisierbarkeit der Befunde und d) fehlende Stimmigkeit der Beweisführung limitiert. Weitere Studien können die Stärke und Richtung der Effekte beeinflussen, so dass die Schlussfolgerungen auch verändert werden müssen.
niedrig C	Die verfügbare Evidenz ist unzureichend auf Grund von a) kleine Studienzahl, b) schwerwiegende Mängel von Studiendesign und -methoden, c) widersprüchliche Befunde unter den einzelnen Studien, d) Lücken in der Beweisführung, e) fehlende Generalisierbarkeit und f) fehlende Information zu wichtigen Outcomes.
unzureichend D	Es ist keine Evidenz verfügbar, die eine Effekteinschätzung ermöglicht bzw. die verfügbare Evidenz hat inakzeptable Mängel und schliesst die Formulierung einer Schlussfolgerung aus.

Bemerkung: Die Bezeichnungen A, B, C und D gehören nicht zur Originalfassung und wurden zwecks besserer Übersichtlichkeit vom Rechercheur eingeführt

*) <https://www.gradeworkinggroup.org/>

***) Es soll vermerkt werden, dass alle Publikationen nach der Veröffentlichung der Druckversion datiert sind, d.h. die Datierung der elektronischen Version, die in vielen Fälle 1 bis 2 Jahre früher ist, wird ignoriert.

****) https://lhspilot.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/methods-guidance-grading-evidence_methods.pdf

*****) <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>

8. Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen

8.1 PICO Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

Es wurden 23 systematische Reviews/Meta-Analysen, 3 RCT und 147 Kohorten-/Beobachtungsstudien analysiert und in Evidenztabelle eingetragen. GRADE Bewertung wurde für 2 RCT durchgeführt, während eine Studie Outcomes untersuchte, die für die PICO-Frage irrelevant waren. Die Ergebnisse der Evidenzbewertung sind in *Anhang 1* dargestellt

Die 23 systematischen Reviews/Meta-Analysen umfassten Daten von 170 Publikationen, die keiner separaten Analyse unterzogen wurden..

8.2 PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

Die Recherche identifizierte 3 systematische Reviews/Meta-Analysen, 2 RCT und 33 Kohorten-Studien. Die RCT wurden einzeln durch GRADE analysiert. Die Evidenzbewertung ist in *Anhang 2* dargestellt.

Die Suche ergab auch 22 Beobachtungsstudien, die Bestandteil von den Meta-Analysen waren.

8.3 PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz

Wir identifizierten 4 systematische Reviews, eine RCT und 24 Kohortenstudien. Die Ergebnisse der Bewertung sind in *Anhang 3* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 18 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.4 PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse

Es wurden 6 systematische Reviews, 7 RCT und 11 Kohortenstudien nach Evidenzniveau bewertet. Die Resultate sind in *Anhang 4* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 13 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.5 PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

Die Suche identifizierte 6 systematische Reviews/Meta-Analysen, 4 RCT und 43 Beobachtungsstudien. Die Ergebnisse der Evidenzbewertung finden sich in *Anhang 5*.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 55 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.6 PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 7 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 32 Kohortenstudien gefunden. Die Resultate der individuellen Bewertung sind in *Anhang 6* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 39 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.7 PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

Die Suche zu diesem Inhaltspunkt ergab 9 Meta-Analysen, eine RCT und 17 Beobachtungsstudien. Die Evidenzbewertung ist in *Anhang 7* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 78 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.8 PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

Zu diesem Thema wurden 2 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 20 Kohortenstudien gefunden. Die Bewertung ist in *Anhang 8* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 23 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.9 PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

Es wurden eine Meta-Analyse, eine RCT und 9 Beobachtungsstudien identifiziert. Ihre Evidenzbewertung findet sich in *Anhang 9*.

Die Meta-Analyse enthielt 23 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.10 PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

Die Suche identifizierte 39 systematische Reviews/Meta-Analysen, keine RCT und 90 Kohortenstudien. Die Ergebnisse ihrer Bewertung sind in *Anhang 10* zusammengefasst.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 245 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.11 PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 7 systematische Reviews/Meta-Analysen, 4 RCT und 7 Beobachtungsstudien gefunden. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 11* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 19 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.12 PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

Die Suche zu dieser PICO-Frage ergab 4 Meta-Analysen, keine RCT und 29 Kohortenstudien. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 12* geschildert.

Alle in den Meta-Analysen aufgezählten Studien wurden in unserer Evidenzbewertung evaluiert.

8.13 PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

Die Recherche ergab 2 systematische Reviews, keine RCT und 6 Beobachtungsstudien. Alle wurden in der Evidenzbewertung aufgenommen und in *Anhang 13* dargestellt.

8.14 PICO-Frage 5.1. Diabetes Screening

Zu dieser PICO-Frage wurden 6 Meta-Analysen, eine RCT und 31 Kohortenstudien gefunden. Ihre Evidenzbewertung ist in *Anhang 14* dargestellt.

Die Reviews und Meta-Analysen enthielten 17 Kohortenstudien, die nicht separat analysiert wurden.

8.15 PICO-Frage 5.2. LGA Prognose

Die Recherche identifizierte 2 Meta-Analysen, keine RCT und 22 Beobachtungsstudien. Alle, einschließlich Studien aus Meta-Analysen, wurden in die Evidenzbewertung einbezogen. Die Resultate finden sich in *Anhang 15*.

8.16 PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

Das Datenbank-Screening ergab 5 Meta-Analysen, eine RCT und 38 Beobachtungsstudien. Bei allen, einschließlich denjenigen aus den Meta-Analysen, erfolgte eine Evidenzbewertung, die in *Anhang 16* dargestellt ist.

8.17 PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

Zu diesem Inhaltspunkt wurden 4 systematische Reviews/Meta-Analysen, 10 RCT und eine Beobachtungsstudie identifiziert. Ihre Evidenzbewertung findet sich in *Anhang 17*.

Bemerkung: Die GRADE Bewertungsergebnisse sind in der jeweiligen Evidenztabelle, nach dem Abschnitt „RCT“ eingefügt.

9. Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen

9.1 PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Screening für T21 im 1. Trim. unter Verwendung von MA, NT und Serum-Biomarkern ist leistungsfähiger als Screening durch NT allein
A	Die Kombination aus MA, NT, PAPP-A und β -hCG zeigt die höchste Detektionseffizienz (über 90%) beim T21 Screening
A	Nach Einführung von ETS und NIPT ist die Inanspruchnahme invasiver Diagnostik stark zurückgegangen
A	NIPT mit cfDNA zeichnet sich, unabhängig von der verwendeten Technologie (MPSS oder TMPS), durch fast 100% Sensitivität und Spezifität aus
A	Detektionsraten für T18 und T13 durch NIPT sind niedriger als bei T21
A	Trotz niedriger FPR soll NIPT als Screening-Test, aber nicht als vollwertiges diagnostisches Verfahren für Trisomie-Detektion betrachtet werden
A	Sequenziell verwendete cfDNA-Diagnostik bei bestimmten Risiken, die im ETS identifiziert wurden, ist leistungsfähiger und um 50% kostengünstiger als universelles NIPT
B	Die Verwendung von mehr als 2 Biomarkern im kombinierten ETS ist nicht zu empfehlen, da sie zu keiner großen Leistungssteigerung führt
B	NT >3,0 signalisiert erhöhtes Risiko für chromosomale Aberrationen
B	Die Anwendung mehrerer US Marker (NB, DV, TF) zusätzlich zu NT erhöht die diagnostische Leistung
B	Das kombinierte ETS ist bei Nicht-T21-Aneuploidiedetektion leistungsstärker als die Diagnostik durch Serum-Biomarker im 2. Trimester
B	Durch kombiniertes ETS und Erhöhung der FPR-Grenze um 0,1% können 95% der T18 und T13 diagnostiziert werden
B	Es gibt beträchtliche ethnische Differenzen in Serum-Biomarkerwerten, die sich auf die ETS Risikoeinschätzung auswirken und Korrektur erfordern
B	Eine Risikoeinschätzung durch partielle Ergebnisse (nur MA \pm NT) wird nicht empfohlen
B	Zusätzliche Aufnahme von PlGF ins ETS bringt keine Verbesserung der diagnostischen Leistung
B	Aufnahme von ADAM12 ins ETS Algorithmus bringt keine Verbesserung der diagnostischen Leistung für Trisomien
B	Die Berechnung des sog. Absolutrisikos (ETS Risiko : MA Risiko) ändert die DR nicht, reduziert aber FPR und invasive Diagnostik

B	Die Kombination aus kombiniertem ETS plus cffDNA Untersuchung bei positivem ETS Ergebnis erzielt DR von 94% und ist kostengünstiger als integriertes Biomarker-Screening im 1. und 2. Trimester
B	Erfolgreiche NIPT-Raten sind regional unterschiedlich und können bis zu 3% betragen. Wiederholte Testung ist in mehr als 60% der Fälle erfolgreich
B	Bei negativem NIPT besteht residuales Risiko für genetische Aberrationen (CNV) von ca. 5%. Dieses Risiko wird durch Genomscreening mit hoher Auflösung reduziert.
B	RHD kann im 1. Trimester durch NIPT mit fast 100% Sensitivität und Spezifität detektiert werden
C	Der integrierte T21-Test ist leistungsfähiger als der dreifache (Triple-) Serumtest
C	Serum-Biomarkerspiegel (PAPP-A) unterscheiden sich in Schwangerschaften mit natürlicher und ART Konzeption. Bei den letzteren wäre eine Korrektur zu empfehlen.
C	Ausschluss des MA vom ETS Bewertungsalgorithmus verringert die FPR bei gleichbleibender Sensitivität
C	PAPP-A und β -hCG Werte, aber nicht NT, zeigen starke Korrelation in aufeinanderfolgenden Schwangerschaften
C	Die erfolgreiche Durchführung von NIPT ist von der Menge der fetalen Fraktion in der cfDNA abhängig; als Mindestgrenze gilt 4%
C	Der fetale Anteil von cfDNA korreliert positiv mit dem Gestationsalter und negativ mit dem maternalen BMI, Blutvolumen, ART Konzeption und asiatischer Ethnie
C	NIPT durch CGH oder SNP-Array diagnostiziert Nicht-Trisomie-Aberrationen in 0,01% der Fälle mit normaler NT, würde aber genetische Anomalien in mehr als 10% der Fälle mit abnormer NT (>3,5) vermissen
C	In Anbetracht der diagnostischen Leistung des kombinierten ETS sollten sich zusätzliche NIPT Untersuchungen auf pathologisch relevante Aberrationen außerhalb der Trisomien fokussieren
C	Erfolgreiches NIPT kann aus verändertem genomischen Profil der Mutter, einschließlich Malignomen, resultieren

9.2 PICO-Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Im Vergleich zu transabdominalen CVS ist frühe AC mit signifikant höherem Fehlgeburt-Risiko assoziiert
A	Im Vergleich zur Karyotypisierung erhöht die Verwendung von Micro-Arrays die Detektion von CNV
A	Im Vergleich zur Karyotypisierung zeigt die genomische Hybridisierung signifikant höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität
A	Die Einführung von ETS und NIPT reduziert stark die Inanspruchnahme invasiver Diagnostik
A	Die Präsenz genomischer Aberrationen steigt mit der NT an, jedoch hat WES keine diagnostische Bedeutung, wenn vergrößerte NT ein isolierter Befund ist
A	Bei kongenitalen Anomalien erhöht WES die Diagnoserate um ca. 10% im Vergleich zu Standard-Screeningmethoden
B	CGH und SNP-Arrays diagnostizieren mehr chromosomale Aberrationen als die Karyotypisierung oder konventionelle Zytogenetik, jedoch ist bei vielen Befunden die klinische Relevanz unklar
B	Von den durch Trio WES identifizierten genomischen Varianten sind lediglich etwa 60% von diagnostischer Relevanz
B	Die Entscheidung für CVS soll auf der Basis von ETS Ergebnissen getroffen werden
B	WES ist indiziert, wenn Karyotypisierung und CMA unschlussig sind, erfordert aber kompetente multidisziplinäre Auswertung
C	CMA und WES zeigen vergleichbare diagnostische Leistungen, jedoch erfordert WES weniger biologisches Material und kürzere Zeit für die Bereitstellung der Ergebnisse

9.3 PICO-Frage 2.3. Nuchale Transparenz

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die durchschnittliche Sensitivität von NT (+MA) bei Aneuploidie-Detektion ist 70%
A	Erhöhte NT (>2,5 mm bzw. >99. Perzentille) kann 70-75% der Fälle mit T21 identifizieren
A	Mit zunehmender NT (>3,5) erhöht sich exponentiell die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen, IUFD und großer fetaler Anomalien
A	Erhöhte NT detektiert mehr T21 Fälle als hohes MA
A	Messung der NT zeigt eine bedeutend höhere DR bei Aneuploidien als NB und vaskuläre US Parameter
B	Aneuploidie-Screening durch NT allein zeigt Sensitivität von mindestens 65-70%, jedoch gibt es Berichte, wonach diese mit der des kombinierten ETS (90%) vergleichbar ist
B	Es besteht keine signifikante Differenz zwischen den T21 DR bei NT-Bestimmung im 1. und 2. Trimester
B	Ungenauigkeit der NT Messung von 0,5 mm senkt signifikant die DR für Aneuploidien
B	Die erste Risikoeinschätzung bei ETS soll auf Serum-Biomarker basieren; die nächste Entscheidung wird durch NT oberhalb oder unterhalb der 99. Perzentille getroffen
C	Die NT MoM-Werte zeigen duale Verteilung: CRL-abhängig und -unabhängig. Die CRL-abhängige Verteilung wird bei aneuploiden Feten viel seltener (in 10-20% der Fälle) beobachtet. Diese Besonderheit soll bei der Berechnung von NT anhand des GA bzw. CRL berücksichtigt werden.

9.4 PICO-Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe der ETS Ergebnisse

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die Angst ist eindeutig erhöht nach positivem Testergebnis, wobei junge Schwangere anfälliger sind
A	Vorübergehend erhöhte Angst normalisiert sich weitgehend im 2. Trimester, wobei residuale Erhöhung auch nach dem Erhalt eines negativen Resultats nicht ausgeschlossen ist
B	Fälle mit negativen ETS Ergebnissen zeigen keine Angstveränderung
B	Schnelle Ergebnismitteilung (z.B. SMS) ist mit signifikant niedrigeren Angstwerten assoziiert
B	Die Erteilung eines Screening-Angebots führt zu keinen Veränderungen des Angstniveaus
B	Aufklärung vor ETS senkt signifikant die Angst, Unsicherheit und Entscheidungskonflikte
B	Informiertheit resultiert in besserem Wohlbefinden, geringerer Besorgnis und weniger Entscheidungskonflikte
C	Das Angstniveau bei invasiver Diagnostik ist höher als bei Anomaliescan, auch wegen Sorge um die Unversehrtheit des Kindes

9.5 PICO-Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die durchschnittliche Sensitivität von US Anomaliescan im 1. Trimester bei der Detektion großer fetaler Anomalien ist 50%
A	Im Vergleich zur selektiven US Untersuchung hat der Routine-US-Scan im 1. Trimester keinen gesicherten Einfluß auf maternale und fetale Outcomes
A	Anomalie-Diagnostik im 1. Trimester ist limitiert und erfordert eine Folgeuntersuchung
A	Anomalieverdacht im 1. Trimester ist Indikation für invasive Diagnostik
A	NT >95. Perzentile signalisiert Assoziation mit genetischen Syndromen u./o. Herzanomalien; wiederholte Untersuchung mit EchoKG in GW 16-20 ist empfohlen
A	Ein Anomaliescan zum Zeitpunkt von ETS kann 45-60% der großen fetalen Anomalien diagnostizieren, aber die US-Untersuchung im 2. Trimester nicht ersetzen
A	Die fetale Geschlechtsbestimmung durch US im 1. Trimester ist in mehr als 85% der Fälle möglich und korrekt
B	Die Vollständigkeit der US Darstellung fetaler anatomischer Strukturen erhöht sich graduell von GW 11 bis GW 13
B	Frühe Routine-US-Untersuchung ermöglicht die Detektion großer fetaler Anomalien vor GW 24
B	CRL Mesung im 1. Trimester führt häufiger zu GA-Korrekturen. Die Auswirkung auf die Inzidenz von Übertragungen ist kontrovers.
B	Die Diagnose eines hypoplastischen Nasenbeins im 1. Trimester ist in der 70% der Fälle mit einer Trisomie assoziiert
B	Die Detektionsrate von fetalen Anomalien im 1. Trimester ist nach anatomischer Lokalisation, Typ und Schweregrad unterschiedlich; Herzanomalien zeigen niedrigere DR
C	Die Aufnahme von NB US in den ETS Algorithmus erhöht die T21 DR um 5-6% bei niedrigerer FPR
C	Ein hypoplastisches NB ist bei normalen ETS Werten kein T21-Zeichen
C	Adäquate Fähigkeiten für Anomalie-Diagnostik im 1. Trimester werden nach 3-4 Jahren Training und Erarbeitung von Minimumstandards erreicht

9.6 PICO-Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Abnorme DV Doppler Befunde sind signifikant assoziiert mit T21/18/13
A	Nichtvisualisierung von <i>Cysterna magna</i> und <i>Plexus chorioideus</i> , sowie intrakraniale Transparenz sind robuste US Marker von Neuralrohrdefekten
A	Eine aberrante <i>A. subclavia dextra</i> ist ein zuverlässiger T21-Risikozeichen
A	Anomaliescan im 1. Trimester ist imstande alle Fälle von Akranie, Holoprosenzephalie und Omphalozelle zu erkennen
B	Chromosomale Aberrationen (T13 bzw T18) sind in der Mehrheit der Holoprosenzephalie- bzw. Omphalozelle-Fälle vertreten
B	Mehr als 75% der fetalen Anomalien werden durch US Scan und EchoKG im 1. Trimester bei Feten mit normalen NT und Karyotyp diagnostiziert
B	Die Eignung der intrakraniellen Transparenz als einziger US Marker von <i>Spina bifida</i> ist wegen moderater Präzision und hoher FPR fraglich
B	Isolierte echogene kardiale Foci, Harntrakt-Dilatationen, <i>Plexus chorioideus</i> -Zysten und kürzere Femur/Humerus benötigen bei negativen Serum- oder cfDNA-Resultaten der Aneuploidie-Testung keine weitere Untersuchung
B	Isolierte singuläre Umbilikalarterie erfordert keine weitere Untersuchung nach Aneuploidie, unabhängig von Risikoeinschätzungen
B	Erhöhtes BS/BSOB Verhältnis (Hirnstammdurchmesser/Abstand zum Hinterhauptbein) diagnostiziert <i>Spina bifida aperta</i> mit einer Sensitivität von 70% und Spezifität von 100%
B	Obese Schwangere haben erhöhtes Risiko für Feten mit Neuralrohdefekten, Herz-anomalien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, anorektaler Atresie und Hydrozephalie
B	Alle großen Herzanomalien bei Schwangerschaften mit Prägestationsdiabetes können durch EchoKG im 1. Trimester anhand von HbA1c >8,5% und NT >95. Perzentile diagnostiziert werden
C	T18 ist assoziiert mit adrener Hypoplasie, die in GW 11-13 sichtbar ist
C	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte kann durch 2D- oder 3D-Scan im 1. Trimester visualisiert werden
C	Isolierte große Herzanomalien sind mit niedrigeren PIGF-Werten assoziiert
C	Das Verhältnis zwischen den Abmessungen der Lateralventrikel und des Aquaedukts zum biparietalen Durchmesser ist bei <i>Spina bifida</i> kleiner als bei Normalfeten
C	Im Vergleich zum Anomaliescan im 1. Trimester zeigt eine US Untersuchung im 2. Trimester höhere DR für Anomalien von <i>Fossa posterior</i> , Kleinhirn, Herz, Gefäße, Nieren und Wirbelsäule

9.7 PICO-Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die DR der im 1. Trimester diagnostizierten Herzanomalien beträgt je nach Schwangerschaftsrisiko 64-80%
A	Die DR von Herzanomalien im 1. Trimester ist signifikant höher bei Anwendung von Farb-Doppler-Outflow Bildgebung
A	Die Möglichkeiten der Herzanomalie-Diagnostik im 1. Trimester sind begrenzt und eine wiederholte EchoKG-Untersuchung im 2. Trimester wird empfohlen
A	Abnorme DV Zeichen (besonders in Kombination mit NT) sind hilfreich bei der Diagnose von Herzanomalien, aber von Ressourcen und Qualifikation abhängig
A	Der isolierte Befund von TR im 1. Trimester soll in Bezug auf Herzanomalien prognostisch nicht überbewertet werden
A	EchoKG im 1. Trimester zeigt hohe diagnostische Leistung, besonders bei großen Herzanomalien, ist jedoch stark von Methode und Risikoeinstufung abhängig
A	Vorverlegung des Anomalie-Scans von GW 18 nach GW 12 bringt keinen signifikanten diagnostischen Vorteil
B	EchoKG ist indiziert bei erhöhter NT (>3,5) und normalem Karyotyp, da die Anomalie-Inzidenz höher als bei anderen Risiken (Diabetes, Anamnese) ist
B	Erhöhte Glykämie im 1. Trimester und abnormer oGTT sind mit signifikant höherem Herzanomalie-Risiko assoziiert
B	Im Vergleich zu NT >3,5 mm kann NT >99. Perzentile doppelt so viele Risikofälle für Herzanomalien erfassen
B	Obwohl NT allein kein sensitiver Prädiktor von Herzanomalien darstellt, soll bei NT >2,5 mm die Durchführung einer fetalen EchoKG in Betracht gezogen werden

9.8 PICO-Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	US Anomaliescan im 2. Trimester erhöht die durch kombiniertes ETS erzielte T21 DR um 9%
A	Die DR von Anomalien im 1. Trimester ist niedrig (22% insgesamt, 37% bei großen Anomalien) und erfordert wiederholtes Screening im 2. Trimester
A	Im 2. Trimester werden mehr Anomalien als im 1. Trimester diagnostiziert
A	Im 1. Trimester werden 30% der Herzanomalien und mehr als 60% der schweren Fehlbildungen diagnostiziert
A	Frühe Anomaliescans sind hilfreich bei der Identifizierung chromosomaler Aberrationen; Strukturanomalien werden im 2. Trimester diagnostiziert
B	Herzanomalien werden mehrheitlich im 2. Trimester diagnostiziert
B	Die Inzidenz von Übertragung nach Dating Scan im 1. Trimester ist niedriger als nach Untersuchung im 2. Trimester
B	Zuverlässige Anomaliebefunde sind erst nach GW 18 möglich
C	Im 2. Trimester diagnostizierte isolierte kardiale echogene Foci (IECF) erhöhen die DR für T21 bei positivem ETS Ergebnis, sind aber bei normalem ETS ohne Bedeutung und erfordern keine Karyotypisierung

9.9 PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die emotionale Anspannung nach einem abnormen Befund wird durch jede Form diagnostischer Unsicherheit gesteigert. In vielen Fällen verwandelt sich die positive Empfindung der SS in ein Gefühl des permanenten Risikos
A	Ein Anomalie-Scan ermöglicht die Planung vieler Aspekte (emotional, finanziell) des Umgangs mit der fetalen Anomalie und ihrer eventuellen Konsequenzen, inklusive TOP bevor die Schwangerschaft sichtbar ist.
B	Angstniveau und Depressivität nach T21 Diagnostik im 1. und 2. Trimester zeigen keine wesentlichen Unterschiede
C	Klinisch relevante Inzidenz von posttraumatischem Distress, Depression und Zustandsangst wird bei 20-40% der Fälle mit Herzanomalie-Diagnose festgestellt
C	Das Distress-Niveau bei Fällen mit positivem Anomaliebefund ist signifikant höher zu mehreren Zeitpunkten, insbesondere unmittelbar nach der Diagnose
C	Das Affekt-Gleichgewicht ist bei positivem Ergebnis beträchtlich gestört
C	Sowohl echt- als auch falsch-positive Ergebnisse rufen erhöhte Angstepfindung hervor

9.10 PICO-Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die heterogene PE Pathogenese macht die Prädiktion durch einzelne Biomarker unwahrscheinlich
A	Kein einzelner Biomarker ist für die Prädiktion von PE unter klinischen Routinebedingungen geeignet
A	Die existierenden PE Prädiktionsmodelle erreichen kaum ihre vorgegebene Diskriminierungsleistung unter real-world-Bedingungen und zeigen moderate Zuverlässigkeit
A	Biomarker vom ETS sind sinnvolle, aber ungenügend aussagefähige Prädiktoren von PE und SGA. Biomarker im 2. Trimester bzw. kombiniertes Vorgehen haben bessere Aussagekraft
A	Abnorm niedrige PAPP-A-, PIGF-, PP13- und erhöhte Inhibin A-Werte im Rahmen von ETS können als PE Prädiktionsmarker verwendet werden
A	Antiphospholipid-Antikörper, PE Vorgeschichte, chronische Hypertonie, Prägestationsdiabetes, BMI >30 und ART-Konzeption sind erwiesene pathogene Faktoren und Indikationen für Aspirin-Prophylaxe
A	Erhöhte Harnsäure-Werte im 1. Trimester sind mit PE und IUGR assoziiert
A	UA Doppler-Indizes (PI, Inzisionen) können für die Ermittlung der PE- und IUGR-Risiken eingesetzt werden, wobei ihre Aussagekraft bei Risiko-Schwangerschaften und Messungen im 2. Trimester besser ist
A	Plazenta-Vaskularisierungsindizes (VI, FI, VFI) sind für Prädiktion von PE Risiko geeignet
A	PE Prädiktion ist zuverlässiger bei kombinierter Anwendung von Serum- und US-Biomarkern (PP13 und UA PI zeigen 90% Sensitivität in Hochrisiko-Populationen)
A	Ein Prädiktionsmodell, basierend auf maternaler Anamnese und Biometrie, Blutdruck, UA PI, PAPP-A und PIGF prognostiziert >75% der PE Fälle bei Risiko-Cut-off 1:100 und FPR 10%
B	In Schwangerschaften mit Prägestationsdiabetes steigt das PE Risiko bei HbA1c Anstieg im 1. Trimester
B	Prädiktion von Totgeburten durch einzelne ETS Biomarker ist unzuverlässig; UA PI und PAPP-A gewinnen an Bedeutung bei Zeichen von Plazenta-Insuffizienz
B	Plazenta-Vaskularisierungsindizes (VI, FI, VFI) sind nicht geeignet für IUGR Prädiktion im 1. Trimester
B	Prädiktion adverser Outcomes (IUGR, IUFD) durch isolierte ETS Serum-Biomarker ist wegen geringer Sensitivität und hoher FPR nicht zu empfehlen
B	Die Evidenz für PE und SGA Prädiktion im 1. Trimester durch US Indizes ist kontrovers; die Sensitivität solcher Parameter erhöht sich nach GW 16

B	UA Doppler Pulswellenform zeigt geringe bis moderate Sensitivität bei PE und IUGR Prädiktion, aber die Feststellung abnormer Zeichen bei Niedrigrisiko-Schwangerschaften ist eine Indikation für Aspirin-Prophylaxe
B	Die Prädiktion von PE nach Anamnese-Daten, Blutdruck und PAPP-A-Werte zeigt moderate Sensitivität sowohl im Allgemeinen als auch bei early-onset
B	Einschluß von Biomarkern und US in das Prädiktionsmodell (FMF) erhöht deutlich die Prädiktion von PE Risiko im Vergleich zu Modellen, die nur auf maternale Anamnese basieren (NICE)
B	Invasive Diagnostikprozeduren haben keinen signifikanten Effekt auf Fehlgeburten- und IUFD-Raten
C	Parität, Blutdruck, Diabetes- und Hypertonie-Anamnese sind reliable PE Prädiktoren, während UA PI und Serum-Biomarker keine wichtige Rolle spielen
C	Messungen des Plazentavolumens zeigen niedrige DR für SGA Feten
C	Indizes arterieller Steifigkeit im 1. Trimester weisen auf PE Risiko hin
C	Erhöhter UA PI in Kombination mit niedrigeren PAPP-A und β -hCG Werten prognostizieren PE/IUGR mit hoher Sensitivität, aber niedriger Spezifität
C	Positive ETS Ergebnisse sind assoziiert mit erhöhtem Risiko für PE und Fehlgeburt vor GW 20
C	Schwangere mit BMI <20 haben signifikant geringeres PE Risiko
C	Frühe Wachstumsretardierung ist üblicherweise eine PE Konsequenz
C	UA PI zeigt nur moderate Prädiktionsrate für SGA
C	In Kombination mit maternalen Faktoren, identifizieren ADAM12, PAPP-A und UA PI nur ca. 50% der Patientinnen mit PE-Risiko
C	Der FMF Algorithmus für SGA Prädiktion zeigt niedrige prädiktive Leistung
C	FMF Kriterien erhöhen signifikant die Häufigkeit von Aspirin-Prophylaxe in Hochrisiko-Schwangerschaften
C	In kombinierten PE Prädiktionsmodellen zeigt PIGF eine bessere Leistung als PAPP-A
C	Die Prädiktionsleistung des FMF Algorithmus ist deutlich besser als diejenigen von NICE und ACOG
C	PE Inzidenz bei risiko-negativen Fällen nach dem FMF Algorithmus ist mehrfach niedriger als nach der NICE/ACOG Risikoprognose
C	Die PE-Prädiktionsleistung des NICE Algorithmus ist unterdurchschnittlich und ist anfällig für niedrige Patientenkomplianz
C	Die höhere PE Inzidenz bei GDM resultiert nicht aus gestörter Plazenta-Perfusion
C	Aneuploidie-Risiko im ETS erfordert weitere Überwachung für IUGR/SGA

9.11 PICO-Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Aspirin-Behandlung vor GW 16 reduziert signifikant die Inzidenz von PE, IUGR und Gestationshypertonie
A	Bei Schwangerschaften mit anamnestischem Risiko reduziert Aspirin-Therapie die Inzidenz von PE und spontane PTD
A	Behandlung von Risiko-Schwangerschaften mit unfraktioniertem oder LMW Heparin senkt das PE- und IUGR-Risiko. In Kombination mit Aspirin ist der Behandlungseffekt stärker ausgeprägt
A	Behandlung mit Thrombozyten-Aggregationshemmern vor GW 20 verringert das Risiko für PE und SGA. Der Effekt bei Behandlungsbeginn vor GW 16 ist weniger deutlich ausgeprägt
B	Aspirin-Behandlung von PE risiko-positiven Fällen (nach FMF Kriterien) für 6 Wochen ab GW 11 hat keine Auswirkung auf UA Doppler-Indizes, Plazentavolumen und Vaskularisation
C	Gezielte Vitamin D Supplementierung nach Blutspiegelbestimmung reduziert die Inzidenz von PE
C	Aspirin-Behandlung ab GW 11-14 bis GW 28 hat keinen Einfluß auf UA PI
C	Zusätzliche Gaben von Folsäure in GW 8-16 führen zu keinen Veränderungen des PE Risikos

9.12 PICO-Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	US Zeichen von AIP sind im 1. Trimester vor GW 11 vorhanden und im Zeitraum GW 11-14 in der Mehrheit der Fälle erkennbar
A*	US Detektion von invasiver Plazentation (besonders Farb-Doppler) hat sehr hohe Sensitivität und Spezifität
A	Die häufigsten AIP US Zeichen sind: tiefliegende Implantation, echo-arme Plazenta-Lakunen, reduzierte Myometriumstärke
A	Eine sichere AIP Diagnose ist in GW 12-16 möglich
B	Abnorm niedrige PAPP-A Werte im ETS sind mit erhöhtem Risiko für vorzeitige Plazentalösung assoziiert. Das Risiko steigt mit abnormen AFP und Inhibin A-Werten im 2. Trimester
B	Plazenta-Implantation in einer exponierten Sektio-Narbe ist ein zuverlässiger AIP Prädiktor
B	Das Auftreten von einem der PAS Zeichen (FIGO Klassifikation) ist mit adversen chirurgischen Outcomes assoziiert
B	PAPP-A im ETS ist signifikant erhöht und β -hCG ist niedriger in AIP, aber nicht in <i>Placenta previa</i>
C	Frühes Screening für AIP ist für die spezifische Follow-up-Diagnostik unterstützend
C	Implantation in der Sektio-Narbe ist mit günstigeren Outcomes verbunden; Implantation „in der Nische“ führt zu Sektio-Entbindung mit Hysterektomie

*Bemerkung: Daten stammen aus Untersuchungen außerhalb des 1. Trimesters

9.13 PICO-Frage 4.4. Diagnostik von Vasa Previa und Insertio velamentosa

Empfehlungs- grad	Summary statement
A*	Transvaginaler Farb-Doppler ist die diagnostische Methode der Wahl
A*	Die große Mehrheit der Fälle sind durch die folgenden Risikofaktoren belastet: Nabelschnurinsertion im unteren Uterusdrittel, Konzeption durch ART, <i>Placenta biloba</i> oder <i>succenturiata</i>
A*	Die niedrige Prävalenz rechtfertigt kein Screening in der Allgemeinpopulation, auch weil Risikofälle erst im 2. Trimester detektiert werden
A	Tiefer Nabelschnur-Ansatz ist mit erhöhter Inzidenz von <i>Vasa previa</i> und <i>Insertio velamentosa</i> assoziiert
B	<i>Insertio velamentosa</i> kann durch US im 1. Trimester diagnostiziert werden
B	Nabelschnur-Ansatz in Fällen mit <i>Vasa previa</i> im 1. Trimester ist vorwiegend velamentös oder, seltener, marginal

*Bemerkung: Daten stammen aus Untersuchungen außerhalb des 1. Trimesters

9.14 PICO 5.1. Diabetes Screening

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	RPG-, oGTT-, Hb1Ac- und FPG- (mit niedriger Spezifität) Bestimmungen im 1. Trimester können als Prädiktoren verwendet werden
A	Prädiktionsmodelle mit akzeptabler Leistung basieren auf MA, BMI, GDM-Familien- und Makrosomie-Anamnese unter Berücksichtigung ethnischer Differenzen
A	RPG zeigt bessere Prädiktionsleistung als BMI und MA
A	BMI korreliert signifikant positiv mit GDM Risiko
B	Der einstufige 75 g GTT wird auf Grund höherer Sensitivität zu GDM Screening im 1. Trimester empfohlen
B	Niedrigere PAPP-A und β -hCG Werte im 1. Trimester signalisieren höheres GDM Risiko
B	HbA1c im 1. Trimester zeigt ungenügende Spezifität bei GDM Prädiktion
B	Die prädiktive Leistung von SHBG und CRP ist kontrovers
B	Sensitivität und Spezifität von HbA1c sind unzureichend, um es allein als GDM Prädiktor zu verwenden
B	Niedrige PAPP-A- und β -hCG-MoM sind schwache, aber signifikante GDM Prädiktoren, jedoch führt ihre Hinzufügung zu diagnostischen Algorithmen auf Anamnese-Basis zu keiner Verbesserung der diagnostischen Leistung
C	Erhöhte TNF α Werte im 1. Trimester korrelieren positiv mit erhöhter HOMA-IR im 2. Trimester, leisten jedoch keinen Beitrag zur Leistungssteigerung kombinierter diagnostischer Algorithmen
C	Erhöhte Konzentration von Fettsäuren-Bindungsprotein 4 im 1. Trimester ist mit höherem GDM Risiko assoziiert
C	GDM Inzidenz ist mit dem Triglyzeridspiegel im 1. Trimester assoziiert

9.15 PICO-Frage 5.2. LGA Prognose

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Die maternale Anamnese (Prägestationsdiabetes, GDM- und LGA-Vorgeschichte, BMI >30) und fetale Biometrie im 1. Trimester sind ausschlaggebend für LGA Prognose (DR 35-60% bei FPR 5-20%).
A	Biomarker-Werte im 1. Trimester haben keinen Einfluß auf die Prognose.
B	Erhöhte PAPP-A Werte korrelieren positiv mit hohem Geburtsgewicht
B	Die existierenden Prädiktionsmodelle überschätzen das LGA Risiko.
C	Maternale Glykämie (FPG) und niedrigere Adiponectin-Werte können zur LGA Prognose beitragen
C	Makrosomie korreliert positiv mit NT und PAPP-A; erhöhte NT bei gesunden Feten signalisiert mit hoher Wahrscheinlichkeit LGA Risiko

9.16 PICO-Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

Empfehlungs- grad	Summary statement
A	Eine Prädiktion adverser Outcomes (einschließlich PTD) durch Serum-Biomarker wird wegen geringer Sensitivität und hoher FPR nicht empfohlen
A	PTD sind mit erhöhten maternalen Spiegeln von Entzündungsmediatoren (IL 6, MMP 8) und niedrigeren Glukosewerten assoziiert
A	Vitamin D Defizit im 1. Trimester hat keinen Einfluß auf PTD Inzidenz
A	Bakterielle Vaginose (besonders <i>Mycoplasma</i>) und Fehlen von <i>Lactobacillus</i> im 1. Trimester ist mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert
A	Niedrigere PAPP-A Werte sind mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert, jedoch erlaubt die geringe Prädiktionsstärke keine Anwendung als selbständiger Prognosezeichen
B	PTD Prädiktionsmodelle, basiert auf maternale Faktoren (MA, BMI, Rauchen und gynäkologische Anamnese), erkennen PTD Risiko in ca. 25% der Fälle. PAPP-A- und Zervix-Werte können in das Modell nicht integriert werden
B	PP13 ist ein besserer PTD Prädiktor als β -hCG und PIGF
B	Abnorm niedrige β -hCG Werte sind mit PTD Risiko assoziiert
B	Die Hälfte von Fehlgeburten vor GW 32 sind mit Zeichen abnormer Plazentation (niedrige PAPP-A und PIGF, erhöhte DV- und UA-PI) assoziiert
B	PTD ist mit Zeichen einer Zervix-Insuffizienz (Länge, Elastizität, Kanalweite) assoziiert, jedoch ist die prädiktive Sensitivität gering

9.17 PICO-Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

Empfehlungs-grad	Summary statement
A	Therapie mit mikronisiertem Progesteron (vaginal) oder Dydrogesteron (oral) hat marginalen Effekt auf die Erhaltung der Schwangerschaft
A	Bei Blutung im 1. Trimester zeigt vaginale Progesterontherapie einen positiven Effekt
A	Beginn der Gestagentherapie im 1. Trimester (auch ab Diagnose der Schwangerschaft) reduziert das Risiko rezidivierender Fehlgeburten und erhöht die Rate der Lebendgeburten. Die Effekte sind von marginaler Signifikanz
B	Gestagenbehandlung reduziert das Fehl-, aber nicht das Frühgeburtsrisiko
B	Ein direkter Vergleich bezüglich der Wirksamkeit einzelner Gestagene bzw. Applikationsformen ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Die Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung einer Substanz oder Dosierung
B	Aspirin-Behandlung beeinflusst nicht die Inzidenz habitueller Fehlgeburten
C	Serum-Progesteronwerte <35 nmol/L indizieren ein Fehlgeburtsrisiko, unabhängig von der Gestagensdosierung und Applikationsmodalität
C	Planmäßige Cerclage bei Frühgeburtsrisiko in GW 10-17 führt zu keiner bedeutenden Verlängerung der Gestationsdauer

10. Liste der Anhänge

Die Anhänge werden als separate Dateien in elektronischem Format (PDF) bereitgestellt

10.1 Evidenztabelle und GRADE-Bewertungen von RCT zu den einzelnen PICO-Fragen

10.1.1 Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

10.1.2 Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

10.1.3 Frage 2.3. Nuchale Transparenz

**10.1.4 Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS
Ergebnissen**

10.1.5 Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

10.1.6 Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

10.1.7 Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

10.1.8 Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

10.1.9 Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

10.1.10 Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

10.1.11 Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

10.1.12 Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

10.1.13 Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

10.1.14 Frage 5.1. Diabetes-Screening

10.1.15 Frage 5.2. LGA Prognose

10.1.16 Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

10.1.17 Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

10.2 Literaturverzeichnisse

10.2.1 Frage 2.1. Kombiniertes ETS, NIPT bzw. Screening nach MA

10.2.2 Frage 2.2. Invasive genetische Diagnostik

10.2.3 Frage 2.3. Nuchale Transparenz

**10.2.4 Frage 2.4. Parentale Stressperzeption nach Bekanntgabe von ETS
Ergebnissen**

10.2.5 Frage 3.1. Strukturierte bzw. nicht-strukturierte US Anomaliediagnostik

10.2.6 Frage 3.2. Direktes bzw. indirektes Screening nach fetalen Anomalien

10.2.7 Frage 3.3. Direktes bzw. indirektes Screening nach Herzanomalien

10.2.8 Frage 3.4. Bestätigung von ETS-Anomaliediagnosen im 2. Trimester

10.2.9 Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Feststellung von Anomalien

10.2.10 Frage 4.1. Diagnostik von PE, IUGR und IUFD

10.2.11 Frage 4.2. Prävention von PE, IUGR und IUFD

10.2.12 Frage 4.3. Diagnostik von AIP und PAS Erkrankungen

10.2.13 Frage 4.4. Diagnostik von Vasa previa und Insertio velamentosa

10.2.14 Frage 5.1. Diabetes-Screening

10.2.15 Frage 5.2. LGA Prognose

10.2.16 Frage 6.1. Prognose von Frühgeburten

10.2.17 Frage 6.2. Prävention von Frühgeburten

10.2.18 Komplettes Literaturverzeichnis

10.3 Volltexte referierter Quellen

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																														
Aldred et al_2015	Medline, Embase, CINAHL, Medion, Nat. Res. Register, IFCC bis 08.2011	56 Studien 204759 Fälle	<p><i>Down-Syndrom Diagnose im ETS durch Serum-Biomarker (18 analysiert)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teststrategien, die das maternale Alter, PAPP-A und β-hCG verwenden, zeigen eine bessere Diagnostische Leistung als einzelne Biomarker \pm Alter und diagnostizieren korrekt 7 von 10 Fällen bei FPR 5% • Die Verwendung von Tests mit mehr als 2 Biomarkern ist kaum gerechtfertigt <table border="1"> <thead> <tr> <th>Teststrategie</th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>β-hCG</td> <td>25 (18-34)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>PAPP-A</td> <td>52 (39-65)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + β-hCG</td> <td>42 (36-48)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A</td> <td>55 (46-63)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + β-hCG + AFP</td> <td>49 (39-60)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A + β-hCG</td> <td>68 (65-71)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PAPP-A + β-hCG + AFP</td> <td>74 (65-81)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β-hCG</td> <td>74 (63-83)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> <tr> <td>Alter + PIGF + PAPP-A + β-hCG</td> <td>76 (69-82)</td> <td>95 (94-96)</td> </tr> </tbody> </table>	Teststrategie	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	β -hCG	25 (18-34)	95 (94-96)	PAPP-A	52 (39-65)	95 (94-96)	Alter + β -hCG	42 (36-48)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A	55 (46-63)	95 (94-96)	Alter + β -hCG + AFP	49 (39-60)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A + β -hCG	68 (65-71)	95 (94-96)	Alter + PAPP-A + β -hCG + AFP	74 (65-81)	95 (94-96)	Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β -hCG	74 (63-83)	95 (94-96)	Alter + PIGF + PAPP-A + β -hCG	76 (69-82)	95 (94-96)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • QUADAS Bewertung ∅ Hohes Bias-Risiko bei Verblindung und Berichten von nicht-interpretierbaren Daten und Withdrawals ∅ mehrheitlich retrospektive und case-control-Studien 	2a
			Teststrategie	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)																														
			β -hCG	25 (18-34)	95 (94-96)																														
			PAPP-A	52 (39-65)	95 (94-96)																														
			Alter + β -hCG	42 (36-48)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A	55 (46-63)	95 (94-96)																														
			Alter + β -hCG + AFP	49 (39-60)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A + β -hCG	68 (65-71)	95 (94-96)																														
			Alter + PAPP-A + β -hCG + AFP	74 (65-81)	95 (94-96)																														
			Alter + ADAM 12 + PAPP-A + β -hCG	74 (63-83)	95 (94-96)																														
Alter + PIGF + PAPP-A + β -hCG	76 (69-82)	95 (94-96)																																	
Aldred et al_2017_b	Medline, EMBASE, Biosis, CINAHL, Cochrane, MEDION, HSPROJ bis 2012	22 Studien 228615 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • T21 Teststrategie, basierend auf Alter + NT + PAPP-A (im 1.) und hCG, AFP, E3 und Inhibin A im ① Trim. ist sign. leistungsfähiger als Bestimmungen von einem Serum-Marker oder NT allein im ② Trim. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivität bei 5% FPR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②</td> <td>85 (78-89)</td> </tr> <tr> <td>PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②</td> <td>87 (81-91)</td> </tr> <tr> <td>NT ① + hCG, AFP ②</td> <td>85 (77-91)</td> </tr> <tr> <td>NT ① + hCG, AFP, E3 ②</td> <td>86 (78-92)</td> </tr> <tr> <td>NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②</td> <td>95 (90-97)</td> </tr> <tr> <td>NT, PAPP-A ① + β-hCG, AFP, E3, Inhibin ②</td> <td>92 (88-95)</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Sensitivität bei 5% FPR	PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②	85 (78-89)	PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②	87 (81-91)	NT ① + hCG, AFP ②	85 (77-91)	NT ① + hCG, AFP, E3 ②	86 (78-92)	NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②	95 (90-97)	NT, PAPP-A ① + β -hCG, AFP, E3, Inhibin ②	92 (88-95)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv, mit Exklusion-Begründung • QUADAS Bewertung • keine hohen Bias-Risiken 	2a																
			Test	Sensitivität bei 5% FPR																															
			PAPP-A ① + hCG, E3, AFP ②	85 (78-89)																															
			PAPP-A ① + hCG, E3, AFP, Inhibin ②	87 (81-91)																															
			NT ① + hCG, AFP ②	85 (77-91)																															
			NT ① + hCG, AFP, E3 ②	86 (78-92)																															
			NT, PAPP-A ① + hCG, AFP, E3, Inhibin ②	95 (90-97)																															
NT, PAPP-A ① + β -hCG, AFP, E3, Inhibin ②	92 (88-95)																																		

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE															
Badeau et al_2017	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, ICTRP, NTIS	65 Studien 86139 Fälle	<p><i>Leistungsvergleich MPSS vs. TMPS bei NIPT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Sequenzierungsverfahren haben vergleichbare Leistung bei der Diagnostizierung von Trisomie 21, 13 und 18, sowie Sexchromosomenaneuploidien. Es wurde kein direkter Vergleich publiziert Es gibt wenig Daten über die Leistung in Low-risk-Populationen Spezifität beider Methoden ist >99% <p>* NIPT können invasive diagnostische Tests nicht ersetzen</p> <p>*Leistungsparameter in Hochrisiko-Populationen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>MPSS Sensitivität (CI)</th> <th>TMPS Sensitivität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,7 (98-100)</td> <td>99,2 (96-100)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,8 (92-99)</td> <td>98,2 (93-100)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>95,8 (86-99)</td> <td>100 (84-100)</td> </tr> <tr> <td>45X</td> <td>91,7 (78-97)</td> <td>92,4 (84-96)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	MPSS Sensitivität (CI)	TMPS Sensitivität (CI)	T21	99,7 (98-100)	99,2 (96-100)	T18	97,8 (92-99)	98,2 (93-100)	T13	95,8 (86-99)	100 (84-100)	45X	91,7 (78-97)	92,4 (84-96)	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS Bewertung mehrheitlich prospektive Studien Ø hohes Selektion-Bias Risiko 	1a
Target	MPSS Sensitivität (CI)	TMPS Sensitivität (CI)																		
T21	99,7 (98-100)	99,2 (96-100)																		
T18	97,8 (92-99)	98,2 (93-100)																		
T13	95,8 (86-99)	100 (84-100)																		
45X	91,7 (78-97)	92,4 (84-96)																		
Cernat et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	30 Studien 1237 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> NIPT wird als „nicht-invasiv“, „nicht riskant“ und „weniger stressig“ bevorzugt Körperliches Risiko für das Kind (zusammen mit Präzision und Testzeitpunkt) gehört zu den wichtigsten Argumenten für die Entscheidung für NIPT <p>Die Mehrheit der Patientinnen ignoriert die Notwendigkeit, NIPT Ergebnisse durch darauffolgende invasive Untersuchungen (AC/CVS) zu bestätigen</p>	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) Ø qualitative Datenanalyse 	3a															
Evans et al_2007	PubMed bis 11.2005	6 Studien +285000 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> DR für T21 in GW 9-12 erhöht sich um 4-7%, wenn freies β-hCG zusätzlich zu PAPP-A und NT involviert ist DR für T21 in GW 9-12 erhöht sich um 0-2%, wenn intaktes hCG bei der Diagnose verwendet wird Messung von freiem β-hCG in Hochrisiko-SS (Alter >35 J) reduziert die FPR bei T21 Diagnose um 2,5-4,4%; bei intaktem hCG beträgt die Reduzierung 0-2,2% <p>*Freies β-hCG ist der zuverlässigere Biomarker bei T21 Diagnostik</p>	<ul style="list-style-type: none"> Simulationsuntersuchung PRISMA deskriptiv Meta-Analyse ohne Qualitätsbewertung Ø OXFORD Bewertung der Einzelstudien 1b-2b mit beträchtlichen Selection-Bias 	2a															
Geppert et al_2020	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science 2015-18	5 Studien (1 RCT) 3074 Fälle	<p><i>Leistungsparameter von Microarray-cfDNA-Tests</i></p> <ul style="list-style-type: none"> T21: Sensitivität 99,5 (96-100), Spezifität (100) T18: Sensitivität 97,7 (88-100), Spezifität (100) T13: Sensitivität 100 (83-100), Spezifität (100) Der direkte Vergleich zwischen Microarray- und Sequenzierung zeigt vergleichbare Präzision 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS-2 Bewertung Ø hohes Bias-Risiko durch Selective Reporting 	2a															

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																		
Gjerris et al_2012	Medline, Cochrane bis 5/2011	61 Studien 2639 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS bei ART-SS erfordert Korrektur der Serum-Biomarker Werte • PAPP-A MoM sind sign. niedriger als bei SS mit natürlicher Konzeption • Abweichungen bei β-hCG und NT sind inkonklusiv, weil klein und bidirektional 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung ∅ OXFORD Bewertung mehrheitlich 2b (retrospektiv) ∅ deskriptiv, keine Meta-Analyse 	2a																		
Gil et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane 2011-2015	37 Studien 32429 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Screening für T21 durch cfDNA übertrifft alle anderen Methoden durch höhere DR und niedrigere FPR • Die diagnostische Leistung von cfDNA bei T18 und T13 ist beträchtlich niedriger • Die Rate nicht-verwendbarer Proben beträgt 0,03 bis 11,1% <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>DR (CI)</th> <th>FPR (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,2 (98,5-99,6)</td> <td>0,09 (0,05-0,14)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>96,3 (94,3-97,9)</td> <td>0,13 (0,05-0,26)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>91,0 (85,0-95,6)</td> <td>0,13 (0,05-0,26)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>90,3 (85,7-94,2)</td> <td>0,23 (0,14-0,34)</td> </tr> <tr> <td>Andere gonosomale Aneuploidie</td> <td>93,0 (85,8-97,8)</td> <td>0,14 (0,06-0,24)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	DR (CI)	FPR (CI)	T21	99,2 (98,5-99,6)	0,09 (0,05-0,14)	T18	96,3 (94,3-97,9)	0,13 (0,05-0,26)	T13	91,0 (85,0-95,6)	0,13 (0,05-0,26)	Monosomie X	90,3 (85,7-94,2)	0,23 (0,14-0,34)	Andere gonosomale Aneuploidie	93,0 (85,8-97,8)	0,14 (0,06-0,24)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ hohes Selection Bias Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive Studien 	2a
Target	DR (CI)	FPR (CI)																					
T21	99,2 (98,5-99,6)	0,09 (0,05-0,14)																					
T18	96,3 (94,3-97,9)	0,13 (0,05-0,26)																					
T13	91,0 (85,0-95,6)	0,13 (0,05-0,26)																					
Monosomie X	90,3 (85,7-94,2)	0,23 (0,14-0,34)																					
Andere gonosomale Aneuploidie	93,0 (85,8-97,8)	0,14 (0,06-0,24)																					
Gil et al_2017	PubMed, Embase, Cochrane 2011-2016	36 Studien 227116 Fälle	<p><i>Weitgehend ähnlich zu Gil et al. 2015; anderer Berechnungsmodus</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>DR (CI)</th> <th>FPR (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,7 (99,1-99,9)</td> <td>0,04 (0,02-0,07)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,9 (94,9-99,1)</td> <td>0,04 (0,03-0,07)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>99,0 (65,8-100)</td> <td>0,04 (0,02-0,07)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>95,8 (70,3-99,5)</td> <td>0,14 (0,05-0,38)</td> </tr> <tr> <td>Andere gonosomale Aneuploidie</td> <td>100 (83,6-100)</td> <td>0,04 (0,00-0,08)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	DR (CI)	FPR (CI)	T21	99,7 (99,1-99,9)	0,04 (0,02-0,07)	T18	97,9 (94,9-99,1)	0,04 (0,03-0,07)	T13	99,0 (65,8-100)	0,04 (0,02-0,07)	Monosomie X	95,8 (70,3-99,5)	0,14 (0,05-0,38)	Andere gonosomale Aneuploidie	100 (83,6-100)	0,04 (0,00-0,08)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ hohes Selection Bias Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive Studien 	2a
Target	DR (CI)	FPR (CI)																					
T21	99,7 (99,1-99,9)	0,04 (0,02-0,07)																					
T18	97,9 (94,9-99,1)	0,04 (0,03-0,07)																					
T13	99,0 (65,8-100)	0,04 (0,02-0,07)																					
Monosomie X	95,8 (70,3-99,5)	0,14 (0,05-0,38)																					
Andere gonosomale Aneuploidie	100 (83,6-100)	0,04 (0,00-0,08)																					
Hartwig et al_2017	PubMed 1997-2016	22 Studien 206 Fälle	<p><i>Nichtübereinstimmende NIPT Ergebnisse resultieren aus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Mosaizismus • maternaler Kopienzahlvariation (CNV) • vanishing twin • maternalem Malignom • echter fetaler Mosaizismus <p>Bei etwa 2/3 der Fälle gibt es keine eindeutige biologische oder technische Erklärung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Keine Qualitätsbewertung (mehrheitlich Fallberichte) ∅ Hohe Wahrscheinlichkeit von Publication Bias 	3a																		

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																
Huete-Garcia & Otaola-Barranquero	Medline, PsychInfo, Web of Science, Public Health Database 1980-2019	22 Studien aus 17 Staaten/Regionen	<p><i>Demografische Entwicklung beim Down Syndrom</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinkende Prävalenz der Geburten mit T21 korreliert mit der Verbreitung pränataler Diagnostik • Regional ansteigende Inzidenz von T21 Geburtenraten ist mit steigendem maternalem Alter und zunehmender Nutzung von ART assoziiert • Regionale Differenzen sind auf soziokulturelle Faktoren zurückzuführen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ Qualitätsbewertung nach eigenem nicht-standardisierten Verfahren ∅ mehrheitlich retrospektive nationale Registerstudien ∅ gesundheitspolitische Aspekte (TOP Politik) nicht berücksichtigt 	2a																
Iwarsson et al_2017	Medline, EMBASE, Cochrane 2011-2015	31 Artikel +170000 Fälle	<p><i>NIPT für T21, T18 und T13 Diagnostik in Hochrisiko- und der Generalpopulation</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> <th>LoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21 (General-)</td> <td>99,3 (99,5-99,9)</td> <td>>99,9</td> <td>moderat</td> </tr> <tr> <td>T21/T18 (Hochrisiko-)</td> <td>99,8 (98,1-99,9)</td> <td>>99,9</td> <td>moderat</td> </tr> <tr> <td>T13 (Hochrisiko-)</td> <td>97,5 (81,9-99,7)</td> <td>>99,9</td> <td>niedrig</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Obwohl FPR von NIPT niedriger als beim konventionelle ETS ist, wird (besonders bei Überlegungen über TOP) eine Bestätigung durch invasive Diagnostik empfohlen</p>		Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	LoE	T21 (General-)	99,3 (99,5-99,9)	>99,9	moderat	T21/T18 (Hochrisiko-)	99,8 (98,1-99,9)	>99,9	moderat	T13 (Hochrisiko-)	97,5 (81,9-99,7)	>99,9	niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und GRADE Bewertung • Nur hoch- und moderat-qualitative Studien analysiert ∅ massives Bias-Risiko durch Industrie-Sponsoring 	1a
	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	LoE																		
T21 (General-)	99,3 (99,5-99,9)	>99,9	moderat																		
T21/T18 (Hochrisiko-)	99,8 (98,1-99,9)	>99,9	moderat																		
T13 (Hochrisiko-)	97,5 (81,9-99,7)	>99,9	niedrig																		
Kagan et al_2016	Medline, EMBASE	7 Studien 4269 Fälle	<p><i>Detektion von Sexchromosomen-Monosomie durch cfDNA Screening</i></p> <p>DR für X-Monosomie beträgt 94% bei FPR 0,53%</p> <p>*Die Detektion von X0 durch cfDNA Screening ist besser als durch andere Verfahren (US), kann aber das Niveau der invasiven Tests nicht erreichen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv ∅ keine Qualitätsbewertung, OXFORD 1b bis 4 ∅ hohe Methodenheterogenität ∅ keine Meta-Analyse 	3a																
Liu et al_2015	PubMed, Web of Knowledge, CNKI bis 08/2014	24 Studien 129719 Fälle	<p><i>Diagnostische Leistung von US und Serum-Biomarker bei T21 Diagnostik im ETS (NT, Nasenbein-US, Alter, PAPP-A, β-hCG)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kombination aus NT, β-hCG und PAPP-A zeigt -Sensitivität 86 (75-92)%, -Spezifität 96 (95-97)%, -LR+ 23,3 (16,7-32,5) -LR- 0,15 (0,08-0,26) • Die Kombination aus Alter, NT, PAPP-A und β-hCG zeigt die höchste Effizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ ernsthaftes Bias-Risiko wegen Nichtverblindung der Index-Test-Ergebnisse ∅ Selective Reporting Bias 	1a																

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																					
Mackie et al_2017	Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane 1997-2015	117 Studien (33 An-euploidie) 472935 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Präzision von NIPT in Singleton-SS *Für Geschlechts- und Rh-Bestimmung kann NIPT als diagnostischer Test dienen *Bei Trisomie-Diagnostik soll NIPT nur als Screening-Test betrachtet werden. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Target</th> <th>Sensitivität (CI)</th> <th>Spezifität (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,4 (98,3-99,8)</td> <td>99,9 (99,9-100)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,7 (95,2-98,9)</td> <td>99,9 (99,8-100)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>90,6 (82,3-95,8)</td> <td>100 (99,9-100)</td> </tr> <tr> <td>Rhesus D</td> <td>99,3 (98,2-99,7)</td> <td>98,4 (96,4-99,3)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>98,9 (98,0-99,4)</td> <td>99,6 (98,9-99,8)</td> </tr> <tr> <td>Monosomie X</td> <td>92,9 (74,1-98,4)</td> <td>99,9 (99,5-99,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Target	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	T21	99,4 (98,3-99,8)	99,9 (99,9-100)	T18	97,7 (95,2-98,9)	99,9 (99,8-100)	T13	90,6 (82,3-95,8)	100 (99,9-100)	Rhesus D	99,3 (98,2-99,7)	98,4 (96,4-99,3)	Geschlecht	98,9 (98,0-99,4)	99,6 (98,9-99,8)	Monosomie X	92,9 (74,1-98,4)	99,9 (99,5-99,9)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø mehrere Kongress-Abstracts (Publication Bias) Ø inkonklusive Resultate werden nicht veröffentlicht (Publication Bias) 	1a
Target	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)																								
T21	99,4 (98,3-99,8)	99,9 (99,9-100)																								
T18	97,7 (95,2-98,9)	99,9 (99,8-100)																								
T13	90,6 (82,3-95,8)	100 (99,9-100)																								
Rhesus D	99,3 (98,2-99,7)	98,4 (96,4-99,3)																								
Geschlecht	98,9 (98,0-99,4)	99,6 (98,9-99,8)																								
Monosomie X	92,9 (74,1-98,4)	99,9 (99,5-99,9)																								
Mersy et al_2013	PubMed 1997-2012	16 Studien 11614 Fälle	<p><i>Diagnostische Präzision von NIPT für T21</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogenität erlaubt keine Meta-Analyse • Sensitivität 98,6-100 (95,9-99,5); Spezifität 98-100 (94-100) • NPV 100% bei low-risk-Fällen; PPV variabel (19,7-100) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø Selection-Bias Ø starke methodische Heterogenität Ø nur 7 Studien für quantitative Analyse verwendbar 	1a																					
Palomaki & Kloza_2018	PubMed 2015-2017	30 Studien 17639 Fälle	<p><i>Sequenzierungsfehlerquoten bei NIPT für T21</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR für T21-Diagnose bei erfolgreichen vs. fehlerhaften Tests ist 0,98 (0,62-1,55) • Testwiederholung (mit erneute Probenentnahme) ist in 79% (62-89) der Fälle erfolgreich • Fehlerquoten sind regional unterschiedlich: Primärtest in Asien 0,6%, im Westen 3,3%; Re-Test im Westen 1,2% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung aus Publikationen übernommen Ø starke methodische Heterogenität 	1a																					
Petersen et al_2020	<ul style="list-style-type: none"> • Medline • EMBASE • Cochrane • Web of Science • Google Scholar • eigene Daten 	3 Studien 311 Fälle eigene Kohorte 522 Fälle	<p><i>Risiko für chromosomale Aberrationen bei NT >3,5 mm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chromosomale Aberrationen werden in 6 bis 25% der Fälle mit NT 3,0-3,4 diagnostiziert • Das Risiko für Aberration beträgt 1:4 – 1:15 (Durchschnitt Meta-Analyse 1:7,4) • Das residuale Risiko für nicht diagnostizierte Nicht-Trisomie-Aberration (CNV) nach normalem NIPT Ergebnis ist 1:21 (4,8%) • Das residuale Risiko kann durch NIPT Genom-Screening mit 10 Mb Auflösung auf 1:464 reduziert werden * Die NT Grenze für invasiven Test kann auf 3,0 gesenkt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Qualitätsbewertung nach eigener Zielstellung • OXFORD Bewertung 2b Ø Selection Bias 	2a																					

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																													
Scheffer et al_2021	Medline, EMBASE bis 2021	5 Studien 11610 Fälle	<p><i>Assoziation zwischen niedriger fetaler cfDNA Fraktion und adversen SS Outcomes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SS-Hypertonie (sign.) • PTD (Trend) • SGA (Trend) • GDM (unsicher) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Newcastle-Ottawa-Qualitätsbewertung Ø nur retrospektive Studien Ø sehr große Heterogenität Ø Selection Bias Ø unterschiedliche Cut-offs und Outcomes 	2a																																													
Taylor-Phillips et al_2016	Medline, EMBASE, Cochrane 1997-2015	41 Studien 228151 Fälle	<p><i>Leistungsparameter von NIPT bei der Diagnostizierung von T21, T18 und T13</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifität beträgt in allen Aspekten >99,5% • Niedrigere Sensitivität im 1. Trim. und bei Zwillingen <p>*NIPT Präzision ist nicht absolut und soll nicht für Enddiagnose verwendet werden</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>Prävalenz (%)</th> <th>falsch-negativ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Generalpopulation</td> </tr> <tr> <td>T21</td> <td>95,9</td> <td>82</td> <td>0,43</td> <td>1/5570</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>86,5</td> <td>37</td> <td>0,10</td> <td>1/7194</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>77,5</td> <td>49</td> <td>0,05</td> <td>1/8506</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hochrisiko-Population</td> </tr> <tr> <td>T21</td> <td>97,0</td> <td>91</td> <td>3,33</td> <td>1/1054</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>93,0</td> <td>84</td> <td>1,50</td> <td>1/930</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>95,0</td> <td>87</td> <td>0,50</td> <td>1/4265</td> </tr> </tbody> </table>		Sensitivität (%)	PPV (%)	Prävalenz (%)	falsch-negativ	Generalpopulation					T21	95,9	82	0,43	1/5570	T18	86,5	37	0,10	1/7194	T13	77,5	49	0,05	1/8506	Hochrisiko-Population					T21	97,0	91	3,33	1/1054	T18	93,0	84	1,50	1/930	T13	95,0	87	0,50	1/4265	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø moderates Bias-Risiko bez. Flow & Timing und Einfluß des Sponsors Ø Anpassung auf Grund von Heterogenität kann die Präzision unterbewertet haben Ø GA im 1. Trim. nur in 7 Studien 	1a
	Sensitivität (%)	PPV (%)	Prävalenz (%)	falsch-negativ																																														
Generalpopulation																																																		
T21	95,9	82	0,43	1/5570																																														
T18	86,5	37	0,10	1/7194																																														
T13	77,5	49	0,05	1/8506																																														
Hochrisiko-Population																																																		
T21	97,0	91	3,33	1/1054																																														
T18	93,0	84	1,50	1/930																																														
T13	95,0	87	0,50	1/4265																																														
Tu et al_2016	Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science, China Bio-medical 2004-2015	78 Studien (davon 9 ETS) 1185661 Fälle	<p><i>Leistungsparameter von Serum- und US-Markern (NT ± PAPP-A, β-hCG) bei T21 Diagnostik in der chinesischen Population</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kombiniertes ETS zeigt Sensitivität 92% (85-97) und Spezifität 93% (91-94) • Leistung (insbesondere Spezifität) wird beeinflusst durch Publikationssprache (Chinesisch < Englisch), Art der Einrichtung (sekundär < tertiär), Studiendesign (retrospektiv < prospektiv), geografischer Standort (China < Taiwan) und Referenzstandard (Karyotypisierung < andere) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung Ø monoethnisch, Daten nicht generalisierbar Ø 72 Publikationen in Chinesisch Ø ungenügende demografische Information Ø Publication Bias 	n.a.																																													

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																				
Yankova et al_2015	keine Angabe (Medline?)	21 Studien	<p>• <i>Leistungsvergleich zwischen den Zeitpunkten der NIPT</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Algorithmus</th> <th>DR T21</th> <th>DR T18</th> <th>DR T13</th> <th>Invasive Diagnostik notwendig in</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Einzelmethode des ETS</td> <td>99</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)</td> <td>87</td> <td>92</td> <td>92</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko</td> <td>97</td> <td>98</td> <td>98</td> <td>0,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Die NIPT Kosten rechtfertigen eine Anwendung bei SS mit intermediärem Risiko. Fälle mit Risiko >1:10 sollen bevorzugt durch invasive Diagnostik behandelt werden; bei Risiko < 1:2500 ist NIPT nicht erforderlich</p>	Algorithmus	DR T21	DR T18	DR T13	Invasive Diagnostik notwendig in	Einzelmethode des ETS	99	96	92	1,0	Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)	87	92	92	2,2	Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko	97	98	98	0,9	<ul style="list-style-type: none"> kein PRISMA Statement keine Qualitätsbewertung erfüllt nicht die Anforderungen für Systematic Review bzw. Meta-Analyse 	5
Algorithmus	DR T21	DR T18	DR T13	Invasive Diagnostik notwendig in																					
Einzelmethode des ETS	99	96	92	1,0																					
Nach kombiniertem ETS bei Hochrisiko (> 1:100)	87	92	92	2,2																					
Nach kombiniertem ETS bei intermediärem Risiko	97	98	98	0,9																					
Yao et al_2016	PubMed, EMBASE, Web of Science bis 10/2014	18 Studien 183998 Fälle	<p><i>Leistungsvergleich zwischen Serum-Trippl- und integriertem Screeningtest für T21</i></p> <p>*Der integrierte Test zeigt höhere Leistungsfähigkeit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>DOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trippl</td> <td>77 (73-81)</td> <td>94 (94-94)</td> <td>9,8 (6,9-13,9)</td> <td>0,26 (0,22-0,31)</td> <td>44,7 (30,8-65,0)</td> </tr> <tr> <td>integriert</td> <td>93 (90-95)</td> <td>93 (93-93)</td> <td>22,4 (12,5-40,1)</td> <td>0,08 (0,05-0,11)</td> <td>289,8 (169-497)</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	DOR	Trippl	77 (73-81)	94 (94-94)	9,8 (6,9-13,9)	0,26 (0,22-0,31)	44,7 (30,8-65,0)	integriert	93 (90-95)	93 (93-93)	22,4 (12,5-40,1)	0,08 (0,05-0,11)	289,8 (169-497)	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS Bewertung befriedigende Studienqualität ∅ beträchtliche Heterogenität bei 30% der Studien ∅ Daten aus 2. Trim. in einigen Quellen 	1a		
Test	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	DOR																				
Trippl	77 (73-81)	94 (94-94)	9,8 (6,9-13,9)	0,26 (0,22-0,31)	44,7 (30,8-65,0)																				
integriert	93 (90-95)	93 (93-93)	22,4 (12,5-40,1)	0,08 (0,05-0,11)	289,8 (169-497)																				

PICO-Frage 2.1.

Kombiniertes ETS vs. maternales Alter bzw. nichtinvasive Pränataldiagnostik

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kagan et al_2018	GW 11-13, keine Anomalien, NT <3,5	1376	ETS nach US und cfDNA Analyse	Kombiniertes ETS n. FMF Algorithmus	FPR für T21	<ul style="list-style-type: none"> • T21 Detektion durch US und cfDNA zeigt eine niedrigere FPR als das kombinierte ETS (FPR 2,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ open-label 	1b
Migliorini et al_2020	GW <12 ⁺⁶	40	ETS nach US und cfDNA Analyse	Kombiniertes ETS n. FMF Algorithmus	Maternale <ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz • Zufriedenheit • Angst 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening durch US und cfDNA ist assoziiert mit höherer Akzeptanz und Zufriedenheit • US/cfDNA Screening ist assoziiert mit niedrigerer Angstempfindung vor, aber nicht nach dem Test 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ open-label, Einfachblindstudie ∅ prä-post-Design ∅ underpowered für Angsterfassung 	n.a.
Saltvedt et al_2005	GW <13 ⁺²	39572	US Scan in GW 12-14	US Scan in GW 15-20	Inzidenz von T21 bei Lebendgeborenen nach GW 22	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr T21 werden bei Scan in GW 12 identifiziert (12 vs. 16; nicht sign.) • T21 Rate 0,5‰ in GW 12 und 0,8‰ in GW 18-Screen (nicht sign.) • NT detektiert 71% von T21 Fällen, während durch maternales Alter 58% der T21-Fälle entdeckt werden • Karyotypisierung für Diagnosebestätigung ist in der GW 12-Gruppe sign. seltener erforderlich als in der GW 18 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ 8% Dropouts ∅ sign. mehr TOP, IUFD und spontane Fehlgeburten in Interventionsgruppe 	1b

PICO-Frage 2.1. Kombiniertes ETS vs. maternales Alter bzw. nichtinvasive Pränataldiagnostik

GRADE zu Frage 2.1.: Kombiniertes ETS verglichen mit NIPT oder andere Verfahren bei Detektion von Aneuploidien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Kombiniertes ETS	NIPT oder andere Verfahren	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Komb. ETS vs. cfDNA und NT bei T21 Diagnostik: Risikoverteilung bei Risiko 1:100-1:999 (bewertet mit: Häufigkeit)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	79/688 (11.5%)	2/688 (0.3%)	OR 0.020 (0.006 bis 0.090)	3 weniger pro 1.000 (von 3 weniger bis 3 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	--------------	--------------------------------------	---	-----------------	--

T21 Detektion durch NT in GW 12-14 vs. NT + MA in GW 15-20

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19766 (0.2%)	OR 0.86 (0.58 bis 1.26)	0 weniger pro 1.000 (von 1 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Präselektion
- b. ungleiche Drop-out Quote

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abele et al_2015	SS mit ETS	1823	Screening mit • MA & NT • +NB • +TF • +DV	Screening m. • MA & NT	T21 DR bei 3% FPR	<ul style="list-style-type: none"> • MA+NT 68 • MA+NT+NB 80 • MA+NT+NB+DV 87 • MA+NT+NB+DV+TF 94 *Anwendung mehrerer US Marker erhöht DR	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Abib et al_2018	SS mit komb. ETS	2748	MA,NT,NB,DV PAPP-A β-hCG	Publizierte Ergebnisse	Aneuploidie DR	Bei Risiko >1:1000 und FPR 7,4 <ul style="list-style-type: none"> • DR 73; Sensitivität 71, Spezifität 93 • PPV 6,9, NPV 99,8 *Die Leistung ist niedriger als die publizierten DR >80%	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Bahado-Singh et al_2013 b	SS GW 11-13	90	Metabolom-Analyse in T21 (n = 30)	Metabolom-Analyse in normalen Feten (n = 60)		<ul style="list-style-type: none"> • 2-OH-Isovalerat und 3-OH-Oxybutyrat sind sign. erhöht in T21 • Detektion durch Metabolite: Sensitivität 48% bei FPR 3,% • Detektion durch Metabolite + MA: Sensitivität 52% bei FPR 2% 	• Case-control, monozentrisch ∅ Wahl der Analyte nicht begründet	4
Ball et al_2007	T21 Screening im 1. und 2. Trim	38033	<ul style="list-style-type: none"> • Triple • Quad • Komb. ETS • Integriert • Serum-Integriert • Sequenziell • Contingent sequenziell 		Leistungsvergleich Kostenvergleich	Sensitivität bei FPR 5% <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes ETS 85 • Triple im 2. Trim. 69 • Quad im 2. Trim. 81 • Serum-Integriert 86 • Integriert 95 • Contingent-sequenziell 93 • Sequenziell 95 *Bei vergleichbarer Leistung zur sequenziellen Strategie, ist die contingent-sequenzielle kostengünstiger	• retrospektiv, multizentrisch ∅ Berechnungen ohne Berücksichtigung der Versicherungsverhältnisse	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Benachi et al 2016	SS mit cf DNA Analyse	886	Hohes US Anomalie-Risiko (n =376)	Moderates US Anomalie Risiko (n = 510)	DR Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko-Kohorte: Sensitivität 100% (T21), 88% (T18), 100% (T13) • Moderates Risiko: Sensitivität 100% (T21) • 0,4 % (2 Fälle) durch Karyotypisierung festgestellt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ nur 60% der Fälle im 1. Trim. 	1b
Benn et al 2018	NIPT Fälle mit Empfehlung für wiederholte Blutentnahme	4018	Unsicheres NIPT Ergebnis allgemein (n = 4018)	Fetale Fraktion <2,8% (n = 2959)	Erfolgsaussicht der wiederholten Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allgemeiner Unsicherheit bringt die 2. Untersuchung Resultate in 71% • Bei niedriger fetaler Fraktion ist die 2. Untersuchung in 63% erfolgreich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Ergebnisse von Leistung eines Einzellabors abhängig 	2b
Berkthold et al 2013	SS GW 11-13 mit ETS	14862	Advanced first trimester screening <ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG 		Aneuploidie DR einzelner Komponenten	<ul style="list-style-type: none"> • AFS gesamt 85, NT 69, PAPP-A 68, β-hCG 63, Serum-Marker 81 *Alle AFS Komponenten sind für optimale Leistung notwendig *β-hCG zeigt die niedrigste diagnostische Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ missing data nachgeahmt 	2b
Bindra et al 2002	SS GW 11-14 mit ETS	15030	<ul style="list-style-type: none"> • MA • NT • PAPP-A • β-hCG 	Karyotyp o. p.p. Phänotyp	T21 DR einzelner Komponenten bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • MA 30,5 • MA+NT 79,3 • MA+PAPP-A+β-hCG 59,8 • MA+NT+Serummarker 90,2 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Breathnach et al 2007	SS GW 10-13	36171	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG in GW 11-13	<ul style="list-style-type: none"> • AFP • total hCG • E3 • Inhibin A in GW 15-18	DR für Nicht-T21-Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. 78% • DR im 2. Trim. 69% *Die Mehrheit von T21, aber auch anderen Aneuploidien werden im 1. Trim diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Bredaki et al 2011	SS GW 10-13 nach ETS	1600	Komb. ETS + AFP	Komb. ETS	DR T21 bei Risiko-Cut-off 1:100	<ul style="list-style-type: none"> • AFP MoM ist sign. niedriger in T21 • Aufnahme von AFP ins ETS reduziert FPR, verbessert die DR unwesentlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Brossard et al 2008	SS mit komb. ETS und Screening für neurale Defekte mit AFP im 2. Trim	1070	HIV-Infektion (n = 214)	Gesunde Kontrollen (n = 856)	Reliabilität von ETS Komponenten und AFP bei Aneuploidie- und Anomalie-Screening bei HIV	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG MoM sind sign. niedriger in HIV, beeinträchtigen aber die Risikoeinschätzung nicht • NT und AFP MoM sind vergleichbar • Antiretrovirale Therapie hat keinen Einfluß auf das Screening 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch ∅ Kontrollfälle aus Datenbank 	4
Canick et al 2006	SS GW 11-13 mit T21 und gesunde Kontrollen	474	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • total hCG • Inhibin A 	<ul style="list-style-type: none"> • + PAPP-A • + NT 	Biomarker-Einfluß auf T21 DR bei 5% FPR	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG, total hCG und Inhibin MoM separat zeigen DR von 31, 23 und 29% • Kombination von NT und PAPP-A plus ein Zusatzbiomarker zeigt DR von 83-85%, die mit derjenigen von NT+PAPP-A vergleichbar ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch ∅ Registerdaten 	4
Canini et al 2002	SS GW 10-13 mit Serum-Biomarker im 1. und 2. Trim	927	• Komb. ETS im 1. Trim	<ul style="list-style-type: none"> • AFP • total hCG • E3 im 2. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Biomarkern • Aussagefähigkeit sequenzieller Anwendung für T21 Detektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Biomarker-Werte korrelieren nicht miteinander bzw. mit MA • Die Information aus dem 1. und 2. Trim.-Screening ist nicht überlappend • Sequenzielle Markeranwendung würde kaum Vorteile bringen, aber eventuelle TOP verzögern 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Carmichael et al 2015	SS GW 9-13 mit trockenen Blutproben	1219	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG 	+AFP aus trockenen Blutproben	T21 DR bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • AFP Werte steigen an zwischen GW 9 und 13 in gesunden, aber nicht in T21 • Aufnahme von AFP in das ETS erhöht T21 DR von 92 auf 94% und reduziert die FPR um 1-2% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ ETS Daten aus Register ∅ Interessenkonflikt 	2b
Carmichael et al 2017	SS GW 11-13 mit/ohne Trisomien	392	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • PIGF • AFP • Inhibin A 	<ul style="list-style-type: none"> • +NT • +NB 	Trisomie DR	<p>T21 bei FPR 5%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Biomarker 93 • Serum + NT.....98 • Serum + NT + NB.....99 <p>T18/13 bei FPR 1%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Biomarker.....86 • Serum + NT.....97 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Conner et al_2012	SS GW 11-13 mit ETS	20710	Individuelle Risikobewertung mit eigener Software	SS Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Invasive Testraten Inzidenz von T21 Geburten 	<ul style="list-style-type: none"> DR 90% T21-Inzidenz nach Testeinführung unverändert (Gesamtpopulation) Inanspruchnahme von invasiver Diagnostik sinkt von 15 auf 8%. 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten ∅ T21-Inzidenz inkorrekt, da Testprogramm nur 1/3 der Population umfasst 	2b
Conner et al_2015	SS GW 11-13	35780	Komb. ETS	Contingent sequenziell mit invasiver Diagnostik in high-risk-SS	<ul style="list-style-type: none"> Aneuploidie DR Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> DR vergleichbar bei 87% NT in nur 41% erforderlich NIPT hätte DR 98%, aber die Kosten wären 83% höher als bei Komb. EST 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten 	2b
Dai et al_2021	SS mit NIPT	17428	NIPT		PPV für chromosomale Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> Alle Trisomien – 75% T21 – 84; T18 – 61; T13 – 33 Sex-Chromosomen-Mosaik – 83 XXY – 57, XXY – 38, XXX – 36, X0 - 29 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch ∅ viele sprachliche Unklarheiten 	1b
Ekelund et al_2008	SS in der Zeit 2000-2007	65000	Nach Einführung von ETS 2005-2006	Vor Einführung von ETS 2000-2004	<ul style="list-style-type: none"> T21 Inzidenz (prä- & postnatal) Zahl invasiver Diagnostikfälle Screening-DR 	<ul style="list-style-type: none"> Zahl der Neugeborenen mit T21 verringert sich um ca. 50% Die Rate der pränatal festgestellten T21 erhöht sich von 61 auf 81% CVS und AC verringern sich um 53% Screening DR 86-93% bei FPR 3,6-3,3 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten ∅ regionale Population (Dänemark) 	2b
Ekelund et al_2012	SS GW 9-14	917	Komb. ETS	zusätzliche DV und TF bei Risiko 1:50–1:1000	Quote screen-positiver Fälle	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Contingent Screening mit zusätzlichen US Markern reduziert sign. die screen-positive Quote (48 → 18%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch ∅ unterschiedliche Inklusionsprozedur in Einzelzentren 	1b
Engelbrechtsen et	SS GW 11-14	198427	Komb. ETS	Karyotypisierung oder Pathologie	Triploidie-DR	<ul style="list-style-type: none"> DR 83% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Registerdaten 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Engels et al 2013	SS GW 9-14	32448	Absolutrisiko (ETS Risiko: MA Risiko)	ETS Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • DR Vergleich • FPR Vergleich 	<ul style="list-style-type: none"> • DR vergleichbar in allen MA Gruppen • Mit Absolutrisiko-Berechnung ist FPR -sign. niedriger insgesamt -sign. niedriger in MA 36-40 und 41-45 -sign. höher in MA <25 *Reduzierung invasiver Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Engels et al 2014	SS in der Zeit 2000-2010	52395	ETS für alle (2007-2010)	<ul style="list-style-type: none"> • ETS für MA >36 (2004-2006) • ETS auf Wunsch (2001-2003) 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Inanspruchnahme • Inanspruchnahme invasiver Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Inanspruchnahme steigt kontinuierlich an und erreicht 35% • Fallzahl invasiver Diagnostik nimmt insgesamt ab, wird aber bei Risiko im ETS häufiger in Anspruch genommen *Allgemeiner Zugang zu ETS hat keine verstärkte Inanspruchnahme bewirkt 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • regional (Nord-Niederlande) 	2b
Fairbrother et al 2016	Medline Publikationen 1997-2014	4 Mill. (virtuell)	NIPT mit cfDNA	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung bei T21/18/13 • Kostenvergleich 	<p>NIPT</p> <ul style="list-style-type: none"> • identifiziert 15% mehr Trisomien • senkt invasive Diagnostik um 88% • reduziert iatrogenen Fetal Tod nach invasiven Prozeduren um 94% • kostet weniger als ETS (453 US \$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellrechnung mit virtueller Kohorte (~USA jährliche Geburtenzahl) Ø DR nach Literatur Ø regional (USA) 	3b
Falcon et al 2006	SS GW 11-13 mit verifiziertem Karyotyp (inkl. T21)	309	Komb. ETS +TR	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • T21 DR 	<ul style="list-style-type: none"> • TR wird bei 74% der T21 und 7% der gesunden Feten festgestellt • Integriertes Screening durch komb. ETS+TR – 95% bei FPR 5% • DR bei sequenzieller TR Anwendung – 91% bei FPR 2,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Fiorentino et al 2017	SS GW 10-29	12114	Genom-Sequenzierung	NIPT für Trisomie	<ul style="list-style-type: none"> • Detektion klinisch relevanter Aberrationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Genom-Sequenzierung entdeckt 7,4% mehr relevante Aberrationen • Sensitivität 100 vs. 92,6%; Spezifität 99,9 vs. 99,8 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø Publikation aus Unternehmen Ø GA z.T. >1. Trim 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Flöck et al_2017	SS GW 11-13	2232	NIPT	Karyotypisierung	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • T21: DR, Spezifität, PPV, NPV – 100% • T18: DR 80, Spezifität 99,8, PPV 57, NPV 100% • T13: DR, Spezifität, PPV, NPV – 100% *NIPT ist ein zuverlässiger Screening- aber kein diagnostischer Test.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Fujimoto et al_2020	Modellstudie SS im 1. Trim.	3855500 (virtuell)	Contingent cfDNA Screening (i.e. komb. ETS + cfDNA)	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • nicht-diagnostizierte T21 Fälle • unerwünschte Folgen invasiver Diagnostik bei normalen Feten 	<ul style="list-style-type: none"> • cfDNA Screening zeigt niedrigste Rate unerwünschter Ereignisse bei der Diagnostik • Contingent cfDNA Screening zeigt bessere Leistungen als ETS, wenn das Trisomie-Risiko niedrig (>1:4000) angesetzt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • virtuelle Modellstudie • Registerdaten (SURUSS Trial) 	3b o. n.a.
Garshasbi et al_2020	SS GW 10-37 (90% GW<16)	11223	NIPT	Karyotypisierung o. Phänotyp	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • T21 99 X0 91 • T18 100 XXX 100 • T13 100 XYY 100 • XXY 100 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Ge et al_2021	SS GW 12-33	24702	NIPT	Karyotypisierung/CMA (Risikofälle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Akzeptanz der Diagnose 	PPV <ul style="list-style-type: none"> • T21 - 91, T18 - 78, T13 - 29 • SCA – 59, RAT – 6, CNV – 50 Akzeptanz der Diagnose (keine TOP) <ul style="list-style-type: none"> • SCA – 80, CNV - 25 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch • Ø GA >1. Trim 	2b
Gil et al_2013	SS GW 10	1005	NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. EST in GW 12 • Karyotypisierung (Risikofälle) 	<ul style="list-style-type: none"> • DR Trisomien • FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • DR beider Methoden sind 100% (alle Trisomien diagnostiziert) • FPR: Komb. EST – 3,4; NIPT – 0,1 *NIPT Ergebnisse in 7-14 Tagen *Kein Ergebnis in 4,8%; Re-Test erfolgreich in 67% der Ausfälle	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Guy et al. 2019	Aneuploidie-Hochrisiko SS GW 10-28	69794 (58% im 1.Trim.)	NIPT mit QNatal-Test		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • PPV allgemein 87 -T21 - 98, T18 - 88, T13 – 59 -SCA – 69, Mikrodeletionen – 75 • Sensitivität 98, Spezifität 99,9 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA >1. Trim ∅ Interessenkonflikt 	2b
Hackshaw & Wald 2001	SS im 1. und 2. Trim.	97319 (hypothetisch auf 100000 erhöht)	Komb. ETS	Integrierter Test	Risikoeinschätzung durch Test-Teilergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Von den durch MA/NT geschätzten Risikofällen werden nur 0,14% im komb. ETS und 0,06% im integrierten Test als Hochrisiko eingestuft *Risikoeinschätzung durch partielle Ergebnisse ist nicht zu empfehlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Modellstudie ∅ fusionierte Daten aus 2 unabhängigen älteren Studien 	2b
Hadlow et al. 2005	SS GW 10-13	10436	Komb. ETS		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21 – 90,6% • FPR 3,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Hancock et al. 2020	SS GW 10-41 (mehrheitlich GW 10-20)	58105	NIPT Genom-Sequenzierung ohne Fetalfraktion-Mindestwert		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolgreicher Test in 0,1% • Bei Fetalfraktion-Mindestwert von 4% wäre die Erfolglosrate 6,6% • DR: T21 - 98, T18 - 97, T13 – 94 • PPV: T21 - 93, T18 - 85; T13 - 48 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA >1. Trim ∅ Interessenkonflikt 	2b
Hörmandörfer et al. 2007	SS GW 11-13 mit ETS	2743	Risikokalkulation mit AFS® Algorithmus	Risikokalkulation mit PIA® Algorithmus	Software-Leistungsvergleich bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Beide Verfahren sind gleichwertig bez. Sensitivität, falsch-negative Rate und NPV • AFS® ist überlegen bez. Spezifität (97 vs. 96), FPR (3,0 vs. 3,9) und PPV (11,8 vs. 9,2) 	<ul style="list-style-type: none"> • pro- (PIA®) und retrospektiv (AFS®) • monozentrisch 	2b
Hörmandörfer 2009	SS GW 11-13 mit ETS	2653	Risikokalkulation mit PRC® Algorithmus	Risikokalkulation mit PIA® Algorithmus	Software-Leistungsvergleich bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • PRC® ist deutlich unterlegen in allen Aspekten (Sensitivität, falsch-negative Rate und PPV), unabhängig vom Risiko-Cut-off (1:230 oder 1:300) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Hörmandsörfer 2011	SS GW 11-13 mit bekanntem Outcome	6508	PIA®, PRC® und JOY®-Software nach MA Exklusion	PIA®, PRC® und JOY®-Software	Vergleich der diagnostischen Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminierung von MA als Komponente resultiert in geringer Reduzierung der Sensitivität und starke Verringerung der FPR • Von den modifizierten FPR wären Frauen über 35 J. betroffen 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Huang et al. 2015	SS GW 11-13	821	ETS +PIGF +AFP	ETS	Leistungsvergleich bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von PIGF und AFP ins ETS erhöht DR von 84 auf 88% • FPR wird um 8% reduziert 	• retrospektiv, Case-control	4
Huang et al. 2017	SS GW 11-18	97385	<ul style="list-style-type: none"> • ① Integriertes 1./2. Trim. Screening • ④ cffDNA Screening 	<ul style="list-style-type: none"> • ② ETS +AFP +PIGF • ③ ETS +cffDNA bei positivem ETS Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Leistungsvergleich bei T21 • Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> • Testvarianten ② und ③ zeigen DR 94% bei FPR 0,1, die mit cffDNA Test ④ vergleichbar und besser als die des Integrierten Tests ① sind • Die niedrigsten Kosten sind bei Variante ③ 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Ø Modellierung von Registerdaten • Ø GA z.T. >1. Trim 	2b
Illescas et al. 2012	SS GW 11-13 mit ETS und mehr als eine euploide SS	2291	PAPP-A, β-hCG und NT in der ersten SS	PAPP-A, β-hCG und NT in der folgenden SS	Biomarker-Korrelation zwischen aufeinanderfolgenden SS	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate positive Korrelation bei PAPP-A und β-hCG • Keine Korrelation bei NT *Bei niedriger FPR ist die Korrelation ohne Bedeutung 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Kagan et al. 2007	SS GW 11-13	109263	Raucherinnen (n = 95287)	Nichtraucherinnen (n = 13976)	Abhängigkeit der PAPP-A und β-hCG Spiegel von Nikotindosis	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG MoM sind sign. niedriger bei Raucherinnen • PAPP-A, aber nicht β-hCG, zeigt negative Korrelation zum täglichen Zigarettenkonsum *Die Differenz bleibt vergleichbar bei Berechnung nach „alles oder nichts“ 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Kagan et al. 2008.a	SS GW 11-13 Komb. ETS	56954	Komb. ETS		DR Trisomien <ul style="list-style-type: none"> • bei FPR 3% • bei FPR 0,2 für T18 and T13 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 - 90, T18 - 91, T13 - 87 • T21 - 91, T18 - 97, T13 - 94 *95% von T18/T13 können durch FPR Erhöhung um 0,1% entdeckt werden 	• prospektiv, multizentrisch	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Kagan et al_2008_b	SS GW 11-13 Komb. ETS	57410	Detektionsal- gorithmus für T18	Detektionsal- gorithmus für T21	DR T18 Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei T21 Algorithmus: T21 - 89, T18 – 82; FPR 3% • DR bei T18 Algorithmus: T18 – 93; FPR 0,2% *T21 Screening entdeckt die Mehrzahl der T18 Fälle *Simultane Anwendung spezialisierter Algorithmen erhöht T18 DR bei FPR Anstieg um 0,1% 	• prospektiv, multi- zentrisch	1b
Kagan et al_2008_c	SS GW 11-13 Komb. ETS	97294	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Daten • Maternale Anamnese 		PAPP-A- und β- hCG Variationen bedingt durch anamnestische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A- und β-hCG-Werte zeigen Differenzen im Zusammenhang mit Ethnie, Parität, Rauchen und ART-Konzeption • PAPP-A+β-hCG+MA diagnostizieren T21 mit DR 65% bei FPR 5% 	• prospektiv, multi- zentrisch	1b
Kagan et al_2015_a	SS GW 11-13	87408	<ul style="list-style-type: none"> • MA • NT • DV PI • +CVS/AC bei Risiko >1:10 • +cfDNA bei moderatem Risiko 	cfDNA Univer- salscreening	<ul style="list-style-type: none"> • DR Aneuploidie • Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> Contingent-Screening • T21 -96, T18 - 95, T13 – 91; FPR 0,8 Universal cfDNA-Screening • T21 -99, T18 - 97, T13 – 92; FPR Kosten • Contingent-Screening 250€/Fall • Univers. cfDNA Screening >500€ 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Kagan et al_2015_b	SS GW 11-13	21052	ETS + NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • ETS • NIPT 	Leistungsvergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR ETS: 81 (Risiko 1:50), 91 (1:250) • DR NIPT: 88 • DR ETS+NIPT: 94 (1:50-1:1000) • DR ETS+NIPT: 93 (1:150-1:500) 	• retrospektiv, monozentrisch	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Kagan et al. 2019_a	SS GW 11-13	1376	Erweitertes komb. ETS +NB +TF +DVF (n = 688)	cfDNA +NT +NB +TF +DVF (n = 688)	T21 FPR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> erweitertes komb. ETS: 0,9-3,2% cfDNA+US: keine falsch-positive *FPR bei cfDNA Screening ist sehr niedrig, unabhängig von der Aufnahme von US Parametern 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Subanalyse von RCT Daten 	2b
Kagan et al. 2019_b	SS GW 11-13	1376	Komb. ETS	cfDNA+NT	T18/T13 FPR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> FPR bei T21: 2,5% bei ETS, 0% bei cfDNA Algorithmen für T18/T13 Detektion verändern FPR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Subanalyse von RCT Daten 	2b
Karlsson et al. 2021	SS GW 9-40 Freiwillige Spender	545	NIPT		<ul style="list-style-type: none"> Rate erfolgloser Tests Erfolgsquote bei Wiederholungen 	<ul style="list-style-type: none"> Ausfallrate 1,5% erfolgreiche Wiederholung in 87% Ausfallrate nach Re-Test 0,2% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b o. n.a.
Kaul et al. 2017	SS GW 11-13	4523	Komb. ETS +NB +DV +TR		T21 diagnostische Leistung einzelner ETS Variablen	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A + β-hCG: Sensitivität 62%, PPV 7% MA, NT >95. Perzentile, NB, DV und TF zeigen DR 94% bei FPR 1,9% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Indien) 	1b
Khalil et al. 2015	Hochrisiko SS GW 11-13 mit CVS Karyotyp	5036	NIPT +CVS für Fälle mit erhöhter NT	<ul style="list-style-type: none"> CVS NIPT 	<ul style="list-style-type: none"> DR klinisch relevanter Anomalien Vermeidung von Fehlgeburt infolge CVS 	<ul style="list-style-type: none"> DR CVS - 100% DR NIPT - 89% DR NIPT+CVS bei NT >3,0 – 95% Vermeidung von 41 Fehlgeburten (78% von den tatsächlichen 53) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø NIPT DR als 100% angenommen Ø nicht generalisierbar 	2b
Kinnings et al. 2015	SS GW 10-35 (mehrheitlich GW 10-25)	140377	Fetale cfDNA Fraktion		Beeinflussende Faktoren der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> negative Korrelation mit maternalem Gewicht, BMI, Blutvolumen positive Korrelation mit GA Aneuploidie hat biphasischen Einfluß, mit Anstieg ab GW 16-20 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kirkegaard et al. 2009	SS GW 8-13 mit T18/T13	28	Komb. ETS mit Serum-Biomarker vor GW 10	Komb. ETS mit Serum-Biomarker nach GW 10	DR T18/T13 bez. Zeitpunkt der Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenz zwischen Biomarker-Bestimmung vor und nach GW 10 DR im 1. Trim. 73% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Registerdaten ∅ kleine Fallzahl 	3b
Kleinsorge et al. 2010	SS GW 11-13 mit ETS	2351	Bewertung durch JOY® Software	Bewertung durch AFS® Software	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> Bei vergleichbarer Sensitivität von 100%, zeigt AFS® höhere Spezifität (93 vs. 88%) AFS® reduziert FPR und unnötige invasive Interventionen um 39% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Koster et al. 2008	SS mit ETS	40730	GA Bestimmung		Übersicht der Methoden	<ul style="list-style-type: none"> CRL Messung in 44% unbekannte Methode 23% *Es gibt keinen Standard für GA Bestimmung in der Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	n.a.
Koster et al. 2009	SS GW 8-14	1006	PP13		Assoziation mit Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> PP13 MoM ist sign. niedriger in T18 und T13; ähnliche nicht-sign. Tendenz auch bei T21 vorhanden Aufnahme von PP13 in ETS Schema denkbar, aber unsicher 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Case-control 	4
Kubicak et al. 2009	SS GA 9-14	3907	T21 Risikokalkulation-Software - neue Version	T21 Risikokalkulation-Software - alte Version	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> Die neue Version zeigt DR 90% bei FPR 5% und Cut-off 1:200 Die niedrigere FPR der alten Version (3,7%) bei Cut-off 1:300 hat DR 79 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch ∅ regional 	n.a.
La Verde et al. 2021	SS GA 9-32 Niedrig-(54%) und Hoch-Risiko (46%)	36456 (76% im 1. Trim)	NIPT	AC/ CVS bei positivem NIPT	Diagnostische Leistung bei Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität: T21/T18/T13 – 100% Bestätigung: T21 – 99; T18 – 91; T13 – 84; SCA - 87 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch ∅ regional ∅ 2% Mehrlings-SS 	2b
Lambert-Messerlian	SS im 1. und 2. Trim	101	Biomarker in Serum (AFP, E3, PAPP-A, hCG, Inhibin)	Biomarker in EDTA Plasma	Wertevergleich	<ul style="list-style-type: none"> Messwerte und MoM zeigen hohe Korrelation *Biomarkerbestimmung in Plasma zuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control enthält T21 Proben 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Lambert-Messierlia	SS im 1. und 2. Trim	83	Biomarker in Serum (AFP, E3, PAPP-A, hCG, Inhibin)	Biomarker in Plasma für cfDNA Test	Wertevergleich	<ul style="list-style-type: none"> Messwerte und MoM zeigen hohe Korrelation *Biomarkerbestimmung in Plasmaresten aus cfDNA zuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control enthält T21 Proben 	4
Lan et al 2018	SS im 1. und 2. Trim	28726	Komb. ETS (n = 23990)	β-hCG + AFP im 2. Trim. (n = 5149)	DR T21	<ul style="list-style-type: none"> DR im 1. Trim 98% bei FPR 3,5% DR im 2. Trim. 33% bei FPR 6,4% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch (Taiwan) 	1b
Lau et al 2014	SS GA 12-20	1982	NIPT mit low-coverage Genomsequenzierung	Karyotypisierung	DR Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität und Spezifität für Trisomien 100% Notwendigkeit einer Wiederholung in 1,6% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Hongkong) 	1b
Li et al 2015 a	SS GA 7-31 (>80% 1. Trim)	169	NIPT	AC	DR Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität & Spezifität 100% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (Taiwan) Ø 20% mit ART 	1b
Li et al 2015 b	Singleton SS GW 11-13	10295	ETS nach FMF		Diagnostische Leistung für Aneuploidien bez. MA und Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Allgemeinr Sensitivität und Spezifität in MA > und <35 vergleichbar DR für Trisomien tendenziell höher bei MA <35 J 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Li et al 2016	SS GW 11-14	10442	ETS nach FMF		<ul style="list-style-type: none"> T21 DR Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> Alle T21 Fälle diagnostiziert Kosten für ETS (out of pocket) sind ca. 3x niedriger als für NIPT 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch monoethnisch (China) 	1b o. n.a.
Liao et al 2010	SS GW 9-13	608	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> Korrelation mit Aneuploidie Ethnische Differenzen 	<ul style="list-style-type: none"> korreliert mit PAPP-A nimmt mit GA zu und mit maternalem Gewicht ab ADAM12 in Chinesinnen ist niedriger als in Schwarzen und Weißen korreliert nicht mit Aneuploidie 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch monoethnisch (China) Ø Vergleich nach Literaturdaten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lichtenbelt et al 2015	SS GW 11-13	25057 (225 mit NT>3,5 im ETS)	Komb. ETS	NIPT (CGH/SNP Array)	Quote nichtdiagnostizierter Aberrationen (außerT21/18/13)	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT diagnostiziert klinisch relevante Aberration in 0,01% der Fälle mit normaler NT • NIPT hätte Anomalien in 11% der Fälle mit NT>3,5 vermisst 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ keine NIPT in 6% ∅ kleine pathologische Fallzahl 	2b
Luewan et al 2012	Low-risk SS GW 10-14	2339	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG Referenzbereich Thailand	Referenzbereich Weiße (Wright et al. 2010)	Vergleich der Referenzbereiche	<ul style="list-style-type: none"> • Thai Biomarker-MoM (nach Justierung für GA und BMI) sind niedriger als bei Weißen • T21 Risiko wäre bei Nutzung der Thai-Werte um 1,1% erhöht, 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch 	1b
Luo et al 2020	Low-risk SS GW 12-36	40311	NIPT mit Genom-Screening für CNV und RAT	SS Outcome	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • PPV für T21 - 84, T18 – 48, T13 – 14, SAC – 35 bei Spezifität ~100% • Höhere FPR bei CNV und RAT schränken die Anwendbarkeit ein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b
Lüthgens_2008	SS GW 11-13 mit ETS	39004	Risikobewertung mit PRC® Software	Risikobewertung mit FMF Software ASTRAIA	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21: 91% PRC®, 90% FMF • Bei FPR 5% sind PRC® und FMF Algorithmen bei T21/18/13 Detektion gleichwertig • FPR bei Risikobewertung durch Serumbiomarker: PRC® 18, FMF 9 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lüthgens et al 2011	SS GW 11-13 mit ETS	39004	Risikobewertung mit FMF Software		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • FMF Algorithmus ist, trotz NT Unterbewertung in Deutschland, für T21 Diagnostik geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Daten und Befund mit Lüthgens 2008 identisch 	2b
Lüthgens et al 2013	SS GW 11-13 mit ETS	22449	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG nach „Degree of Extremeness“(DoE) 	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG nach MoM 	FPR bei T21 Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • DoE-Version 2007 ist vom maternalen Gewicht; FPR steigt von 3,6 auf 11,8 bei Gewicht 50 bzw. 100 kg • DoE 2011 und FMF Berechnungen sind von MA und Gewicht weitgehend unabhängig 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Manotaya et al 2015	SS GW 11-14	3162	PAPP-A β-hCG in Asiatinnen	PAPP-A β-hCG in Weißen	Ethnische MoM Differenzen	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. Differenz der MoM zwischen Weißen und Asiatinnen von ~10% • Risikobewertung bei Asiatinnen nach europäischen Werten wäre niedriger als real 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ weiße Vergleichsgruppe aus anderer Studie 	1b
Martin et al 2015	SS GW 8-13	32371	Contingent Screening ohne β-hCG im 1.Trim.	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS: Sensitivität 91 FPR 2,8 • Contingent: Sensitivität 89 FPR 1,3 • Nur 11% der Fälle erfordern eine Untersuchung im 2.Trim. *Contingent Screening zeigt vergleichbare Leistung bei niedrigeren Kosten und weniger Invasiv-Tests 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • virtuelle Modellierung ∅ Daten aus komb. ETS zur Modellierung verwendet 	2b
Marittala et al 2011	SS GW 9-13	76949	ETS		<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung bei T21 	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 5% steigt mit MA an • Die Zahl der für die Diagnose eines T21 Falls benötigten invasiven Prozeduren verringert sich stark mit MA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Mazer Zumaeta et	SS GW 11-13	71266	Komb. ETS +PIGF	Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung in Trisomien bei 5% FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21/18/13 mit PAPP-A: 88/96/97 • DR T21/18/13 mit PIGF: 85/96/96 • Aufnahme von PIGF in ETS verbessert die Leistung nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
McKanna et al 2019	SS GW 9-15	165000 (Modell) 1148 (Test)	NIPT bei Fetal fraktion >1%	NIPT bei Fetal fraktion <1%	Risikoberechnung nach relativer Menge der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalfraktion >1% ist mit sign. höheren T18/T13 Raten assoziiert • Trisomie-Inzidenz bei Fetalfraktion <1% ist mit der durch MA und NT ermittelten vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • prospektiv, multizentrisch 	1b
McLennan et al 2016	SS GW 10-36 (43% vor GW 11)	5267	NIPT als Ersttest (n = 3359)	NIPT nach Hochrisiko ETS (n = 1908)	Diagnostische Leistung bei chromosomalen Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT als Primärtest: DR 93,4 (T21/T13 - 100%, T18 - 88%) • Contingent-Verfahren: DR 82% • Komb. ETS DR: 66% • NIPT zeigt höhere FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Miltoft et al_2018	SS mit ETS Risiko >1:1000	6449	Contingent Screening mit cfDNA bei Risiko 1:100-1:1000 und invasiver Diagnostik bei Risiko >1:100	Komb. ETS mit invasiver Diagnostik bei Risiko >1:300	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> Contingent Screening hat höhere Spezifität (99 vs. 97) bei vergleichbarer Sensitivität Contingent Screening würde die Zahl der invasiven Prozeduren verringern 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch verblindet 	1b
Moise et al_2016	SS im 1., 2. und 3. Trim	467	NIPT für RHD	Neonatale Serologie	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> RHD wird zu jedem Zeitpunkt mit Sensitivität >99% und Spezifität >98% detektiert FPR bleiben während der SS stabil (1,5 – 1,5 – 0,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch verblindet 	1b
Munoz-Cortes et	SS GW <13 ⁺⁶	16001	Komb. ETS +NB +DV +TR bei Risiko 1:100-1:1000	Komb. ETS	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> Contingent Screening mit zusätzlichen US Parametern reduziert sign. FPR (1,3-1,8 vs. 3,0) DR der Verfahren sind vergleichbar (75-79 vs. 76%) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Nicolaides et al_2013_a	SS GW 8-13	87241	Modellvarianten für cfDNA Contingent Screening	ETS mit NT+DV PI PAPP-A +AFP +β-hCG +PIGF	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> *DR von 98% durch Contingent Screening bei Rate invasiver Diagnostik <0,5% kann erreicht werden mit cfDNA Tests bei 36% der Fälle mit komb. ETS 21% der Fälle mit ETS+PIGF+AFP 11% ETS+PIGF+AFP+DV PI *Einschluss von DV PI in komb. ETS verbessert die ETS Leistung 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektive Analyse z.T. Case-control Studien 	2b
Nicolaides et al_2014_b	SS GW 11-13	56	cfDNA Screening		Diagnostische Leistung bei Triploidien	<ul style="list-style-type: none"> DR 91,7% cfDNA Screening kann diandrische Triploidie feststellen und Verdacht auf digynische erwecken 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Noh et al_2019	SS im 1. und 2.Trim	817	NIPT (n = 327)	Integriertes Screening im 1./2. Trim.	Konsequenzen der NIPT Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT hat den integrierten Test aus der Praxis verdrängt • NIPT Angebot reduziert invasive Diagnostik um ~50% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ deskriptiv, ohne Angaben zur diagnostischen Leistung 	5
Norgaard et al 2013	SS GW 8-14	3891	Zweifache PAPP-A und β-hCG Messung		Korrelation zwischen den Messwerten	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-Korrelation ist hoch • Cross-Korrelation zwischen PAPP-A und β-hCG nimmt mit GA und Zeitintervall ab 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ keine unerwartete Erkenntnisse 	5
Norton et al 2014	SS im 1. und 2.Trim mit positivem Ergebnis im konventionellen Tests	26059	CVS/AC	NIPT (virtuell)	Erkennbarkeit chromosomaler Defekte	<ul style="list-style-type: none"> • 17% der Aberrationen wären durch NIPT nicht erkennbar (state-of-the-art 2014) • Aneuploidien stellen die Mehrheit der Defekte bei älteren Schwangeren dar 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten ∅ Modellstudie 	2b
Padula et al 2017	SS GW 11-13	3610	ETS Bewertung durch absolutes Risiko anhand von Follow-up	Konventionelle ETS Bewertung	Diagnostische Leistung bei Aneuploidien	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei absolutem Risiko: 96% bei FPR 9% und FNR 4% • DR bei konventionellem Risiko: 82% bei FPR 5% und FNR 18% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ DR Vergleich mit älterer Studie ∅ Missing data 13% 	2b
Palomaki et al 2005	SS GW 9-15	330	Invasives Trophoblast-Antigen (ITA) + Komb. ETS	Komb. ETS	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • ITA Konzentration steigt mit GA an • Aufnahme von ITA ins ETS zeigt DR und FPR vergleichbar mit der Kombination aus MA und PAPP-A 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control 	4
Palomaki et al 2006 a	SS im 1. und 2.Trim.	548	Quadruple Test mit wiederholter PAPP-A Messung im 1. und 2.Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Quadruple Test • Quadruple +PAPP-A (1x) 	Diagnostische Leistung bei T21	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer zweiten PAPP-A Messung in die Kombination MA +AFP+E3+hCG+Inhibin erhöht T21 DR um 5-6% bei konstanter FPR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Palomaki et al_2006_b	SS im 1. und 2.Trim.	600000 hypothetisch	Risikokalkulation auf Basis • MA • NT • PAPP-A • β-hCG	Risikokalkulation auf Basis • MA, NT, β-hCG, PAPP-A im 1.Trim. • E3, AFP, hCG und Inhibin im 2.Trim.	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> Bei festgelegter FPR zeigen sequenzielle und Contingent-Strategie bessere Leistung als die integrierte Strategie, wenn die FPR im 2.Trim. höher ist Anhebung der FPR von 2 auf 5% erhöht DR um 5-6% bei allen Verfahren Sequenzielle und Contingent-Strategie identifizieren die meisten T21 früher als die integrierte Strategie Contingent Strategie erlaubt den Prozess im 1.Trim abzuschließen 	<ul style="list-style-type: none"> Modellstudie ∅ Parameterübernahme aus früherer Studie ∅ Hypothetische Fallzahl ∅ Schlussfolgerungen durch direkte Ergebnisse nicht bestätigt 	5
Palomaki et al_2007_a	SS GW 10-13	2799	PAPP-A und β-hCG Messung in Trockenblut (n = 1024)	PAPP-A und β-hCG Messung in frischem Serum (n = 1775)	<ul style="list-style-type: none"> Messwert-Vergleich Anwendbarkeit bei ETS 	<ul style="list-style-type: none"> Biomarker-Werte nehmen mit GA ab in beiden Modalitäten Messwerte MoM in Trockenblut zeigen sign. größere Varianz Trockenblut-Messungen würden die T21 DR um ca. 2% reduzieren 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Pan et al_2018	SS in hohem MA	6443	<ul style="list-style-type: none"> nur-cfDNA Screening auf Basis von NT 	<ul style="list-style-type: none"> Komb. ETS cfDNA Test +US für GA anstatt NT 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostische Leistung Trisomie Kostenvergleich 	<ul style="list-style-type: none"> DR Komb. ETS: 91-94% bei 847 invasiven Tests und 116 US\$/Fall DR cfDNA+NT: 100% bei 260 invasiven Tests und 281 US\$/Fall DR cfDNA+Dating: 100% bei 154 invasiven Tests und 260 US\$/Fall *cfDNA Tests sind teuer und wären nur bei AMA-Fällen kosteneffizient 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch monoethnisch ∅ Kalkulationen nicht auf realen Daten basiert 	2b
Panchalee et al_2020	SS GW 13±2	8572	SNP-orientiertes NIPT		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> PPV für -T21 94 -XO 67 -T18 100 -SCA 70 -T13 58 -vanishing twin 57 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch monoethnisch (Thai) 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Persico et al_2020	SS mit ETS Risiko >1:250 und low-risk NIPT Ergebnis	486	Invasive Diagnostik		Inzidenz und Art chromosomaler Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Neben Trisomien wurden bei 16% Aberrationen mit hoher Relevanz und bei 6% Anomalien mit niedrigem klinischen Risiko festgestellt *Die invasive Untersuchung soll auf Defekte außerhalb der Trisomien zielen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Peuhkurinen et al_2013	SS GW 9-13	35314	• Komb. ETS	<ul style="list-style-type: none"> • NT allein • Serummarker allein 	Diagnostische Leistung bei T21 und Risiko-Cut-off 1:250	<ul style="list-style-type: none"> • Serummarker: DR - 64, FPR – 7,8 • NT: DR - 64, FPR – 4,4 • Komb. ETS: DR - 72, FPR – 4,0 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • regional 	1b
Platt et al_2004	Follow-up Untersuchung für T21 im 2.Trim nach komb. ETS	4325	Komb. ETS negativ (n = 4145)	Komb. ETS positiv (n = 180)	Diagnostische Leistung von Serummarkern (E3, AFP und total hCG) in GW 15	<ul style="list-style-type: none"> • T21 DR bei ETS-negativen 86% bei FPR 8,9% • T21 DR bei ETS-positiven 100% bei FPR 38,7% *Sequenzielles Screening identifiziert 98% T21, wobei 17% der Patientinnen als Invasivtest-Kandidaten eingestuft werden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Ramos-Corpas & Santiago_2006	SS GW 11-14 mit ETS	4248	Einschätzung nach Parametern aus Meta-Analysen	Einschätzung nach Parametern aus Einzelstudien (FMF,SURUSS)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Parametern aus Meta-Analysen zeigt DR 77%, während bei Einzelstudien DR 92% ist • Bei fixierter DR von 85% ist FPR bei Meta-Analysen sign. höher (6 vs. 4%) *Auswertung von Studien mit wenigen abnormen Fällen erfordert Parameter, die für die jeweilige Population geeignet sind 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Vergleichskriterien aus anderen Populationen abgeleitet ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Ramos-Corpas & Santiago 2008	SS GW 11-13	47053 (SURUSS)	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. EST +Inhibin bei Risiko <1:50 • Komb. EST +Inhibin bei Risiko 1:50-1:200 	Komb. EST	Diagnostische Leistung	Inhibin-Bestimmung im 1. Trim. ermöglicht Ergebnisse innerhalb kürzerer Zeit bei unveränderten DR 91% und FPR 2%	• Virtuelle Analyse fremder Daten (Wald et al. 2003, SURUSS-Studie)	5
Revello et al. 2016	SS GW 10-14	10698	Erfolgloser cfDNA Test für Trisomien	Erfolgreicher cfDNA Test	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale und fetale Faktoren für Fehlergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale Fraktion nimmt ab mit BMI, MA, Ethnie (Südasien) und ART • Fetale Fraktion ist kleiner in Feten mit T18 und T13 und ist dadurch mit höheren Fehltest-Raten assoziiert 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Sanchez-Duran et	SS mit komb. ETS im 1. und Quad-Test im 2.Trim.	2639	Contingent Screening mit cfDNA bei Risiko 1:10-1:1500	Konventionelles Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung • Test-Präferenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Contingent: DR 90, FPR 1,3 • Konventionell: DR 67, FPR 5,3 • cfDNA: DR 100, FPR 0,2 • 82% würden cfDNA wählen 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Santorum et al. 2017	SS GW 11-13	108982	Komb. ETS	Karyotyp/Phänotyp p.p.	<ul style="list-style-type: none"> • DR Trisomien • DR SCA 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 – 90, T18 – 97, T13 – 92 • SCA >95 • andere Aberrationen >50 • FPR 4% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Savidou et al. 2011	SS GW 11-13	540	SS mit HIV (n = 90)	SS ohne HIV (n = 450)	Biomarker-Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit antiviraler Therapie zeigen niedrigere β-hCG Werte • PAPP-A und NT weisen keine Differenzen auf 	• Case-control	4
Schielen et al. 2006	SS GW 8-14	4033	Komb. ETS		Diagnostische Leistung T21 bei Risiko 1:250	• DR 71% bei FPR 4,7%	• prospektiv, multizentrisch	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Schmidt et al 2018	SS GW 10-40	1736 Testvalidierung 217 bestätigte Fälle	NIPT für 22.q.11.2 Deletion	FISH/Mikroarray	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Deletionslänge 1,96-3,25 Mbp • Sensitivität 75,4%, Spezifität 100% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Schmidt et al 2007 a	SS GW 11-13	8116	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG • MA 		Korrelation zwischen Biomarker und MA	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Biomarker zeigen keine Korrelation mit MA sowohl bei gesunden als auch bei Feten mit chromosomalen Aberrationen • MA von ETS abgekoppeln (AFS®) 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Schmidt et al 2007 b	SS GW 11-14 mit bekanntem Outcome	1463	AFS® Algorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • JOY® Algorithmus • FMF Algorithmus 	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Algorithmen zeigen vergleichbare Sensitivität und Spezifität • AFS® zeigt die niedrigste FPR • Exklusion von MA senkt FPR 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Schmidt et al 2007 c	SS GW 11-14 mit bekanntem Outcome	1463	JOY® Algorithmus	FMF Algorithmus	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Algorithmen zeigen vergleichbare Sensitivität und Spezifität • JOY® zeigt niedrigere test-positive Rate und reduziert die Zahl unnötiger Interventionen 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Schmidt et al 2008 a	SS GW 11-13	10017	AFS® Algorithmus	FMF Algorithmus (ViewPoint®)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • AFS® zeigt sign. höhere Spezifität und niedrigere FPR bei vergleichbarer Sensitivität 	• retrospektiv, multizentrisch ∅ MA >35 überrepräsentiert	2b
Schmidt et al 2008 b	SS GW 11-13	10136	3D-AFS® Algorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • FMF Algorithmus • AFS® Algorithmus 	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Der 3D- AFS® Algorithmus ermöglicht weitere Verbesserung der Spezifität (98%) und Senkung der FPR • Die Notwendigkeit invasiver Diagnostik wird um 65% reduziert 	• retrospektiv, multizentrisch	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Schmidt et al 2010	SS GW 11-13	15228	AFS® Algorithmus	Konventionelle Bewertung (FMF Algorithmus)	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminierung des MA aus dem Algorithmus führt zu Aneuploidie-Detektion bei jüngeren Frauen • AFS® reduziert FPR um 25% bei gleichbleibender Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Sifakis et al 2011	SS GW 11-13	180	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-I • IGFBP-1 • IGFBP-3 		Serumspiegel in T21, T18 und euploiden Fällen	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenzen • Eine Rolle für IGF-I und IGFBP beim Aneuploidie-Screening ist eher unwahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4
Sorensen et al 2011	SS GW 8-13	19594	Risikoberechnung mit eigenen MoM Werten auf GA Basis	ASTRAIA	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoberechnung mit Justierung der MoM auf GA (in Tagen) ermöglichen bei fixiertem Risiko 1:300 leichte Erhöhung der DR auf Kosten von FPR-Anstieg 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Sotiriadis et al 2017	SS im 1. und 2. Trim. mit invasiver Diagnostik	2779	Virtuelles NIPT	Array-CGH von invasiver Diagnostik	Detektion pathologischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei NT >95.-99. Perzentile hätte NIPT 28% der Fälle nicht entdeckt • Bei Hochrisiko im 1. Trim. (ohne Berücksichtigung von NT) wären 34%, und im 2. Trim. 52% vermisst • Bei hohem MA wären 50% nicht entdeckt • NIPT hätte 44% der pathologisch relevanten Aberrationen vermisst 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Neubewertung von CGH Daten 	2b
Spencer_2002	ETS in zwei aufeinanderfolgenden SS	1002	Biomarker in 2. SS	Biomarker in 1. SS	Biomarker-Korrelation zwischen 1. und folgender SS	<ul style="list-style-type: none"> • Bei NT keine Korrelation gefunden • PAPP-A und β-hCG MoM zeigen starke positive Korrelation *Bezogen auf MA ist die Risikowahrscheinlichkeit in der 2. SS erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE																
Spencer & Cowans 200	T18 Screening im 1. und 2. Trim	874	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • T18 Assoziation • Korrelation mit ETS Biomarkern 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei T18 ist ADAM12 MoM sign. niedriger im 1., erhöht im 2. Trim und korreliert mit PAPP-A • ADAM12 + ETS Biomarker zeigen T18 DR 96% bei FPR 1% (modelliert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4																
Spencer et al. 2005_a	SS GW 11-14	72922	Komb. ETS Biomarker		Ethnische Biomarkerdifferenzen zu Weißen (MoM % nach Gewichtskorrektur)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAPP-A</th> <th>β-hCG</th> <th>NT ↓</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>afro-karibbisch</td> <td>↑55</td> <td>↑11</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>südasiatisch</td> <td>↓8</td> <td>↓8</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>ostasiatisch</td> <td>↑9</td> <td>↑6</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Ohne ethnische Korrektur wären screen-positive Raten in Nicht-Weißen niedriger. 		PAPP-A	β-hCG	NT ↓	afro-karibbisch	↑55	↑11	0,06	südasiatisch	↓8	↓8	0,04	ostasiatisch	↑9	↑6	0,01	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
	PAPP-A	β-hCG	NT ↓																					
afro-karibbisch	↑55	↑11	0,06																					
südasiatisch	↓8	↓8	0,04																					
ostasiatisch	↑9	↑6	0,01																					
Spencer et al. 2007_a	Aneuploidie-Screening im 1. und 2. Trim	958	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation mit T13 • Turner Syndrom • Triploidie I/II • SCA 	<ul style="list-style-type: none"> • MoM niedriger als 1,0 sind mit allen Typen seltener Aneuploidien assoziiert • ADAM12 zeigt sign. positive Korrelation mit GA in T13 und Turner 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, monozentrisch 	4																
Spencer et al. 2008_b	SS GW 8-13 ⁺⁶	622	ADAM12		<ul style="list-style-type: none"> • GA Variation • Assoziation mit T21 	<ul style="list-style-type: none"> • ADAM12 Spiegel steigen mit GA in T21 und gesunden SS • Zusatz von ADAM12 zu komb. ETS Biomarkern verbessert T21 DR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch 	4																
Stokowski et al. 2020	SS GW >10 Blutproben	12908	Hämolyse (Hb >500 mg/dL)	keine Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale cfDNA Fraktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse hat keinen Einfluss auf die Abundanz der fetalen cfDNA Fraktion 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • ∅ visuelle Hämolyse-Bewertung 	2b																
Suzumori et al. 2019	SS GW 10-20	34626	No-call-Fälle bei NIPT durch MPSS		Ursächliche Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • 20% mit niedriger Fetalfraktion • 16% mit verändertem genomischen Profil (inklusive maternale Malignome) • Re-Test Erfolg in 25-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b																

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Syngelaki et al_2014	SS GW 11-13	1831	Komb. ETS mit cfDNA	Komb. ETS mit CVS	Prävalenz von T21/18/13, SCA und andere chromosomale Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> Bei komb. ETS mit CVS stellen T21 83% , T18 - 8, T13 – 4 und SCA, Triploidien und andere 5% der Anomalien dar Bei komb. ETS mit CVS für Risiko 1:10 und cfDNA für Risiko 1:10-1:2500 sind die DR für T21 97% und für T18/13 98% cfDNA nach ETS kann 86% der X-Monosomien, 50% der SCA, 50% der Triploidien und 30% anderer Anomalien finden, die bei Risiko >1:100 durch CVS detektiert werden *cfDNA verbessert die Detektion von Trisomien, vermisst aber einige Anomalien, die CVS diagnostiziert 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Unal et al_2020	SS GW 11-14 mit komb.ETS	115	Behandlung mit Antiepileptika	Keine Medikation	Serum-Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A MoM sind vergleichbar β-hCG MoM sind sign. niedriger bei Behandlung mit Antiepileptika 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl Ø heterogene Medikation/Dosierung 	2b
Valinen et al_2012	SS GW 9-13 mit komb.ETS	972	Inklusion von ADAM12 in Diagnostik-Software LifeCycle®		Diagnostische Leistung bei T18/13	<ul style="list-style-type: none"> ADAM12 MoM in T18 sind sign. niedriger in GW 9-11 ADAM 12 MoM in T13 sind sign. niedriger in GW 11-13 *Inklusion von ADAM12 in den Algorithmus verbessert DR nicht 	• prospektiv, multizentrisch	1b
van Heesch et al_2010	SS GW 8-13 mit komb.ETS und CRL US	100	GA Bestimmung nach LMP bei regulärem Zyklus	GA Bestimmung nach LMP bei irregulärem Zyklus	GA-abhängige Biomarker-Differenzen	<ul style="list-style-type: none"> CRL- vs. LMP GA ist 2 Tage höher bei regulärem und 6 Tage höher bei irregulärem Zyklus *Biomarker-Werte sollen dem durch CRL-GA zugeordnet werden 	• retrospektiv, monozentrisch	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Veduta et al_2018	SS GW 11-13	6072	Komb. ETS	Karyotyp / SS Outcome	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • DR T21 – 87,5% • DR T18 – 66% (Rest in GW 16 diagnostiziert) • DR T13 – 100% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Vivanti et al_2016	SS GW 10-14	416	RHD Detektion durch NIPT	Phänotyp p.p.	Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 100 • Spezifität 95 • PPV 97 • NPV 100 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
von Kaisenberg et	SS GW 11-14	3551	Komb. ETS	SS Outcome	Diagnostische Leistung	Bei Risiko-Cut-off 1:300 <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 84%, FPR 6,6% Bei Risiko-Cut-off 1:100 <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 74%, FPR 2,4% 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Wald et al_2005	SS GW 10-13 und 14-20 mit bekanntem Outcome	47507	Integrierter Test (PAPP-A +NT in 1.Trim; AFP +β-hCG +E3 +Inhibin im 2.Trim)	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS • Serum-Integrierter Test • Quad (AFP +β-hCG +E3 +Inhibin) 	<ul style="list-style-type: none"> • T21 FPR bei fixierter DR 85% • Fetenverluste durch Diagnostik • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FPR</u> Integriert: 0,9%; Serum-Integriert: 2,7; Komb. ETS: 4,3; Quad:15,2 • <u>Fetenverluste per 100000 SS</u>: Integriert-6; Komb. ETS-35; Quad:-45 • Kosten: Integriert 23€; Komb. ETS 15€; Quad 14€ *Der Integrierte Test zeigt die beste Leistung. Es gibt keine Argumente für die isolierte Nutzung von NT oder einzelner Biomarker 	• prospektiv, multizentrisch Ø Kommerzieller Interessenkonflikt	1b
Wald et al_2006_b	SS im 1. und 2.Trim	100000 (virtuell)	Korrektur aktueller Biomarker-MoM auf Basis von Daten aus der vorausgegangenen SS		<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 1% • FPR bei DR 85% 	<ul style="list-style-type: none"> • DR steigt in allen Testverfahren um 3-5% • FPR nimmt ab um 0,5-2% • Die Quote falsch-positive Ergebnisse in der 1. SS reduziert die FPR in der 2. SS um ~12% (in Komb. ETS) 	• Virtuelle Modellstudie Ø Kommerzieller Interessenkonflikt	5

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • Ø Bias	LoE
Wang et al. 2021 b	SS GW 9-36	14316	NIPT durch Genom-Sequenzierung	Invasive Diagnostik (teilweise)	PPV	<ul style="list-style-type: none"> T21 - 92, T18 - 69, T13 - 37, SCA - 67, autosomale Aneuploidien - 14, CNV – 6 cffDNA Konzentrationen korrelieren linear mit GA >10 GW 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø Fälle älter als 1. Trim 	2b
Wapner_2005	SS GW 10-13	8216	Komb. ETS		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> T21 DR 79% bei FPR 5%; 64% bei FPR 1%; 85% bei FPR 9% T18 DR 91% bei FPR 2% DR ist stark vom MA abhängig Sequenzielles Screening mit Biomarkern im 2. Trim. kann weitere T21 Fälle bei inakzeptabel hohen FPR identifizieren 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø MA >35 überrepräsentiert (45%) 	1b
Wojdemann et al. 2006	SS GW 11-14	2702	Komb. ETS		<ul style="list-style-type: none"> GA-unabhängige Biomarker MoM-Verteilung Präzision der Methoden für PAPP-A Messung 	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A und NT steigen und β-hCG sinkt mit GA PAPP-A und β-hCG sind durch maternales Gewicht, aber nicht durch MA und Parität beeinflusst Manuelle PAPP-A Messmethoden zeigen 40-50% Abweichungen vs. automatische Analyseverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Wortelboer et al. 2009 a	SS GW 8-13	2684	ADAM12		Assoziation mit Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> ADAM12 ist sign. niedriger in allen Trisomien, insbesondere in GW 8-11 *Die diagnostische Leistung von Komb. ETS wird durch die Aufnahme von ADAM12 nicht sign. verbessert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
Wright et al. 2007	SS GW 8-14	500000 (virtuell)	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A Total-hCG NT 		Diagnostische Leistung in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> Eine Kombination aus PAPP-A und total-hCG in GW 8 und NT in GW 12 erreicht DR 75% bei FPR 3% Vorteile von hCG-Werten können nur bis zur GW 10 erzielt werden 	<ul style="list-style-type: none"> virtuelle Modellstudie Daten aus Studien von Spencer 2000 	5 o. n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wright et al_2015_b	SS im 1. Trim mit ETS und cfDNA Test	keine Angabe	Komb. ETS +cfDNA Test		Effekt der Aufnahme von cfDNA Test in komb. ETS auf Trisomie-DR	<ul style="list-style-type: none"> Die Kombination aus <i>a priori</i>-Risiko im ETS und cfDNA Test bei Fetalfraktion >9% kann T21 DR von 62 auf 100 erhöhen Auch Ergebnisse aus Fällen mit Fetalfraktion <4% können die ETS Leistung verbessern 	<ul style="list-style-type: none"> virtuelle Modellstudie ∅ keine reale Stichprobe 	5 o. n.a.
Wright et al_2015_c	SS GW 11-13, 19-24 und 30-34	94966	PAPP-A		Unabhängige demografische und anamnestiche Einflussfaktoren	PAPP-A <ul style="list-style-type: none"> steigt an mit GA und maternaler Größe sinkt mit maternalem Gewicht ist höher bei Schwarzen, Ost- und Süd-Asiatinnen ist niedriger bei Raucherinnen, ART-Konzeption und DM (insbesondere insulin-behandelte DM2) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Wright et al_2015_d	SS GW 11-13, 19-24 und 30-34	94985	β-hCG		Unabhängige demografische und anamnestiche Einflussfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> steigt an mit GA und MA (3. Trim) sinkt mit maternalem Gewicht ist höher im 1. und niedriger im 2.-3. Trim bei Schwarzen und Ost-Asiatinnen 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b
Xiong et al_2017	SS im 1. Trim	19	NIPT mit trockener Blutprobe	<ul style="list-style-type: none"> NIPT mit nativem Blut Phänotyp p.p. 	RHD Genotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV 100% *RHD Genotypisierung mit trockenen Blutproben funktioniert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monoethnisch ∅ kleine Fallzahl 	1b
Yu et al_2017	SS GW 13-27	10275	NIPT		Diagnostische Leistung	<ul style="list-style-type: none"> erfolgreiche Tests 0,09% T21/18/13: DR 98,6, Spezifität 100, PPV 97, FPR 0,02 SCA: PPV 54% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch ∅ GA >1.Trim. 	n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Yu et al_2019	SS GW 13-27 mit MA >35	14035	NIPT	Karyotyp	Diagnostische Leistung für T21/18/13 und SCA	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomien: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 92, NPV – 100 • SCA: PPV – 41% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • monoethnisch Ø GA >1.Trim. 	n.a.
Zhen et al_2016	SS GW 11-14 mit homozygotem Thalassämierisiko	288	Aneuploidie-Screening	Karyotyp	Screening-Protokoll	<p>Das Screening von Thalassämie-Risikofällen</p> <ul style="list-style-type: none"> • beginnt mit NT und US Bestimmung der Herz-Thorax-Ratio (Suche nach Kardiomegalie) • bei positivem Kardiomegalie-Befund erfolgt Karyotypisierung • Kardiomegalie-negative Fälle werden komb. ETS unterzogen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch 	1b
Zhen et al_2019	SS GW 12-22 mit positivem NIPT für T18/13	81	NIPT + US	NIPT	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<p>NIPT allein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPV T18 - 61%; T13 - 30% <p>NIPT+US:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPV T18 – 100, NPV – 92 (86 im 1. und 100 im 2.Trim.) • T13 PPV und NPV: 100 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ØGA>1.Trim.in 52% 	1b
Zhu et al_2021	SS GW 12-30 mit MA >35	29343	NIPT	Karyotyp	Diagnostische Leistung bei Trisomien	<ul style="list-style-type: none"> • T21: Sensitivität - 99, Spezifität - 100, PPV - 91, NPV – 100 • T18: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 68, NPV – 100 • T13: Sensitivität - 100, Spezifität - 100, PPV - 28, NPV – 100 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • monoethnisch Ø GA >1.Trim. 	1b o. n.a.

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE															
Alfirevic et al_2017	Cochrane Register (Medline, Embase, CINAHL) ClinicalTrials ICTRP	16 RCT 33555 Fälle	<p>Sicherheit und Präzision von AC und CVS</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC im 2. Trim. ↑ die FG-Rate (im Vergleich zu keiner AC) um 1% (RR 1,41; CI 0,99-2,0 ⊕⊕⊕⊕) • Frühe AC ist unsicherer als AC im 2. Trim.: Gesamt-FG-Raten (↑) (RR 1,29; CI 1,03-1,61 ⊕⊕), spontane FG-Raten (↑) (RR 1,41; CI 1,0-1,98 ⊕⊕⊕), Inzidenz fetaler Anomalien (↑) (RR 1,73; CI 1,26-2,38, ⊕⊕⊕⊕) • Der Vergleich negativer Effekte von transabdominaler CVS und AC im 2. Trim zeigt inkonklusive Ergebnisse bei niedriger LoE. • Der Vergleich von Nebenwirkungen zwischen transabdominaler und transzervikaler CVS ist inkonklusiv, bei sehr niedriger LoE • Im Vergleich zu transabdominaler CVS ist frühe AC mit (↑) FG-Risiko assoziiert (RR 1,73; CI 1,15-2,60 ⊕⊕⊕) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach GRADE ∅ 2 Publikationen mit hohem Bias-Risiko 	1a															
Grande et al_2015	PubMed, Medline, Web of Science	17 Studien 1693 Fälle	<p>CNV Detektion durch genomische Hybridisierung und Karyotypisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verwendung von Mikroarrays erhöht die CNV Detektionsausbeute um 5% im Vergleich zur Karyotypisierung bei Feten mit positivem NT Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ ca. 40% der Studien mit unklarem Bias-Risiko bez. des Indextests 	1a															
Saldarriaga et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar, Handbücher	6 Studien 9974 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Präzision von genomischer Hybridisierung und Karyotypisierung • CGH zeigt sign. höhere Sensitivität als Karyotypisierung, bei vergleichbarer Spezifität <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CGH (% , CI)</th> <th>Karyotypisierung (% , CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>94 (84-98)</td> <td>63 (41-80)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99 (98-100)</td> <td>99 (98-100)</td> </tr> <tr> <td>LR+</td> <td>1346 (389-4694)</td> <td>841 (226-3128)</td> </tr> <tr> <td>LR-</td> <td>0,05 (0,015-0,173)</td> <td>0,35 (0,10-1,22)</td> </tr> </tbody> </table>		CGH (% , CI)	Karyotypisierung (% , CI)	Sensitivität	94 (84-98)	63 (41-80)	Spezifität	99 (98-100)	99 (98-100)	LR+	1346 (389-4694)	841 (226-3128)	LR-	0,05 (0,015-0,173)	0,35 (0,10-1,22)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ erhöhtes Bias-Risiko bez. Selektion und Indextests ∅ pro- und retrospektive Studien 	2a
	CGH (% , CI)	Karyotypisierung (% , CI)																		
Sensitivität	94 (84-98)	63 (41-80)																		
Spezifität	99 (98-100)	99 (98-100)																		
LR+	1346 (389-4694)	841 (226-3128)																		
LR-	0,05 (0,015-0,173)	0,35 (0,10-1,22)																		

PICO-Frage 2.2.

Invasive Pränataldiagnostik vs. Zytogenetik/Karyotypisierung

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Malan et al_2018	SS mit Down-Syndrom-Risiko >1:250 GW 11-18	2051	Invasive Prozedur nach positivem cfDNA-Befund	Invasive Prozedur ohne cfDNA Untersuchung	Fehlgeburt oder IUFD vor GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz zwischen den Fehlgeburtenraten (jeweils 0,8%) • Detektion von 21-Trisomie durch cfDNA beträgt 100% (CI 82-100) 	<ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Biasrisiken • Ø Dropout o. Non-Compliance in 24%; dadurch Verringerung der projizierten Outcome-Rate • Ø Screening nur für 21-Trisomie 	2b
Philip et al_2004	SS in GW 12-14 mit hohem maternalem Alter und positivem ETS	3698	Frühe AC	Transabdominales CVS	Inzidenz von FG/Totgeburt oder PTD GW <28	<ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Differenz bei zytogenetisch normalen SS • AC ist assoziiert mit höherer Inzidenz spontaner und prozedurabhängigen FG in GW <20, sowie mit mehr Fällen von <i>Pes equinovarus</i> 	Ø Daten zuverlässig für Prozedur in GW 13, jedoch ungenügende Fallzahl für GW 14	1b

PICO-Frage 2.2.

Invasive Pränataldiagnostik vs. Zytogenetik/Karyotypisierung

GRADE zu Frage 2.2.: Invasive Pränataldiagnostik verglichen mit keine invasive Diagnostik bei Fehl-/Totgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Invasive Pränataldiagnostik	keine invasive Diagnostik	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Fehl-/Totgeburten-Raten nach AC/CVS

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	17/1015 (1.7%)	17/982 (1.7%)	RR 0.97 (0.50 bis 1.88)	1 weniger pro 1.000 (von 9 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------	---------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Frühe Amniozentese vs. CVS in GW 14

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	42/1820 (2.3%)	39/1878 (2.1%)	RR 1.11 (0.72 bis 1.71)	2 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Drop-Out-Rate >20%

b. unterschiedliche Diagnostikverfahren

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Aoi et al 2021	Feten mit pränatal diagnostizierten Strukturanomalien	19	WES		DR genetischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • DR beträgt 36,8% • Übereinstimmung der Befunde mit Anomalie-Phänotyp • Zusätzliche Varianten, die mit dem postnatalen Phänotyp übereinstimmen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Fallserie 	4
Becher et al 2020	Feten mit Risiko für oder nachgewiesener Anomalie	35	WES		DR genetischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • mit Phänotyp-Übereinstimmung 26% • mit unsicherer Relevanz 20% • Diagnose bei bestehender SS 36% • bei multiplen Anomalien 54% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • Fallserie 	4
Bjerrgaard et al 2017	Hochrisiko SS (T21 >1:300)	555	vor Einführung von NIPT (n = 253)	nach Einführung von NIPT (n = 302)	Inanspruchnahme invasiver Testung	<ul style="list-style-type: none"> • Einführung von NIPT reduziert sign. die Rate invasiver Tests • die Rate von Hochrisiko-SS, die auf einen weiteren Test verzichten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ demografische und klinische Gruppenunterschiede 	2b
Chan et al 2014	SS bei ETS (vor NT Bestimmung)	252	Befragung zu Test-Präferenz		Präferenz für Invasivtest oder NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • 50% würden NIPT bevorzugen, wenn die DR über 95% liegt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, monoethnisch (Hongkong) ∅ „Glücksspiel“ Testdesign 	3b
Chen et al 2018	Risiko-SS wegen MA	4194	Karyotypisierung n. Amniozentese in GW 18-23	Eigene historische und fremde Daten von NIPT	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT DR für Trisomien 96-99% • NIPT hätte 12,4 der chromosomalen Anomalien vermisst (Sexchromosomen Aneuploidie und Mosaizismus) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ unzulässige Vergleiche 	5
Cheng et al 2005	SS in GW 11-12	98	NT vor Karyotypisierung	Karyotypisierung nach CVS	Assoziation von NT mit chromosomalen Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT ist sign. größer in Fällen mit unbalancierter Translokation und vergleichbar bei normalem Karyotyp und balancierter Translokation • erhöhte NT kann als Signal für unbalancierte Translokation dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Coppinger et al 2009	Risiko-SS mit unbekanntem Chromosomal status	244	Whole-genome-CGH	Targeted CGH	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Whole-genome-CGH DR von 3,8 % ist höher als bei Routine-Karyotypisierung und bei Targeted CGH • DR von benignen CNV und klinisch unklaren Ergebnissen ist 8,8 bzw. 0,5% 	• prospektiv, mono-zentrisch	1b
D' Amours et al 2012	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp	49	Array-CGH		DR von CGH	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch bedeutsame Abberationen bei 8,2% • Abberationen mit unklarer klinischer Signifikanz bei 12,2% *Die klinische Signifikanz von CGH Ergebnissen ist z.T. nicht erkennbar 	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl	2b
Dagklis et al 2012	Singleton SS mit Amnio-zentese im 2.Trim.	4511	Anomalie-Risiko nach Karyotypisierung	Anomali-Risiko nach FMF Algorithmus	Präzision des FMF Algorithmus bei T21 Risikobestimmung	• T21 Risikojustierung nach MA ist sehr präzise, wenn bezogen auf Risikoberechnung nach Karyotypisierung im 2.Trim.	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Faas et al 2012	Feten mit US Anomalie	220	Quantitative Fluoreszenz + SNP-Array	Quantitative Fluoreszenz + Karyotypisierung	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Chromosomenaberrationen -SNP-Array 23%; Karyotyp 34% *SNP-Arrays entdecken weniger sub-mikroskopische Aberrationen, aber auch weniger nicht-interpretierbare 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ ungleiche Gruppenverteilung der US Anomalien	1b
Gimovsky et al 2020	Frühabort in GW 9	130	CVS vor Evakuierung und Karyotypisierung		DR abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormer Karyotyp in 73%, davon -Trisomie 41% -Triploidie/Tetraploidie 14% -Monosomie 12% -chromosomales Rearrangement 5% 	• retrospektiv, multizentrisch ∅ deskriptiv	2b
Kleeman et al 2009	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp in GW 11-38	50	Array-CGH		DR genomischer Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • genomische Aberration in 8%, davon -2% von klinischer Relevanz -6% vererbte benigne Variationen 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ GA über 1. Trim	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Le Caignec et al 2005	Feten mit US Anomalie und normalem Karyotyp	49	Array-CGH		DR submikroskopischer chromosomaler Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Genomische Rearrangements in 16%, • Subtelomerische und interstitielle Deletionen und Duplikationen • Nur 10% der Aberrationen sind kausativ und klinisch plausibel 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl 	2b
Lefkowitz et al 2016	Hochrisiko-SS mit pathologischen Zeichen im ETS	1222	Genomweites NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • G-Band Karyotyping • Microarray • NGS 	Diagnostische Leistung	Sensitivität/Spezifität <ul style="list-style-type: none"> • T21, T18, T13 100/100 • Sexchromosomaneuploidie 100/100 • CNV 98/100 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • verblindet Ø kommerzieller Interessenkonflikt 	2b
Liu et al 2019	Feten in GW 11-13 mit US Befund „kurzer Femur“ und invasiver Diagnostik	64	CMA	Karyotypisierung	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Karyotypisierung DR 13,6%, • CMA DR 27,2% • CMA identifiziert chromosomale Aberrationen in 36% der Fälle mit Femurlänge 2-4 SD unter der GA Norm 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Vergleich diagnostischer Methoden an denselben Probanden 	2b
Loncar et al 2010	SS in GW 11-13 ⁶	745	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • CRL • NT 	Karyotypisierung nach Amniozentese	Korrelation zwischen ETS Markern und Karyotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Korrelation zwischen MA bzw. ETS Markern beträgt 0,955-1,000 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø inadequate statistische Bearbeitung mit zweifelhaften Schlußfolgerungen 	5
Lord et al 2019	Feten mit Struktur anomalies und ihre Eltern	610 Feten 596 Trios	Trio-WES		Bewertung der klinischen Relevanz von genetischen Varianten	Von 321 genetischen Varianten, assoziiert mit 255 potenziellen Diagnosen wurden identifiziert <ul style="list-style-type: none"> • 52 diagnostische Varianten • 24 Varianten mit unsicherer Relevanz Diagnostische Varianten präsent in Multisystem- (15%), Herz- (11%) und -Skelettanomalien (15%), aber selten in Fällen mit NT >4,0 (3%)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lund et al_2020	Historische CVS Kollektion	2288	CMA in nicht-kultivierten CVS		Mosaizismus-Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz 4,1% • 84% der Fälle mit ETS Risikoergebnis • Raten von echtem fetalen Mosaizismus bezüglich CNV und Ganzchromosomen sind vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Marshall et al_2012	Historische CVS Kollektion mit Karyotypisierung	467	Pathologische Zeichen im ETS (n = 203)	MA >35 J. bzw. Aneuploidie-Anamnese (n = 264)	Prävalenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • OR (CI) für abnorme Karyotypen -positives ETS – 11,8 (5,8-24,6) -75% der path. Karyotypen in MA >35 *Kombiniertes ETS wird vor der Entscheidung für CVS empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b
Maya et al_2017_a	CMA bei isolierter abnormer NT	770	NT 3,0-3,4 (n = 170) NT >3,5 (n = 138)	Normale NT <2,9 (n = 462)	Prävalenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • NT <2,9 1,7% • NT 3,0-3,4 6,5% • NT >3,5 13,8% *CMA wird empfohlen bei isoliert erhöhter NT ab 3,0-3,4 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kein Outcome-Follow-up 	2b
Maya et al_2017_b	Feten mit aberranter A. <i>subclavia dextra</i>	63	CMA		Inzidenz abnormer Karyotypen	<ul style="list-style-type: none"> • isolierte Arterienanomalie ist keine Indikation für invasive Diagnostik, da sie mit genomischen Aberrationen nicht assoziiert ist *CMA wird empfohlen, wenn andere US Zeichen oder genetische Risiken vorhanden sind 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	2b
Mellis et al_2021	Feten in GW 11-14 mit NT >3,5	213	WES		Rate genetischer Varianten mit diagnostischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • NT↑ kein Einzelbefund im ETS -22% • NT↑ und später diagnostizierte Anomalie – 32% • NT↑ als isolierter Befund – 1,8% *WES hat geringen diagnostischen Wert bei isolierter NT-Vergrößerung 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Mone et al_2021	Literaturdaten		WES		Leistungsspektrum	<ul style="list-style-type: none"> • Bei kongenitalen Anomalien erhöht WES die „diagnostische Ausbeute“ um 8,5-10% im Vergleich zu Standard-Screeningmethoden • Der diagnostische Wert kann durch sorgfältige klinische genetische Analyse und Suche nach monogenen Ätiologien erhöht werden • Präzise pränatale Phänotypbestimmung ist essenziell • Trio-Verfahren ermöglichen schnelle Analyse durch Exklusion familiärer benigner Varianten 	• Praxisempfehlung	5
Neagos et al_2011	Hochrisiko-SS in GW 13-25 mit Amniozentese	1159	Karyotypisierung	FISH	Aberration-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Numerische Aberrationen -Karyotypisierung – 2,56% -FISH – 2,53% • Inversionen und Translokationen bei Karyotypisierung – 4,50% 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Petrovski et al_2019	Feten in GW 11-35 mit Strukturano-malien	234	Trio-WES		Genetische Vari-anten mit diagnos-tischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Varianten in 20% • Mutationen mit potenzieller patho-gener Rolle in 20% *WES ist indiziert, wenn Karyotypisie-rung und CMA unschlüssig sind, erfordert aber kompetente multidis-ziplinäre Auswertung 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Schmid et al_2012	Feten in GW >20 mit Strukturano-malien und normalem Ka-ryotyp	12	CMA		Genetische Vari-anten mit diagnos-tischer Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis hängt von Auflösung ab -bei 1 Mb – 25% -bei 0,2 Mb – weitere 25% mit unklar-er Bedeutung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallserie Ø keine Kontrolle Ø GA über 1.Trim. 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Shaffer et al_2012_a	Gewebeproben von Feten mit Normal-, Abnorm- oder unbekanntem Karyotyp	5003	Microarray-CGH		DR für klinisch relevante CNV	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei Exklusion von Familienanamnese und fetalen Todesfällen – 5,3% • DR bei abnormem US Befund – 6,5% • DR bei fetalen Todesfällen – 8,2% • unklare klinische Relevanz – 4,2% • 70% der CNV sind für die Auflösung konventioneller Karyotypisierung nicht zugänglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ GA unbekannt ∅ deskriptiv 	2b
Sotiriadis et al_2017	Hochrisiko SS im 1. und 2. Trim	2779	CGH	NIPT (modelliert nach Daten aus Meta-Analysen)	DR Vergleich vs. NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • für NT 95.-99. Perz. - +28% • für NT >99. Perz. - +14% • für Hochrisiko ETS (ohne NT) - +34% • für 2.Trim.-Marker - +52% • für MA - +50% *Gesamt-DR 5%; 44% der Befunde wären durch NIPT nicht identifiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Modellierte Studie ∅ verschiedene CGH Methoden 	2b
Tynan et al_2016	Hochrisiko- und normale SS	1100	WGS durch MPS an cfDNA		Leistungsparameter bei Detektion von T21, T18, T13 und Fetalgeschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität und Spezifität für Trisomien 99 und 100% • Präzision für Geschlechtsbestimmung 99,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • Methodenvvalidierung 	n.a.
Valduga et al_2010	Feten mit multiplen Anomalien und normalen Karyotypen	50	CGH mit Oligonukleotid-Array		Klinisch relevante CNV	<ul style="list-style-type: none"> • DR 10% • geeignet für CNV Detektion bei multiplen Anomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • Methodenvvalidierung • deskriptive Fallserie 	n.a.
Vialard et al_2009	Feten mit multiplen Anomalien	39	CGH		DR für Mikrodeletionen und subtelomerische Rearrangements	<ul style="list-style-type: none"> • DR 15,6%, bestehend aus 2 Karyotypen mit <i>de-novo</i>-Imbalance und 4 unerklärliche Aberrationen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • deskriptive Fallserie ∅ GA unbekannt 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Vogel et al_2018	SS mit ETS Risiko >1:300 und CVS/Amniozentese	575	CGH mit Oligonukleotid-Array		Abberation-DR	<ul style="list-style-type: none"> • für T21, 18 und 13 – 3,8% • für andere Aneuploidien – 2,4% • für pathogene und vermutlich pathogene CNV – 2,6% • Gesamt-DR – 8,9% sign. höher als bei konventioneller Zytogenetik 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Wray et al_2005	SS mit hohem MA nach genetische Beratung in GW 13	1280	Vor Einführung von ETS (2001) (n = 552)	Nach Einführung von ETS (2003) (n = 728)	Inanspruchnahme von invasivem Testing	<ul style="list-style-type: none"> • vor ETS – 68% • nach ETS – 19% *Nach Einführung von ETS mit NT sinkt die Inanspruchnahme von invasivem Screening 	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Zhou et al_2021	Feten mit US Strukturnormalien	111	Trio-WGS	CMA, gefolgt von WES	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Sowohl WGS als auch CMA+WES identifizieren 19% pathogener genetischer Varianten • WGS erfordert weniger Material • WGS gibt zusätzliche klinisch wichtige Information • WGS dauert kürzer (18 vs. 31 Tage) 	• prospektiv, multi-zentrisch	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Caughey et al._2002	keine Angabe 1995-1998	13 Studien 133106 Fälle	<i>Modell- und Kostenvergleich zwischen NT allein vs. ETS Serum-Biomarker, 2. Trim. AFP und kombiniertes ETS für T21 Diagnostik</i> <ul style="list-style-type: none"> • NT allein zeigt durchschnittliche Sensitivität von 70% bei FPR 4,3% • PAPP-A und β-hCG zeigen Sensitivität von 60% bei FPR 5% • Sowohl NT allein als auch kombiniertes ETS zeigen bessere diagnostische Leistung als AFP-Bestimmung im 2. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • mathematische Modellierung anhand von publizierten Daten ∅ keine Meta-Analyse ∅ erfüllt nicht die Kriterien einer Systematic Review 	5
Nicolaides_2004	PubMed 1990-2004	? prospektive Studien 200868 Fälle	<i>NT als diagnostischer Marker im ETS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte NT (Cut-off >2,5 mm bzw. 99. Perzentile) kann 78,6% der Fälle mit T21 bei FPR 4,2% identifizieren • FMF Software für spezifische individuelle Risiken (MA, GA und NT) diagnostiziert bei FPR von 5% über 80% und bei FPR 1% - 60% der chromosomalen Aberrationen • NT >3,0 mm/95. Perzentile hat eine durchschnittliche DR von 38,4% bei FPR 5%. • In Kombination mit Serum-Biomarkern (PAPP-A und β-hCG) erhöht sich die DR für T21 auf 87% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung ∅ erfüllt nicht die Anforderungen an Systematic Review ∅ keine Meta-Analyse im eigentlichen Sinne; ∅ vorwiegend deskriptive Datenzusammenfassung 	1a ?
Roosbeh et al._2017	Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, IMS, DOAJ, CINAHL	22 Studien 182345 Fälle	<i>Abnorme NT und SS-Outcomes</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte NT (>2,5 mm) ist häufiger mit Herzanomalien assoziiert • Die Inzidenz chromosomaler Defekte steigt mit NT an 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach STROBE (Cut-off >60%) und Cochrane Risk of Bias Tool ∅ sehr primitive Darstellung ∅ keine Meta-Analyse mit unklarer Begründung 	5
Souka et al._2005	keine Angaben	keine Angaben	<i>SS-Outcomes bei abnormer NT und normalem Karyotyp</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mit zunehmender NT (Cut-off Bereich 3,5 -6,5 mm) erhöht sich exponentiell die Inzidenz von chromosomalen Defekten (21-64%), IUFD (3-19%) und großen fetalen Anomalien (10-46%), darunter häufiger Herzanomalien • Herzanomalien werden durch NT >2,5 mm mit einer DR von 37% bei FPR 5% erkannt • Wenn Aneuploidie ausgeschlossen ist, besteht ein Anomalie-Risiko erst ab NT >3,5mm/>99. Perzentile • Falls der Anomalie-Scan in GW 20-22 ohne Ergebnis bleibt, ist das Risiko negativer Outcomes nicht sign. erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Systematic Review • keine Qualitätsbewertung • deskriptive Datenzusammenfassung mit Expertenmeinung 	5

PICO-Frage 2.3.

Detektion durch nuchale Transparenz

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Saltvedt et al_2005	GW <13 ⁺²	39572	US Scan in GW 12-14	US Scan in GW 15-20	Inzidenz von T21 bei Lebendgeborenen nach GW 22	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr T21 werden bei Scan in GW 12 identifiziert (12 vs. 16; nicht sign.) • T21 Rate 0,5‰ in GW 12 und 0,8‰ in GW 18-Screen (nicht sign.) • NT detektiert 71% von T21 Fällen, während durch maternales Alter 58% der T21-Fälle entdeckt werden • Karyotypisierung für Diagnosebestätigung ist in der GW 12-Gruppe sign. seltener erforderlich als in der GW 18 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ 8% Dropouts ∅ sign. mehr TOP, IUFD und spontane Fehlgeburten in Interventionsgruppe 	1b

PICO-Frage 2.3. Detektion durch nuchale Transparenz

GRADE zu Frage 2.3.: NT in GW 12 verglichen mit MA in GW 18 bei T21 Diagnostik

Certainty assessment							Nz der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nz der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT in GW 12	MA in GW 18	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

T21 Detektionsrate

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19776 (0.2%)	OR 1.28 (0.86 bis 1.90)	1 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	WICHTIG
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Del Carmen Saucedo et al_2009	SS mit TOP o. Lebendgeburten in Paris-Region	159624	NT im 1. Trim	Serum-Screening im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Zeitpunkt der T21 Diagnose über 6 Jahre (2001-2006) 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS durch NT allein hat niedrigere Sensitivität (56%) als Serum-Screening im 2. Trim. (72%) • NT erhöht die frühe T21 Diagnose (GW <15) über die Zeit von 22 auf 52%, insbesondere bei Frauen <38 J. • TOP Inzidenz steigt von 19 auf 48% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Evans et al_2007 a	ETS Aneuploidie	14030 (davon 103 mit Aneuploidien)	Mathematische Simulation eine ungenauen NT Messung	Native NT Messung	<ul style="list-style-type: none"> Chromosomenaberrationen • DR • Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungenauigkeit der NT Messung von 0,5 mm (25%) reduziert die Sensitivität für Detektion von -T21 von 81,7 auf 67,1% -anderen Aneuploidien von 70,5 auf 62,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Gilbert et al_2001	ETS in 1995 (England & Wales)	10000	ETS nach NT	ETS nach <ul style="list-style-type: none"> • Alter • PAPP-A + β-hCG • kombiniert 	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei 5% FPR • Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> • DR/Kosten in £ -NT: 74% / 4,40 £ -Alter: 32% / 0 £ -PAPP-A + β-hCG: 63% / 11 £ -kombiniert: 86% / 15 £ 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Daten aus Register 	2b
Gyselaers et al_2006	ETS GW 11-14	16127 Modell 13493 Testung	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A + β-hCG • NT 		Validierung von Triage-Modell für ETS nach Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Die erste Risikoeinschätzung soll durch Serum-Biomarker erfolgen. • Bei hohem Biomarker Risiko werden die Patientinnen gleich zu invasiver Diagnostik eingeteilt. • Als nächste Entscheidungsstufe soll das NT Cut-off der 99. Perzentile dienen. NT <99. Perzentile signalisiert geringes Risiko und keine Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch • Modellierung aus Registerdaten • prospektive Validierungsstudie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kim et al 2006	NT in GW 11-14	2570	NT Cut-off 2,5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • NT Cut-off 3,0 mm • NT Cut-off 95.Perzentille 	T21 DR und FPR	<ul style="list-style-type: none"> • Cut-off 2,5 → 67,7 / 6,3 • Cut-off 3,0 → 54,8 / 3,5 • Cut-off 95. Perz. → 70,9 / 5,8 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten ∅ monoethnisch 	2b
Kublickas et al_2011	ETS in GW 11-14 mit CRL 45-84 mm	20887	Berechnung von NT Perzentillen für CRL 45-84	NT/CRL Medianwerte nach <ul style="list-style-type: none"> • FMF „alt“ • FMF „neu“ • Glasgow 	<ul style="list-style-type: none"> • NT Anstieg mit GA und CRL • Vergleich nationaler NT Standards 	<ul style="list-style-type: none"> • NT Anstieg stoppt bei CRL 70-75mm • Die NT-Wachstumskurven bei FMF „neu“, Glasgow und Schweden verlaufen non-linear • NT Medianwerte weisen beträchtliche nationale Differenzen auf (Schweden 20% höher als Schottland) 	<ul style="list-style-type: none"> • gemischtes Design (Registerdaten und prospektiv) • multizentrisch 	2b
Lam et al 2002	SS in GW <15	16237	NT in GW 10-14	AFP und hCG in GW 15-20	DR für T21 bei FPR 5%	<ul style="list-style-type: none"> • NT allein 61% • NT + Alter 69% • AFP + hCG + Alter 73% • NT + AFP + hCG + Alter 86% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ monoethnisch, Ergebnis nicht generalisierbar 	2b
Liao et al 2015	SS in GW 11-14	113	<ul style="list-style-type: none"> • ETS kombiniert • Spurenelemente in Plasma 		Korrelation zwischen NT und Spurenelemente-Serumspiegeln	<ul style="list-style-type: none"> • NT korreliert negativ mit K (sign.) und Mg, Cu, Zn, Na, Ca (nicht sign.) • NT korreliert positiv mit AS, Hg, Pb (nicht signifikant) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ fehlende T21-Fälle lassen keine FNR ermitteln 	3b
Michailidis & Economides 200	SS in GW 12-14	6650	<ul style="list-style-type: none"> • ETS NT • Anomalie-Scan in GW 19-22 		Assoziation von NT mit Struktur-Anomalien, TOP, IUFD	RR bei NT > 95./99. Perzentille <ul style="list-style-type: none"> • frühe Fehlgeburt 4,4 / 12,8 • IUFD 2,7 / 5,9 • Struktur-Anomalien 3,8 / 4,97 • Herzanomalien 15,5 / 33,5 • TOP wegen Anomalie 11,5 / 28,7 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle 	2b
Prefumo &	SS im 1. Trim.	11847	ETS NT		Übereinstimmung zw. risiko- und NT-bestimmter T21-Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • Von 27 T21 Fällen wurden 20 (74%) durch NT diagnostiziert • Risiko- und NT-ermittelte Prävalenz stimmen überein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ NT Cut-off 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sahota et al_2010_a	SS in GW 12	5907	Δ-NT (relative Differenz des Messwerts vom erwarteten Medianwert)	<ul style="list-style-type: none"> • NT MoM • NT-Bewertung als zwei Komponenten (CRL-abhängig und unabhängig) 	Korrelation der durch verschiedene Methoden bestimmten Plausibilitätsquotiente	<ul style="list-style-type: none"> • Keine der Methoden der Berechnung von T21 Plausibilitätsquotienten zeigt eine eindeutig bessere Prädiktionsleistung • Die durch Δ-NT berechnete Quotienten sind im Allgemeinen größer als bei den anderen Methoden • Die T21 DR beträgt 78,6% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Daten aus Register ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle ∅ monoethnisch (China) 	2b
Schmidt et al_2008_c	SS in GW 11-13 ⁶	10116	Artifizielle Modifizierung von NT Messungen	Aktuelle NT Messung	Durch Ungenauigkeit bedingte Veränderung von FPR und FNR	<ul style="list-style-type: none"> • Messfehler von ± 0,1 mm resultiert in sign. Veränderung der FPR • Messfehler von -0,3 bis +0,4 mm resultiert in klinisch relevanter Veränderung der FNR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Socolov et al_2017	ETS mit NT >3,5 mm	71	NT	Verifizierung durch Karyotypisierung	Übereinstimmung der NT Messung mit Karyotyp	<ul style="list-style-type: none"> • keine Aneuploidie in 78% der Fälle • Die Mehrheit der Fälle mit isoliert erhöhtem NT-Wert sind mit keiner Anomalie assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Kontrolle ∅ Selection Bias 	4
Spencer et al_2003_b	ETS NT	128458	Berechnung von Δ-NT (relative Differenz des Messwerts vom erwarteten Medianwert)	Berechnung von NT MoM	Eignung des Verfahrens zur Kalkulation des patienten-spezifischen Risikos	<ul style="list-style-type: none"> • In normalen SS ist die Verteilung von MoM nichtgaussisch und die Standardabweichung nimmt mit GA ab • In T21 Fällen nimmt MoM mit dem GA sign. ab • Der Medianwert von Δ-NT erfährt keine Veränderung mit dem GA *Die MoM Berechnung ist ungenau und führt zu Überbewertung des Risikos in GW 11 und Unterbewertung in GW 13 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mehrere Datensets ∅ keine Angaben zur Messpräzision der einzelnen Zentren 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE																		
Staboulidou et al. 2006	ETS in GW 11-13 ⁺⁶	744	NT	<ul style="list-style-type: none"> Alter PAPP-A & β-hCG 	Leistungsparameter bei Aneuploidie-Diagnostik	Sensitivität/Spezifität/PPR/NPR <ul style="list-style-type: none"> Alter 67/74/2/97 Alter+NT 67/94/8/100 Alter+Serum 100/85/2/100 Alter+kombiniert 50/97/6/100 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø kleine Zahl pathologischer Fälle 	1b																		
Thornburg et al. 2009	NT in GW 11-13 ⁺⁶	1678	Normaler BMI	<ul style="list-style-type: none"> Übergewicht Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer der US Untersuchung Fehlerrate 	<ul style="list-style-type: none"> Mit zunehmendem BMI (>30) steigt die Untersuchungsdauer signifikant Hoher BMI ist mit sign. erhöhter Fehlerquote und Wiederholungen assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b																		
Wayda et al. 2001	SS in GW 10-12	6841	NT		Leistungsparameter bei Aneuploidie-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> NT diagnostiziert bei Cut-off 2,5 mm <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alle</th> <th>T21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>97</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>96</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>10</td> <td>5,5</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>FPR</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>		Alle	T21	Sensitivität	97	100	Spezifität	96	96	PPV	10	5,5	NPV	100	100	FPR	4	4	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø Cut-off 2,5 mm Ø deskriptiv 	2b
	Alle	T21																								
Sensitivität	97	100																								
Spezifität	96	96																								
PPV	10	5,5																								
NPV	100	100																								
FPR	4	4																								
Westin et al. 2007	Feten mit erhöhter NT und normalem Karyotyp	16260	NT		Risiko fetaler und maternaler Komplikationen bei verschiedenen NT Cut-offs	<ul style="list-style-type: none"> Ab NT >95. Perzentile (>3,0 – 3,5 – 4 mm) progressive Erhöhung der Sensitivität, PPV und LR+ bei kontinuierlich Abnahme von FPR LR+ bei NT >3,0: schwere und lethale Anomalien – 15,0; mittelschwere Anomalien – 8,1; TOP – 41,6; beliebige SS Komplikation – 6,4 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b																		
Wiehec et al. 2016 a	ETS	10878	NT (+FHR, NB, DV, TR) n=5733	Kombiniertes ETS (NT, FHR, PAPP-A, β-hCG) n=5145	<ul style="list-style-type: none"> T21 DR bei FPR von 3 und 5% Leistungsparameter 	<ul style="list-style-type: none"> DR bei FPR 3% → NT 89, komb. 78 DR bei FPR 5% → NT 93, komb. 84 Sensitivität NT 91, komb. 90 Spezifität NT 96, komb. 87 PPV NT 6,4, komb. 23,8 NPV NT 100, komb. 100 Präzision NT 95, komb. 87 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø Zahl von T21-Fällen höher als in der Generalpopulation (Zentrumseffekt) 	1b																		

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Wiehce et al 2016 b	ETS US-Diagnostik	5696	NT	NT + zusätzliche US Marker (DV, TR, NB)	T21 DR bei FPR von 3 und 5%	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei FPR 3% → NT 74; NT+ 92 • DR bei FPR 5% → NT 82; NT+ 85 • Abnorme US-Marker sind bei 72% der Aneuploidie-Fälle nachweisbar • Die Leistung beider Verfahren wird durch Einbeziehung des Alters erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Ø kleine Zahl pathologischer Fälle 	1b
Wiehce et al 2017	ETS	10820	NT (+FHR, NB, DV, TR) n=5688	Kombiniertes ETS (NT, FHR, PAPP-A, β-hCG) n=5132	<ul style="list-style-type: none"> • T18 DR bei FPR von 3% • Leistungsparameter bei Risiko-Cut-off 1:300 	<ul style="list-style-type: none"> • DR NT 100, kombiniert 86 • Sensitivität NT 100, komb. 89 • Spezifität NT 97, komb. 96 • PPV NT 16, komb. 10 • NPV NT 100, komb. 100 • Präzision NT 97, komb. 96 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Ø Zahl von T18-Fällen höher als in der Generalpopulation (Zentrumseffekt) 	1b
Wright et al 2008	ETS	37078	NT in Bezug zu CRL in GW 11-11 ⁺⁶ , 12-12 ⁺⁶ und 13-13 ⁺⁶		Statistische Verteilungsmuster von Δ-NT und MoM	<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilungsmuster von Δ-NT und NT MoM sind nichtgaussisch und nicht komplett vom GA abhängig • NT Werte sind dual verteilt: CRL-abhängig und -unabhängig • CRL-abhängige Verteilung wird bei 95% der normalen, aber viel seltener bei Aneuploidien beobachtet (T21 5%, T18 30%, T13 15% und 45X 10%) • CRL-unabhängige NT Medianwerte sind 2,0 für normale SS, 3,4 für T21, 5,5 für T18, 4,0 für T13, 7,8 für 45X 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zoppi et al 2005	ETS in GW 10-14	20743	<ul style="list-style-type: none"> • NT • CRL 		Präzision der NT-Bestimmung bei Cut-off 1,5 oder 2,0 MoM	<ul style="list-style-type: none"> • Mit fortschreitendem GA nimmt die Sensitivität der NT-Bestimmung ab, und Spezifität zu • Ansteigende Spezifität, LR und Präzision sind in beiden Cut-offs präsent 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cernat et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	30 Studien 1237 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT wird als „nicht-invasiv“, „nicht riskant“ und „weniger stressig“ bevorzugt • Körperliches Risiko für das Kind (zusammen mit Präzision und Testzeitpunkt) gehört zu den wichtigsten Argumenten für die Entscheidung für NIPT • Die Mehrheit der Patientinnen ignoriert die Notwendigkeit, NIPT Ergebnisse durch darauffolgende invasive Untersuchungen (AC/ CVS) zu bestätigen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) ∅ qualitative Datenanalyse 	3a o. n.a.
Green et al_2004	Medline, CINAHL, PsyLIT, BIDS	24 pränatale Studien zu Angst	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Aufklärung steigert nicht die Angstempfindung • Angst ist eindeutig erhöht nach positiver (pathologischer) Testergebnisse • Angstempfindung geht zurück nach Nichtbestätigung positiver Testergebnisse, bleibt jedoch residual erhöht • Es gibt keine eindeutigen Daten über Veränderungen der Angst nach dem Erhalt eines negativen (normalen) Testergebnisses • Junge Patientinnen sind anfälliger für Angstanstieg nach positivem Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Collins et al. (2004) ∅ Studien hauptsächlich aus Down-Syndrom-Screening 	1a
Labonte et al_2019	Medline, Cochrane, CINAHL, PsychInfo	7 Studien 1757 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Zustandsangst und psychischer Distress nehmen sign. ab nach dem Erhalt des NIPT (insbesondere, negativen) Befunds • Distress ist sign. erhöht, besonders in Hochrisiko-SS, in Erwartung eines NIPT • Bedauern bez. der Durchführung eines NIPT ist sehr schwach vertreten 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Keine Qualitätsbewertung (n.a. bei Scoping Review) ∅ qualitative deskriptive Datenanalyse 	1a
Lou et al_2015	PubMed, Embase, CINAHL, PsychInfo, Cochrane	7 Studien (3 RCT) 9460 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Screening für Down Syndrom (Angebot und Durchführung) führt zu keiner Verstärkung von Angst und Besorgnis bei Frauen mit negativem Ergebnis • Vorübergehend erhöhte Angst- und Besorgnisempfindung bei test-positiven Fällen normalisiert sich wieder im 2. Trimester 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Danish National Board of Health und OXFORD ∅ Selection Bias 	1a
Mujezinovic et al_2010	Cochrane Trial Register Medline	2 RCT 286 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 1: Schnelle Mitteilung des Amniozentese-Befundes ist assoziiert mit „wesentlich geringerer Zustandsangst“ während der Wartezeit • Studie 2: Keine Differenz in Angstempfindung zwischen schneller und verzögerter NIPT-Ergebnismitteilung 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Cochrane ∅ keine Verblindung ∅ missing data 19-23% ∅ Ergebnisse nicht kombinierbar wegen verschiedener Methodik 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Vanstone et al_2019	Medline, CINAHL, Web of Science	36 Studien	Angst im Zusammenhang mit NIPT und pränatales Testing überhaupt basiert auf: <ul style="list-style-type: none"> • Sorge um den SS Status im Allgemeinen • Warten auf das Ergebnis (angeblich stärker als Angst vor Fehlgeburt infolge eines invasiven Tests) • Unsicherheit bez. Zuverlässigkeit und Präzision des Tests • Unsicherheit bez. unklarer oder falsch-positiver Ergebnisse • Notwendigkeit, nach dem Test Entscheidungen über die SS treffen zu müssen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ "academic peer review" als Ersatz für Qualitätsbewertung ∅ nur qualitative Daten aus kleinen Stichproben ∅ Daten aus Internet-Chat-Foren 	3b

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cheng et al_2008	SS in GW 14-18 mit ETS	2782	Bei Anmeldung und 3 Tage nach Ergebnismitteilung per SMS	Bei Anmeldung und 3 Tage nach persönlicher Ergebnismitteilung	Habituelle und Zustandsangst	<ul style="list-style-type: none"> • Fälle mit negativem ETS zeigen keine Angstveränderung • Wissen, dass keine SMS Mitteilung erfolgt, erhöht sign. die Angst vor der Untersuchung • Keine Angstveränderungen über die Zeit bei Fällen mit positivem ETS 	• prospektiv, monozentrisch	1b
de Leeuw et al_2019	SS im 1. Trim mit Beratungswunsch bez. Pränatalscreening	141	Face-to-face Information	Digitale Information (Video oder e-Print)	Patientenzufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> • Digitale Information (insbesondere Video) verbessert sign. das Wissen der Patienten über die Intervention • keine sign. Differenz bei der Zufriedenheit • Video, zusätzlich zum Gespräch, verkürzt die Dauer der Aufklärung von 17 auf 6 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ keine individuelle Randomisierung ∅ überdurchschnittlich gebildete Teilnehmerinnen ∅ beträchtliche Follow-up-Ausfälle 	2b o. n.a.
Hewison et al_2007	SS GW 14-20 AC (FISH/PCR) wegen ETS Ergebnis oder Patientenbesorgnis	226	Schnelle Mitteilung (3-4 Tage) klinisch wichtiger Ergebnisse	Mitteilung des vollständigen Karyotyps nach mindestens 7 Tagen	Angst (durchschnittliche Werte über die Zeit)	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle Ergebnismitteilung ist mit sign. niedrigeren Werten assoziiert • Mitteilung an einem bestimmten Tag oder innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne ändert das Angstniveau nicht. 	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch, open-label ∅ underpower 	1b
Kleinveld et al_2006	SS in GW <16	1846	Angebot zu ETS (NT, Biomarker) ohne Grundangabe NT (n=686) Biomarker (n=648)	Kein Angebot zu ETS (n=512)	Habituelle und Zustandsangst (state & trait anxiety)	<ul style="list-style-type: none"> • Erteilung eines Screening-Angebots hat keinen Einfluss auf Angstniveau • Positives Ergebnis führt zu stärkerer (auf das Kind bezogene) Angst, die mit Klärung der Diagnose zurückgeht • Mitteilung eines negativen Ergebnisses senkt das Angstniveau unter das bei der Kontrolle. 	• multizentrisch, open label	1b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Kuppermann et al_2014	SS in GW<20	710	Aufklärung und Angebot zu kostenlosem invasivem Pränataltest	Keine Aufklärung und Angebot	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit invasiver Pränataltest • Entscheidungskonflikt • Entscheidungsbedauern in GW 24-36 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung führt zu verbessertem Wissen über Risiken und sign. niedriger Inanspruchnahme von invasiven, sogar etlichen, Pränataltests • 72% würden ein nichtinvasives Screening vor dem invasiven Test bevorzugen • keine Differenzen bez. Entscheidungskonflikt bzw. -bedauern 	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch, multiethnisch • Ø niedriges Bildungsniveau bei 46% (z.T. analphabet) • Ø Aufklärung durch interaktives Computerprogramm • Ø langes Intervall bis Datenerhebung 	1b
Leung et al_2002	SS in GW 15-20 mit AC wegen Trisomie-21-Verdacht im ETS	58	Schnelle PCR-Ergebnismitteilung	PCR Ergebnismitteilung in 2-3 Wo.	Habituelle und Zustandsangst	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle Ergebnismitteilung kann das Angstniveau zu keinem Zeitpunkt beeinflussen 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch, open label • Ø Angstniveau auf dem Hintergrund bekannter ETS Ergebnisse ermittelt • Ø relativ kleine Stichprobe 	1b
Yesilcinar & Güvenc_2021	SS in GW 8-15	210	Face-to-face Aufklärung über pränatale genetische Testung	Routine Information	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Unsicherheit • Entscheidungskonflikt • Zufriedenheit mit Entscheidung bis GW 22 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung verringert sign. Angst, Unsicherheit und Entscheidungskonflikte • Aufklärung erhöht Verständnis über die Testung, Akzeptanz und Zufriedenheit mit der eigenen Entscheidung • Genetische Beratung ist effizienter, wenn sie bereits bei der 1. Visite erfolgt 	<ul style="list-style-type: none"> • monozentrisch, • Ø open label • Ø demografische Differenzen (Beschäftigung, Parität) 	1b

PICO-Frage 2.4.

Maternale Stressperzeption nach ETS bzw. NIPT

GRADE zu Frage 2.4.: NT Ergebnis Aufklärung verglichen mit keine Aufklärung bei Stressbewältigung

Certainty assessment							No der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
No der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT Ergebnis Aufklärung	keine Aufklärung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Schnelle vs. verzögerte Ergebnismitteilung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

Aufklärung/Testangebot vs. keine Aufklärung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d,e}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^{d,f}	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	------------------------------------	----------------------------	------------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

CI: confidence interval

Erklärungen

- a. keine Verblindung
- b. qualitative Auswertung
- c. subjektive Selbsteinschätzung
- d. heterogene Studienpopulationen
- e. variable Endpunktauswertung
- f. heterogene Interventionen

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Aite et al_2011	Mütter/Ehepartner nach US Anomalie-Diagnose	221 (145 F, 76 M)	Mitteilung der Diagnose		Traumatisches Erlebnis nach den Kriterien der American Psychiatric Association	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnismitteilung war traumatisierend bei 75-89% der Teilnehmern • keine Differenz zwischen maternaler und paternaler Reaktion • keine Korrelation zwischen Art der Anomalie und Trauma-Erlebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ deskriptiv ∅ keine Referenzkontrolle 	3b
Allison et al_2011	Elternpaare vor und nach pränataler Diagnostik (GW 12-22)	295	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive Diagnostik (n=14 Paare) • Anomalie-Scan mit negativem Ergebnis (n=81) 	Anmeldung zu ETS (n=200)	<ul style="list-style-type: none"> • Angsterlebnis • elterliche Verbundenheit zum Kind 	<ul style="list-style-type: none"> • Angstniveau nach invasivem Test ist sign. höher als nach Anomalie-Scan bzw. Anmeldung • positive Korrelation zwischen Angst und Verbundenheit bei invasivem Test • paternale Angst bei invasivem Test ist sign. niedriger 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ „Momentaufnahme“-Studie: habituelle Angst nicht ermittelt ∅ sehr kleine Untergruppe 	3b
Cederholm et al_2001	Risiko-SS in GW 10-13 ⁺⁶ AC/ CVS	51	AC (n=28)	CVS (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> • Angstsymptome • Depression <p>vor, unmittelbar und 1 Wo. nach der Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mehrheitlich größere Angst vor Fehlgeburt infolge der Intervention bzw. vor Warten auf das Ergebnis • keine Besorgnis über mögliche fetale Verletzung durch die Intervention • CVS wird als körperlich belastend empfunden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv ∅ partielle Randomisierung (50% der Fälle) 	3b
Dahl et al_2011	SS vor NT-Untersuchung	4111	Befragung zu Wissen über Inhalt und Bedeutung der NT Messung		<ul style="list-style-type: none"> • Entscheidungskonflikt • Wohlbefinden • Besorgnis 	<p>Informiertheit resultiert in</p> <ul style="list-style-type: none"> • geringerem Entscheidungskonflikt (OR 1,31; CI 1,26-1,37) • besserem Wohlbefinden (Linearkoeffizient 0,51; CI 0,26-0,78) • Trend zu niedrigerer Besorgnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnitt, multizentrisch ∅ Alter 15-24 J. unterrepräsentiert ∅ gebildete dänische Stadtbevölkerung 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kowalcek et al_2003	SS in GW 12-20	332	Bevorstehende Pränataldiagnostik		Habituelle Angst vor und nach der Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • permanent erhöhtes Angstniveau bei Fällen mit positivem Testbefund • Angstniveau sinkt sign. nach der Feststellung eines negativen Resultats • Pränataldiagnostik ist ein stressvolles Ereignis 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ prä-post-Design mit möglichem Lerneffekt 	1b
Lo et al_2019_a	SS mit positivem Trisomie 21 ETS und NIPT Option	216	Information zu Trisomie 21, 13 und 18	Information zu auto- und gonosomalen Aberrationen	Entscheidung für Basis- oder erweiterte Information zu NIPT	<ul style="list-style-type: none"> • 82% bevorzugen erweiterte Information • Entscheidung für erweiterte Information ist mit höherr Bildung (OR 2,85; CI 1,15-7,06) und besseren Kenntnissen über NIPT assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Kurzbericht ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar 	3b o. n.a.
Lo et al_2019_b	SS mit positivem Trisomie 21 ETS und NIPT Option	262 (davon 207 mit NIPT)	Befragung vor NIPT	Befragung nach vorliegendem NIPT Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • habituelle Angst • Entscheidungskonflikt • Bedauern der Entscheidung 	<ul style="list-style-type: none"> • Angstempfindung ist erhöht in 56% zur Zeit der Entscheidung und bleibt erhöht danach bei 30% • ungenügendes Wissen über NIPT ist mit erhöhter Angst sign. assoziiert • Entscheidungskonflikt wird bei 3,5% vermerkt • Bedauern der Entscheidung für NIPT ist sign. höher bei unzureichender Information 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Kurzbericht ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar 	1b
Nagle et al_2009	Post-partum	294	Befragung		Verständnis über Down-Syndrom Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Verständnis ist besser, wenn die Risiken als Prozent und nicht als Verhältnis dargestellt werden (0,5% werden besser verstanden als 1:200) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	n.a.

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Nishiyama et al_2016	SS vor GW 22 mit chromosomalen Aberrationen	931	Retrospektive Datenanalyse		<ul style="list-style-type: none"> • TOP Raten • Gründe für die parentale Entscheidung 	<ul style="list-style-type: none"> • TOP Rate 75 %; autosmale Aneuploidien 89%, gonosomale 41% • Häufigste TOP Diagnosen <ul style="list-style-type: none"> -Trisomie 21 - 94% -Trisomie 18 – 84% -Trisomie 13 – 72% • Indikation für Karyotypisierung korreliert sign. mit der parentalen Entscheidung • Häufigste Entscheidungen basieren auf (US Befund als Referenz) <ul style="list-style-type: none"> -NIPT Ergebnis (OR 13,7; CI 4,1-45,9) -maternales Alter (OR 2,9; CI 1,2-7,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten ∅ Daten nicht generalisierbar ∅ Entscheidungen auf Grund von US-Befund unbekannt 	2b
Thorlodsottir et al_2020	SS mit ETS	101	Falsch-positives ETS (n=59)	Sicher-negatives ETS (n=42)	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Erfahrung mit ETS • NIPT Akzeptanz (falls angeboten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Angst sign. stärker ausgeprägt bei falsch-positiven als bei negativen Ergebnissen • Akzeptanz für US (97%) EST (93%) und NIPT (84%) ist viel höher als für invasive Diagnostik (36%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control • Registerdaten ∅ Angst-Art nicht definiert ∅ Recall bias (Befragung 2-6 J. nach Ereignis) 	4
Zoppi et al_2001	SS mit pränataler Diagnostik wegen maternalen Alters >35 J.	2368	Pränatale Diagnostik vor NT Einführung (n=928)	Pränatale Diagnostik nach NT Einführung (n=1386)	<ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz invasiver pränataler Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive pränatale Diagnostik wurde nach 1995 von 30% abgelehnt (sign. mehr als vor 1995) • Interventionen vor 1995: 31% CVS, 69% AC • Interventionen nach 1995: 29% CVS, 71% AC • Einführung von NT reduziert die Akzeptanz für invasive Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																																																
Allred et al_2017_a	Medline, EMBASE, BIOSIS, CINAHL, MEDION, Cochrane, HSRPROJ	126 Studien	<p><i>Leistungscharakteristika von US-Aneuploidiemarkern</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die durchschnittliche Sensitivität bei FPR 5% von NT (+Alter) beträgt 71%; Hinzufügung von PAPP-A und β-hCG erhöht die Sensitivität auf 87% Hochrisiko-Populationen zeigen niedrigere DR im Vergleich zur Gesamtpopulation <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker (bei FPR 5%)</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasenbein (NB)</td> <td>49 (34-64)</td> <td>99 (99-100)</td> </tr> <tr> <td>NT</td> <td>70 (61-78)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + Alter</td> <td>71 (66-75)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Nasenbein + Alter</td> <td>68 (28-92)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>DV + Alter</td> <td>68 (49-83)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + NB + Alter</td> <td>78 (55-91)</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>NT + NB</td> <td>89 (75-97)</td> <td>93 (91-95)</td> </tr> <tr> <td>Abweichende A. subclavia dextra</td> <td>8 (2-19)</td> <td>99 (98-100)</td> </tr> <tr> <td>Frontomaxillärer Gesichtswinkel</td> <td>18 (5-40)</td> <td>98 (95-99)</td> </tr> <tr> <td>Mitrale E/A Dopplerlücke</td> <td>20 (6-44)</td> <td>87 (81-91)</td> </tr> <tr> <td>Maxillare Länge</td> <td>24 (15-34)</td> <td>95 (93-96)</td> </tr> <tr> <td>TR</td> <td>50 (27-73)</td> <td>98 (96-99)</td> </tr> <tr> <td>90° Winkel der A. iliaca</td> <td>60 (45-73)</td> <td>98 (97-98)</td> </tr> <tr> <td>DV a-Wellenumkehr</td> <td>68 (56-79)</td> <td>70 (64-75)</td> </tr> <tr> <td>DV PI</td> <td>81 (70-89)</td> <td>58 (52-63)</td> </tr> </tbody> </table>	Marker (bei FPR 5%)	Sensitivität	Spezifität	Nasenbein (NB)	49 (34-64)	99 (99-100)	NT	70 (61-78)	95	NT + Alter	71 (66-75)	95	Nasenbein + Alter	68 (28-92)	95	DV + Alter	68 (49-83)	95	NT + NB + Alter	78 (55-91)	95	NT + NB	89 (75-97)	93 (91-95)	Abweichende A. subclavia dextra	8 (2-19)	99 (98-100)	Frontomaxillärer Gesichtswinkel	18 (5-40)	98 (95-99)	Mitrale E/A Dopplerlücke	20 (6-44)	87 (81-91)	Maxillare Länge	24 (15-34)	95 (93-96)	TR	50 (27-73)	98 (96-99)	90° Winkel der A. iliaca	60 (45-73)	98 (97-98)	DV a-Wellenumkehr	68 (56-79)	70 (64-75)	DV PI	81 (70-89)	58 (52-63)	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement deskriptiv, Exklusion begründet QUADAS Bewertung ∅ Daten aus Einzelstudien zu isolierten US-Parametern ∅ fehlende chromosomale Verifizierung bei einigen Studien 	1a
		Marker (bei FPR 5%)		Sensitivität	Spezifität																																																
		Nasenbein (NB)		49 (34-64)	99 (99-100)																																																
		NT		70 (61-78)	95																																																
		NT + Alter		71 (66-75)	95																																																
		Nasenbein + Alter		68 (28-92)	95																																																
		DV + Alter		68 (49-83)	95																																																
		NT + NB + Alter		78 (55-91)	95																																																
		NT + NB		89 (75-97)	93 (91-95)																																																
		Abweichende A. subclavia dextra		8 (2-19)	99 (98-100)																																																
		Frontomaxillärer Gesichtswinkel		18 (5-40)	98 (95-99)																																																
		Mitrale E/A Dopplerlücke		20 (6-44)	87 (81-91)																																																
		Maxillare Länge		24 (15-34)	95 (93-96)																																																
		TR		50 (27-73)	98 (96-99)																																																
		90° Winkel der A. iliaca		60 (45-73)	98 (97-98)																																																
DV a-Wellenumkehr	68 (56-79)	70 (64-75)																																																			
DV PI	81 (70-89)	58 (52-63)																																																			
Farraposo et al_2014	Medline bis 2013	19 Studien (2 RCT) 126937 Fälle	<p><i>Detektion großer Fehlbildungen durch ETS US</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Prävalenz großer Fehlbildungen 1,2% Durchschnittliche Sensitivität 50% (44,1-55,9) 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement QUADAS Bewertung meist prospektive Studien moderates Bias-Risiko (Heterogenität, Zeitdauer) 	1a																																																
Kaelin Agten et al_2021	Cochrane Trials Register ClinicalTrials ICTRP	13 RCT 85265 Fälle (davon 4/1791 ET-US)	<p><i>ETS Routine US vs. selektive US Untersuchung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Maternale Situationsangst wird reduziert (RR 0,80; CI 0,65-0,99); Persistenz des Effektes unklar Sehr niedrige LoE bez. Einfluss auf perinatale Fehlgeburt (RR 0,97; CI 0,55-1,73) Sehr niedrige LoE bez. Einfluss auf Geburtseinleitung (RR 0,83; CI 0,55-1,37) *Kein gesicherter Einfluss auf fetale und maternale Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement GRADE Bewertung ∅ keine Verblindung 	1a																																																

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Sagi-Dain et al_2017	Medline, EMBASE, Google Scholar, Cochrane, ClinicalTrials	12 Studien 10014 Fälle	<p><i>CRL und chromosomale Aberrationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine CRL ist mit erhöhtem Risiko chromosomaler Aberrationen assoziiert (OR 5,54; CI 1,2-26,1) • T18 und Triploidien, aber nicht T21, sind mit sign. Wachstumsverzögerung assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Newcastle-Ottawa- und GRADE-Bewertung Ø Studienqualität sehr niedrig Ø nur 2 Studien für Meta-Analyse geeignet 	3a
von Kaisenberg et al_2016	Publikationsauswahl (1997-2015)	22 Artikel	<p><i>US Untersuchungen im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Biometrie-Standard</u>: CRL, BPD, NT • <u>Biometrie-optional</u>: Kopf- und Bauch-Umfang, Femur-Länge, NB, IT/Hirnstamm, FHR, TR, DV, UA, Zervixlänge • Die Qualität im Anatomie-Scan ist beeinflusst von CRL, US-Zugang, maternalem BMI, Auflösung des US-Geräts und der Qualifikation des Untersuchenden • Anomalie-Diagnostik im 1.Trim. ist limitiert und erfordert eine Folgeuntersuchung • Anomalieverdacht ist eine Indikation für invasive Diagnostik. CVS ist die Methode der Wahl, da cfDNA-Analyse nicht alle Aneuploidien diagnostiziert • Bei moderatem Risiko sollen zusätzliche US Indizes (TR, DV, NB) herangezogen oder durch cffDNA-Analyse ersetzt werden. • Bei Feten mit Anomalien und normalem Karyotyp soll den Eltern CGH empfohlen werden. • NT >95. Perzentile signalisiert Assoziation mit genetischen Syndromen u./o. Herzanomalie. Wiederholte Untersuchung mit EchoKG in GW 16-20 ist empfohlen • Niedrige PAPP-A und β-hCG Werte erfordern Serien-US-Monitoring zur Erkennung von IUGR, PE und drohendem IUFD 	<ul style="list-style-type: none"> • Konsensempfehlung für die Praxis 	5
Whitworth et al_2015	Cochrane Trials Register, Medline, EMBASE, CINAHL	11 RCT 37505 Fälle	<p><i>Routine vs. selektive US Untersuchung im 1. Trimester ist assoziiert mit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • frühzeitiger Detektion fetaler Anomalien vor GW 24 (RR 3,46; CI 1,67-7,14) • Detektion von Mehrlings-SS vor GW 24-26 (Fehldiagnose RR 0,07; CI 0,03-0,17) • seltenerer Geburtseinleitung wegen Übertragung (RR 0,59; CI 0,42-0,83) • niedrigerer perinataler Mortalität (RR 0,89; CI 0,70-1,12) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • Bewertung nach Cochrane und GRADE Ø LoE niedrig bis moderat 	1a

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bennett et al_2004	Low-risk-SS im 1. und 2. Trimester	196	CRL Messung im 1. Trim.	CRL Messung im 2. Trim.	Inzidenz von Geburtseinleitung wegen Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> • CRL Messung im 1. Trim ist sign. seltener mit Induktion wegen Übertragung assoziiert (RR 0,37; CI 0,14-0,96) • CRL Messung im 2. Trim. resultiert sign. seltener in GA-Korrektion (RR 0,26; CI 0,15-0,46) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ vorzeitig unterbrochen aus administrativen Gründen 	1b
Chen et al_2008	Singleton SS in GW <15	7531	detaillierte US Morphologie in GW 12-14 ⁺⁶ , gefolgt von detailliertem Scan in GW 16-23	NT in GW 10-14 ⁺⁶ , gefolgt von detailliertem Scan in GW 16-23	DR von Struktur-anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR in GW 10-14 beträgt 32,8% (CI 21,6-45,7); Gesamt-DR in beiden Untersuchungen ist 64,1% (CI 51,1-75,7) • DR in GW 12-14 ist 47,6% (CI 34,9-60,6); Gesamt-DR ist 66,7 (CI 53,7-68) • Keine sign. Differenz zwischen den Gesamt-DR *Anomaliescan mit NT kann Anomalien diagnostizieren, jedoch die Untersuchung im 2. Trim. nicht ersetzen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ monoethnisch 	1b
Harrington et al_2006	Singleton SS	463	CRL Messung in GW 8-12, Termin nach CRL bestimmt	Keine CRL Messung, Termin nach letzter Regel	Inzidenz von Geburtseinleitung wegen Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz in der Häufigkeit von Geburtsinduktionen wegen Übertragung (RR 1,10; CI 0,59-2,07) • Geburtstermin-Korrekturen sind häufiger nach CRL Messung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ unterbrochen aus admin. Gründen ∅ underpower 	1b
Saltvedt et al_2006	Singleton SS	39572	US Scan mit NT in GW 12-14 (Nachuntersuchung falls NT >3,5 ohne Aneuploidie)	Anomalie-Scan in GW 15-22	DR großer Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR bei frühem oder spätem Anomalie-Scan sind nicht sign. unterschiedlich (38 vs. 47%) • Frühe US Untersuchung detektiert 69% der letalen Anomalien *Kein Scan-Zeitpunkt hat eindeutige Vorteile. *Frühe Anomalie-Diagnose ermöglicht rechtzeitige TOP; spätere Diagnostik hat etwas höhere DR 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

GRADE zu Frage 3.1.: US Untersuchung im 1. Trimester verglichen mit keine/andere/spätere Untersuchung bei Voraussage von Anomalien oder Komplikationen

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	US Untersuchung im 1. Trimester	keine/andere/spätere Untersuchung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

US Dating Scan und Übertragung

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	24/306 (7.8%)	29/283 (10.2%)	RR 0.76 (0.46 bis 1.28)	25 weniger pro 1.000 (von 55 weniger bis 29 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	----------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Anomalie-Scan im 1. Trimester vs. Anomalie-Scan im 2. Trimester

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	706/22002 (3.2%)	723/21748 (3.3%)	RR 0.96 (0.87 bis 1.06)	1 weniger pro 1.000 (von 4 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Vorzeitiger Rekrutierungsstopp

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Adiego et al 2014	SS GW 11-13	1767	Diagnose von hypoplastischem/fehlendem NB über retronsales Dreieck	Karyotyp-Verifizierung	<ul style="list-style-type: none"> • Zeichen-Prävalenz • Aneuploidie DR 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz in normalen Feten 0,7% • Prävalenz bei Trisomie 70,6% • Sensitivität 70,6; Spezifität 99,3, PPV 50,0; NPV 99,7; LR+ 101; LR- 0,3 *Leistungsparameter mit Sagittal-US vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Alphonse et al 2010	SS GW 11-13	251	2D- und 3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel	3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel	Assoziation mit GA	<ul style="list-style-type: none"> • Gesichtswinkel in 2D-Bestimmung fällt sign. größer aus in GW 11-12⁺³ • Nach Ende der 12. GW werden die Differenzen ausgeglichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • multiethnisch ∅ 3D Analyse offline ∅ kein Referenzstandard 	3b
Alphonse et al 2014	SS GW 11-13 mit 2D- und 3D-Messung des fronto-maxillären Gesichtswinkels	272	T21 (n = 22)	Euploide Feten (n = 250)	Messwertvergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Der frontomaxilläre Gesichtswinkel ist sign. größer in T21 Feten, unabhängig von der Messmethode *Die Verwendung des Parameters im ETS wird empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • multiethnisch ∅ kleine pathologische Fallzahl ∅ kein Referenzstandard 	3b
Bardi et al 2019	SS GW 11-13	10722	Anatomie-Scan im 1. Trim. nach Standardprotokoll	Anomalie-Scan im 2. Trim.	DR von Struktur-Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Im 1.Trim wurden 27% der Anomalien festgestellt (FPR 0,04%) • DR für ZNS-, Bauchwand-Defekten, Megazystis und fehlende Extremitäten beträgt 100%; für Gastroschisis und Fallot >50% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Borenstein et al 2007	SS GW 11-13	150	2D- und 3D-fronto-maxillärer Gesichtswinkel		<ul style="list-style-type: none"> • GA Dynamik • Korrelation mit ETS Parametern 	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. Verringerung des Winkels mit festgestellt • Keine Korrelation mit NT und Serum-Biomarkern *Verwendung in ETS unwahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE				
Borrell et al 2009 a	Publikationsübersicht ab 1990				Klinische Effizienz von US Markern bei Anomalie-Diagnostik im 1. Trim.	DR (CI)/FPR <ul style="list-style-type: none"> • NT 69 (65-73)/4,7 • NB 48 (43-53)/0,9 • DV 68 (62-74)/4,6 • TR 68 /4,4 • Gesichtswinkel 69 /5,0 	∅ Datenkompilation ohne Meta-Analyse	5				
Bronstein et al 2008	SS GW 11-14 mit erhöhter NT	23	Anatomie-Scan + Echo KG 4 Tage nach NT Feststellung		Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Strukturanomalie in 35% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Fallserie ∅ missing data für Karyotypisierung ∅ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	4				
Chanrapapaph et al 2015	Hochrisiko SS GW 11-14 US Untersuchung	190	<ul style="list-style-type: none"> • NT • NB • TR • DV 	Karyotypisierung in GW 18-20	Aneuploidie DR		<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b				
						Sens.			71	35	29	29
						Spez.			96	96	99	99
						Präz.			94	92	94	94
						FPR			4	3	0,6	0,6
						FNR			29	64	71	71
						LR+			17	10	50	50
LR-	0,3	0,7	0,7	0,7								
Eckmann-Scholz et	SS GW 11-13 mit NT >2,5, Anomalien und aberrantem Karyotyp	70	Erweiterter jugularer Lymphsack		Korrelation mit NT	<ul style="list-style-type: none"> • Die Größe des jugularen Lymphsacks bei Feten mit Aneuploidien und Anomalien korreliert positiv mit NT 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl 	2b				
Efrat et al 2006	SS GW 12-14 und CRL 55-84 mm	656	US Geschlechtsbestimmung	Geschlechtsphänotyp	DR	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlechtsbestimmung ist in 85 (GW 12)-97% (GW 14) erfolgreich • Präzision: männlich 100%, weiblich 91,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b				

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE																									
Ghaffari et al 2012	SS GW 11-14	13437	ETS Serum-Marker + NT/NB/TR/DV	ETS Serum-Marker +NT	Aneuploidie DR	T21 DR/FPR <ul style="list-style-type: none"> • +NT 94/4,8 • +NT+NB 100/11,2 • +NT+NB+TR 100/2,3 • +NT+NB+TR+DV 100/3,4 	• prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahl	1b																									
Hsiao et al 2013	SS GW 11-14	685	Fronto-maxillärer Gesichtswinkel in Chinesen	Literatur-Daten	<ul style="list-style-type: none"> • GA Dynamik • Diagnostikwert • Ethnische Differenzen 	Der frontomaxillare Gesichtswinkel <ul style="list-style-type: none"> • verringert sich um 10° mit GA • ist um 10° größer bei T21 • ist bei Chinesen um 4° größer als bei Weißen 	• prospektiv, mono-zentrisch • monoethnisch	3b																									
Hull et al 2001	SS GW 12	32	3D Biometrie	2D Biometrie	Erfolgreiche Strukturvisualisierung	<ul style="list-style-type: none"> • 3D US ermöglicht bessere Visualisierung von Magen, Blase, Nabelschnur-Insertion, Plexus chorioideus, Hirnventrikel und Hände • 3D Untersuchungszeit ist sign. kürzer 	• prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine Fallzahl	1b																									
Iliescu et al 2013	SS GW 12-14	5472	Anomalie-Scan im 1. Trim. nach eigenem Protokoll	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Scan in GW 16-26 nach ISUOG • Befund <i>p.p</i> 	Anomalie-DR im 1.Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • allgemein 40,6% • große Anomalien: NT erhöht 96%; NT normal 67% • Herzanomalien 90% • ZNS-Anomalien 69,5% • 67% der großen Anomalien bei Feten mit normaler NT 	• prospektiv, multi-zentrisch ∅ 12% Dropouts	1b																									
Illa et al 2013	SS GW 11-13	11261	<ul style="list-style-type: none"> • NB • DV • Trikuspidale Flußrate TFR 	NT	T21 DR	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DR</th> <th>FPR</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NT</td> <td>69</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NB</td> <td>20</td> <td>1,3</td> <td>15</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>DV</td> <td>54</td> <td>5,3</td> <td>10,2</td> <td>0,49</td> </tr> <tr> <td>TFR</td> <td>49</td> <td>3,4</td> <td>14,3</td> <td>0,53</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Aufnahme von zusätzlichen US Parametern erhöht die DR von komb. ETS um 2-4%</p>		DR	FPR	LR+	LR-	NT	69	5	-	-	NB	20	1,3	15	0,82	DV	54	5,3	10,2	0,49	TFR	49	3,4	14,3	0,53	• prospektiv, mono-zentrisch	1b
	DR	FPR	LR+	LR-																													
NT	69	5	-	-																													
NB	20	1,3	15	0,82																													
DV	54	5,3	10,2	0,49																													
TFR	49	3,4	14,3	0,53																													

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Li et al 2008	SS GW 11-14	2288	Anomalie-Scan im 1.Trim	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Prävalenz 1,3% • Anomalie-Scan im 1.Trim. diagnostiziert 55,2% aller großen Strukturanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • monoethnisch (China) 	1b
Liao et al 2021	SS GW 11-14	59063	Anomalie-Scan im 1.Trim nach strukturierten Protokoll	Anomalie-Scan in GW 18-24	Anomalie DR	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie-Prävalenz 3% • DR im 1.Trim 43% • Detektion von 96% der Bauchwanddefekte, 66% ZNS-Anomalien, >30% der Skelettanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b
Luchi et al 2012	SS GW 11-14	977	Anomalie-Scan im 1.Trim nach GA und CRL		Visualisierung von 26 anatomischen Strukturen	<ul style="list-style-type: none"> • Sichtbarkeit erhöht sich sign. von 96% in GW 11 auf 100% in GW 12/13 • Sichtbarkeit und Untersuchungszeit sind von Sondenplatzierung und GA unabhängig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Manegold-Brauer et al 2019	SS GW 11-14	521	Messung der pränasalen Dicke und NB Länge		Differenz zwischen T21 und euploide Feten	<p>In T21 (n=17)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MoM der NB Länge ist sign. kleiner • MoM der pränasalen Dicke und das Verhältnis pränas.Dicke/ NB Länge sind sign. größer • Im Vergleich zu NT bei FPR 5%, das Verhältnis zeigt höhere Sensitivität 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Manzanares et al 2016	SS GW 11-14	608	Geschlechtsbestimmung durch US	p.p. Phänotyp	Richtigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung in 90% der Fälle • Richtigkeit 87,5% • Optimale Cut-offs: CRL >55,7 mm, GW 12⁺², maternaler BMI <23,8 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
McCormick et al 2018	SS GW 12-14 US t.v. in GW 12-14 und t.a. in GW 18-22	25	BMI 23 (n = 15)	BMI 34 (n = 10)	Visualisierung von anatomischen Strukturen	<ul style="list-style-type: none"> • t.a. US ist besser, besonders im 2.Trim., unabhängig vom BMI • erschwerte Visualisierung von Herz, Hände, Füße und Wirbelsäule bei hohem BMI • t.v. US erschwert <i>Fossa post.</i> Ansicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch, Querschnitt ∅ kleine Fallzahl 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Palermo et al. 2016	SS GW 11-14, CRL 45-84mm	874	NB Aufnahme	Experten-Audit nach FMF Kriterien	Übereinstimmung zwischen Untersucher u. Experte	<ul style="list-style-type: none"> • Diskordanz der Bewertungen in 8% (NB nicht präsent) • Diskordanz ist meist ein Ergebnis schlechter Aufnahmequalität 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • verblindet 	2b
Papastefanou et al. 2014	SS GW 11-14, CRL 45-84mm	240	Fetalvolumen Messung durch 3D-US	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • UA PI 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalvolumen-Dynamik • Korrelation mit demografischen und ETS Markern 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetalvolumen wächst exponentiell mit CRL, unabhängig von BMI, Parität MA und Konzeptionsmodus • Fetalvolumen korreliert positiv mit PAPP-A-Werten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, Querschnitt 	1b
Perlman et al. 2021	SS GW 12-14 mit NT 4,6 ± 2,2	42	US der Parotis	Aneuploidie-Tests	Assoziation von Parotis-Unsichtbarkeit und Aneuploidie	<ul style="list-style-type: none"> • Unsichtbarkeit der Parotis im 1.Trim. ist mit Aneuploidie assoziiert -Sensitivität 76; Spezifität 80% -LR+ 3,8; LR- 0,29; OR 4,3 (1,7-11,1) -NPV 95,1% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahl 	3b
Petousis et al. 2020	SS GW 11-13 ohne chromosomale Aberrationen	3361	Anatomie-Scan im 1. Trim nach ISUOG Protokoll	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1.Trim. 47,3% • Im 1.Trim. wurden diagnostiziert -36% aller großen Herzdefekte -alle Akranien, Bauchwanddefekte und Megazysis-Fälle -38% der Extremitätendefekte -alle Lippen-Kiefer-Gaumenspalten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Prefumo et al. 2006 a	SS GW 10-13	401	UA Doppler (PI, RI, frühe diastolische Inzisionen)	PAPP-A β-hCG	Korrelation zwischen UA Doppler Indizes und Serum Markern	<ul style="list-style-type: none"> • UA Doppler-Indizes im 1.Trim. zeigen keine Korrelation mit Serum-Biomarkern 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Rissanen et al. 2007	SS GW 10-14	4776	ETS kombin. + NT+Anatomie-Scan (n = 3101)	ETS Serum-Marker ohne US (n = 1361)	<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie-DR • Anomalie-DR 	<ul style="list-style-type: none"> US im ETS diagnostiziert • 92% von T21 und 67% von T18, aber keine T13 • keine große und kleine Anomalien und nur 15% der Herzdefekte 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Sahin Uysal et al_2019	SS im 1.Trim. mit NT >1,5 MoM und normalem Karyotyp	57	Anomalie/TOP festgestellt (n = 12)	keine Anomalie/TOP (n = 45)	Korrelation mit NT	<ul style="list-style-type: none"> Anomalien sind mit sign. höheren NT-Werten assoziiert NT Cut-off von 3,05 mm oder 2,02 MoM ist ein Prädiktor negativer SS Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch Ø sehr kleine Fallzahl 	2b
Sainz et al_2020	SS GW 11-14	512	Anomaliescan nach ISUOG Protokoll für GW 18-22	Anomaliescan im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> Scanleistung in GW 11, 12 und 13 Anomalie-DR 	<ul style="list-style-type: none"> Vollständigkeit der Darstellung erhöht sich von 23% in GW 11 auf 64% in GW 12-13 Ab GW 12⁺⁶ ist nur die Bewertung von Nieren- und Herzdefekten mit Unsicherheiten verbunden Detektion von Strukturdefekten im 1.Trim mit Sensitivität 83% Sensitivität wird von BMI beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch 	1b
Sepulveda et al_2015	Feten mit Enzephalozele im 1.Trim	35	US im 1.Trim.		Anomaliebeschreibung	<ul style="list-style-type: none"> Erkennung von Enzephalozele im 1.Trim. ist nicht schwierig, obwohl die sonografischen Merkmale vielfältig sind 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch Fallserie deskriptiv 	4
Shyu et al_2014	SS GW 11-14	269	US Messung der Ober- und Unterkieferlänge		Referenzstandardermittlung für taiwanesische Population	<ul style="list-style-type: none"> Es besteht lineare Korrelation zwischen GA und Maxilla- bzw. Mandibula-Länge in GW 11, 12, 13 und 14 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch monoethnisch (Chinesen) 	n.a.
Taipale et al_2003	SS GW 10-16	20465	Anomaliescan (ohne Herz) durch Ass.-Ärzte und Hebammen		DR Dynamik über 6 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> DR für nicht-kardiale Anomalien im 1.Trim. beträgt 52% Sensitivität für die Identifizierung stieg in 6 Jahren von 22 to 79% Adäquate Fähigkeiten für Anomalie-Diagnostik im 1. Trim werden nach 3-4 Jahren Training erreicht 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Togrulet al. 2015	SS GW 11-14 Messung von DV PI und A.hepatica PI	104	Hochrisiko in ETS (>1:300) (n = 64)	Normale SS (n = 40)	Assoziation von PI mit ETS-Risiko	• DV PI ist sign. erhöht in Fällen mit Aneuploidie-Risiko	• prospektiv, mono-zentrisch • Case-control	4
Vavilala & Geeta 2011	SS GW 11-14	7817	• NT und NB • Anomalie-Scan bei ETS		• T21-DR • Anomalie-DR	• NT allein und NT+NB zeigen identische T21 Detektionsleistung • Anomalie-Prävalenz 0,69% • Anomalie-DR 86%	• prospektiv, mono-zentrisch, monoethnisch (Indien) ∅ unvollständige Anomalievalidierung	1b
Wagner et al. 2017	SS GW 11-14 mit ETS und DV-Fluß	5407	Dichotome DV-Fluß-Bewertung (a-Wellenreversion ja/nein)	• Kontinuierliche DV-Bewertung (PI) • Kombination dichotom/kontinuierlich	T21-DR in Abhängigkeit von MA, NT und Modus der DV-Bewertung	• a-Welle-Reversion bei 2,3% der euploiden und 66% der T21-Fälle • DV PI Werte >95. Perzentile in 8% bzw. 77% der Euploiden bzw. T21 • T21-DR beträgt 87%, unabhängig vom DV-Bewertungsmodus	• retrospektiv, monozentrisch	2b
Wang et al. 2013	SS GW 11-14	2822	t.a. Anatomie-Scan in GW 11-14	Anomalie-Scan in GW 20-24	Anomalie-DR	• DR im 1.Trim: Sensitivität 56, Spezifität 100, PPV 81, NPV 99,6 • Anomalie-Scan im 1.Trim. ist nicht einfach und erfordert Erfahrung und Erarbeitung von Minimumstandards	• prospektiv, mono-zentrisch • monoethnisch (China)	1b
Watson et al. 2007	SS mit T13	62	Anomalie-Scan im 1. Trim. vor der Karyotypisierung	Anomalie-Scan im 2. Trim.	Anomalie-DR	• DR 1.Trim.: 13% • DR nach GW 17: 95%	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Wegrzyn et al. 2016	SS GW 11-14 mit NT und NB Messung	5814	Risikomodel MA/Serum-Marker/NT +NB	Risikomodel MA/Serum-Marker/NT	T21-DR	• NB ist nicht visualisierbar in 65% der T21 vs. 4% der normalen Fälle • Bei Risiko 1:300, Aufnahme von NB in das Risikomodel erhöht T21-DR von 84 auf 93%, bei FPR 11 vs. 2%	• prospektiv, multizentrisch	1b

PICO-Frage 3.1.

Detektionsvergleich nicht-strukturiertes vs. strukturiertes US-Protokoll

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Worda et al. 2003	SS GW 11-14	101	NT durch t.a. und t.v. 3D-US	NT durch t.a. 2D-US	Präzision bei NT Cut-offs 3,0	<ul style="list-style-type: none"> • 3D Messungen führen zu sign. Überbewertung um 0,2 mm bei NT <3,0 und zu sign. Unterbewertung um 0,4 mm bei NT >3,0 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Yeo et al. 2012	SS in ETS	12585	Kombin. ETS inklusive NB	Kombin. ETS ohne NB	T21-DR bei Risiko-Cut-off 1:300	<ul style="list-style-type: none"> • ETS ohne NB: DR 87% bei FPR 5,1% • ETS plus NB: DR 96,8 bei FPR 3,7% 	• prospektiv, monozentrisch	1b
Zhen et al. 2013	SS in ETS	55	Halb-automatische IT Messung	Manuelle IT Messung	Messverfahren-Differenz	<ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Differenz in IT Ermittlung (0,01 mm) • IT Unterbewertung kann entstehen, wenn Gain erhöht und Kontrast reduziert wird 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Methodenvalidierung 	3b
Zhen et al. 2019	SS GW 11-14 und 15-20 mit positivem NIPT für T18/T13	81	US Anomalie-Screen	NIPT	T18/T13-DR	<ul style="list-style-type: none"> • NIPT-PPV: T18 – 61%; T13 – 30% • NIPT+US PPV: T18–100; T13-100 • NIPT+US NPV: T18/1.Trim.-86; 2.Trim-100; T13 – 100% *US Untersuchung erhöht die DR für T18/13 sowohl im 1. als auch im 2.Trim 	• prospektiv, multizentrisch	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ge et al_2019	Medline, Science Direct, RePORTER	10 Studien 35694 Fälle	<p><i>Abnorme DV Doppler-Befunde</i> sind sign. assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • T21 (log OR 3,44; CI 2,51-4,37) • T18 (log OR 3,89; CI 3,14-4,64) • T13 (log OR 3,46; CI 2,88-4,04) <p>*Die Assoziation ist unabhängig vom maternalen Alter *Es gibt beträchtliche geografische und ethnische Differenzen in der Effekt-Größe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • OXFORD-Bewertung der einzelnen Studien durch Reviewer 1b (2x 2b) ∅ hohe Heterogenität der Studien zu T21 	1a
Mace et al_2021	Medline 2009-2020	23 Studien 69510 Fälle	<p><i>US Prädiktionsmarker von offener Spina bifida und Fossa posterior-Anomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung kranialer Spina bifida Marker: Sensitivität 79,4 (70,8-88,9); Spezifität 98,7 (97,5-99,3); DOR 384 (163-905) • Sowohl qualitative als auch quantitative US Marker zeigen sehr gute Präzision, mit höherer Spezifität der qualitativen Bewertungsverfahren • US ist anderen diagnostischen Methoden überlegen • Nichtvisualisierung von <i>Cysterna magna</i> und <i>Plexus chorioideus</i>, sowie intrakranielle Transparenz sind zuverlässige US Marker • Die sehr kleine Fallzahl von <i>Fossa posterior</i>-Anomalien erlaubt keine eindeutigen Schlussfolgerungen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ mehrere Case-control-Studien ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle 	2a
Maruotti et al_2016	Medline, EMBASE, PROSPERO, Scopus, Clinical Trials, Scielo, Cochrane, Science Direct bis 03/2016	9 Studien 21070 Fälle	<p><i>Präzision der intrakraniellen Transparenz bei Spina bifida Diagnostik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 53,5 (42,4-64,3) • Spezifität 99,7 (99,6-99,8) • LR+ 62,1 (12,2-317) • LR- 0,55 (0,45-0,68) • DOR 223 (25-2039) <p>*Die Präzision ist nicht sehr hoch und durch hohe FPR belastet *Die Eignung als einziger US Marker ist fraglich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • niedriges Bias-Risiko ∅ mehrheitlich retrospektive und Case control Studien 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Orlandi et al_2016	PubMed, Google Scholar, EMBASE 2009-2014	11 Studien +1 Fallserie 6200 Fälle	<i>US Diagnostik von Neuralrohrdefekten im ETS</i> <ul style="list-style-type: none"> • ist möglich • ist durch kein einheitliches Protokoll definiert 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • OXFORD-Bewertung der einzelnen Studien durch Reviewer 2b *deskriptive Literaturübersicht ohne Meta-Analyse 	5
Prabhu et al_2021	Society for Maternal- Fetal Medi- cine		<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie-Diagnostik anhand von isolierten Soft-Markern bei negativem Serum- oder cfDNA Screeningergebnis wird nicht empfohlen • Bei isolierten US-Softmarkern wird empfohlen, das Aneuploidie-Screening um non-invasive Tests zu erweitern (cfDNA, Vierfach-Serumtest) • Isoliert abnorme NT oder NB sollen durch cfDNA oder Vierfach-Test weiter untersucht werden • Isolierte echogene kardiale Foci, Harntrakt-Dilatationen, Plexus chorioideus-Zysten und kürzere Femur/Humerus benötigen bei negativen Serum- oder cfDNA-Resultaten keine weitere Untersuchung • Fälle mit negativen Serum-Befunden aber mit isoliert abnormen NT oder NB sollen mit anderen verfügbaren Methoden nach T21 untersucht werden. Bei negativem cfDNA-Befund sind weitere Untersuchungen nicht notwendig. • Isolierter US Befund von echogenem Dickdarm erfordert Untersuchung zwecks Ausschluß von cystischer Fibrose oder Cytomegalovirus-Infektion • Isolierte singuläre Umbilikalarterie erfordert keine weitere Untersuchung nach Aneuploidie, unabhängig von Risikoeinschätzungen. Solche Fälle sollen ab GW 36⁺⁷ eine wöchentliche US-Überwachung erhalten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Praktische Anweisung *Konsensus-Statement ohne Meta-Analyse 	5
Scala et al_2015	Medline, EMBASE bis 7/2014	12 Studien (davon 2 1. Trim. 7133 Fälle)	<i>Aberrierende A. subclavia dextra</i> <ul style="list-style-type: none"> • ist sign. häufiger in T21 (23,6%; CI 19,4-27,9) als in normalen Feten (1,02%; CI 0,86-1,10) • kann in 85% der Fälle im 1. Trim. diagnostiziert werden. Die Zuverlässigkeit der Diagnose hängt von der Erfahrung, der CRL und dem maternalen BMI ab • ist ein zuverlässiger Risikomarker für T21 (LR+ 26,93; CI 19,36-37,47) • ist, wenn normal situiert, ein Ausschlusskriterium für T21 (LR- 0,71; CI 0,51-0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUIPS Bewertung ∅ moderates bis hohes Confounding-Bias-Risiko ∅ Meta-Analyse enthält Studien aus dem 2. Trimester 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Sirico et al_2019	Medline, EMBASE, Cochrane, SCOPUS, Web of Science, Google Scholar, ClinicalTrials bis 02/2019	10 Studien 17661 Fälle (davon 86 mit <i>Spina bifida</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Präzision des Verhältnisses Hirnstammdurchmesser/Distanz zum Hinterhauptbein (BS/BSOB Ratio) bei der Diagnostik von <i>Spina bifida aperta</i> in GW 11-14 • Erhöhtes BS/BSOB Verhältnis diagnostiziert <i>Spina bifida</i> mit <ul style="list-style-type: none"> -Sensitivität 70% (CI 47-87) -Spezifität 100% -LR+ 51,4 (CI 9,5-277,4) -LR- 0,23 (CI 0,04-1,17) 	<ul style="list-style-type: none"> • SIGMA Statement • QUADAS Bewertung Ø relativ hohes Selection Bias-Risiko Ø relativ kleine pathologische Fallzahl 	1a
Sotiriadis et al_2003	Medline, EMBASE 1985/2002	11 Studien 51831 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte echogene Herzfoci und T21 Risiko • Intrakardiale echogene Foci sind mit 5-7-fach erhöhtem T21 Risiko assoziiert • T21-Diagnostik: Sensitivität 26 (19-34), Spezifität 95 (92-98); LR+ 6,2 	<ul style="list-style-type: none"> • SIGMA deskriptiv • Qualitätskriterien: a) Inklusion von abnormen und normalen Fällen; b) Karyotyp bei US Untersuchung nicht bekannt; c) Karyotyp bzw. Phänotyp nach US verifiziert 	2a
Stothard et al_2009	Medline, EMBASE, CINAHL, Scopus bis 5/2008	18 Studien	<p><i>Obese Schwangere haben erhöhtes Anomalie-Risiko (OR, CI) für</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuralrohr-Defekte 1,87 (1,62-2,15) • Spina bifida 2,24 (1,86-2,69) • Herzanomalien 1,30 (1,12-1,51) • Lippen-Kiefer-Gaumenspalte 1,23 (1,03-1,47) • Anorektale Atresie 1,48 (1,12-1,97) • Hydrozephalie 1,68 (1,19-2,36) • Extremitätenanomalie 1,34 (1,03-1,73) <p><i>Das Risiko für Gastrochisis ist bedeutend niedriger (0,17; 0,10-0,30)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach Cochrane und Higgins et al. (2003) 	1a
Taghavi et al_2017	Medline, SCOPUS, Google Scholar	18 Studien (davon 3 1. Trim. 249 Fälle)	<p><i>Megazystis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keinen Konsensus über die diagnostischen Kriterien im 1. Trim. Als meistverwendeter Grenzwert gilt Blasenlängsachse >7 mm. • Wenn im 1. Trim. diagnostiziert, mit Blasenlängsachse 7-15 mm und ohne nachweisbare Aneuploidie, heilt Megazystis in 90% der Fälle spontan ab • Ungünstige prognostische Faktoren sind Oligohydramnion (Ko-Morbidität in 45%) und chromosomale Aberrationen (Ko-Morbidität in 15%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv Ø keine Qualitätsbewertung Ø hohe Heterogenität Ø uneinheitliche Cut-offs Ø deskriptiv Ø erfüllt nicht die Kriterien für Systematic Review 	5

PICO-Frage 3.2.

Detektion von Struktur-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Ermittlung im 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Alanen et al 2019	ETS in GW 10 ⁺³ -13 ⁺⁶	833 (71 CHD 762 gesund)	PAPP-A und β-hCG	CHD Diagnose in GW 18-21	Assoziation zwischen Serum-Biomarkern und CHD	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Biomarker verbessern zusätzlich zu NT die Anomaliediagnostik • niedrige PAPP-A und β-hCG Werte (<0,5 MoM) erhöhen das Risiko für septale Herzdefekte (OR 19,5) und linksseitige Herzhypoplasie (OR 25,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Case-control 	4
Altmann et al 2020	Hochrisiko SS mit US im 1. Trim	47	Messung der <i>Vermis cerebelli</i> und der <i>Area membranosa ant.</i>	Gesunde Feten	Relevanz bei Anomaliediagnose der <i>Fossa posterior</i>	<i>Vermis</i> -Länge <5. Perzentile kann als Zeichen von <i>Fossa posterior</i> -Pathologie interpretiert werden	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr geringe Fallzahl ∅ kein Referenzstandard 	3b
Anderson et al 2005	Normalgewichtige und obese Mütter	974	ZNS Anomalien	Gesunde Feten	Inzidenz von Anomalien im Zusammenhang mit BMI	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Adipositas ± GDM erhöht das Risiko für ZNS-Anomalien (ausgenommen Holoprosenzephalie) -Anenzephalie OR 2,3 (1,2-4,3) -Spina bifida OR 2,8 (1,7-4,5) -isolierte Hydrozephalie OR 2,7 (1,5-5) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control ∅ Registerdaten ∅ Datenerhebung per Telefon 	4
Becker et al 2012	ETS, Anomaliescan und EchoKG im 1. Trim.	6879	Normale NT	Abnorme NT	Prävalenz fetaler Anomalien bei normaler NT	<ul style="list-style-type: none"> • Normale NT ist mit Anomalien in 1,7% der Fälle assoziiert • 77% der Anomalien sind in Feten mit normalen NT und Karyotyp • 59% dieser Anomalien werden durch US Scan und EchoKG im 1. Trim diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Chaoui et al 2009	US intrakranielle Transparenz in GW 11-13	204	<i>Spina bifida</i> n = 4	Normale Feten n = 200	Anterio-posteriorer Durchmesser des 4. Hirnventrikels (Sichtbarkeit der intrakraniellen Transparenz)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Feten mit <i>Spina bifida</i> ist der 4. Ventrikel komprimiert und die intrakranielle Transparenz ist nicht sichtbar • Routine-US im 1. Trim. ist für Frühdiagnose von <i>Spina bifida</i> geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten ∅ kleine pathologische Fallzahl 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Cusick et al_2003	Hypothetische Population mit 9,6% der Geburten bei Frauen >35 J.	10000	PAPP-A, NT und β -hCG im 1. trim.	AFP, E3 und hCG	<ul style="list-style-type: none"> • DR für T21 • Diagnostik-Kosten • Kosten für Kinder mit T21 	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Sensitivität 91%; screen-positive Rate 5% • 2. Trim. Dreifach-Serumtest: Sensitivität 70%, screen-positive Rate 7,5% • Screening-Kosten bei ETS um 29% niedriger 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • Best- bzw. Worst-Case-Szenarien 	3b
Dane et al_2010	SS in GW 11-14	404	PAPP-A und β -hCG im 1. Trim.	UA Doppler im 2. Trim.	Korrelation zwischen Marker im 1. und 2. Trim. mit SS-Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Fälle mit US Notching sind mit sign. niedrigeren PAPP-A Spiegel assoziiert • Niedrige PAPP-A Werte und abnorme US Zeichen im 2. Trim. sind mit SS-Hypertonie (OR 4,56); SGA (OR 6,8) und mind. 1 Komplikation (OR 7,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Gielchinsky et al_2011	Hoch- und Niedrigrisiko SS mit ETS und Anomaliescreen in GW 11-13	421	T18 (n = 41)	<ul style="list-style-type: none"> • euploide Hochrisiko-SS (n = 380) • gesunde Kontrollen (n = 400) 	US Abmessungen der Nebennierenlänge bezogen auf CRL	<ul style="list-style-type: none"> • T18 ist assoziiert mit adrener Hypoplasie, die in GW 11-13 sichtbar ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahl 	1b
Hurt et al_2016	SS mit Anomaliescan in GW 18-20	18339	US Softmarker im 2. Trim		<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz • Assoziation mit kongenitalen Anomalien und SS-Komplikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz von 43,7‰ bis 0,6‰ • Assoziationen mit Anomalien (RR) <ul style="list-style-type: none"> -echogener Darm – 4,5 (2,1-9,7) -Nierenbeckendilatation – 3,8 (2,2-6,8) -echogener Herzfokus – 1,3 (0,8-2,1) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	n.a.
Karlet al_2012	Feten mit <i>Spina bifida</i> und US im 1. und 2. Trim.	23	Biparietaler Durchmesser in GW 16-24 nach Diagnose von <i>Spina bifida</i>	Biparietaler Durchmesser in GW 11-23	Diameter Z-Score bezogen auf CRL	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit <i>Spina bifida</i> ist der biparietale Durchmesser bereits im 1. Trim. kleiner als normal. • Biparietaler Durchmesser <10. Perzentile in GW 11-13 kann als frühes <i>Spina bifida</i> Zeichen dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten ∅ kleine Fallzahl ∅ Kontrolle aus Literaturdaten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • \emptyset Bias	LoE
Krantz et al_2007	Literaturdaten	?	ETS kombiniert	US Anomalie Marker im 2. Trim.	DR T21	<ul style="list-style-type: none"> • DR ETS 88,5% bei 4,2% FPR • Ein US Anomalie-Marker im 2. Trim. (allein) hätte zusätzlich 8% T21 bei zusätzliche FPR 13% • Sequenzielle Anwendung von ETS und 2. Trim.-Scan ergibt DR 94,6% bei FPR 5,4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Modellstudie • \emptyset Daten aus fremden Publikationen kompiliert 	5
Lakshmy et al_2017	ETS in GW 11-14	2014	Anomaliescan im 1. Trim.	Anomaliescan im 2. Trim.	DR von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	<ul style="list-style-type: none"> • Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte kann durch 2D- und 3D-Anomaliescan im 1. Trim. identifiziert werden • US im 2. Trim. zeigt keine falsch-positive Diagnosen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • \emptyset deskriptiv • \emptyset kleine pathologische Fallzahl 	1b
Llurba et al_2013	PIGF, PAPP-A und UA PI im 1. Trim	408	Isolierte grosse Herzanomalie (n = 68)	keine Herzanomalie (n = 340)	Assoziation zwischen Herzanomalie und PIGF	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte große Herzanomalien sind mit sign. niedrigeren Medianwerten von PIGF assoziiert • PAPP-A Spiegel und UA PI korrelieren nicht mit Herzanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten • Case-control 	4
Loureiro et al_2012_a	Messung des 4. Ventrikels in GW 11-13	526	Aneuploidien (T21, T18, T13, Triploid) (n = 116)	Euploidie (n = 410)	Durchmesser des 4. Ventrikels	<ul style="list-style-type: none"> • Der Durchmesser des 4. Ventrikels ist im 1. Trim. bei T18, T13 und Triploidie, aber nicht bei T21, vergrößert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • verblindet 	1b
Loureiro et al_2012_b	Messung der Hirnventrikel in GW 11-13	420	<i>Spina bifida aperta</i>	Normale Feten	Veränderungen der Ventrikelabmessungen mit CRL und biparietalem Durchmesser	<ul style="list-style-type: none"> • In Normalfeten nimmt die Fläche der Lateralventrikel und des Dachs des 3. Ventrikels mit dem biparietalem Durchmesser zu • Bei <i>Spina bifida</i> sind die Abmessungen aller Ventrikel und des Aquaeducts, bezogen auf den biparietalem Durchmesser, erniedrigt 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • verblindet • \emptyset kleine pathologische Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	• Hauptergebnis	• Qualität • Ø Bias	LoE
Miguel et al 2012	SS in GW 11-13	1970	NT im ETS	Anomalie-Scan in GW 18-23	Korrelation zwischen NT im ETS und Anomalie-Markern im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • NT im 1. Trim. korreliert stark mit allen Soft-Markern im 2. Trim. (insbesondere nuchale Falte) • Risiko-Neubewertung anhand ausschließlich von US Markern im 2. Trim. kann fehlerhafte Resultate bringen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Miller et al 2013	SS mit Prägestationsdiabetes	293	NT, HbA1c Anomalie-Scan und DV Doppler im 1. Trim.	Anomalien im US-Scan und EchoKG im 2. Trim.	Prädiktion von Anomalien durch Marker aus dem 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Alle großen Anomalien werden im 1. Trim. bzw. durch EchoKG identifiziert • Prädiktoren von Anomalien sind -NT >95. Perzentile und -HbA1c >8,35% Sensitivität 70,6, Spezifität 77,4, PPV 16,2%, NPV 97,7%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Prefumo et al 2005	SS mit Anomalierisiko und Karyotypisierung im 1. Trim.	572	US von NT, DV Flow velocity und NB		Assoziation von abnormen DV und NB mit T21	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme DV Flow velocity ist mit erhöhtem T21 Risiko assoziiert: -LR+ 7,05 (4,3-11,6); LR- 0,63 (0,5-0,8) • Fehlendes NB ist mit erhöhtem T21 Risiko assoziiert: -LR+ 6,4 (3,9-10,7); LR- 0,7 (0,55-0,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b
Singh et al 2021	Feten mit fehlendem NB bei US in GW 16	26	Invasive Karyotyp Bestimmung o. cfDNA		Assoziation zwischen NB Befund und Aneuploidie	<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie wurde nur bei 27% der Fälle festgestellt (T21, T18) • Alle aneuploide Fälle haben mehrere Anomalien und/oder abnorme Serum-Biomarker *Bei normalen ETS Werten ist fehlendes NB kein T21 Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Fallserie • Ø kleine Fallzahl 	3b
Spaggiari et al 2017	Pränatal diagnostizierte <i>Spina bifida</i>	742	ETS mit NT, PAPP-A und β-hCG	<ul style="list-style-type: none"> • Screening im 2. Trim. mit AFP und hCG/β-hCG • kein Serum Screening 	Häufigkeit der Detektion von <i>Spina bifida</i> in GW 14-20	<ul style="list-style-type: none"> • Verlagerung des T21 Screening in das 1. Trim. führt zu Verringerung der Diagnosequote von 34,7 auf 8,5% • Eliminierung der AFP Messung aus dem Screening-Protokoll verringert um 25% die Detektion vor GW 20 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Ø pränatal vermisste und p.p. diagnostizierte Fälle nicht berücksichtigt 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Syngelaki et al_2017	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶	108982	ETS kombiniert und Anomaliescan im 1. Trim.		Assoziation von chromosomalen Aberrationen mit Omphalozele, Holoprosenzephalie und Megazystis	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomale Aberrationen werden in 78% der Holoprosenzephalie- (T13), 41% der Omphalozele- (T18) und 18% der Megazystis-Fälle (T18) festgestellt • Anomalien im 1. Trim. stellen Indikation für invasive Diagnostik dar. 	• prospektiv, multizentrisch	1b
Syngelaki et al_2019	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶	100997	Anomaliescan in GW 11-13	Anomaliescan in GW 18-24 und 30-34/35-37	DR von Anomalie	<ul style="list-style-type: none"> • DR 1.Trim. 27,6% • DR 2.Trim. 53,8% • DR 3.Trim. und p.p. 18,6% *Im 1.Trim. werden alle Akranien, Holoprosenzephalien, Omphalozele und Body-stalk-Anomalien diagnostiziert 	• retrospektiv, multizentrisch	2b
Szigeti et al_2006	Singleton SS mit Anomaliescan im 2.Trim.	22150	Anomaliescan im 2.Trim.	Post mortem Bewertung	DR pränataler Sonografie für T13	• 60,8% der T13 Fälle werden beim Anomaliescan (Gesicht, Extremitäten, Ohren) im 2.Trim. diagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Registerdaten 	2b
Ulkumen et al_2014	Low-risk SS im 1.Trim.	165	UA und DV PI in GW 11-13		Korrelation mit Parität	Es besteht keine Korrelation zwischen UA und DV PI im 1. Trim. und Parität	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Referenzwerte 	3b
Volpe et al_2015	Low- und high risk SS mit Anomaliescan im 1.Trim.	332	Nicht-sichtbare kaudale Hirnabschnitte (4. Ventrikel, <i>Cysterna magna</i> , Hirnstamm) (n = 21)	Normaler US Befund (n = 311)	Verifizierung pathologischer Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Fälle mit einem nicht-visualisierbarem kaudalen Hirnabschnitt wurden mit schweren Neuralrohrdefekten diagnostiziert (<i>Spina bifida aperta</i>, Zysten, Enzephalozele) • Die Hälfte der pathologischen Fälle zeigt chromosomale Aberrationen und weitere Anomalien, die im 2.Trim. diagnostiziert wurden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Wagner et al_2016	SS in GW 11-13 mit US Bestimmung von CRL, NT, NB, TR und DV-Fluß	4641	Feten mit T18, T13, Triploidie und Turner (n = 91)	Zufällig gewählte euploide Feten (n = 4550)	US Trisomie-Zusatzmarker-Validierung	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie-US im 1.Trim. kann 95% der Fälle mit T18, T13, Triploidie und Turner-Syndrom identifizieren • Bei FPR 3% beträgt die DR von -MA+NT 74,7% -MA+NT+1 US-Marker 84,6-86,8% -MA+NT+3 US-Marker 90,1% -MA+NT+Anomaliescan 94,5% -MA+NT+Anomaliescan+NB/TR/DV 96 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Case-control • Ø keine pathologische Validierung der Diagnose 	4
Watkins & Botto_2001	Lebendgeborene Kinder mit und ohne kongenitale Herzdefekte	3618	Prägestationeller BMI 19,9-22,7 (n = 851)	Prägestationeller BMI • <16,5 • >26 (n = 2767)	Risiko für angeborene Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu normalgewichtigen, haben untergewichtige Frauen ein niedrigeres (OR 0,64; CI 0,43-0,97) und übergewichtige Frauen ein höheres Risiko (OR 1,36; CI 0,95-1,93) für isolierte große Herzanomalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Registeranalyse • Anomalien als Syndromkomponenten ausgeschlossen 	2b
Yagel et al_2015	Singleton SS in GW 11-13	408	Anatomiescan in GW 11-13	Scan-Wiederholung in GW 14-16	DR nach Scan-Zeitpunkt und Zielorgan	<ul style="list-style-type: none"> • Scan im 2.Trim zeigt höhere DR bei -fossa posterior, Cerebellum -Oberlippe, Augenlinse -Herz, Gefäße, EchoKG -Nieren -Wirbelsäule 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE																				
Karim et al., 2021	Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science 1998-2020	63 Studien 328214 Fälle	<p><i>Diagnose kardialer Defekte im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Low-risk SS beträgt <ul style="list-style-type: none"> -die Prävalenz 0,41 -die diagnostische Sensitivität 55,8 (CI 45,9-65,5); Spezifität 99,98; PPV 94,85 -die Quote der im 1. Trim. diagnostizierten Fälle 63,7 (CI 54,4-72,5) • In Hochrisiko-SS beträgt <ul style="list-style-type: none"> -die Prävalenz 1,36 -die diagnostische Sensitivität 67,7 (CI 55,2-79,1); Spezifität 99,8; PPV 94,2 -die Quote der im 1. Trim. diagnostizierten Fälle 79,9 (CI 69,9-88,2) <p>*Die DR ist sign höher bei Anwendung von Farb-Doppler Outflow-Bildgebung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA-DTA Statement • QUADAS Bewertung Ø Flow- & Timing Bias Ø Studien mehrheitlich aus hochqualifizierten Einrichtungen Ø nichteinheitliche Terminologie 	1a																				
Khalil & Nicolaidis, 2013	Freie Publikationsauswahl	24 Studien 205355 Fälle	<p><i>Die Diagnostik fetaler Herzanomalien im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • erfordert große Erfahrung in US Untersuchung und EchoKG • Die erfolgreiche Detektion von Herzanomalien ist abhängig von der Assoziation der Defekte mit einfach zu bewertenden Markern, wie NT, TR und DV Fluß • Die Möglichkeiten der Diagnostik im 1.Trim. sind begrenzt und eine wiederholte EchoKG-Untersuchung im 2.Trim. wird empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Literaturübersicht und Zusammenfassung Ø erfüllt nicht die Kriterien zu Systematic Review 	5																				
Makridymas et al., 2003	Medline, EMBASE 1985-2002	8 Studien 58492 Fälle	<p><i>NT als Prädiktor großer Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zeigt durchschnittliche Leistung • Bei Cut-off >99. Perzentile betragen: Sensitivität 31%, Spezifität 98,7%, LR+ 24 • Die Sensitivität für bestimmte Anomalieformen zeigt Schwankungen (25-55%), die jedoch nicht signifikant sind 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA deskriptiv • OXFORD Bewertung der Studien – 1b/2b 	1a																				
Papatheodorou et al., 2011	Medline, SCOPUS, EMBASE, ISI 1999-2011	9 Studien 50354 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme DV Zeichen bei der Diagnose von Herzanomalien <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>50 (27-73)</td> <td>93 (88-96)</td> <td>8,1 (4,5-14,7)</td> <td>0,52 (0,32-0,85)</td> </tr> <tr> <td>Bei abnormer NT</td> <td>83 (51-95)</td> <td>80 (56-93)</td> <td>4,4 (1,5-12,1)</td> <td>0,20 (0,05-0,79)</td> </tr> <tr> <td>Bei normaler NT</td> <td>19 (12-29)</td> <td>96 (92-98)</td> <td>5,0 (2,3-10,8)</td> <td>0,8 (0,75-0,93)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Bei eindeutigem Potenzial ist die Diagnostik sehr stark von Ressourcen und Personalqualifikation abhängig</p>		Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	Insgesamt	50 (27-73)	93 (88-96)	8,1 (4,5-14,7)	0,52 (0,32-0,85)	Bei abnormer NT	83 (51-95)	80 (56-93)	4,4 (1,5-12,1)	0,20 (0,05-0,79)	Bei normaler NT	19 (12-29)	96 (92-98)	5,0 (2,3-10,8)	0,8 (0,75-0,93)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • moderates Bias-Risiko Ø uneinheitliche Definition des Referenzstandards und der DV Pathologie 	1a
	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																					
Insgesamt	50 (27-73)	93 (88-96)	8,1 (4,5-14,7)	0,52 (0,32-0,85)																					
Bei abnormer NT	83 (51-95)	80 (56-93)	4,4 (1,5-12,1)	0,20 (0,05-0,79)																					
Bei normaler NT	19 (12-29)	96 (92-98)	5,0 (2,3-10,8)	0,8 (0,75-0,93)																					

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • ∅ Bias 	LoE																		
Rasiah et al_2006	Medline, EMBASE, Cochrane, Natl. Res. Register bis 2005	10 Studien 1243 Fälle	<i>ETS US bei der Diagnostizierung kongenitaler Herzanomalien</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 85 (78-90) • Spezifität 99 (98-100) *Diagnostische Leistung hängt von der Ausstattung und Qualifikation ab	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach JAMA 1994/1999 • nur prospektive Studien • >90% Datenverifizierung ∅ unterschiedliche Referenzstandards ∅ keine Verblindung 	1a																		
Scala et al_2017	Medline, EMBASE, Cochrane bis 2016	4 Studien 43650 Fälle	<i>TR als Marker für kongenitale Herzanomalie</i> <ul style="list-style-type: none"> • TR ist assoziiert mit erhöhtem Anomalierisiko (RR 9,6; CI 2,8-33,5) • Das Risiko ist eindeutig bei abnormer NT (RR 7,2; CI 5,2-9,8; LR+ 7,2; CI 5,3-9,8) • Die allgemeine diagnostische Leistung von TR ist eher niedrig, mit Sensitivität 35% (CI 26,9-44,1) und Spezifität 98,6 (98,5-98,7) *Der isolierte Befund von TR im 1. Trim. soll prognostisch nicht überbewertet werden	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA-DTA Statement • QUIPS Bewertung • keine Bias-Risiken 	1a																		
Wald et al_2008	Medline bis 8/2007	7 Studien 159 Fälle	<i>Anwendung von NT als Anregung zur Suche von Herzanomalien</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bei FPR von 5% beträgt die DR 52% (CI 42-71) • Cut-off MoM Werte für normale und pathologische Fälle sind 0,9 bzw. 2,5 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • OXFORD Qualitätsbewertung durch Reviewer 2b ∅ NT Normierung anhand Registerdaten durchgeführt ∅ NT in einigen Quellen von mm zu MoM konvertiert 	2a																		
Yu et al_2020	PubMed, EMBASE, Cochrane, CINAHL bis 10/2018	18 Studien 26026 Fälle	<i>Echokardiografische Diagnostik von Herzanomalien im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • zeigt hohe Leistung, besonders bei großen Anomalien <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>alle Anomalien</th> <th>große Anomalien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>75 (71-79)</td> <td>84 (80-88)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>LR+</td> <td>393 (169-912)</td> <td>726 (312-1685)</td> </tr> <tr> <td>LR-</td> <td>0,28 (0,20-0,38)</td> <td>0,20 (0,16-0,26)</td> </tr> <tr> <td>DOR</td> <td>1736 (689-4374)</td> <td>5085 (2138-12096)</td> </tr> </tbody> </table>		alle Anomalien	große Anomalien	Sensitivität	75 (71-79)	84 (80-88)	Spezifität	100	100	LR+	393 (169-912)	726 (312-1685)	LR-	0,28 (0,20-0,38)	0,20 (0,16-0,26)	DOR	1736 (689-4374)	5085 (2138-12096)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • nur prospektive Studien mit guter Qualität ∅ Bias-Risiko durch fehlende differenzielle Verifizierung ∅ verschiedene Methoden und Referenzstandards 	1a
	alle Anomalien	große Anomalien																					
Sensitivität	75 (71-79)	84 (80-88)																					
Spezifität	100	100																					
LR+	393 (169-912)	726 (312-1685)																					
LR-	0,28 (0,20-0,38)	0,20 (0,16-0,26)																					
DOR	1736 (689-4374)	5085 (2138-12096)																					

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																				
Zhang et al_2015	Medline, Cochrane, Web of Knowledge Chin. Biom. Database 1990-2015	50 Studien (43 in Meta-Analyse 308029 Fälle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Leistung fetaler Echokardiografie • durchschnittliche Sensitivität im 1. Trimester: 60,3% • Allgemein-Leistung: Sensitivität 68 (66-70); Spezifität 100; LR+ 659 (346-1255); LR- 0,25 (0,19-0,32); DOR 3027 (1418-6462) <table border="1"> <tr> <td>Risikotyp</td> <td>niedrig</td> <td>hoch</td> <td>niedrig & hoch</td> <td>allgemein</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>45</td> <td>85</td> <td>89</td> <td>66</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Echo-Typ</td> <td>basic</td> <td>extended</td> <td>basic+outflow</td> <td>+outflow+3VTV</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>49</td> <td>76</td> <td>66</td> <td>84</td> </tr> </table> <p>*Die Leistungsfähigkeit der Echokardiografie ist vom GA, von der Methode und vom Risiko abhängig</p>	Risikotyp	niedrig	hoch	niedrig & hoch	allgemein	Sensitivität	45	85	89	66	Echo-Typ	basic	extended	basic+outflow	+outflow+3VTV	Sensitivität	49	76	66	84	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung (OXFORD nach Reviewer 1b) • nur Studien mit mehr als 200 Fällen Ø Publikationen nach 2001 mehrheitlich in Chinesisch Ø sehr hohe Heterogenität 	1a
Risikotyp	niedrig	hoch	niedrig & hoch	allgemein																					
Sensitivität	45	85	89	66																					
Echo-Typ	basic	extended	basic+outflow	+outflow+3VTV																					
Sensitivität	49	76	66	84																					

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis			• Qualität ∅ Bias	LoE
Westin et al_2006_b	Unselektierte SS im 1./2. Trimester	36229	Echo-KG in GW 12 (4-Kammer-Ansicht) n=18148	Echo-KG in GW 18 (4-Kammer-Ansicht) n=18151	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Herz-anomalien • Diagnose vor GW 22 		GW 12	GW 18	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ NT >3,5 (0,5% der Fälle) ist Indikation für GW12-Screen ∅ underpower, angesichts niedriger Anomalieprävalenz 	1b
						Allg. Prävalenz	7,7‰	8,5‰		
						Große Anomalie	3,4‰	3,3‰		
						DR	11%	15%		
						Diagnose vor GW 22	6,6%	15,0%		
			<ul style="list-style-type: none"> • DR ist unerwartet niedrig • Die hypothetische DR für Fälle mit NT >3,5 wird nicht erreicht <p>*Vorverlegung des Anomalie-Scans in GW 18 nach GW 12 ist nicht gerechtfertigt</p>							

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

GRADE zu Frage 3.3.: EchoKG im 1. Trimester verglichen mit EchoKG im 2. Trimester bei Diagnose von Herzanomalien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	EchoKG im 1. Trimester	EchoKG im 2. Trimester	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Pränatal diagnostizierte Herzanomalien

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	7/18148 (0.0%)	9/18151 (0.0%)	RR 0.78 (0.29 bis 2.09)	0 weniger pro 1.000 (von 0 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bahado-Singh et al 2005	Singleton SS in GW 10-13 ⁺⁶	8167	NT Messung		Inzidenz großer Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • zunehmende NT ist assoziiert mit sign. erhöhtem Risiko für große Herzanomalien (OR 2,1; CI 1,4-3,1) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl ∅ zweifelhafte Untergruppenanalyse 	1b
Brestak et al 2011	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit US Scan	58	T21 Feten (n = 9)	Euploide Feten (n = 49)	Rechtsventrikuläre Verkürzungsfraction	<ul style="list-style-type: none"> • Die rechtsventrikuläre Verkürzungsfraction und diastolischer Durchmesser sind sign. größer in T21 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	3b
Brestak et al 2014	Singleton SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit TR Untersuchung	69	Feten mit TR (n = 25)	Feten ohne TR (n = 44)	Systolischer und diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikel	<ul style="list-style-type: none"> • Normale Feten mit TR zeigen Vergrößerung des diastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b
Espinoza et al 2014	US Aufzeichnungen 4D aus GW 11-15	48 Aufnahmen	Feten mit Herzanomalie (n = 16)	Gesunde Feten (n = 17)	Anwendbarkeit der Methode	<ul style="list-style-type: none"> • 4D-Herzsonogramme können für die Diagnostik von Herzanomalien in GW 11-15 verwendet werden • Präzision 79%, Sensitivität 90%, Spezifität 59%, LR+ 2,35, LR- 0,18 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Aufzeichnungen 	5
Ghi et al 2001	Euploide Feten mit erhöhter NT in GW 10-14	1319	EchoKG in GW 10-14		Inzidenz großer Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT 2,5-3,4 → Inzidenz 2,5% (1,5-3,9) • NT >3,5 → Inzidenz 7,0% (5,1-9,4) *EchoKG ist indiziert bei erhöhter NT und normalem Karyotyp, da die Anomalie-Inzidenz höher als bei anderen SS Risiken (Diabetes, Anamnese) ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Helle et al 2018	Mutter-Kind-Paare mit perikonzeptioneller Glukose-Bestimmung	19107	<ul style="list-style-type: none"> • RPG von 4. Wo. vor der Konzeption bis GW 15 • 60' oGTT im 2.Trim. 		Assoziation zwischen perikonzeptioneller Hyperglykämie und fetalen Herz-anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte RPG Werte und abnormer oGTT während der frühen SS sind mit sign. höherem Anomalie-Risiko assoziiert (OR per 10 mg/dL RPG Anstieg → 1,08; CI 1,03-1,12; OR oGTT → 1,06; CI 1,02-1,10) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten • Prägestations-DM ausgeschlossen 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Jelliffe-Pawlowski et al 2015	Euploide SS mit ETS und Kind 1 Jahr p.p.	76089	NT und CRL im ETS	NT <90. Perzentile auf Basis von CRL	RR für große Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT >99. Perzentile → RR 5,7 (3,2-10,0) → Sensitivität 5,8; Spezifität 99 • NT >3,5 mm → RR 12,3 (5,1-29,5) → Sensitivität 2,6; Spezifität 100 *Cut-off 99. Perzentile erfasst ca. 2-fach mehr Risikofälle als NT >3,5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Jouannic et al 2011	Euploide Feten und Kinder mit Herzanomalien	935	NT in GW 11-14		Sensitivität der NT Messung bei der Diagnostik von Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • NT Cut-off 2,5 mm -Sensitivität 7,1; PPV 1,1 • NT Cut-off 3,5 mm -Sensitivität 4,2; PPV 3,2 *NT >3,5 ist mit 4-fach höherer Prävalenz von Anomalien als in der Generalpopulation assoziiert *NT ist nicht besonders effizient als Screeningparameter 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b
Llurba et al 2013	SS in GW 11-13 mit PIGF, PAPP-A und UA PI Bestimmung	408	Feten mit großen Herzanomalien (n = 68)	gesunde Kontrollen (n = 340)	Assoziation von Biomarkern mit Herzanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • SS mit Herzanomalien zeigen sign. niedrigere PIGF-Werte • Niedrige PIGF Werte sind mit konotrunkalen und Klappen-Defekten, aber nicht mit Anomalien im linken Outflow Trakt assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control 	4
Makrydimas et al 2005	Feten mit angeborenen Herzanomalien, NT und Karyotyp-Bestimmung	637	Abnormer Karyotyp (n = 240)	Normaler Karyotyp (n = 397)	Diagnostischer Beitrag von NT	<ul style="list-style-type: none"> • NT >3,5 tritt in aneuploiden Feten häufiger auf (58,8 vs. 22,9%) • In euploiden Feten ist die Häufigkeit von NT >3,5 in allen Anomaliformen annähernd gleich *NT >3,5 ermöglicht frühere Diagnose von allen Formen der Herzanomalie (GW 16 vs. GW 22 bei NT <3,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Datenbanken/ Register 	2b

PICO-Frage 3.3.

Detektion von Herz-Anomalien durch indirekte Zeichen vs. direkte Suche

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE																								
Nemescu et al 2015	SS in GW 11-13	1358	ETS kombiniert + Zusatz US Marker (NB, FHR, TR, DV)	ETS kombiniert	T21 DR	<ul style="list-style-type: none"> Hinzufügung von 1-3 zusätzlichen UV Markern zu ETS verbessert die DR von T21 nur unwesentlich (DR 91,7 bei Risiko >1:100) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b																								
Simpson et al 2003	SS in GW 10-13	34266	NT Messung		Diagnostische Leistung bei verschiedenen NT Cut-offs	<ul style="list-style-type: none"> NT stellt kein zuverlässiges Screening-für kongenitale Herzanomalie dar NT >2,5 soll als eine Indikation für fetale EchoKG betrachtet werden <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>>2,0</th> <th>>2,5</th> <th>>3,0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>8,5</td> <td>6,7</td> <td>4,9</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>98,4</td> <td>99,4</td> <td>99,7</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>3,3</td> <td>7,2</td> <td>5,0</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>99,4</td> <td>99,4</td> <td>99,9</td> </tr> <tr> <td>OR</td> <td>5,6</td> <td>12,5</td> <td>19,5</td> </tr> </tbody> </table>		>2,0	>2,5	>3,0	Sensitivität	8,5	6,7	4,9	Spezifität	98,4	99,4	99,7	PPV	3,3	7,2	5,0	NPV	99,4	99,4	99,9	OR	5,6	12,5	19,5	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b
	>2,0	>2,5	>3,0																													
Sensitivität	8,5	6,7	4,9																													
Spezifität	98,4	99,4	99,7																													
PPV	3,3	7,2	5,0																													
NPV	99,4	99,4	99,9																													
OR	5,6	12,5	19,5																													
Sinkovskaya et al 2015	SS in GW 11-14 mit Herzachsenbestimmung	591	Angeborene Herzanomalie (n = 197)	Gesunde Feten (n = 394)	Vergleich der Orientierung der Herzachse	<ul style="list-style-type: none"> gesunde Feten – 44,5±7,4⁰ in 74% der Herzanomalie zeigt die Achse Links- oder Rechtsabweichung Anomaliedetektion durch Achsenabweichung wird durch Hinzufügung von NT, TR und DV A-Welle verbessert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Matched Case-control Design 	4																								
Turan et al 2009	Low-risk SS mit normalem ETS	107	Herz-Sonografie		US Protokollstandardisierung	<p>Empfohlene Reihenfolge</p> <ul style="list-style-type: none"> Vier-Kammer- Ansicht 4D-Erfassung mit spatio-temporaler Korrelation und Farb-Doppler Off-line tomografische Analyse <p>Bewertung der Herzanatomie</p>	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch explorative Fallserie 	3b																								

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Votino et al_2013	Hochrisiko SS für Herzanomalien in GW 11-14	139	Aufzeichnung 4D-Erfassung mit spatio-temporaler Korrelation und offline-Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • 2D-US oder • EchoKG im 2. Trim. oder • Autopsie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Präzision • Übereinstimmung der Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> • 4D-Aufzeichnungen im 1. Trim. mit darauffolgender Offline-Analyse sind geeignet für Anomaliediagnostik • Die Präzision von 4D beträgt 88,7% bei 45 % Übereinstimmung der Resultate mit 2D oder andere Verfahren • Bei durchschnittlicher Qualität ist in GW 11-14 der 2D-US der 4D-Aufzeichnung überlegen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Methodenevalidierung 	3b
Wagner et al_2018	SS in GW 11-13 mit CRL, NT, DV-Flußparameter und Herz-Scan	546	Feten mit T21 mit/ohne Herzanomalie (n = 136)	Gesunde Feten (n = 410)	Diagnostische Aussagefähigkeit von DV-Flußparametern	<ul style="list-style-type: none"> • Alle DV-Flußparameter in T21 sind sign. unterschiedlich von diesen in Normalfeten • Die festgestellten Differenzen in einigen Flußparametern bei T21 Feten mit bzw. ohne Herzanomalie haben keine klinische Bedeutung 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten 	2b
Wagner et al_2019	SS in GW 11-13 mit DV Untersuchung	528	Feten mit Herzanomalie (n = 48)	Gesunde Feten (n = 480)	Diagnostische Aussagefähigkeit von DV-Wellenform und Flußparametern	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit Herzanomalie ist die DV a-Welle häufiger revertiert und der DV PI ist oberhalb der 95. Perzentile (54,2 vs. 5,2 % der Fälle) • Herzanomalien sind mit abnormen a/S oder a/D Ratios assoziiert. Bei einem Cut-off an der 5. Perzentile der Normalverteilung, zeigen diese Parameter eine DR für Herzanomalien von 62%. und übertreffen damit DV PI, der nur 26% der Anomalien identifiziert. 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Archivdaten 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE																																
Harper et al_2016	PubMed	58 Publikationen	<p><i>Entscheidungsmodell zu US Anomalie-Diagnostik im 1. Trim. in Abhängigkeit von Adipositas und Diabetes Ko-Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • US Scans im 1. + 2. Trim. haben hohe DR, erfordern aber mehr Untersuchungen • US im 1. und 2. Trim. führt zum Anstieg falsch-positiver Befunde • In Populationen mit höherem Anomalie-Risiko und niedrigerer US Sensitivität im 2. Trim. (Fettsucht, Diabetes) sind weniger als 60 zusätzliche Scans für die Feststellung einer Anomalie erforderlich • DR (%) und zusätzlich erforderliche Scans (+) für Diagnostizierung einer Anomalie <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">allgemein</th> <th colspan="2">Normalgewicht</th> <th colspan="2">Obesitas</th> <th colspan="2">Diabetes</th> </tr> <tr> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> <th>1.+2.Tr.</th> <th>2.Tr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,0</td> <td>1,1</td> <td>0,9</td> <td>1,3</td> <td>2,3</td> <td>2,7</td> <td>4,5</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">110</td> <td colspan="2">233</td> <td colspan="2">58</td> <td colspan="2">21</td> </tr> </tbody> </table>	allgemein		Normalgewicht		Obesitas		Diabetes		1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1,0	1,1	0,9	1,3	2,3	2,7	4,5	4,3	110		233		58		21		<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung ∅ keine Angaben zu Selektionskriterien ∅ erfüllt nicht die Kriterien für Systematic Review 	5
			allgemein		Normalgewicht		Obesitas		Diabetes																												
			1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.	1.+2.Tr.	2.Tr.																											
			1,0	1,1	0,9	1,3	2,3	2,7	4,5	4,3																											
110		233		58		21																															
Rossi & Prefumo_2013	Medline, EMBASE, Cochrane, ClinicalTrials.gov	19 Studien 78002 Fälle	<p><i>Effizienz von US in 11-14 GW bei der Detektion von Herzanomalien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalieprävalenz 12‰; isolierte 89%; multiple 11% • DR allgemein 51%; isolierte Anomalien 44%; multiple Anomalien 60% (p<0.05) • DR sign. höher bei Risiko-SS • vorher identifiziertes Risiko bei 18% der Anomalien • DR steigt mit GA (11-14 GW) an • Echokardiografie zeigt höhere DR bei Herzanomalien; die Anwendung von Doppler verbessert die Präzision nicht • DR Verteilung nach Organen und Systemen <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Kopf und Hals</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Bauch</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Gehirn und Rückenmark</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Herz</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Extremitäten</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Urogenitaltrakt</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Gesicht</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table>	Kopf und Hals	92	Bauch	88	Gehirn und Rückenmark	51	Herz	48	Extremitäten	34	Urogenitaltrakt	34	Gesicht	34	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • niedriges Bias-Risiko ∅ heterogene Methoden und Diagnostikstandards (nur Echo-KG bzw. nur anatomische US Untersuchung) 	1a																		
			Kopf und Hals	92																																	
			Bauch	88																																	
			Gehirn und Rückenmark	51																																	
			Herz	48																																	
			Extremitäten	34																																	
			Urogenitaltrakt	34																																	
			Gesicht	34																																	

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE												
Aagaard-Tillery et al_2009	Singleton SS mit Aneuploidie-Screening im 1.+2. Trim.	7842	5 Screening Methoden • ①ETS kombiniert • ② 2.Trim. vierfach (AFP+E3+hCG +Inh) • ③integriert (NT+PAPP+②) • ④stufenweise (①)+② bei Risiko >1:30) • ⑤kontingent (①)+② bei Risiko 1:30-1500)	Anomalie-Scan (genetische Sonografie) in GW 15-23	T21 Diagnose im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • DR bzw. →Veränderung bei FPR 5% <table border="1"> <tr> <td>Anomaliescan allein</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Scan + kombiniert①</td> <td>81 →90</td> </tr> <tr> <td>Scan + vierfach②</td> <td>81 →90</td> </tr> <tr> <td>Scan + integriert③</td> <td>93 →98</td> </tr> <tr> <td>Scan + stufenweise④</td> <td>97 →98</td> </tr> <tr> <td>Scan + kontingent⑤</td> <td>95 →97</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> *Anomaliescan im 2. Trim. erhöht deutlich die DR von kombinierten und vierfachen Tests *Der Scan-Effekt bei sequentiellen Protokollen ist moderat und kann diese nicht ersetzen 	Anomaliescan allein	69	Scan + kombiniert①	81 →90	Scan + vierfach②	81 →90	Scan + integriert③	93 →98	Scan + stufenweise④	97 →98	Scan + kontingent⑤	95 →97	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch Ø Durchführung von Anomaliescan im selben Zentrum erhöht die T21 Inzidenz von 2,6 auf 4,7‰ (Zentrum-Bias) 	1b
Anomaliescan allein	69																			
Scan + kombiniert①	81 →90																			
Scan + vierfach②	81 →90																			
Scan + integriert③	93 →98																			
Scan + stufenweise④	97 →98																			
Scan + kontingent⑤	95 →97																			
Bouman et al_2017	Fälle mit T21, T18, T13	503	Einführung von einheitlichem Pränatal-Screening (2007-2012)	Kein allgemeines Pränatalscreening (2005-2006)	Zeitpunkt der Trisomie-Diagnose (vor/nach GW 24)	<ul style="list-style-type: none"> • Nach der Einführung steigt die Rate der Inanspruchnahme von 62 auf 84%, hauptsächlich durch Interesse an US Anomaliescans. • Die allgemeine pränatale DR (60%) hat sich nicht wesentlich verändert • Sign. mehr Trisomien werden pränatal bei Alter >35 diagnostiziert • Nach Testeinführung sinkt die IUFD Inzidenz (26 →15%) und erhöht sich die Zahl der TOP (55 →72%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Registerdaten 	2b												
Carvalho et al_2002	Anomaliescan in GW 11-14	2853	Anomaliescan im 1. Trim	Anomaliescan im 2. und 3. Trim.	DR von Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR gesamt 71,5% • DR im 1. Trim. 22,3% • DR große Anomalien im 1. Trim. 37,8% *Die DR im 1. Trim. ist niedrig und erfordert Screening im 2. bzw. 3. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b												

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Caughey et al 2008	SS mit US Untersuchung vor GW 24	7894	US im 1. Trim. n=2115	US im 2. Trim. n=5779	Rate übertragener SS (Entbindung nach GW 41-42)	<ul style="list-style-type: none"> • Nach US im 1. Trim ist die Übertragungsrate sign. niedriger (2,7%) • Sign. weniger SS mit US im 1. Trim. erreichen GW 41 (18 vs. 21%) • Geburtsinduktion ist sign. seltener bei SS mit US im 1. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ demografische Differenzen 	2b
den Hollander et al 2002	SS mit Anomalierisiko in GW 11-14	101	US in GW 11-13	Nachfolge-US in GW 18-30	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Die Mehrheit von Anomalien kann im 1. Trim. diagnostiziert werden • US im 2. Trimester darf nicht entfallen, da einige Anomalien erst später auftreten 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ selektierte Population 	3b
Drysdale et al 2002	SS in GW <12	797	US in GW 12-14	Nachfolge-US in GW 20-21	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • Im 2. Trim. werden mehr Anomalien identifiziert • US Screening im 1. Trim. ist akzeptabel, kann jedoch nicht alle Anomalien diagnostizieren 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ deskriptiv 	1b
Hildebrand et al 2013	SS im 1. und 2. Trim	21189 davon 6692 im 1. Trim.	US Anomalie-Diagnostik		Korrelation zwischen Anomalie-DR und maternalem BMI	<ul style="list-style-type: none"> • DR ist niedriger bei obesen Schwangeren (19 vs. 26-29%) • Besonders niedriger ist DR für schwerwiegende Anomalien (27 vs. 46%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ nur 1 Zentrum untersucht SS im 1. Trim. 	1b
Hoffman et al 2008	Serum-Screening im 1. und 2. Trim.	1244	Serum-Marker im 1. und 2. Trim	Perinatal festgestellte Anomalie	Assoziation zwischen Serum-Markern und Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> Sign. Assoziationen • Inhibin A (>2 MoM) →polyzystische Nierendysplasie →singuläre A. <i>umbilicalis</i> • hCG (>2,0 MoM) →polycystische Nierendysplasie →Hydrocele • PAPP-A (>2,0 MoM) →Hydrocele 	<ul style="list-style-type: none"> • matched Case-Control design • prospektiv, multizentrisch 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Huang et al_2010	ETS + Anomaliescan im 2. Trim	7118	Isolierter kardialer echogener Fokus (IECF)	<ul style="list-style-type: none"> • IECF+ positives ETS • IECF + US-Anomalie • IECF+ETS+ US-Anomalie 	T21 Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • In Fällen mit positivem ETS, LR+ für T21 ist höher bei jenen, die IECF aufweisen • IECF zeigt keine Assoziation mit T21, wenn ETS negativ ist • Bei normalem ETS erfordern Fälle mit IECF keine Karyotypisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Jakobsen et al_2011	Singleton und Mehrlings-SS in GW 11-14	9324	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-20	DR in GW 11-14 im Vergleich zu allen entdeckten Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • DR vor GW 15 – 26% • DR in GW 16-22 – 60% • DR nach GW 22 – 14% *Anomaliescan im 1. Trim kann fast 1/3 der Fehlbildungen feststellen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Pyelectasien ausgeschlossen 	2b
Kenkhuise et al_2018	SS in GW 12-13	5534	NT und Anomaliescan in GW 12-13	Anomaliescan in GW 20	DR in GW 12-13	<ul style="list-style-type: none"> • Im 1. Trim. werden diagnostiziert -64% der Anomalien, darunter alle schwere Fehlbildungen -33% der Herzanomalien • FPR beträgt 0,1 bzw. 0,6% im 1. bzw. 2. Trim 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Li et al_2008	SS in GW 11-14	2232	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 20-24	DR in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • DR für Strukturanomalien 55% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ Kurzbericht 	1b
Markov et al_2004	SS in GW 11-14	1135	NT und Anomaliescan in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up-Scan und -Echo-KG in GW 18-22 • Follow-up-Scan in GW 28-32 	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR 1. Trim. – 22,6% • DR 2. Trim. – 47,2% • DR 3. Trim. – 9,4% • DR post partum – 20,8 *Zuverlässige Anomaliebefunde sind erst nach GW 18 möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Miltoft et al 2012	Lebendgeborene mit NT Messung und normalem Karyotyp	217	NT >99. Perzentile	NT <95. Perzentile	Retardierungsrisiko im Alter von 2 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Isoliert erhöhte NT (bei normalem Karyotyp und Anomaliescan) stellt kein Retardierungsrisiko dar 	<ul style="list-style-type: none"> • matched Case-Control design • prospektiv, multizentrisch Ø 28% Dropouts 	4
Natu et al 2014	SS in GW 11-14	1047	NT und Anomaliescan mit fetaler EchoKG in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-22	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. – 64,4% • DR im 2. Trim. – 35,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Pilalis et al 2012	Singleton SS in GW 11-14	3902	NT und Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 20-24	DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1. Trim. – 42,6% • DR im 2. Trim. – 47,5% • DR im 3. Trim. oder p.p. – 9,9% *Herzanomalien werden mehrheitlich im 2. Trim. diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Scott et al 2021	Feten mit RASopathie ohne genetischen Befund	352	US Anomaliescan		Diagnostische Präzisionsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • US DR allgemein – 14% • DR steigt >20% bei Feststellung von Effusionen, Hydrops und kongenitaler Herzanomalie • Weitere Erhöhung der DR bei Diagnose von hypertrophischer Kardiomyopathie, <i>Hygroma colli</i>, renaler Anomalie, Polyhydramnion und wiederholtem pathologischem US 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Shi et al 2018	Hochrisiko-SS	4088	Anomaliescan im 1. Trim.		Extremitäten-Anomalien <ul style="list-style-type: none"> • epidemiologische Faktoren • Ko-Morbidität 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz 3,5% • Ko-Anomalien: Herz 29%, ZNS 14%, Harntrakt 8% • pathogene Faktoren: Alter, Anomalie-Anamnese, Toxoplasmose, GDM, Medikation mit Sedativa, toxische Chamikalien 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch (China) 	2b

PICO-Frage 3.4.

Bestätigung/Neuentdeckung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE															
Taipale et al 2004	Low-risk SS	4073	Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan in GW 18-22	Anomalie-DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1.Trim 18% • DR im 2.Trim 30% *Frühe Anomaliescans sind hilfreich bei der Identifizierung chromosomaler Aberrationen, Strukturanomalien werden im 2.Trim. diagnostiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch Ø Fälle mit NT >3,0 ausgeschlossen 	1b															
Zidere et al 2013	Anomaliescan in GW 11-14 mit Wiederholung nach 6 Wochen	1200	Anomaliescan in GW 11-14	Anomaliescan im 2. Trim.	Befund-Übereinstimmung	<ul style="list-style-type: none"> • DR im 1./Bestätigung im 2.Trim <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1.Trim.</th> <th>2.Trim.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>85</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>95</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>56</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>99</td> <td>97</td> </tr> </tbody> </table>		1.Trim.	2.Trim.	Sensitivität	85	61	Spezifität	95	95	PPV	56	45	NPV	99	97	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
	1.Trim.	2.Trim.																					
Sensitivität	85	61																					
Spezifität	95	95																					
PPV	56	45																					
NPV	99	97																					

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Moncrieff et al_2021	Medline, CINAHL, PsychInfo, SocIndex, LILACS, AIM	80 Studien (davon 16 zur PICO-Frage)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Mehrheit der Frauen betrachtet US als integrativen Bestandteil der pränatalen Versorgung und nicht als wählbare Option. • Die US-Untersuchung wird als Empfehlung einer qualifizierten Autorität betrachtet, deren Meinung zu respektieren ist. Die Akzeptanz wird jedoch durch moralische, religiöse und soziale Bedenken beeinflusst. • Nachdem die Mutter das Kind im US-Bild gesehen hat, werden Entscheidungen in Bezug zur SS schwieriger getroffen. • Die emotionale Anspannung nach einem abnormen Befund wird durch jede Form diagnostischer Unsicherheit gesteigert. In vielen Fällen verwandelt sich die positive Empfindung der SS in ein Gefühl des permanenten Risikos (bzw. Schuld, Trauer), auch wenn die Anomalie nicht bestätigt wird. • Die Angst über die Gesundheit des Kindes kann auch nach der Entbindung andauern und zur Entscheidung keine Kinder mehr zu haben führen. • Viele Eltern sind der Meinung, dass die Aufklärung über die potenzielle Diagnose einen größeren psychischen Schaden als die Ungewissheit herbeigeführt hat. • Ein Anomalie-Scan ermöglicht die Planung vieler Aspekte (emotional, finanziell) des Umgangs mit der fetalen Anomalie und ihrer eventuellen Konsequenzen. • Ein Anomalie-Scan im 1. Trimester ermöglicht die Entscheidung zu einer TOP bevor die SS sichtbar geworden ist. 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach GRADE-CERQual • LoE moderat bis hoch ∅ qualitative Daten ∅ kleine Fallzahlen 	1a

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Öhman et al 2004	SS in GW 11-14	1691 analysiert	ETS für Trisomie 21	Trisomie 21-Screening in GW 15-20	<ul style="list-style-type: none"> • Sorge • Angst • Depression bei Aufnahme, in GW 24 und 2 Mo. nach Entbindung 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen bei allen Outcomes zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung • Sorge um den Zustand des Kindes sinkt in beiden Gruppen parallel mit fortschreitender Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Bias-Risiko (Selection Bias möglich) • Ø 16 % Dropouts & missing 	1b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

GRADE zu Frage 3.5.: Stress im 1. Trim. verglichen mit Stress im 2. Trim. bei Anomaliescreening

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Stress im 1. Trim.	Stress im 2. Trim.	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Angst und Depression

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	keine	827/854 (96.8%)	814/837 (97.3%)	OR 0.86 (0.49 bis 1.52)	4 weniger pro 1.000 (von 27 weniger bis 9 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Datenerhebung durch Fragebogen
- b. relativ hohe Dropout-Rate

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bardi et al_2021	SS in GW 11-13	1500	Befragung vor und nach Anomaliescan in GW 13	Befragung vor und nach Anomaliescan in GW 20	Angstempfindung über die Zeit	<ul style="list-style-type: none"> • Anomaliescan in GW 13 hat keinen negativen Einfluß auf das psychische Wohlbefinden • klinisch relevante Angstempfindung wird zu allen Zeitpunkten registriert und nimmt mit zunehmender Zeit ab • Angstempfindung ist sign. stärker vor als nach der Untersuchung • Sowohl echt- als auch falsch-positive Ergebnisse rufen sign. höhere Angst hervor, die in GW 20 in allen Fällen zum Ausgangsniveau zurückkehrt • Affekt-Gleichgewicht wird sign. gestört bei positivem Ergebnis, kehrt jedoch zurück in GW 20. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ Dropouts >60% ∅ Selection Bias möglich (Teilnehmerinnen mit falsch-positiven Ergebnissen bleiben länger in der Studie) 	1b
Beck et al_2013	Pathologische und normale (auch Mehrlings) SS	235	Bevorstehende minimal-invasive fetale Therapie GW 16-33	<ul style="list-style-type: none"> • AC/CVS in GW 10-29 • ETS (NT) in GW 11-40 • keine Intervention, GW 9-40 	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Depression 	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit geplanter invasiver Therapie bzw. Diagnostik zeigen depressive Symptomatik (35% der Fälle) und erhöhte Zustandsangst (30%) • Es bestehen keine sign. Differenzen im Zustandsangstniveau zwischen den Gruppen mit AC/CVS, ETS und den Kontrollen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr heterogene Populationen ∅ Selection Bias ∅ Testinstrument nicht validiert 	3b
Davies et al_2005	SS mit TOP im 1. und 2. Trim	30	TOP im 1. Trimester	TOP im 2. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • Trauer • Posttraumatische Belastungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • TOP ist bei ca. 70% der Fälle zu jedem Zeitpunkt mit psychischem Distress assoziiert, der bei 40% auch nach 12 Mo. nachweisbar ist • TOP im 2. Trim. führt zu sign. stärkerer posttraumatischer Störung (OR 9,3 CI 1,5-57,7), die nach 6 Wo. besonders ausgeprägt ist. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Stichproben ∅ Dropouts in der 2.-Trim-Gruppe >40% 	3b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Fontoura et al_2018	Mütter von Neugeborenen mit Anomalien	115	Pränatale Mitteilung der Anomalie	Postpartale Mitteilung der Anomalie	<ul style="list-style-type: none"> • Zustandsangst (im Moment) • Ängstlichkeit (Dauertendenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderat bis hohe Ängstlichkeit wird bei je 71-72% der Fälle in beiden Gruppen festgestellt • Ängstlichkeit (Dauertendenz) ist sign. höher bei den Müttern, die von der Anomalie erst nach der Geburt erfahren haben 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Querschnitt, multi-zentrisch Ø kein Follow-up nach der Geburt Ø Skala-Cut-offs durch die Autoren willkürlich gesetzt 	3b
Kaasen et al_2010	SS nach GW 12	291	US Anomalie-Diagnose (n=180)	keine Anomalie-Diagnose (n=111)	<ul style="list-style-type: none"> • Psychischer Distress • Depression 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allen Endpunkten zeigen Fälle mit Anomalie-Diagnose sign. höheres Distressniveau • Prädiktoren der Manifestation eines stärkeren Distress sind -GA bei Anomalie-Diagnose (>GW 22) -Schweregrad der Anomalie -Unsicherheit der Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø willkürliche Stichprobe Ø Datenerhebung durch Self-Report Ø soziale Variablen nicht erhoben 	3b
Kaasen et al_2017	SS GW 12-26	153	US Anomalie-Diagnose (n=59)	keine Anomalie-Diagnose (n=111)	<ul style="list-style-type: none"> • Psychischer Distress zu 4 Zeitpunkten: -unmittelbar nach Diagnose -2-3 Wo nach Diagnose -GW 30 -GW36 	<ul style="list-style-type: none"> • Distress-Niveau bei Fällen mit Anomalie ist sign. höher zu allen Zeitpunkten, insbesondere unmittelbar nach der Diagnose • Mit zunehmender SS-Dauer fällt das Distress-Niveau ab, ohne die Werte der Kontroll-Stichprobe zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø willkürliche Stichprobe Ø Datenerhebung durch Self-Report Ø variables GA höheres Bildungsniveau in Kontrolle 	3b
Kersting et al_2007	Frauen nach TOP und nach Geburt	208	14 Tage nach TOP (n=60)	<ul style="list-style-type: none"> • 2-7 Jahre nach TOP (n=60) • nach normaler Geburt (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> • Posttraumatischer Distress • Trauer 	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit TOP-Vorgeschichte zeigen sign. höheres Distress- und Trauer-Niveau • Die Distress-Persistenz ist unabhängig von der verstrichenen Zeit seit TOP 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch Ø Datenerhebung durch Fragebogen/Self-Report Ø Dropouts 51% 	3b

PICO-Frage 3.5. Parentale Stressperzeption nach Diagnostizierung von Struktur-Anomalien durch US Untersuchung im 1. und 2. Trimester

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rychik et al_2013	SS in GW 17-32	59	2-4 Wo. nach Diagnose von Herzanomalie	Literaturdaten von normalen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Posttraumatischer Distress • Depression • Zustandsangst 	Klinisch relevante Inzidenz von <ul style="list-style-type: none"> • posttraumatischem Distress in 39% • Depression in 22% • Zustandsangst in 31% 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnitt, mono-zentrisch ∅ Vergleich mit unbekannter externer Population 	3b
Wilpers et al_2017	SS in 2. Trim.	44	Diagnose fetaler Anomalie mit Option chirurgischer Behandlung (n=19)	Normale SS (n=25)	Zustandsangst	Fetale Anomalie ist mit sign. höherer Zustandsangst assoziiert Maternales Alter korreliert positiv mit der Angstaussprägung bei SS mit Anomalie Maternale Anamnese psychischer Erkrankungen ist mit sign. höheren Angstwerten assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ sehr kleine Stichproben ∅ keine Confounder-Justierung 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abdi et al_2018	PubMed, Science Direct, Web of Science, Cochrane, Scopus, ProQuest	28 Studien 15164 Fälle	<i>PE Prädiktion durch Serum Biomarker</i> <ul style="list-style-type: none"> • Die heterogene PE Pathogenese macht Prädiktion durch Einzeltest unwahrscheinlich • Häufigste Prädiktoren sind PAPP-A (↓), Inhibin A (↑), UA PI (↑), hCG (↓), Adiponectin (↔), PIGF und sFLT-1 (↔) • Einzelne Studien untersuchten Cystatin C (↑), Angiotensin II (↑), Visfatin (↑), fetale cfDNA (↑), PP 13 (↓), fetales Hb und α1-Mikroglobulin (↑), DNA Methylierung, Leptin (↑), Plazenta-Volumen und -Vaskularisation (↓) • Nichtaussagefähige Marker sind AMH, Copeptin, AFP, Serumkalzium, E3, PCT, ANP 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • STROBE Bewertung; kein Einzelwert über 20 (niedrige Qualität) ∅ vorwiegend Case-control- und prospektive Studien ∅ sehr unterschiedliche Stichprobenstärke 	2a
Agrawal et al_2019	Medline, Embase, Web of Science	40 Studien 92687 Fälle (davon 14 mit 2068 Fällen im ETS)	<i>PE Prädiktion durch</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PIGF Werte können PE voraussagen. Die durchschnittliche prädiktive OR beträgt 9 (6 bis 13), mit besonders hohen Aussagekraft bei PIGF Spiegeln zwischen 80 und 120 pg/ml • Sensitivität 78 (CI 67-86); Spezifität 88 (CI 75-95); LR+ 6,3 (CI 2,7-14,7); LR- 0,26 (CI 0,16-0,42) • Präzision ist höher bei der Prädiktion früher PE und wenn der Test nach der 14. GW erfolgt • Prädiktionsleistung bei Test im 1. Trimester: Sensitivität 50 (CI 30-70) Spezifität 85 (75-95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane und QUADAS-2 Bewertung ∅ sehr hohes Bias-Risiko bez. Index-Test ∅ starke Heterogenität • 8 retro- und 6 prospektive Studien im 1. Trimester 	2a
Allen et al_2014	Medline, Embase, Cochrane	30 Studien 65538 Fälle	<i>Assoziation von Serum-Biomarkern im ETS mit PE (pooled OR & CI)</i> <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A: OR 2,05 (1,62-2,59) • PIGF: OR 1,94 (0,81-4,67) • PP 13: OR 4,42 (2,86-6,84) • β-hCG: OR 1,09 (0,86-1,39) • Inhibin A: OR 3,57 (1,68-7,61) • Endoglin: OR 1,23 (0,79-1,94) • sFlt-1: OR 1,30 (1,02-1,65) • Pentraxin: OR 5,31 (1,88-15,01) – 1 Studie • VEGF: OR 2,44 (0,99-6,0) – 1 Studie • P-Selectin: OR 6,36 (2,53-15,98) – 1 Studie 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa-Verfahren ∅ moderates bis hohes Bias-Risiko (selection, comparability, outcome assessment, Heterogenität) 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Allen et al_2017	Medline	11 Studien 37457 Fälle	Validierung von 20 Modellen für PE Prädiktion an eigener Kohorte mit 2186 Fällen <ul style="list-style-type: none"> • PE in Validierungskohorte 1,5-2,4% • Wenn an einer „fremden“ Population angewendet, ist kein existierendes Modell imstande PE zuverlässig zu prognostizieren • Autorenangaben von Diskriminierung-AUC von 0,70-0,96 sinken auf 0,50-0,83 bei Validierung in „fremder“ Population • In Anbetracht der Fülle von Prädiktionsmodellen ist die Entwicklung neuer Modelle eher nicht erfolgversprechend 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUIPS • niedriges Bias-Risiko 	1a
Badfar et al_2019		6 Studien 149562 im ETS	<i>Assoziation zwischen Anämie und SGA</i> <ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anämie im 1. Trim. ist mit SGA assoziiert (OR 1,11; CI 1,0-2,02) • Die Assoziation wird im 2. Trimester nicht mehr vorhanden • Kontroverse Resultate in Abhängigkeit von der geografischen Region 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • STROBE Bewertung 44 (moderate Qualität) ∅ starke Heterogenität 	2a
Bartsch et al_2016	PubMed, Embase	92 Studien 25356688 Fälle	<i>Bedeutsamkeit von PE Risikofaktoren bis GW <16</i> <ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid-Antikörper Inzidenzrate 17,3% (CI 6,8-31,4) • PE Vorgeschichte RR 8,4 (CI 7,1-9,9) • Chronische Hypertonie RR 5,1 (CI 4,0-605) • Prägestationsdiabetes RR 3,7 (CI 3,1-4,3) • Prägestations-BMI >30 RR 2,8 (CI 2,6-3,1) • ART Konzeption RR 1,8 (CI 1,6-2,1) <i>Absolute Indikationen für Aspirin-Prophylaxe (eine genügt)</i> <ul style="list-style-type: none"> • PE Vorgeschichte • Antiphospholipidsyndrom • DM 1 oder 2 • Chronische Hypertonie • ART Konzeption • BMI >30 <i>Bedingte Indikationen für Aspirin-Prophylaxe (mindestens 2 erforderlich)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Plazentalösung • Totgeburt-Vorgeschichte • IUGR Vorgeschichte • Chronische Nierenerkrankung..... • Primipara • Mehrlings-SS • Alter >40 • Bekanntes Lupus erythematodes 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • nur prospektive Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern in GW <16 • Bias-Risiko nach verschiedenen Verfahren analysiert und im Konsens als gering bewertet ∅ Familienanamnese nicht berücksichtigt ∅ unterschiedliche PE Definition & Kriterien ∅ gepoolte Daten für OR Berechnung 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • ∅ Bias 	LoE
Basaran et al_2016	PubMed	9 Studien 102828 Fälle	<i>Chorionzotten-Biopsie als Eingriff hat keinen sign. Einfluss auf PE Inzidenz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach adaptierter Methode (Rangel et al. 2003) ∅ niedrige Studienualität ∅ nur retrospektive Studien ∅ hohe Heterogenität 	3a
Bellos et al_2020_a	Medline, Scopus, Cochrane, Web of Science	16 Studien (davon 5/438 Fälle im ETS)	<i>Assoziation von Copeptin/Vasopressin mit PE</i> <ul style="list-style-type: none"> • PE ist zu jedem Zeitpunkt der SS mit sign. erhöhtem Copeptin assoziiert • SMD zu Normalwerten im 1. Trim.: 2,25 (CI 0,86-3,67) • Sensitivität 88%, Spezifität 84-92% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa-Verfahren • alle Studien von hoher Qualität 	1a
Bellos et al_2020_b	Medline, Scopus, CENTRAL, ClinicalTrials, Google Scholar	196 Studien (davon 10 mit 18690 Fällen im 1. Trim.)	<i>Assoziation von Harnsäure-Spiegel mit PE</i> <ul style="list-style-type: none"> • Harnsäure-Spiegel im 1. Trim. sind sign. erhöht bei PE (durchschnittliche Differenz im Vergleich zu gesunden SS beträgt 0,21 mg/dL; CI 0,06-0,35) Prädiktion von adversen SS Outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • IUGR: Sensitivität 79, Spezifität 63 • PTD: Sensitivität 68, Spezifität 68 • fetaler Tod: Sensitivität 83, Spezifität 52 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa, QUADAS und GRADE • moderates Bias-Risiko bei Präzision und Konsistenz 	1a
Brunelli & Prefumo_2015	PubMed, Embase	24 Studien 166727 Fälle	<i>Qualitätsbewertung von PE-Prädiktionsmodellen</i> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich umfasst 38 Modelle. • Alle Modelle enthalten neben UA Doppler ± Serum-Biomarker (PAPP-A, PIGF, PP13, Inhibin A, Endoglin) und traditionelle anamnestische Risikofaktoren • Häufigste Validierungsstrategie ist die Rückwärts-Eliminierung der Variablen • Validierung nur in 3 Fällen; keine der Studien sieht externe Validierung vor • Die Zuverlässigkeit der untersuchten Modelle ist begrenzt 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach MOOSE • Studien mit mind. 2 Variablen; UA Doppler immer präsent (Reviewer-Entscheidung) ∅ 10 Case-control Studien ∅ wichtigstes Bias-Risiko: Ignorierung von missing data ∅ deskriptiv; keine Meta-Analyse 	2a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																			
Cavero-Redondo et al_2018	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science	5 Studien 2559 Fälle	<p>Prädiktion von PE in Prägestations-DM1 durch HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg von HbA1c um 1% im 1. Trimester erhöht das PE-Risiko • OR 1,37; CI 1,24-1,51 • Alter, Dauer von DM1 und Parität haben keinen Einfluß auf OR 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Quality of Reporting of Observational Longitudinal Research • nur prospektive Studien; moderate bis gute Qualität • Ø gepoolte Daten für OR Berechnung 	2a																																			
Crossen et al_2008	Medline, Embase, Cochrane, Medion bis 4/2006	74 PE Studien 79547 Fälle 61 IUGR Studien 41131 Fälle	<p>Prädiktion von PE und IUGR durch UA Doppler</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE Prädiktion im 1.Trim. in Niedrig-/Hoch-Risiko-SS <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PI</td> <td>25</td> <td>95</td> <td>5,4</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>Bilaterale Inzision</td> <td>90/91</td> <td>70/46</td> <td>3,0/1,7</td> <td>0,14/0,20</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • IUGR Prädiktion im 1.Trim. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RI >70.Perzentile</td> <td>67</td> <td>75</td> <td>2,7</td> <td>0,44</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>12</td> <td>96</td> <td>2,7</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>Bilaterale Inzision</td> <td>74</td> <td>42</td> <td>1,3</td> <td>0,62</td> </tr> </tbody> </table> <p>*UA Doppler hat bessere Aussagekraft im 2. als im 1.Trim. *Die meisten Dopplerindizes sind unzuverlässige Prädiktoren in low-risk-SS *PI und Inzisionen zeigen die beste Leistung sowohl bei PE als auch bei IUGR, besonders in Hochrisiko-SS</p>	Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	PI	25	95	5,4	0,78	Bilaterale Inzision	90/91	70/46	3,0/1,7	0,14/0,20	Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	RI >70.Perzentile	67	75	2,7	0,44	PI	12	96	2,7	0,92	Bilaterale Inzision	74	42	1,3	0,62	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • Ø wenige Studien im 1.Trim. 	1a
Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																																				
PI	25	95	5,4	0,78																																				
Bilaterale Inzision	90/91	70/46	3,0/1,7	0,14/0,20																																				
Marker	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-																																				
RI >70.Perzentile	67	75	2,7	0,44																																				
PI	12	96	2,7	0,92																																				
Bilaterale Inzision	74	42	1,3	0,62																																				
Conde-Agudelo et al_2015	Medline, Embase, CINAHL, Lilacs, Medion, Google Scholar	71 Studien (davon 25 mit 433440 Fällen im ETS)	<p>Biomarker-Prädiktion von Totgeburten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>*Kein Test ist imstande, Totgeburt als Einzelerscheinung zuverlässig vorauszusagen *UA PI und PAPP-A sind gute Prädiktoren bei Zeichen plazentarer Dysfunktion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • Ø methodologische Mängel bei 80% der Studien • Ø Bias bei Design, Referenzstandard, Berichterstattung 	2a																																			

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Contro et al_2017	PubMed, Scopus, Web of Knowledge	11 Studien (davon 2 mit 296 Fällen in ETS)	<p><i>Prädiktion von PE durch fetale cfDNA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühe PE kann mit Proben aus GW 11-13 identifiziert werden (nur eine Studie; DR 18% bei FPR 10%) • PE im allgemeinen Sinn (frühe und late-onset) wird durch cfDNA aus GW 11-13 nicht erkannt (2 Studien) <p>*Keine Beurteilung der statistischen und klinischen Aussagekraft möglich *Zuverlässigkeit der Methode erst ab 2. Trimester wahrscheinlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsanalyse ∅ Oxford-LoE der 2 ETS Studien 3b ∅ gepoolte Daten für DR Berechnung 	3b
Eastwood et al_2017	Medline, Embase, Maternity, Web of Science	5 Studien 2121 Fälle (davon 3 Studien in Meta-Analyse)	<p><i>Prädiktion von PE durch US Indizes plazentarer Vaskularisierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaskularisierungsindizes sind signifikant niedriger bei PE • VI -2,93% (CI -5,84, -0,01) • FI -2,83% (CI -3,97, -1,69) • VFI -0,93% (CI -1,6, -0,25) • VI und VFI eignen sich für Detektion früher PE, VFI für Risiko-SS 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • sehr geringes Bias-Risiko ∅ Sensitivität und Spezifität in nur 2 Studien angegeben ∅ Reproduzierbarkeit der Messungen nur in 2 Studien 	1a
Farina_2015	PubMed, Web of Knowledge	7 Studien (davon 3 Studien/ 870 Fälle im ETS)	<p><i>Prädiktion von IUGR durch US Indizes plazentarer Vaskularisierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • VI, FI und VFI zeigen keine diskriminative Fähigkeit bei Untersuchungen im 1. Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung • <i>Oxford-LoE</i> 1b für 3 prospektive Studien im 1. Trim • keine schwerwiegende Bias 	1a
Farina_2016	PubMed, Web of Knowledge	12 Studien 7519 Fälle (5/ 4991 für DR)	<p><i>Prädiktion von SGA durch 3D-Plazentavolumen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazentavolumen korreliert mit CRL • DR für SGA beträgt 24,7% (CI 19,3-30,1) bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung • <i>Oxford-LoE</i> 1b, Bias-Risiken nicht schwerwiegend ∅ hohe Heterogenität 	1a
Gagnon et al_2008	Cochrane	1966-2007 keine weiteren Angaben	<p><i>Assoziation abnormer Serumbiomarker mit SS Komplikationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A (<0,4 MoM) und hCG (<0,5 MoM) im 1. Trim. sind mit erhöhtem Risiko für IUGR (OR 2,8-3,1), fetalem Tod vor GW 24 (OR 3,9-9,2) und SS-Hypertonie mit Proteinurie (OR 2,1) <p>*Prädiktion adverser SS Outcomes durch isolierte Serumbiomarker ist wegen geringer Sensitivität und hohe FPR nicht zu empfehlen (LoR/LoE II-2D)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Leitlinie-Format • Studienqualität bewertet nach GRADE und Canadian Task Force on Preventive Health Care 	2a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Giguere et al_2010	Medline, Embase	37 Studien (davon 10 in ETS)	<p><i>PE Prädiktion durch Serum- und US-Marker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei low-risk-Populationen zeigen PP 13, PAPP-A, ADAM12, Activin und Inhibin im 1. Trim. zusammen mit UA Doppler im 2. Trim. die besten Ergebnisse (Sensitivität 47-74%, Spezifität 80-95%) • Bei Hochrisiko-Populationen zeigt die Kombination aus PP 13 und UA PI im 1. Trim. Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% <p>*Kombination aus Serum- und US-Markern bringt bessere Prädiktionsraten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • hohes Selection-Bias-Risiko ∅ ungleiche PE Definition ∅ variable Einschlußkriterien ∅ ungleiche Risikodefinition 	1a
Henderson et al_2017	Medline, PubMed, Cochrane 1995-2014	36 Studien	<p><i>Bewertung von PE Screening Methoden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse fokussiert auf Bedeutung von Proteinurie-Bestimmungsmethoden • Kein Verfahren außer Proteinurie-Messung für die Anwendung in der täglichen Praxis geeignet, da Serum-Biomarker und Doppler US Parameter erforderlich • Keine klare Evidenz für die diagnostische Leistung extern-validierter Modelle • Proteinurie-Bestimmung ist am Wenigsten belastend 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ Studienqualität gut bis ausreichend ∅ Studie im Auftrag der US Versicherungsbehörde 	3a
Hui et al_2012	Medline, Embase, Cochrane	15 Studien (davon 3/4056 Fälle in ETS)	<p><i>Prädiktion von PE, SGA und Totgeburten durch Serum-Biomarker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Studien im 1. Trim. weisen niedrige PAPP-A- und hCG-Werte auf erhöhtes Risiko für SGA (RR 2,1-3; CI 1,4-5,3) und FGR (RR 3,9; CI 2,3-6,5) • Keine der referierten Studien untersucht ETS-Marker im Zusammenhang mit PE • Die Kombination aus AFP und hCG im 2. Trim. zeigt die beste prädiktive Leistung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • geringes Bias-Risiko • starke Heterogenität • nur retrospektive Studien ∅ Meta-Analyse mit nur 5 Studien ∅ Diskrepanz zwischen Einzelstudien und Meta-Analyse 	2a
Jeve et al_2011	Medline, Embase, Cochrane	8 Studien (alle vor 1995) 872 Fälle	<p><i>US diagnostische Kriterien für den Nachweis von IUFD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Herztätigkeit bei CRL >5mm: Sensitivität 50, Spezifität 100, LR+ 36, LR -0,5 • leere Fruchtblase MSD >25 mm: Sensitivität 29, Spezifität 100, LR+ 50, LR -0,71 • kein Dottersack bei MSD >20 mm: Sensitivität 41, Spezifität 100, LR+ 71, LR -0,59 • keine Herztätigkeit bei MSD >16 mm: Sensitivität 100, Spezifität 100, LR+ 56, LR -0,07 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach eigenen Kriterien (QUADAS-ähnlich) ∅ niedrige Qualität bei mehrheitlich prospektiven Studien 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Kuc et al_2011	PubMed, Embase, Cochrane, CINAHL 11/2011	35 Studien	<p><i>Serum-Marker als PE-Prädiktoren im 1. Trim.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PP13, PIGF und PAPP-A sowie erhöhte Inhibin A Werte sind mit sign. PE Risiko assoziiert • Die DR einzelner Marker sind (bei festgelegter FPR von 10%) niedrig (22-83%) • Die DR von Kombinationen sind höher (38-100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ sehr wenig prospektive Studien ∅ uneinheitliche Standards 	2a
Matevosyan_2015	Keine Quellenangaben 1995-2014	76 Studien 298329 Fälle	<p><i>Prädiktion von PE und SGA durch UA Doppler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 64% der Studien schlußfolgern, daß UA-Doppler kann zur Prädiktion verwendet werden; 36% behaupten das Gegenteil • Im Best-Case-Szenario beträgt Sensitivität 86, Spezifität 73, LR+ 20 und LR- 25 • Spezifität (aber nicht Sensitivität) korreliert mit SGA-Inzidenz • Bilateraler postsystolischer Inzsurenindex korreliert negativ mit SGA-Inzidenz • Der beste Prädiktor für PE und SGA ist RI der UA auf der Plazenta-Seite • Die Sensitivität der UA-Dopplerindizes erhöht sich nach GW 16 	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach eigenen Kriterien • mehrheitlich prospektive Studien (70%) ∅ Untersuchungen z.T. im frühen 2.Trim. (GW 15-16) ∅ Verwendung von Review-Publikationen 	2a
Merriell et al_2021	keine Angaben	8 Studien in ETS 29480 Fälle	<p><i>Prädiktion von PE und SGA durch ffdDNA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis auf wenige Ausnahmen, keine Assoziation zwischen PE und ffdDNA im 1. Trim. • Kontroverse Befunde bez. IUGR und ffdDNA im 1. Trim <p><i>*Die Quelle hat nicht die Qualität einer systematischen Review/Meta-Analyse und ist eine rein deskriptive Datenkompilation aus retrospektiven und Case-control Studien</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ∅ kein PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung • <u>Einzelqualität n. OXFORD</u> 2b bis 4; keine Standardtests ∅ keine Meta-Analyse 	3a
Morris et al_2008	Medline, Embase, Cochrane, Medion	44 PE 86 SGA (davon je 10 mit 139394 Fälle ETS)	<p><i>Prädiktion von PE und SGA durch Serum-Biomarker im ETS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • hCG >2,0 MoM: <u>PE</u> LR+ 1,77/LR- 0,80; <u>SGA</u> LR+ 0,96/LR-1,01 • PAPP-A <10. Perzentile: <u>PE</u> LR+ 2,10/LR- 0,95; <u>SGA</u> LR+ 1,68/LR- 0,93 • Inhibin A >2 MoM: <u>PE</u> LR+ 6,0/LR- 0,72; <u>SGA</u> n.a. <p><i>*Biomarker vom ETS sind sinnvolle, aber ungenügend aussagefähige Mittel bei der Prädiktion von PE und SGA</i></p> <p><i>*Daten im 2. Trimester bzw. kombiniertes Vorgehen haben bessere Aussagekraft</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und STARD Bewertung • hoher Anteil prospektiver Studien ∅ ungenaue Beschreibung des Index- und Referenztests 	1a
Morris et al_2017	Medline, Embase, CINAHL	32 Studien 175240 Fälle	<p><i>Assoziation von PAPP-A im ETS mit SS Komplikationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Niedrige PAPP-A Werte (< 5. Perzentile) sind assoziiert mit • GG <10. Perzentile: OR 2,08 (1,89-2,29), LR+ 1,96 (1,58-2,43), LR- 0,93 (0,89-0,98) • GG <5. Perzentile: OR 2,83 (2,52-3,18), LR+ 2,65 (2,35-2,69), LR- 0,85 (0,74-0,98) • PE: OR 1,94 (1,63-2,30), L <p><i>*Die prädiktive Fähigkeit ist unzureichend</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS und STARD Bewertung • Hohe Studienqualität, daher keine Subgruppenanalyse erforderlich 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mosimann et al_2020	PubMed zwischen 1990 und 2019	252 Studien	<p><i>Übersicht der Methoden und Algorithmen zu PE Screening im ETS: häufigste Anwendung und überwiegende Ergebnisse (160 biochemische, 6 biophysikalische, 14 US Marker)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • biochemische Marker: PAPP-A (↓), PIGF (↓), PP 13 (↓), Inhibin A (↑), β-hCG (↔), Endoglin (↔), sFlt (↔), TNF-Rezeptor (↑) • biophysikalische Marker: MAP (↑), periph. Resistenz (↑), arterielle Steifigkeit (↑) • US Marker: UA PI (↑), Plazentavolumen (↓), Plazentavaskularisierung (↓), NT(↔) • 20 kombinierte Algorithmen mit mehreren Indikatoren (UA PI, MAP, PAPP-A, PIGF etc) zeigen DR von 55-100% (für PE <34 GW) und 31-76% (für PE >34 GW) • klinisch validiert wurden die Algorithmen von FMF und Fetal Medicine Barcelona (UA PI+MAP+PAPP-A+PIGF) mit DR 75-96% 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ kein PRISMA Statement ∅ keine Qualitätsbewertung ∅ überprüft nur Studien mit mehr als 100 PE Fällen und mehr als 1000 Kontrollen ∅ deskriptive Aufzählung, keine Meta-Analyse 	3a o. 5
Nassar et al_2011	Medline, Embase	5 Studien zu PE und SGA 4993 Fälle	<p><i>Assoziation von Vit. D im 1. Trimester mit PE und SGA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr kontroverse Ergebnisse zu PE-Risiko (Vit. D Spiegel <37,5 nmol/L sind mit 5-fachem oder auch keinem PE Risiko verbunden) • Vit. D Spiegel <37,5 nmol/L erhöhen das SGA Risiko (OR 1,9 bis 7,5); die Assoziation ist bei Afro-Amerikanerinnen nicht präsent <p>*keine eindeutige Empfehlung möglich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement ∅ Oxford-Bewertung der einzelnen Artikel 3b-4 ∅ Vit.D Messung außerhalb des 1. Trim. (bis GW 16) ∅ hohes Bias-Risiko (Selection, Timing) ∅ Datenqualität erlaubt keine Meta-Analyse 	3a o. n.a.
Osman et al_2018	Medline, Embase, Cochrane	4 Studien im ETS 14250	<p><i>Assoziation arterieller Steifigkeit mit PE und SGA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. Anstieg von arterieller Steifigkeit und Aix im 1. Trimester bei SS mit PE Risiko • Arterielle Steifigkeit und assoziierte Parameter sind bei SGA Risiko nur im letzten Trimester erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach PRISMA- und MOOSE Kriterien • gute Studienqualität ∅ alle Studien in 1 Zentrum 	1a
Pergialiotis et al_2017	Medline, Scopus, Embase, Lilacs, ClinicalTrials, Cochrane	4 Studien 401 Fälle (nur 1 Studie in ETS)	<p><i>Assoziation von AMH mit PE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AMH Spiegel im 1. Trimester sind kein aussagefähiger PE-Prädiktor <p>*Die Quelle soll nicht als Meta-Analyse betrachtet werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach ROBINS-I • sehr niedrige Qualität ∅ nur 1 Studie im 1. Trim. 	3b o. n.a.

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Schiffert et al. 2020	PubMed, Embase, Cochrane	12 Studien (davon 4/535 Fälle von PE/SGA)	<i>Blutfluß in den Spiralarterien bei PE und SGA</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. höherer PI der Spiralarterien im 1. Trim ist mit IUGR, PTD und PE assoziiert • Keine auffällige Differenzen im RI 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUIPS • Qualität moderat und gut ∅ kleine pathologische Fallzahlen 	1a
Schiffert et al. 2021	PubMed, Embase, Cochrane	28 Studien (davon 1/201 Fälle von PE/SGA)	<i>US Charakteristiken der Plazenta in komplizierten SS</i> <i>Studie von Baldassarre et al. 2016 (retrospektiv, monozentrisch, Bewertung von US Aufnahmen durch 2 unabhängige Betrachter)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Transparenzen im 1. Trim. zeigen keine Assoziation mit SS Pathologie 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUAPAS ∅ <u>Da nur 1 Studie der PICO-Frage entspricht, wird die Meta-Analyse nicht weiter verfolgt</u> 	2b
Schneuer et al. 2012	PubMed, Medline, Embase	8 Studien + eigene Daten 8743 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch PP 13</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität bei 5% FPR: 24% (PE), 45% (frühe PE) und 26% (SGA) • PP 13 im 1. Trim. ist kein geeigneter Prädiktor von PE und SGA 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach PRISMA-DTA • 50% Case-control Studien 	2a
Townsend et al. 2019	Medline, Embase, Cochrane, NHS-EED, HTA	126 systematische Reviews bis 2017 (davon 6 aus ETS)	<i>Übersicht von systematischen Reviews zu PE Prädiktion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Qualitätsbewertung nur bei 53% der Reviews • Hohes Bias-Risiko bez. Generalisierbarkeit der Ergebnisse und Dropouts • Meta-Analysen bei 80% der Reviews Stärkste PE Prädiktoren: <ul style="list-style-type: none"> • maternaler BMI: Sensitivität/Spezifität 21/92 (>35) und 47/73 (>25) • UA PI oder RI: Sensitivität/Spezifität 26/93 • PlGF: Sensitivität/Spezifität 65/89 • PP 13: Sensitivität/Spezifität 37/88 *Kein Biomarker ist für die klinische Routine als Einzelanwendung geeignet	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach AMSTAR und QUIPS; GRADE Bewertung für Prädiktoren 	1a
Velauthar et al. 2014	Medline, Embase, Cochrane	18 Studien 55974 Fälle	<i>Prädiktion von PE und SGA durch UA Doppler Pulswellenform (Sensitivität/Spezifität)</i> <ul style="list-style-type: none"> • 48/92 (frühe PE); 39/93 (frühe IUGR) • 26/93 (jede PE Form); 15/93 (jede Art von IUGR) • Feststellung von Doppler-Abnormalitäten in low-risk-SS ist ein ausreichender Grund für Aspirin-Prävention 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach QUADAS • gute Studienqualität mit Bias bei Selektion, Datenverfügbarkeit u. Ko-Medikation 	1a

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wu et al_2015	Medline, Embase, Cochrane, Web of Science	147 Studien	<p><i>PE Prädiktion durch ETS Biomarker</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion durch einzelne Biomarker ist unzuverlässig; die durchschnittliche Sensitivität beträgt ~40% • Sensitivität/Spezifität einzelner Biomarker: ADAM12 26/84; Inhibin A 32/90; PAPP-A 30/92; PIGF 65/89; PP13 37/88 • Die Verwendung von Kombinationsalgorithmen verbessert die prädiktive Leistung • Aus 41 Studien, verwendet in der Meta-Analyse, sind nur 14 (34%) von hoher Qualität (1b nach Oxford) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung ∅ hohes Bias-Risiko bei Selektion sowie wegen mehrheitlich Case-control-Studien und hoher Heterogenität 	1a
Yusuf et al_2018	PubMed, Embase, Cochrane	15 Studien (davon 7/5593 Fälle vor GW<18)	<p><i>PE Prädiktion durch sFlt-1/PIGF-Verhältnis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PE ist mit erhöhtem sFlt-1/PIGF-Ratio im Serum vor GW 25 assoziiert ∅ Zeitpunkte der ETS-Probenentnahme (GW <14) wurden nur in 3 Studien strikt eingehalten 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung durch die Autoren • Oxford-Bewertung der Einzelstudien durchweg 1b ∅ z.T. uneinheitliche PE-Definition, Outcomes (PE Zeitpunkt) und Test-Timing ∅ deskriptiv, keine Meta-Analyse 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE																																																																											
Zhong et al_2015	PubMed, Embase, Cochrane, Medion	103 Studien 432621 Fälle	<p><i>Prädiktion von PE, SGA und PTD durch ETS Biomarker</i></p> <p>*Insgesamt geringe Präzision, jedoch mit Daten aus dem 2. Trimester vergleichbar</p> <p>*Beste Leistung: PE – PIGF; SGA – PP13; PTD – PP13</p> <p>PE (early onset)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <0,4 MoM</td> <td>2,98</td> <td>0,70</td> <td>39</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td>6,05</td> <td>0,48</td> <td>56</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>4,20</td> <td>0,60</td> <td>47</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>hCG <0,6 MoM</td> <td>1,41</td> <td>0,90</td> <td>28</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>SGA (<10. Perzentile)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <1. Perzentile</td> <td>3,59</td> <td>0,98</td> <td>3</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td>2,65</td> <td>0,81</td> <td>27</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>3,70</td> <td>0,70</td> <td>36</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>hCG</td> <td>3,44</td> <td>0,73</td> <td>34</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p>PTD (<34. GW)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAPP-A <0,3 MoM</td> <td>3,64</td> <td>0,96</td> <td>5</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>PIGF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PP 13</td> <td>4,16</td> <td>0,56</td> <td>51</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>hCG <0,5 MoM</td> <td>2,71</td> <td>0,92</td> <td>12</td> <td>96</td> </tr> </tbody> </table>		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <0,4 MoM	2,98	0,70	39	87	PIGF	6,05	0,48	56	91	PP 13	4,20	0,60	47	89	hCG <0,6 MoM	1,41	0,90	28	80		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <1. Perzentile	3,59	0,98	3	99	PIGF	2,65	0,81	27	90	PP 13	3,70	0,70	36	90	hCG	3,44	0,73	34	90		LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität	PAPP-A <0,3 MoM	3,64	0,96	5	99	PIGF					PP 13	4,16	0,56	51	88	hCG <0,5 MoM	2,71	0,92	12	96	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS Bewertung • sehr geringes Bias-Risiko • Ø Meta-Analyse erschwert durch unterschiedliche Cut-offs und Fallzahlen in den Einzelstudien 	1a
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <0,4 MoM	2,98	0,70	39	87																																																																												
PIGF	6,05	0,48	56	91																																																																												
PP 13	4,20	0,60	47	89																																																																												
hCG <0,6 MoM	1,41	0,90	28	80																																																																												
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <1. Perzentile	3,59	0,98	3	99																																																																												
PIGF	2,65	0,81	27	90																																																																												
PP 13	3,70	0,70	36	90																																																																												
hCG	3,44	0,73	34	90																																																																												
	LR+	LR-	Sensitivität	Spezifität																																																																												
PAPP-A <0,3 MoM	3,64	0,96	5	99																																																																												
PIGF																																																																																
PP 13	4,16	0,56	51	88																																																																												
hCG <0,5 MoM	2,71	0,92	12	96																																																																												

PICO-Frage 4.1. Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Abdel Moety et al 2016	SS GW 11-14	94	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI u. RI • PAPP-A • β-hCG 		PE und IUGR Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • ↑UA PI prognostiziert PE/IUGR mit höchster Sensitivität (100), aber niedrigster Spezifität (56) • Inklusion von ↓PAPP-A bzw. ↓βhCG erhöht Sensitivität und Spezifität auf 94/95 bzw. 89/89 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Adiyaman et al 2020	cfDNA Test im 1./2.Trim.	247	Früh- o. spät-einsetzende IUGR (n = 97)	Keine IUGR (n = 150)	Anteil der fetalen Fraktion	<ul style="list-style-type: none"> • sign. niedrigerer fetaler Anteil bei früh-einsetzende IUGR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Ø unterschiedliche Extraktionsverfahren 	3b
Aksornphusitaphong et al	SS GW 11-13	327	<ul style="list-style-type: none"> • Serum Histidine-rich Glycoprotein • UA PI 		Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 11; Spezifität 97; PPV 17; NPV 95 *Die Kombination aus den Biomarkern histidine-rich glycoprotein und UA PI ist kein zuverlässiger PE Prädiktor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch Ø sehr kleine pathologische Fallzahl 	3b
Allen & Aquilina 2018	SS GW 11-13	1045	<ul style="list-style-type: none"> • UA Doppler • Arteriografie der A. brachialis • PAPP-A • PIGF 		Prädiktion von PE und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • AD syst in der Aorta ist sign. assoziiert mit PE • niedrige PAPP-A und PIGF Werte sind sign. assoziiert mit SGA *ETS Biomarker sind keine robuste PE Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Antunes et al 2020	SS GW 11-13	615	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • PAPP-A • PIGF • MAD 		Prädiktion von SGA	<ul style="list-style-type: none"> • niedrige Sensitivität bei FPR 10% -maternale Anamnese - 24% -PAPP-A und PIGF – 25% -MAD und UA PI - 32% -Kombination – 30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Baer et al 2014	Integriertes Screening im 1./2. Trim.	39979	Positive Screening Ergebnisse (n = 9051)	Negative Screening Ergebnisse (n = 30928)	SS Komplikationsrate	<ul style="list-style-type: none"> • positive Ergebnisse im integrierten Screening sind assoziiert mit erhöhtem Risiko für -PE, placenta previa (OR 1,7; 1,6-1,8) -Fehlgeburt vor GW 20 (OR 3,5; 3,2-3,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø disproportionale Latinos-Präsenz 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Banzola et al. 2007	SS GW 11-13 Serum-Biomarker	224	PE (n = 56)	keine PE (n = 168)	Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> • P-Selektin und t-Aktivin sind stärkste PE-Prädiktoren • keine Rolle von VEGF-Rezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Case-control 	4
Baschat et al. 2014	SS in ETS	2441	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • UA Doppler • MAD 		PE Prädiktionsalgorithmus	<ul style="list-style-type: none"> • PE-, Diabetes-, Hypertonie-Anamnese, MAD und PAPP-A MoM sind wichtigste Prädiktoren • Sensitivität für PE (allgemein) 49% und early-onset PE 55% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Beloglovkin et al. 2007	SS GW 11-13	29268	<ul style="list-style-type: none"> • BMI <19,8 • BMI >26-29 	Normal-BMI 19,8-26,0	Prävalenz von PE und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit niedrigem BMI haben sign. geringeres PE- und Hypertonie-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Block-Abraham et al.	SS mit Aspirin Prophylaxe ab GW 16	614	PE (n = 59)	keine PE (n = 555)	PE-Risikoprädiktoren im 1.Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • PE-Anamnese • Hypertonie-Anamnese • AD syst. und diast. ↑ *Erhöhter AD im 1.Trim. ist wichtiger PE-Prädiktor bei Aspirinprophylaxe 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Block-Abraham et al. 2014 b	SS GW 9-14 mit/ohne PE Vorgeschichte	1283	PE Vorgesichte (n = 52)	keine PE Vorgeschichte (n = 1231)	Prädiktive Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Parität • Hypertonie-Anamnese • Diabetes-Anamnese • AD (syst. diast. MAD) *UA PI, PAPP-A und β-hCG spielen keine sign. Rolle 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch 	1b
Brennan et al. 2013	SS GW 4-12 Messung von hyperglykosyliertem HCG	204	PE oder Hypertonie	keine PE/Hypertonie	Assoziation zwischen niedrigem hyperglykosylierten HCG und PE/Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> *Pränatale Einzelbestimmung von hyperglykosyliertem HCG ist kein zuverlässiger Prädiktor von PE oder Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl Ø kein Referenzstandard 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Chaemsait hong et	SS GW 11-13	67248	BMI		Assoziation mit SS Komplikation	BMI >30 ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für -Hypertonie – OR 9 (7,3-11,7) -PE – 5 (4,3-6,8)	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch monoethnisch (Hongkong) 	2b
Crovetto et al 2014	SS GW 8-12	4970	<ul style="list-style-type: none"> PAPP-A β-hCG AD UA Doppler 		Prädiktion von SGA	<ul style="list-style-type: none"> frühe SGA ist zu 67% mit PE assoziiert DR für frühe SGA 73% bei FPR 15% MAD und UA PI als sign. Prädiktoren *Frühe SGA ist eine Folge von PE 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl 	1b
Crovetto et al 2017	SS GW 11-13	196	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese UA Doppler VEGF sFlt-1 PIGF Endoglin 		PE Prädiktoren und DR	<ul style="list-style-type: none"> Frühe PE – DR 78/89 bei FPR 5/10 -chr. Hypertonie, PE-Anamnese, MAD, UA Doppler, PIGF, sFlt-1 Late-onset PE – DR 51/69; FPR 5/10 -BMI, PE-Anamnese, UA Doppler, PIGF, sFlt-1 	<ul style="list-style-type: none"> Case-control 	4
Dar et al_2010	SS GW 10-13	277	3D-Doppler der uteroplazentaren Zirkulation (Spiralarterien, intervillöser Raum)		Assoziation mit PE Risiko	<ul style="list-style-type: none"> VI, FI und VFI sind sign. niedriger in Fällen, die später PE entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch Ø auffällige demografische Differenzen (BMI, Ko-Morbidität) 	3b
D' Antonio et al 2013	SS GW 10-13	12355	PAPP-A		Prädiktion von SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> niedrige PAPP-A Spiegel sind mit PE, SGA und PTD assoziiert PAPP-A ist kein sensitiver Prädiktor von PE (OR 1,76-2,41) und SGA (OR 3,4-5,3) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Drouin et al 2018	SS GW 11-13	4610	UA PI		<ul style="list-style-type: none"> Assoziation mit SGA DR bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> SGA am Termin: DR 17 (14-20) Preterm-SGA: DR 60 (32-84) DR erhöhen sich unwesentlich, wenn man UA PI mit maternalen Charakteristika (BMI, Rauchen) kombiniert 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Eastwood et al 2020	Hochrisiko SS GW 11-13 und 19-22	195	<ul style="list-style-type: none"> • FABP4 • PAPP-A • PIGF • sFlt-1 • Endoglin 		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening mit Nachweis von (↓)sFlt-1 im 1.Trim. und (↓) Ratio PIGF/Endoglin im 2.Trim. verbessern die Prädiktion von PE 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	1b
El-Khouly et	SS GW 4-12	200	Serumlipide		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE ist assoziiert mit sign. erhöhten Triglyzeriden, Total- und LDL-Cholesterol und niedrigerem HDL-Cholesterol 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	1b
Gasse et al 2018	SS GW 11-13	4700	MAD		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation mit PE und Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • MAD kann 34% der Term-PE, 48% der Preterm- und 60% der early-onset-PE prognostizieren • Justierung für maternale Charakteristika erhöht Prognose auf 37, 55 u. 70% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Goetzinger et al 2013	SS GW 11-13	578	<ul style="list-style-type: none"> • ADAM12 • PAPP-A • UA PI 		<ul style="list-style-type: none"> • PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • In Kombination mit maternalen Faktoren, identifizieren ADAM12, PAPP-A und UA PI 50, 48 bzw. 52% der Patienten mit PE-Risiko *Auch in Kombination von allen keine zuverlässige PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Gonzales-Gonzales et	SS GW 11-13	988	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • VFI • Plazenta-Volumen 		<ul style="list-style-type: none"> • PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Plazenta-Volumen ist kleiner und UA PI höher in PE Fällen • Plazenta-Volumen verbessert Prädiktion in Modellen basierend auf Anamnese, UA PI und ETS Biomarker • vaskuläre Indizes sind ohne Einfluss 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Graham et al 2019	SS GW 11-13 mit komb. ETS	3008	<ul style="list-style-type: none"> • MAD • UA PI • NT, CRL • Anatomie-Scan, FHR • PAPP-A 		<ul style="list-style-type: none"> • Validierung des FMF Algorithmus für SGA Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • In der australischen Population zeigt der FMF Algorithmus • schwache prädiktive Leistung: Sensitivität 35% bei FPR 20% • bessere prädiktive Leistung als seine Einzelkomponenten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø kleine PE Fallzahl 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Guizani et al_2018	SS GW 11-13	3239	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese MAD PIGF UA PI 		<ul style="list-style-type: none"> PE DR des FMF Algorithmus 	<ul style="list-style-type: none"> PE vor GW 37 – 81% PE nach GW 37 – 32% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Guy et al_2021	SS im 1.Trim.	12561	PE-Screening nach NICE Kriterien (n = 7720)	PE-Screening nach FMF Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> PE Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> FMF Algorithmus verringert sign. die allgemeine und Hochrisiko- PE-DR FMF Kriterien erhöhen sign. die Häufigkeit der Aspirin-Prophylaxe in Fällen, die als PE-Hochrisiko eingestuft sind 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, monozentrisch 	2b
Inan et al_2018	SS GW 11-13	162	Prokineticin1	PAPP-A	Prädiktion von PE und SGA	Erhöhte Prokineticin 1-Werte im 1. Trim. prognostizieren <ul style="list-style-type: none"> PE - Sensitivität 83, Spezifität 86 FGR -Sensitivität 86, Spezifität 72 Prokineticin 1 ist effizienter als PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch Ø kleine Fallzahlen 	1b
Kang et al_2013	SS nach ART in GW <10	148	t.v. US Messung von CRL am Tag 46, 53, 60, 67 und 74	Geburtsgewicht	Assoziation zwischen CRL vor GW 10 und GG	<ul style="list-style-type: none"> GG korreliert positiv mit CRL, gemessen am 60., 67. und 74. Tag CRL <26,5 mm am 67. Tag ist ein Prädiktor von niedrigem GG 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Karagiannis et al_2011	SS GW 11-13	32850	<ul style="list-style-type: none"> komb. ETS MAD UA PI PIGF PP13 ADAM 12 		Prädiktion von SGA	SGA ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> erhöhtem MAD und UA PI niedrigeren PIGF, PP13, PAPP-A, β-hCG, ADAM 12 und NT In GW 11-13 können 73% der preterm-SGA Fälle und 46% der SGA Fälle am Termin mit FPR 10% diagnostiziert werden	<ul style="list-style-type: none"> gemischtes prospektives und Case-control Design Ø mehrere Indizes nur in Teilen der Stichprobe ermittelt (Case-control Subgruppe) 	1b o. 4
Kashanian et al_2013	SS GW 8-13	394	High-sensitivity CRP		Prädiktion von PE	<ul style="list-style-type: none"> hs-CRP Werte sind sign. höher in PE hs-CRP Cut-off von 4 mg/L prognostiziert erhöhtes PE Risiko mit Sensitivität 78, Spezifität 72, PPV 25, NPV 96 und Präzision 73% 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, mono-zentrisch Ø relativ kleine PE Fallzahl 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Kaymaz et al_2011	SS GW 11-13	103	<ul style="list-style-type: none"> • Serum Homozystein • UA Doppler Velocimetrie 		Prädiktion von Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme Dopplerindizes jeder Art prognostizieren SS-Komplikationen (PE, IUGR, PTD) mit Sensitivität 89% • Erhöhte Homozystein-Werte sind mit allen Komplikationen assoziiert, aber in Kombination mit Doppler verbessern die prognostische Leistung nicht. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Keikkala et al_2013	SS GW 8-13 mit ETS	707	<ul style="list-style-type: none"> • hyperglykosyliertes hCG • ETS Biomarker • MAD 		Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • hyperglykosyliertes hCG MoM ist niedriger in PE (besonders early-onset) • In Kombination mit PAPP-A, MAD und Parität kann hyper-hCG PE mit 69% Sensitivität und 90% Spezifität vorhersagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
Krauskopf et al_2016	Neugeborene mit Normgewicht und SGA	45029	<ul style="list-style-type: none"> • SGA-Anamnese • PAPP-A in GW 11-13 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • SGA Vorgeschichte und aktueller PAPP-A MoM <5. Perzentile sind mit SGA assoziiert • Die Kombination aus PAPP-A und SGA Anamnese prognostiziert SGA mit OR 14 (4-50) und DR 37% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Kuc et al_2014	SS GW 8-13	667	PE-Entwicklung (n = 167)	keine PE (n = 500)	Differenzen im Metabolomprofil (Amine, Oxylipine)	<ul style="list-style-type: none"> • Taurin, Asparagin und Glycylglycin sind sign. niedriger bei PE-Risiko • In Kombination mit MAD zeigt Taurin eine PE-DR von 55% bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
Kumar et al_2017	Low-risk SS mit ETS	1725	PIGF MAD UA PI BMI		Assoziation mit Gestationshypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PIGF- und PAPP-A Werte sowie erhöhte MAD, UA PI und BMI prognostizieren Hypertonie mit DR 73% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch (Indien) 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Lakovscek et al 2018 a	SS GW 11-13	423	Preeclampsia Predictor® Algorithmus Risiko-Cut-off für Aspirin 1:20 (n = 214)	ViewPoint® Algorithmus Risiko-Cut-off für Aspirin 1:200 (n = 209)	<ul style="list-style-type: none"> • PE DR • PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Predictor® zeigt sign. niedrigere DR als ViewPoint® an • Keine Differenzen in Aspirin-Verordnungsraten und PE Inzidenz *Keine Aussage zu Algorithmus-Vorteilen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lakovscek et al 2018 b	SS GW 11-13	413	Preeclampsia Predictor®	<ul style="list-style-type: none"> • ViewPoint® • FMF Algorithmus 	PE Risiko-Quote	<ul style="list-style-type: none"> • ViewPoint® 21,5% • PE Predictor® 10,4% • FMF 21,8% *Keine Aussage zu Algorithmus-Vorteilen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Lamain-de Ruiter et al 2019	SS GW 9-14	3736	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Anamnese • MAD • PAPP-A • PIGF 	9 Modelle für PE-Prognose	Externe Modell-Validierung	Nur jeweils 3 Modelle für <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein (Placencia 2007, Poon 2008, Syngelaki 2011) und • late-onset PE (Akolekar 2011, Poon 2009 und 2010) erreichen Diskriminierung >0,70	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • retrospektiver Modellvergleich Ø keine Modelle mit US Indizes 	1b
Lefebvre et al 2012	SS GW 11-13 und 21-22	81	A t.a. UA PI Messung am Niveau des inneren Muttermundes	B t.a. UA PI Messung an der „Kreuzung“ mit A. iliaca ext.	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale Reproduzierbarkeit • Übereinstimmung mit Messung in GW 21-22 	<ul style="list-style-type: none"> • Position A ermöglicht zu 100% bilaterale Aufnahmen im 1.Trim., Pos. B nur in 62% • Messungen in Pos. A korrelieren besser mit Messungen im 2.Trim. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, longitudinal, multizentrisch 	1b o. n.a.
Lipa et al 2017	SS GW 11-13	185	Lipoxin A4 Serumspiegel		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoxin A4 Werte sind sign. niedriger sowohl bei SGA als auch bei LGA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø kleine Fallzahlen Ø kein Referenzstandard 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mazer-Zumaeta et al. 2020 a	SS GW 11-13	60875	Modell A • PIGF • Anamnese, MAD, UA PI	Modell B • PAPP-A • Anamnese, MAD, UA PI	PE DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von PIGF anstatt PAPP-A (Modell A) erhöht PE DR um 7 auf 74% • Kombination mit PIGF und PAPP-A bringt keine weitere DR Verbesserung • Risiko-Cut-offs bei vorgegebener DR sind von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig (Schwarze << Weiße) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Meertens et al. 2019_b	SS GW <16	2614	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Anamnese • AD Messung im 1. Trim. 	10 Modelle für PE Prognose aus Publikationen	Externe Modell-Validierung	<ul style="list-style-type: none"> • 50% der Vergleichsmodelle zeigen moderate diskriminative Leistung • Beste prädiktive Leistung zeigt das Modell von Syngelaki et al. 2011 (s. detaillierte Analyse in dieser Evidenz-tabelle) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • retrospektiver Modellvergleich ∅ Validierung nur nach Anamnese (online-Befragung) ∅ GA >1. Trim. bei 50% der Vergleichs-studien 	1b o. n.a.
Mendoza et al. 2021	SS GW 8-13 ⁶	2641	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie mit • PAPP-A • PIGF vor GW 11 (n = 1675) 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie mit • PAPP-A • PIGF nach GW 11 (n = 966) 	PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitpunkt der Bestimmung von PAPP-A und PIGF hat keinen Einfluß auf die Prädiktionsraten von early-onset- und term-PE 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	2b
Mikat et al. 2011	SS GW 11-13	155	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • PAPP-A 		Prädiktion von PE, IUGR und Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG ist sign. höher in PE • PAPP-A ist unauffällig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ historische Kontrollen 	3b
Mönckeberg et al. 2020	SS GW 11-13	1132	<ul style="list-style-type: none"> • UA PI • UA Velocimetrie 		PE Prädiktion in Kombination mit MA	<ul style="list-style-type: none"> • DR für PE ist 33% bei FPR 5% • Aspirin-Medikation in Hochrisiko-Fällen ändert die DR nicht *Unter Routine-Bedingungen detektiert UA PI ca. 1/3 der Fälle 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Murtoniemi et al 2018	Hochrisiko-SS GW 11-13	234	<ul style="list-style-type: none"> • PE Batterie • hyperglykosyliertes hCG • total hCG 		PE Prädiktion von verschiedenen Indexkombinationen	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Werte von hyperglykosyliertem hCG in Fällen mit schwerer PE • Die beste prognostische Leistung zeigt die Kombination aus hCG-Isoformen, PIGF, PAPP-A, MAD und UA PI 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • ∅ Subgruppen-Analyse mit sehr kleinen Fallzahlen 	2b
Neto & Ramos 2	Low-risk SS GW 11-13	92	Plazenta 3D-Dopplerindizes (VI, FI, VFI)	Follow-up US in GW 16-20	Zeitpunkt der Differenzen zwischen PE und normalen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. niedrigere Indizes der Plazentavaskularisierung bei PE treten erst im 2. Trim. auf 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Nucci et al 2014	SS GW 12-13	850	<ul style="list-style-type: none"> • PE (n = 80) • SGA (n = 80) • T21, T18, T13 (n = 100) 	Normale SS (n = 590)	Serumspiegel von PIGF 1 und 2 Isoformen	<ul style="list-style-type: none"> • MoM von PIGF 1 und 2 sind sign. niedriger in PE, SGA und Trisomie-SS • Die Spiegel von PIGF-Isoformen werden durch GA, Rauchen, Ethnie, ART und Parität beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	4
O' Gorman et al 2016	SS GW 11-13	35948	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • MAD • UA PI • PAPP-A • PIGF 		Testung von 5 PE-Screening-Kombinationen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei allen Biomarkern sind die Werte bei early-onset PE stärker verändert • Screening nach Anamnese allein zeigt DR 49/38 für early-onset/late PE • Anamnese, UA PI, MAD und PIGF zeigen DR 75/47 für early/late PE • PAPP-A verbessert die DR nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
O' Gorman et al 2017 b	SS GW 11-13	8775	FMF Algorithmus <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • MAD • UA PI • PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • NICE Algorithmus • ACOG Algorithmus 	Vergleich PE DR für Onset in GW <32/<37/>37	<ul style="list-style-type: none"> • FMF DR: 100/75/43 bei FPR 10% • NICE DR: 41/39/34 bei FPR 10% • ACOG DR: 94/90/89 bei FPR 64% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Odibo et al 2014	SS GW 11-13	193	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • ADAM12 • UA PI 	Histopathologie der Plazenta	Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A, ADAM12 und PIGF Spiegel sind sign. niedriger bei PE • PE ist sign. assoziiert mit histologischen Zeichen gestörter Plazenta-Perfusion und Entzündung/Infektion • UA PI zeigt keine sign. Differenzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäranalyse prospektiver monozentrischer Studie 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Oliveira et al_2014_a	SS GW 9-14	2969	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • β-hCG • UA Doppler • MAD • Anamnese 	Vergleich von 6 Prädiktionsmodellen bei Nutzung eigener Kohorte	Externe Validierung PE DR	<ul style="list-style-type: none"> • Bis auf 1 Ausnahme ist die Leistung der Algorithmen für early-onset PE unterdurchschnittlich (DR 29-53%) • DR von late-onset PE ist niedrig (18-31% bei FPR 10%) • Anwendung von Cut-offs anhand des höchsten Youden-Index ergibt Detektion von 40-80% der early-onset und 71-82% der late-onset PE 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) • Beträchtliche Differenzen zwischen ermittelten und Original-DR 	2b
Oliveira et al_2014_b	SS GW 9-14 (ohne Patientinnen mit späterer Aspirintherapie)	2446	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP13 • PIGF • β-hCG • UA Doppler • MAD • Anamnese 	Vergleich von 6 Prädiktionsmodellen bei Nutzung eigener Kohorte	Externe Validierung Prädiktion des PE Schweregrades	<ul style="list-style-type: none"> • In Population mit hoher Prävalenz chronischer Hypertonie, entwickeln Patienten, die im 1.Trim. erkannt werden, PE kombiniert mit Hypertonie und Nierenversagen • Patienten, die durch den 1.Trim.-Algorithmus nicht diagnostiziert werden, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit HELPP Syndrom entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) • Ø sehr niedrige pathologische Fallzahl • Ø unzulässige Untergruppenvergleiche 	2b
Oliveira et al_2016	SS GW 9-14	2977	Fälle mit HELLP Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • PE ohne HELLP Syndrom • Normale SS 	Prädiktionsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • HELLP Fälle sind vorwiegend Weisse Nulliparae mit Hypertonie und PE/HELLP-Vorgeschichte • Die biochemischen und biophysikalischen Werte im 1.Trim. sind nicht aussagefähig • Prädktion von HELLP Syndrom im 1.Trim. hat 75% Sensitivität und 79% Spezifität 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten aus eigener prospektiver monozentrischer Studie (s. oben Baschat et al_2014) • Ø sehr niedrige pathologische Fallzahl • Ø unzulässige Untergruppenvergleiche 	2b
Papastefanou et al_2012	Singleton SS GW 11-13	4702	<ul style="list-style-type: none"> • Komb. ETS • CRL, FHR • Maternale Anamnese 		Prädiktion und DR für SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Größe, Parität, Rauchen, ART Konzeption, ΔCRL, ΔNT, β-hCG und PAPP-A sind unabhängige SGA Prädiktoren • Sensitivität 55% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Papastefanou et al_2018	Singleton SS GW 11-13 mit ETS Daten	326	Plazentavolumen in PE (n=12), IUGR (n=34), Gestationshypertonie (n=15)	Plazentavolumen in gesunden SS (n=265)	Assoziation mit SS Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Plazentavolumen (PV) Z-Score wächst mit CRL und korreliert nicht mit maternalen Faktoren, ETS Indizes und UA Doppler • PV ist starker Prädiktor von SGA bei Fällen mit abnormen Dopplerindizes (DR 78% bei FPR 5%) • PV hat Hypertonie- und PE-DR von 20 und 16% bei FPR 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control • Registerdaten ∅ sehr niedrige pathologische Fallzahl ∅ unzulässige Untergruppenvergleiche 	4
Papastefanou et al_2021	Singleton SS GW 11-13 mit ETS Daten	57131	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Komb. ETS Indizes • UA PI • MAD 		<ul style="list-style-type: none"> • Verteilung der GG-Z-Scores nach Cut-offs für das entsprechende GA • Assoziation der Verteilung mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • Bester biophysikalischer SGA Marker ist UA PI; biochemischer – PIGF • SGA Prognose wird verstärkt durch PE-Komorbidität, Grad der Retardierung, Frühgeburt und Inklusion zusätzlicher Biomarker • Kombination aus maternalen Faktoren und allen Biomarkern erkennt 34, 48 und 59% aller SGA Fälle <10. Perzentile geboren vor GW 32 und 37, bzw. nach GW 37 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Parlakgumus et al_2014	Singleton SS im ETS	433	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Biomarker • Serumlipide 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Niedriges PAPP-A ist der einzige mit SGA sign. assoziierte Biomarker • Serumlipidspiegel sind mit SGA nicht assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • nur normoglykämische Fälle ∅ wenige SGA Fälle 	1b
Poon et al_2018	SS GW 11-13 mit PE-Screening und Lebendgeburt nach GW 24	34573	Inzidenz von PE nach NICE/ACOG Kriterien	Inzidenz von PE nach FMF Kriterien	Erfüllung der PE Kriterien der ISSHP	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz bei NICE/ACOG und FMF risiko-positiven Fällen ist vergleichbar • PE Inzidenz bei FMF risiko-negativen Fällen ist mehrfach niedriger als nach der NICE/ACOG Risikoprognose • PE Risiko mit Biomarkern empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Sekundäranalyse 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Poon et al_2020	Singleton SS GW 11-13	16747	PE Screening nach Competing Risk Modell mit <ul style="list-style-type: none"> • maternaler Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 	PR Screening nach NICE Modell mit <ul style="list-style-type: none"> • maternaler Biometrie und Anamnese 	PE DR Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • DR von Competing Risk Modell 42,5 • DR von NICE Modell 30,4 • Die Differenz in DR besteht nach Justierung für Aspirintherapie-Fälle • DR für pre-term PE beträgt 40,8 beim NICE-Modell und 82,4 beim Competing Risk Modell, wenn alle Biomarker herangezogen werden • Anwendung von Biomarkern wäre in ~70% der Population notwendig, wenn diese nicht zum ETS gehören 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Post-Uitenweeer et	SS mit late- und early-onset PE und gesunde Kontrollen	679	Relaxin-Bestimmung im 1.Trim.		Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Relaxinwerte im 1.Trim. verbessern nur marginal PE DR von anamnestischen Modellen • Relaxin zeigt keine sign. Korrelation mit PAPP-A, ADAM 12 und PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch • Ø zeitlich und örtlich inkongruente Stichproben 	4
Rocha et al_2017	SS GW 11-13	733	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • MAD 		PE Prädiktion	Preterm-PE: <ul style="list-style-type: none"> • DR 67% bei FPR 10% • PPV 17; NPV 99% 	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • sekundäre Analyse prospektiver Studien • Ø 2 separate Kohorten mit Abstand von 2 Jahren 	2b
Rolnik et al_2017_b	SS GW 11-13	25797	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 		PE DR	DR bei Risiko-Cut-off 1:100 / FPR 10,5 <ul style="list-style-type: none"> • pre-term PE: 76,7 • term PE: 43,1 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Romero et al_2008	SS mit PE, SGA und gesunde Kontrollen	144	<ul style="list-style-type: none"> • Endoglin • VEGFR-1 • PIGF Bestimmung ab 1. Trim bis Geburt in 4-Wo-Intervall		Assoziation mit PE und SGA	Auswahl bez. 1. Trim. <ul style="list-style-type: none"> • Endoglin ist bei SGA während der ganzen SS erhöht • PIGF ist bei PE und SGA während der ganzen SS niedriger • VEGFR-1 Profile sind mit PE/SGA nicht assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control, multizentrisch 	4
Salvig et al_2010	SS GW 8-14 mit PAPP-A Bestimmung	8347	CRL in GW 12	CRL in GW20	Korrelation zwischen PAPP-A Spiegel und fetaler Wachstumsrate bis GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <0,30 MoM ist assoziiert mit fetaler Wachstumsrate <10.- Perzentile (OR 2,05; CI 1,24-3,38) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Savvidou et al_2013	SS GW 11-13 mit UA PI Bestimmung	57686	SS mit späterer GDM (n = 1037)	normoglykämische SS (n = 56649)	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz • Korrelation von UA PI mit PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz ist sign. höher bei SS mit später auftretendem GDM • UA PI MoM zeigt keine sign. Unterschiede *Die höhere PE Inzidenz bei SS mit GDM kann nicht auf gestörte Plazentaperfusion zurückgeführt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ ethnische Differenzen bei GDM Prävalenz 	1b
Serra et al_2020	SS GW 8-13	6893	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • PIGF / <u>GW8</u> • PAPP-A • UA PI/<u>GW13</u> • MAD 		Prädiktion von early-onset PE	Multivariables Modell mit Gaus'scher Parameterverteilung <ul style="list-style-type: none"> • <u>MAD + UA PI + PIGF (± PAPP-A) zeigt</u> DR 94% bei 10% FPR • PPV 2,3/NPV 99,9/LR+ 94/LR- 0,07 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine pathologische Fallzahl 	1b
Shook et al_2020	SS mit cfDNA Screening in GW <14	2033	Fetale cfDNA Fraktion		Korrelation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale Fraktion >16,5% wird als „hoch“ eingestuft • Hoher Gehalt fetaler DNA ist mit SGA assoziiert (OR 2,4; CI 1,1-4,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Sirikunali et	SS mit β-hCG Bestimmung	13620	β-hCG im 1. Trim.	β-hCG im 2. Trim.	Assoziation mit SS Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige β-hCG Werte im 1. Trim. (<0,5 MoM) sind mit IUGR und PTD assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Song et al_2019	SS im 1.Trim.	240	UA PI ipsi- und kontralateral zur Plazenta		Assoziation mit early-onset PE	<ul style="list-style-type: none"> • PI Cut-off ipsilateral von 1,91 prognostiziert PE mit Sensitivität 100 und Spezifität 96% • PI kontralateral mit Cut-off 1,975 prognostiziert PE mit Sensitivität 57 und Spezifität 79% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ nur 7 PE Fälle ∅ sprachliche Darstellung verwirrend 	n.a.
Sotiriadis et al_2019	SS GW >32 mit US Untersuchungen im 1., 2. und 3. Trim.	3520	1.Trim. Screening <ul style="list-style-type: none"> • Konzeptionsmethode • Rauchen • maternale Größe • PAPP-A • UA PI 	2.Trim. Screening <ul style="list-style-type: none"> • +EFW • +Kopf/Bauchumfang 	Prädiktion von SGA und IUGR	<ul style="list-style-type: none"> • Batterie im 1.Trim. prognostiziert 50% der pränatal erkannten und 37% der späten IUGR bei FPR 10% • Batterie im 2.Trim. erkennt 79% der pränatalen und 60% der späten IUGR • Kombination aus beiden Verfahren kann 79 bzw 60% der pränatalen bzw. späten IUGR vorhersagen • Die Leistung der Einzel- und kombinierten Verfahren ist suboptimal 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ uneinheitliche Definition später IUGR ∅ missing data in 19% 	2b
Spencer et al_2008 a	SS GW 11-13 mit komb. ETS und normalem Karyotyp	49801	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG 		Assoziation mit SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A Werte (<0,415 MoM) sind mit erhöhtem SGA-Risiko assoziiert (DR 12-16%) • β-hCG zeigt keine Korrelation • Risiko sign. höher bei Nicht-Weißen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Suzumori et al_2018	SS GW 10-20 mit negativem NIPT	5582	Fetale cfDNA Fraktion		Assoziation mit Gestationshypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Werte der fetalen cfDNA Fraktion sind mit Auftreten von Gestationshypertonie assoziiert • Signifikanz nicht erreicht (nur Trend) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Syngelaki et al_2011	SS GW 11-13	41577	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • Maternale Anamnese 		Assoziation von BMI mit PE und SGA	<ul style="list-style-type: none"> Bei BMI >25, >30 und >35 ist Risiko für PE und Hypertonie erhöht • OR 1,54 / 2,32 / 3,12 und für SGA reduziert • OR 0,77 / 0,75 / 0,70 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Justierung für Co-Variablen 	1b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Tan et al_2018_a	SS GW 11-13	61174	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Biometrie und Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 		PE DR	Bei PE (insbesondere bei early-onset-PE) sind <ul style="list-style-type: none"> • UA PI und MAD erhöht • PAPP-A und PIGF niedriger *Die Screening-Batterie erkennt 90% early-onset-, 75% pre-term- und 41% der Term-PE. Die Rolle von PAPP-A ist nicht entscheidend.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Tan et al_2018_b	SS GW 11-13	17093	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF • +Aspirin 	DR SGA <10. Perzentile bei Geburten <37. und <32. GW	<ul style="list-style-type: none"> • DR ohne Aspirin: 46 und 56% • DR mit Aspirin sind um 40 bzw. 70% reduziert • SGA ist sign. häufiger bei PE *Die Zahl der durch den Screening Algorithmus identifizierten SGA wird durch Aspirin-Behandlung reduziert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Tan et al_2018_c	SS GW 11-13	16747	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie/Anamnese • UA PI • MAD • PAPP-A • PIGF 	NICE Screening-Algorithmus	Algorithmus-Vergleich bei PE Prädiktion	DR NICE <ul style="list-style-type: none"> • PE insgesamt 30%; pre-term PE 41% DR Testbatterie <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, MAD, PAPP-A 42% • Anamnese, MAD, PIGF 69% • Anamnese, MAD, PIGF, UA PI 82% *NICE Leistung ist ungenügend und durch niedrige Komplianz beeinflusst	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch 	1b
Walid & Pomortsev 2009	Neugeborene mit IUGR und gesunde Kinder	125	Bestimmung von CRL und zerebro-korporalen Koeffizient (fetale Kopf/Rumpflänge)		Prädiktion von IUGR	<ul style="list-style-type: none"> • CRL: Sensitivität 29, Spezifität 100% • Zerebro-korporaler Koeffizient >0,6: Sensitivität 46, Spezifität 100% *PPV beider Parameter steigt an mit dem IUGR Schweregrad	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kein Referenzstandard ∅ IUGR-Grade entsprechen nicht deutschen LL 	3b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wang et al_2007	SS GW 11-13 und Nicht-Schwangere	73	<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietin • PAPP-A 		Assoziation mit IUGR und Plazentainsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietin-2-Serumspiegel sind sign. niedriger in SS, die später IUGR entwickeln 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ kein Referenzstandard 	3b
Winger et al_2018	SS GW 11-13	48	MikroRNA aus peripheren mononuklearen Blutzellen		Methodenvalidierung Assoziation mit PE	<ul style="list-style-type: none"> • häufigere Findung von bestimmten microRNA im Array definiert PE-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kein Standard ∅ kleine Fallzahlen 	3b
Wolf et al_2002	SS GW 11-13 mit Geburt nach GW 20	135	<ul style="list-style-type: none"> • SHBG (als Surrogat-Marker für Insulinresistenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • oGTT in GW 24-28 	PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • SHBG-Spiegel sind sign. niedriger (Insulin-Resistenz ist höher) in PE • Obese PE Fälle haben niedrigere SHBG Spiegel als schlanke *SHBG im 1.Trim. ist PE Prädiktor bei schlanken SS, die üblicherweise als risikofrei angesehen werden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control 	4
Wright et al_2015_a	SS GW 11-13	120492	PE Screening auf Basis von Biometrie, medizinische und Familien-Anamnese, Parität und Konzeption	NICE Screening Algorithmus	PE Prädiktion	<p>DR Neues Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein-40%, PE <GW 37-48%, PE <GW 34 – 54% <p>DR NICE Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE allgemein-35%, PE <GW 37-40%, PE <GW 34 – 44% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch 	2b
Wright et al_2019_a	SS GW 11-13	105897	PE Screening nach Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese +MAD +UA PI • Anamnese +MAD +PIGF 	Notwendig der Anwendung von Biomarkern zur PE Detektion	<ul style="list-style-type: none"> • Screening nur nach Anamnese erfordert Bestimmung von Biomarkern in 70% der Population • Screening nach Anamnese, MAD und UA PI erfordert Biomarker in 30-40% der Population • Screening nach Anamnese, MAD und UA PI benötigt PIGF in 30-40% • Screening nach Anamnese, MAD und PLGF benötigt UA PI in 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Daten aus 3 separaten Studien ohne MoM Justierung kombiniert 	2b

PICO-Frage 4.1.

Ersttrimester-Screening für Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wright et al_2019_b	SS GW 11-13	61174	Screening Algorithmus mit Anamnese, MAD, UA PI und PIGF		PE DR	Der Algorithmus diagnostiziert <ul style="list-style-type: none"> • 90% von early-onset-PE, • 75% von Preterm-PE • 50% PE allgemein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Daten aus 3 separaten Studien ohne MoM Justierung kombiniert 	2b
Yarygina et al_2020	SS GW 11-13 mit ETS	2053	Falsches Aneuploidie-Risiko (n = 191)	Kein Aneuploidie-Risiko (n = 1862)	SGA und IUGR Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch-positives Aneuploidie-Risiko ist mit Prävalenz von 13,6% SGA und 7,9% IUGR • SS mit SGA- und Aneuploidie-Risiko haben SGA RR 6 und IUGR RR 9,2 *Aneuploidie-Risiko im ETS erfordert weiter Überwachung für IUGR/SGA 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zhang et al_2019	SS GW 11-13	3270	PE Predictor® Screening Algorithmus		PE und SGA DR	<ul style="list-style-type: none"> • DR PE: early-onset 87,5; late-onset 48,6 • DR SGA: früh 41,7; spät 28 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ kleine pathologische Fallzahl 	1b
Zhu et al_2019	SS GW 11-14	923	<ul style="list-style-type: none"> • MAD • sFlt-1 • PIGF 		<ul style="list-style-type: none"> • Biomarker-Profil in GW 11-14, 18-22, 28-32, 34 • Assoziation mit PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • In Hypertonie ist das Verhältnis sFlt-1/PIGF während der ganzen Dauer der SS erhöht, wobei PIGF unverändert bleibt • MAD Anstieg um 10 mm ist mit 3,3-5,6-fachem Anstieg des PE Risikos assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Zwertbroek et al_2021	SS GW 11-14	362	FMF Screening Algorithmus für PE		PE Prädiktion	<ul style="list-style-type: none"> • early-onset PE: Sensitivität 80% Spezifität 81% • preterm-PE: Sensitivität 70% Spezifität 81% • PE allgemein: Sensitivität 68% Spezifität 68% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ kleine PE Fallzahl 	1b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität Ø Bias	LoE
Bujold et al., 2009	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	9 RCT 1317 Fälle	Aspirin-Therapie vor GW 16 bei abnormem UA Doppler reduziert die Inzidenz von <ul style="list-style-type: none"> • Präeklampsie (RR 0,48; CI 0,33-0,68) • schwerer Präeklampsie (RR 0,10; CI 0,01-0,74) • Gestationshypertonie (RR 0,31; CI 0,13-0,78) • IUGR (RR 0,51; CI 0,28-0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach QUOROM Ø Bias-Risiko durch fehlende Verblindung (4 Studien) und ITT-Analyse (3 Studien) Ø nur 2 Studien vor GW 16. Ø Begriff „abnormer Dopp-ler“ nicht definiert 	1a
Coomarasamy et al., 2001	Medline, Embase, Cochrane Trials	5 RCT 498 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin-Therapie bei abnormer Doppler-Velocimetrie reduziert das Risiko für Präeklampsie (OR 0,55; CI 0,32-0,95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement deskriptiv • Qualitätsbewertung nach CRD Kriterien • gute Studienqualität Ø keine Studie mit Therapiebeginn im 1. Trimester 	n.a.
Coomarasamy et al., 2003	Medline, Embase, Cochrane, National Research Register, Scisearch ISI	14 RCT 12416 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin-Therapie bei SS mit anamnestischem PE-Risiko • reduziert das Risiko für Präeklampsie (OR 0,86; CI 0,76-0,96) • verringert das Risiko für spontane PTD (OR 0,86, CI 0,79-0,94) • ist mit höherem Geburtsgewicht (215 g) assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Qualitätsbewertung nach CRD Kriterien • gute Studienqualität, kein auffälliges Bias-Risiko Ø 7 Studien mit Therapiebeginn vor GW 13 	1a
Cruz-Lemini et al., 2021	PubMed, Cochrane Trials	15 RCT 2795 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Risiko-SS mit unfraktioniertem oder LMW Heparin reduziert PE- (OR 0,62; CI 0,43-0,90) und SGA-Risiko (OR 0,61; CI 0,44-0,85) • PE-Risiko ist geringer bei Behandlungsbeginn vor GW 16 (OR 0,55; CI 0,39-0,76) • Der Effekt ist stärker bei Heparin + Aspirin kombiniert (OR 0,55; CI 0,39-0,76) • Aspirin allein verringert PE-Risiko, jedoch schwächer als in Kombination mit Heparin (OR 0,62; CI 0,41-0,95) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane • Mehrheit der Studien mit Therapiebeginn vor GW 16 Ø beträchtliches Bias-Risiko (Verblindung, open-label) 	1a

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Duley et al_2019	Cochrane Register, Clinical Trials, ICTRP	77 RCT 40249 Fälle (davon 27 RCT/ 18950 GW<20)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit TAH vor GW 20 verringert PE Risiko (RR 0,86; CI 0,78-0,95) und wirkt effizienter als Therapiebeginn nach GW 20 (RR 0,93; CI 0,84-1,04) • Therapiebeginn vor GW 16 zeigt einen inkonklusiven Effekt (RR 0,90; CI 0,79-1,03) • TAH reduzieren das Risiko für SGA (RR 0,84; CI 0,76-0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane und GRADE • geringe Bias-Risiken, hochqualitative Evidenz ∅ einige Studien mit kleinen Fallzahlen 	1a
Roberge et al_2012	Medline, PubMed, Cochrane Trials	5 RCT 556 Fälle	<p>Frühzeitige Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin</p> <ul style="list-style-type: none"> • verringert stark das Risiko für frühe Präeklampsie (RR 0,11; CI 0,04-0,33) • hat keinen Effekt auf Präeklampsie zum Termin (RR 0,98; CI 0,42-2,33) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane ∅ gepoolte RR Analyse ∅ variable Inklusionskriterien 	1a
Roberge et al_2016	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science	8 RCT	<p>Im Vergleich zu Aspirin allein, führt frühzeitige Behandlung mit LMW Heparin + Aspirin</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu stärkerer Reduktion des PE-Risikos (RR 0,54; CI 0,31-0,92) • zu stärkerer Verringerung der SGA Inzidenz (RR 0,54; CI 0,32-0,91) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Cochrane • sehr hohe Bias-Risiken (Verblindung, Outcomes) ∅ heterogene Inklusionskriterien, Dosierungsschemata und Outcome-Bewertung 	2a

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rolnik et al_2017_a	Hochrisiko SS in GW 11-14	1620	Aspirin 150mg/Tag von GW 11-14 bis 36	Placebo	PE Inzidenz vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> Aspirin reduziert die Inzidenz von PE (OR 0,38; CI 0,20-0,74) 	<ul style="list-style-type: none"> kein ernsthaftes Bias-Risiko PE Risiko nach Algorithmus von Akolekar et al. 2013 ermittelt 	1b
Rostami et al_2018	SS aus der Allgemeinpopulation	1763	Screening für Vit.D <20ng/ Supplementierung nach Defizitgrad ab GW 14 (n=788)	Kein Screening bzw. Vit.D >20 ng/ml Keine Supplementierung (n=1075)	PE Inzidenz Vit.D-Spiegel <i>ante partum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Screening and gezielte Vit.D-Supplementierung reduzieren das PE-Risiko um 60% (OR 0,40; CI 0,20-0,60) Screening und Supplementierung ermöglichen 53% der Probandinnen ein Vit.D-Wert von >20 ng/ml <i>ante partum</i> zu erreichen; bei den Kontrollen sind es 0,02%. 	<ul style="list-style-type: none"> Kontrolle und Verum-Gruppe aus Orten mit vergleichbaren klimatischen Bedingungen ∅ keine Angaben zu Saisoneffekten ∅ Vit.D-Messmethode unpräzise 	1b
Scazzocchio et al_2017_a	SS mit abnormem UA PI in GW 11-14 (bezeichnet als abnorme Trophoblast-Invasion)	155	Aspirin 150mg/Tag von GW 11-14 bis 28	Placebo	UA PI in GW 28 ^{*2} Inzidenz von PE	Aspirin-Therapie führt zu keinen sign. Veränderungen der Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Selection-Bias möglich ∅ underpowered ∅ 17% Dropouts ∅ Fälle mit PE-Risiko nicht rekrutiert ∅ keine Daten zur Plazentahistologie 	2b
Wen et al_2018	SS mit mindestens 1 PE Risikofaktor	2301	Folsäure 4x 1 mg/Tag in GW 8-16	Placebo	PE Inzidenz (definiert als arterielle Hypertonie nach GW 20)	<ul style="list-style-type: none"> Supplementierung mit 4 mg/Tag Folat führt zu keine PE-Risikoveränderung 	<ul style="list-style-type: none"> multizentrisch ITT Analyse ∅ vozeitiges Trial-Ende (ungünstige Ergebnisse) 	1b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

GRADE zu Frage 4.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Placebo/keine Behandlung bei Prävention von PE/IUGR/IUFD

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Placebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	17/873 (1.9%)	40/897 (4.5%)	RR 0.44 (0.25 bis 0.76)	25 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 11 weniger)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	-------------------------	--	-----------	----------

Vitamin D Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend	keine	76/900 (8.4%)	138/900 (15.3%)	RR 0.55 (0.42 bis 0.71)	69 weniger pro 1.000 (von 89 weniger bis 44 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------	-------	---------------	-----------------	-------------------------	--	--------------	--

Folsäure Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	169/1144 (14.8%)	156/1157 (13.5%)	RR 1.09 (0.89 bis 1.34)	12 mehr pro 1.000 (von 15 weniger bis 46 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-------------------------	--	-----------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Selection Bias

b. unterschiedliche Behandlungsschemen

c. keine Verblindung

d. indirekte Vergleiche

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Balani et al_2017	SS GW 12-18 BMI >35	384	Metformin 3g/Tag ab GW 12-18 bis Entbindung	Placebo	HOMA-IR in GW 28	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin reduziert Insulin und HOMA-IR Werte • Metformin verursacht keine sign. Differenz in HOMA-IR zwischen Fällen mit und ohne PE • PE Inzidenz ist unabhängig von der Insulinresistenz 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Verarbeitung von Daten älterer Studie Ø sehr kleine PE Fallzahl Ø keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit der PE Fälle 	2b
Chaemsaithong et al 2020	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807	BMI Bestimmung		Korrelation mit SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Übergewicht (BMI >23,0) korreliert positiv mit • PE Inzidenz (OR 1,148; CI 1,13-1,16) • SGA Inzidenz (OR 1,06; CI 1,05-1,07) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch Ø BMI Cut-off >23,0 Asien-spezifisch 	2b
Meiri et al_2013	SS in GW 8-14 und PE-Risiko (mind. 1)	820	PP13 Bestimmung bei ETS ± Aspirin-Medikation		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation zwischen PP13 <0,4 MoM und PE • PE Prävention durch Aspirin 	<ul style="list-style-type: none"> • PE und IUGR sind assoziiert mit sign. niedrigeren PP13 Spiegel im ETS • PE DR durch PP13 <0,4 MoM beträgt 80% mit FPR 21,5% • PE DR durch PP13+1 Risikofaktor ist 85% bei FPR 15% • PE DR durch PP13+Risikofaktor+MAP ist 93% bei FPR 10% • Aspirin zeigt stärkste Präventive Wirkung bei Fällen, deren PE Risiko durch niedriges PP13 bestimmt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • schwerwiegende Bias-Risiken Ø Aspirin-Medikation nach subjektiver Entscheidung bei 18% der Fälle Ø PP13 Messmethode mit Between-Assay-Variation 13% 	3b
Mulcahy et al 2019	SS in GW 11-13+6 ± PE-Screen nach FMF	546	Aspirin 75 mg/Tag oder nach FMF Empfehlung ab GW 11	Placebo	Veränderungen in UA Doppler, Plazentavolumen und Vaskularisation nach 6 Wo. Aspirin	Aspirinbehandlung führt zu keinen Veränderungen der Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, sekundäre RCT Analyse • beträchtliche Bias Ø underpower 	3b

PICO-Frage 4.2.

Ersttrimester-Prävention von Präeklampsie, IUGR und IUFD

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Park et al_2015	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit ETS für PE	5783	Aspirin 150 mg/Tag von GW 11 bis GW 34 an PE Hochrisiko (n=264)	keine Medikation (n=301)	Inzidenz früher PE	<ul style="list-style-type: none"> • ETS durch maternale Anamnese, MAP, UA Doppler und PAPP-A kann PE identifizieren • Aspirintherapie bei hohem PE Risiko verringert nicht signifikant PE Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, sekundäre Analyse von 2 separaten Studien ∅ zeitlich getrennte Studien ∅ Therapie „nach Vereinbarung“ ∅ keine Komplianzbewertung ∅ unbegründete Kalkulationen 	3b
Wright & Nicolaides_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit Präterm-PE-Risiko >1 in 100 (nachfolgend in <1:50 und >1:50 stratifiziert)	1620	Aspirin 150 mg/Tag von GW 11 bis 36 (n=798)	Placebo (n=822)	<ul style="list-style-type: none"> • PE Inzidenz • Verlängerung des GA 	<p>Aspirin-Therapie führt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung des Term-PE Risikos in der Niedrigrisiko-Gruppe <1:50 (OR 0,62; CI 0,29-1,30) • leichtem Anstieg des Term-PE Risikos in der Hochrisiko-Gruppe >1:50 (OR 1,11; CI 0,71-1,75) • Verringerung der PTD-Rate (vor GW 32, 34 und 37) bei PE-Risikofällen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • sekundäre Analyse von RCT zwecks empirischer Hypothesenvalidierung ∅ underpowered ∅ Untergruppen außerhalb der eigentlichen Studie generiert 	3b
Zvanca et al_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶ Kein PE Risiko	1172	Aspirin 75, 100 oder 150 mg/Tag vor GW 11-14 (n= 128)	keine Medikation (n=1044)	Risiko für frühe und Term-PE	<p>Aspirin vor GW 11 resultiert in</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduziertes Früh-PE-Risiko • reduziertes Term-PE-Risiko • verbesserten UA PI • höhere PAPP-A Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Case-control • schwerwiegende Bias-Risiken ∅ ungleiche Medikationsdosis und -dauer 	4

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
D' Antonio et al_2013_a	Medline, Embase, Cochrane	23 Kohortenstudien 3707 Fälle	Leistungsparameter der US Diagnostik von invasiver Plazentation <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 91 (CI 87-94) • Spezifität 97 (CI 96-98) • LR+ 11 (CI 6-20) • LR- 0,16 (CI 0,11-0,23) • Diagnostic odds ratio 99 (CI 48-199) Farb-Doppler zeigt die höchste prädiktive Genauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • vorwiegend hochqualitative Publikationen ∅ keine Studie zu Untersuchung im 1. Trim 	n.a.
D' Antonio et al_2014	Medline, Embase, Cochrane, CINAHL	18 Kohortenstudien 1010 Fälle	Leistungsparameter der MRI Diagnostik von invasiver Plazentation <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität 94 (CI 86-98) • Spezifität 84 (CI 76-90) • LR+ 5,9 (CI 3,7-9,4) • LR- 0,07 (CI 0,02-0,18) • Diagnostic odds ratio 89 (CI 23-348) Keine Differenz zwischen US und MRI bez. Sensitivität und Spezifität	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • hochqualitative Studien mit ~40% Selection Bias ∅ keine Studie zu Untersuchung im 1. Trim 	n.a.
D' Antonio et al_2018	Medline, Embase, Cochrane, CINAHL	7 Kohortenstudien 551 Fälle	US AIP Zeichen sind im 1. Trim., insbesondere vor GW 11 präsent Mindestens ein AIP Zeichen in 91% der Fälle detektiert Häufigste Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> • tiefe Fruchtblasenimplantation in der Nähe von Sektio-Narbe in 82% (CI 47-100) • echo-arme Bereiche (lacunae) in der Plazenta in 46% (CI 11-84) • reduzierte Myometriumstärke in 67% (CI 45-85) AIP OR bei tiefer Fruchtblasenimplantation beträgt 19,6 (CI 6,7-57) bei Sensitivität 44% (CI 22-69) und Spezifität 93% (CI 90-96)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung • histopathologische Validierung <i>p.p.</i> • Selection Biasrisiko bei ~40% der Studien ∅ nur 1 prospektive Studie ∅ Heterogenität der Studien erschwert Spezifitätsbestimmung 	2a
Wang et al_2019	Medline, PubMed	23 Fallberichte 23 Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Das häufigste Symptom einer frühen Fehlgeburt bei Placenta accreta ist die vaginale Blutung • Transabdominale oder laparoskopische Hysterektomie ist die häufigste Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • keine Qualitätsbewertung (nur Fallberichte) ∅ unzureichende Validierung ∅ deskriptiv 	3a oder n.a.

PICO-Frage 4.3.

Ersttrimester-Screening für abnorm invasive Plazenta und Placenta accreta

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

PICO-Frage 4.3.

Ersttrimester-Screening für abnorm invasive Plazenta und Placenta accreta

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Adiyaman et al 2021	cfDNA ETS für Aneuploidie	111 (davon 26 mit PAS o. P.previa)	Fetale Fraktion cfDNA		Assoziation mit <i>Placenta previa</i> bzw. PAS	Keine sign. Differenzen zwischen den Medianwerten und Interquartil-Bereichen der fetalen cfDNA Keine Assoziation von cfDNA mit PAS o. Placenta previa	• retrospektiv, monozentrisch Case-control ∅ kleine Fallzahl	4
Ananth et al 2017	SS in GW 10-13 ⁺⁶	35327 (davon 250 Fälle)	Im ETS • PAPP-A • β-hCG Im 2. Trim • AFP, E ₃ , Inhibin-A		Assoziation mit vorzeitiger Plazenta-Lösung	• abnorm niedriges PAPP-A im ETS (<5. Perzentil) ist mit erhöhtem Lösungsrisiko assoziiert (RR 1,9; CI 1,2-2,8) • AFP (>95. Perzentil) und abnormes Inhibin (<5. oder >95. Perzentil) im 2. Trim. sind mit erhöhtem Risiko verbunden • Ko-Inzidenz abweichender PAPP-A, AFP und Inhibin-Werte erhöht das Risiko 8,8 fach (CI 2,3-34,3)	• retrospektiv, monozentrisch, sekundäre Analyse von Registerdaten ∅ relativ kleine Zahl pathologischer Fälle	2b
Baldassarre et al 2016	SS in GW 6-14	201	tv US echoarme Plazenta-Bereiche >0,7cm		Assoziation mit Plazenta-Pathologie	Echo-arme Plazenta-Bereiche >0,7 cm im 1. Trim sind mit keinen SS-Komplikationen assoziiert	• retrospektiv, monozentrisch • Analyse von US-Aufnahmen und Krankenblättern	3b
Ballas et al 2012	SS mit <i>Placenta accreta</i>	10	tv US bei ETS		US-Merkmale im 1. Trimester	• echoarme Bereiche (9 von 10 Fällen) • tiefe Fruchtblasenimplantation (9/10) • unebene Plazenta-Myometrium-Grenze (9/10) • <i>Placenta previa</i> (7/10)	• retrospektiv, monozentrisch • Analyse von US-Aufnahmen <i>p.p.</i> ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Kontrolle	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bhatia et al_2021	SS mit Sectio-Anamnese GW 11-13 ⁺⁶	502	tv US bei ETS	Befundbestätigung in GW 20 und 28-30	Risiko für PAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko definiert als Narbe oberhalb des Zervix-Isthmus-Kanals und tiefer Plazenta-Ansatz • Narbe visualisiert in 80% der Fälle • 94% als nicht-hochrisiko klassifiziert • Das Screening-Protokoll erkennt PAS Risiko nach Sectio mit Sensitivität 100, Spezifität 95, PPV 17 und NPV 100%, bei LR+ von 21% • Plazenta-Implantation in eine exponierte Narbe ist sicherer PAS Prädiktor 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Methode nur bei anteriorer Plazenta-Lokalisation sicher ∅ SS-Outcomes bei 20% nicht bekannt 	1b
Büke et al_2018	SS mit <i>Placenta previa</i> u/o <i>Placenta accreta</i>	88 (davon 19 mit <i>P. accreta</i>)	ETS <ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • PAPP-A 		Assoziation mit PAS	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A und β-hCG Medianwerte bei ETS sind sign. höher in SS mit <i>P. accreta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine Fallzahl 	3b
Cali et al_2018_a	SS mit <i>Placenta previa</i> und Sectio-Vorgeschichte	210	US im <u>3. Trimester</u>	Histopathologischer Befund	Diagnostische Leistung von US Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 5 Kriterien bewertet • Anwendung von 1 Zeichen: Sensitivität 100%, Spezifität 62% • Anwendung von 3 Zeichen: Sensitivität 100%, Spezifität 77% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	n.a.
Cali et al_2018_b	Histopathologische AIP Diagnose <i>p.p.</i>	105 (davon 83 mit 1. Trim. Daten)	US in GW <ul style="list-style-type: none"> • 6-9 • 11-14 • 15-24 • 25-36 	Histopathologischer Befund	AIP Entwicklung während der SS	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Implantation der Fruchtblase festgestellt in allen Aufnahmen von GW 6-9, aber nur 28% von GW 11-14 • Freiraum-Verlust, Hohlräume, Unterbrechung der Blasenwand und uterovesikale Vaskularisierung nehmen zu im Verlauf der SS • US AIP Zeichen werden in GW 11-14 bei den meisten Fällen identifiziert 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch, • ETS Daten aus Datenbank ∅ relativ kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Cali et al_2019	Daten von SS mit <i>P. previa</i>	259	US im 2. und 3. Trimester		<ul style="list-style-type: none"> • System für US PAS Einstufung • Korrelation mit chirurgischen Outcomes • Übereinstimmung mit FIGO Klassifikation 	<p>-PAS Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 -> keine Zeichen für Invasion oder abnorme uterovesikale Grenzfläche • 1 -> Hohlräume oder Freiraum-Verlust oder Blasenwand-Invasion • 2 -> Stufe 1 + uterovesikale Hypervaskularisierung • 3 -> Stufe 1/ 2 + Vaskularisierung des unteren Uterussegments und Parametrium-Invasion <p>-Gute Korrelation mit chirurgischen Outcomes</p> <p>-Übereinstimmung mit FIGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAS 0 = FIGO 1 • PAS 1 = FIGO 3 und 4 • PAS 2 = FIGO 5 • PAS 3 = FIGO 6 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Datenanalyse • multizentrisch keine Daten aus SS im 1. Trimester 	2b oder n.a.
Cali et al_2020	SS mit <i>Placenta previa</i> u/o Sectio-Anamnese	187	US in GW 5-7	Bestätigung durch US im 3. Trim. und histopathologischen Befund	<ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion von PAS Einstufung • Korrelation mit chirurgischen Outcomes 	<p>Vergleichbare Prädiktionsleistung von PAS 3 im 3. Trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeichen "cross-over sign 1" -> Sensitivität 86, Spezifität 78, PPV 34, NPV 98, LR+ 4, LR- 0,17, DOR 22,7 • Zeichen "in der Nische" -> Sensitivität 91, Spezifität 68, PPV 27, NPV 98, LR+ 2,8, LR- 0,13, DOR 21,1 • Zeichen „über der Linie“ -> Sensitivität 91, Spezifität 67, PPV 27, NPV 98, LR+ 2,7, LR- 0,14, DOR 19,7 <p>Auftreten von einem der Zeichen ist mit adversen chirurgischen Outcomes assoziiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Datenanalyse 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Comstock et al_2003	SS mit Sectio Anamnese	7	US in GW 6-10	Histopathologischer Befund	Prädiktion von PAS	Lokalisation der Fruchtblase im unteren Uterussegment bestätigt PAS Verdacht in 6 von 7 Fällen	• retrospektive Fall-Serie ∅ deskriptiv	4
Desai et al_2014	SS mit <i>P. previa</i> und <i>P. accreta</i>	82	ETS Serum-Biomarker in <i>P. previa</i> (n=66)	ETS Serum-Biomarker in <i>P. accreta</i> (n=16)	Differenzen in ETS Biomarkern	• PAPP-A MoM sind sign. höher in <i>P. accreta</i> • β-hCG MoM zeigen keine Differenz zwischen den Gruppen	• retrospektiv, monozentrisch ∅ Ermittlung von RR durch Vergleich mit Generalpopulation ∅ kleine Fallzahl	2b
Doulaveris et al_2020	SS mit Sectio Anamnese	467 (davon 8 PAS-Fälle)	US in GW 11-14	Histopathologischer Befund	PAS Befund <i>p.p.</i>	• Einstufung von PAS Wahrscheinlichkeit durch Nähe der Implantation zur Sectio-Narbe • Hohe Wahrscheinlichkeit (C2) stellt Implantation in der Narbennische dar • C2 Kriterien diagnostizieren PAS mit Sensitivität 75, Spezifität,100, PPR 100 und NPR 100%	• retrospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Zahl pathologischer Fälle ∅ ungleiche US-Aufnahmenqualität	3b
Happe et al_2020	SS mit tiefer Implantation diagnostiziert im 1. Trim.; z.T. Sectio-Anamnese	68	US in GW 11-13 ⁶	Histopathologischer Befund	PAS Prädiktion auf Grund tiefer Implantation im 1. Trimester	• Tiefe Implantation erhöht PAS Risiko insbesondere bei Sectio-Anamnese • Unter mehreren US Parametern (Trophoblastdistanz zum externen Ostium, Serosa-Blasen-Grenzfläche, Brückengefäße, echo-arme Bereiche) zeigt die minimale Myometrium-Stärke die höchste Prädiktionsrate	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl ∅ US-Aufnahmen nicht aus dem Studienzentrum ∅ deskriptiv	3b
Kaelin-Agten et al_2017	Implantation in der Sektio-narbe bzw. „in der Nische“	17	US in GW 5-9	Bestätigung durch US im 2 u.3. Trim. und histopathologischen Befund	Klinischer SS Verlauf	• Implantation in der Sektio-narbe ist mit günstigeren Outcomes verbunden • Implantation „in der Nische“ ist mit der Entwicklung von <i>P. accreta</i> und Entbindung durch Sectio-Hysterektomie assoziiert	• retrospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine Fallzahl ∅ deskriptiv	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Lyell et al_2015	SS mit <i>P. previa</i> und AIP	736	Serum-Bio-marker im 1. und 2. Trim. in <i>P. previa</i> (n=699)	Serum-Bio-marker im 1. und 2. Trim. in AIP (n=37)	Risikofaktoren für AIP	Sign. Risikofaktoren • Multiparität • höheres PAPP-A in ETS (MoM >2,63, OR 8,7; CI 2,8-27,4) • AFP im 2. Trimester • vorausgegangene Sectio	• retrospektiv, monozentrisch ∅ keine histopathologische Validierung (Diagnose anhand von Hämorrhagie) ∅ Selection Bias	3b
Panaiotova et al_2018	AIP Hochrisiko SS in GW 11-13 (Uterus OP Anamnese und tiefe Plazenta)	21474	US in GW 11-13	Bestätigung durch US im GW 12-14, 20-24 und 28-34 und Histopathologie <i>p.p.</i>	AIP Risikoprädiktion	• Risiko in GW 11-13 bei 1298 (6%) vermutet • AIP bei Verdachtsfällen in Folgeuntersuchungen und p.p. bei 13 Fällen bestätigt • Im Vergleich zu <i>P. previa</i> -Fällen werden bei allen AIP charakteristische Marker in GW 12-16 festgestellt (Hohlräume, Myometrium <1mm, retroplazentarer arterial-trophoblastischer Blutfluß, ungleichmäßige Plazentavaskularisation, unsichtbare Sektionarbe, Blasenwandläsion) • sichere AIP Prädiktion in GW 12-16	• prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Zahl pathologischer Fälle	1b
Penzhoyan &	SS mit <i>P. previa</i> und PAS Risiko Normale SS	87	ETS • PAPP-A • β-hCG	ETS Werte in normalen SS	Assoziation mit PAS	• Keine sign. Unterschiede zwischen den absoluten Werten der Biomarker (OR 0,82; CI 0,33-2,1)	• retrospektiv, monozentrisch • Case control ∅ kleine Fallzahl	4
Rac et al_2016	SS mit tiefliegender Plazenta und Sectio-Vorgeschichte	39 (davon 14 mit AIP)	US in GW 5-13	Bestätigung durch US im 3. Trimester und Histopathologie	AIP Prädiktoren im 1. Trimester	Signifikante Prädiktoren • ungleichmäßige Uterus-Blase-Grenzfläche • geringere sagittale und horizontale Myometriumstärke (Sensitivität 85, Spezifität 46, PPV 46, NPV 85; bei Cut-off <8 mm) • kleinere CRL	• retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine Fallzahl	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	Qualität • Ø Bias	LoE
Rahimi-Sharbat et	SS mit Uterus OPAnamnese (Curettag, Sectio, Dilatation, Myoma)	323 davon 17 P.accreta	US in GW 9-14	Bestätigung durch US in GW 16-24 und 30-34	US DR von <i>P. accreta</i> im 1. Trim	<ul style="list-style-type: none"> • 1.Trim -> Sensitivität 41, Spezifität 88, PPV 16, NPV 96 • US Diagnostik im 1.Trim ist möglich, kann aber die Sensitivität im 2. und 3. Trim nicht erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Ø kleine Fallzahl • Ø Drop-out ~40% 	3b
Samuel et al 2013	SS mit <i>i</i>) Sectioanamnese, <i>ii</i>) <i>P. previa</i> , <i>iii</i>) <i>P. accreta</i>	20	fetale cfDNA Fraktion		Assoziation mit <i>Placenta previa</i> bzw. <i>accreta</i>	Keine sign. Differenzen in der Menge der fetalen cfDNA	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch, Case-control • Ø kleine Fallzahl 	4
Stirnemann et al 2011	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit Sectioanamnese im unteren Segment	363	US Screening für <i>P. accreta</i> n=105	Kein gezieltes Screening n=258	DR für AIP (definiert als Überlapung der Sectio-narbe durch den Trophoblast)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtetes Screening identifiziert 6 Hochrisiko-Fälle, aus denen nur 1 als <i>P. accreta</i> verifiziert wird • Kein Screening ergibt 1 Fall von <i>P. accreta</i>, bis GW 35 unerkannt • Frühes Screening kann spezifische Follow-up-Diagnostik unterstützen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Ø sehr kleine pathologische Fallzahl • Ø Studienarme sequenziell untersucht 	1b
Thompson et al 2015	ETS in SS mit AIP, <i>P. previa</i> und normale Kontrollen	516	Biomarker (PAPP-A, β-hCG) in <ul style="list-style-type: none"> • AIP (n=17) • <i>P. previa</i> (n=155) 	Biomarker in normalen SS (n=344)	Differenzen in ETS Biomarkern	<ul style="list-style-type: none"> • MoM Verteilung zwischen den Gruppen sind sign. unterschiedlich • PAPP-A MoM sind höher und β-hCG MoM niedriger in AIP, aber nicht in <i>Placenta previa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Multidisziplinäres retrospektives Audit von Daten aus 2 Zentren (UK, USA) • Ø kleine pathologische Fallzahl 	2b
Timor-Tritsch et al 2016	US Aufnahmen von normalen und Sectio-Narben-SS in GW 5-10	242	SS in der Sectio-Narbe (n=57)	Normale intrauterine SS (n=185)	US Differenzierungsmerkmale zwischen normaler und Sectio-Narben-SS	Die Fruchtblase bei Sectio-Narben-SS ist proximal vom Mittelpunkt der Uterusachse lokalisiert (Sensitivität 93, Spezifität 99, LR+ 84, LR- 0,07)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch; Analyse von US Aufnahmen • Ø relativ kleine pathologische Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Wang et al_2021	ETS in SS mit AIP, <i>P. previa</i> und normale Kontrollen	177	<i>P. accreta</i> (n=35) <i>P. previa</i> (n=30)	Normale intrauterine SS (n=112)	Prädiktion durch PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. höhere PAPP-A MoM sind mit <i>P. accreta</i> assoziiert (OR 3,5; CI 1,8-6,9) • Rauchen (OR 9,2; CI 1,7-49,6) und Sectio-Anamnese (OR 2,8; CI 1,2-6,2) sind auch sign. Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • monoethnisch ∅ PAPP-A Werte in <i>P. previa</i> Fällen nicht analysiert ∅ relativ kleine Fallzahlen 	2b
Younesi et al_2019	SS mit Sectio-anamnese in GW	152	<i>P. accreta</i> Hochrisiko (n=27)	<i>P. accreta</i> niedriges Risiko (n=125)	Inzidenz von <i>P. accreta intra partum</i>	Nur 1 Fall in der Hochrisiko-Gruppe identifiziert Rein deskriptiv, keine Schlußfolgerungen.	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ deskriptiv ∅ Hochrisikoeinstufung in Follow-up-US in 78% der Fälle nicht bestätigt 	3b
Yule et al_2021	Farb-Doppler US in GW 10-13 ⁺⁶	54	AIP-bedingte Hysterektomie (n=6)	Keine Hysterektomie (n=48)	Farb-Doppler-Differenzierungskriterien für AIP	Fälle von AIP, die Hysterektomie erfordern, sind durch höhere Pixeldichte an der Uterus-Blase-Grenzfläche gekennzeichnet	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Auswertung von Archiv-Aufnahmen ∅ inhomogene Kontrollgruppe ∅ kleine Fallzahl 	3b
Zhou et al_2014_a	SS mit Sektio-Anamnese in <u>GW 28-30</u>	68	<i>P. previa</i> (n=21) <i>P. previa + accreta</i> (n=12)	Normale Plazenta (n=35)	Maternale Plasmakonzentrationen von β-hCG cell-free mRNA	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG cf mRNA (MoM) Spiegel sind sign. höher in Fällen mit <i>P. accreta</i> als in <i>P. previa</i> allein oder Kontrollen • β-hCG cf mRNA (MoM) Spiegel sind weiter erhöht in Fällen mit <i>P. accreta</i>, die durch Sectio mit Hysterektomie entbinden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Zeitpunkt der US-Diagnose nicht angegeben ∅ kleine Fallzahl 	n.a. oder 1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ruiter et al_2015	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	8 Kohortenstudien 138 Fälle unter 442633	<ul style="list-style-type: none"> • Pränatale Detektionsraten variieren zwischen 53 und 100% • Transvaginaler Farbdoppler im 2. Trim. diagnostiziert Vp mit 100% Sensitivität und >99% Spezifität • Transvaginaler Farbdoppler wird als diagnostische Methode der Wahl empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ keine Studie zur Diagnose im 1. Trim. ∅ beträchtliches Bias-Risiko bez. Selektion und Standards ∅ nur 2 prospektive Studien ∅ keine Meta-Analyse 	3a
Ruiter et al_2016	Medline, PubMed, Embase, Cochrane	13 Kohortenstudien 325 Fälle unter 569410	<ul style="list-style-type: none"> • Vp-Inzidenz beträgt 0,60/1000 Sschwangerschaften • Über 80% der Vp-Fälle haben mindestens einen der folgenden Risikoindikatoren: <ul style="list-style-type: none"> -<i>Placenta praevia</i> im 2. Trim. -Konzeption durch ART -<i>Placenta biloba</i> oder <i>succenturiata</i> -Nabelschnurinsertion im unteren Uterusdrittel im 1. Trim -<i>Insertio velamentosa</i> • Die niedrige Inzidenz rechtfertigt nicht ein Screening in der Allgemeinpopulation • In Risiko-SS wird gezielte Untersuchung als Teil der Routine im 2. Trim. empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 Bewertung ∅ Bias-Risiken durch kleine Fallzahlen, niedrige Studienqualität, seltene Diagnosebestätigung <i>post partum</i> ∅ nur 2 prospektive Studien ∅ nur 2 Studien im 1. Trim. 	3a

PICO-Frage 4.4.

Ersttrimester-Screening für Vasa praevia und Insertio velamentosa

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Baer et al_2014	Integriertes Screening im 1. und 2. Trim	39979	Positive Test-ergebnisse	Negative Test-ergebnisse	Inzidenz von SS Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Testergebnisse sind häufiger mit <i>Placenta previa</i> assoziiert (RR 1,2; CI 1,0-1,4) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, multizentrisch, Case-control-Vergleich Daten aus Register ∅ nicht ausschließlich auf ETS bezogen ∅ 53% der ETS-positiven Fälle verlassen die Studie 	4
Derisbourg et al_2021	Singleton-SS in GW 11-14	1620	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes		Assoziation mit <i>Insertio velamentosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tiefe Insertion in 11,9% der Fälle Tiefer Ansatz ist mit erhöhter Inzidenz von <i>Insertio velamentosa</i> assoziiert (OR 6,67; CI 2,67-16,63) keine Differenzen bei neonatalen Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multizentrisch ∅ 16% der Plazentas nicht <i>post partum</i> untersucht 	1b
Hasegawa et al_2006	SS in GW 9-11	340	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	Wiederholter US in GW 36 und <i>p.p.</i> -Befund	Assoziation mit Plazenta- und Nabelschnur-Anomalien	<p>Tiefe Insertion (11% der Fälle) ist assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Insertio velamentosa</i> (RR 8,7; CI 5,3-14,3) <i>Vasa previa</i> (RR 9,3; CI 6,3-12,8) Plazenta-Anomalien (RR 5,7; CI 2,9-11,2) Sectio (RR 4,0; CI 1,7-9,1) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b
Hasegawa et al_2011	SS in GW 9-13 (inkl. Mehrlinge)	1270	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	<i>p.p.</i> -Befund	Prädiktion von <i>Vasa previa</i>	<p>Tiefe Insertion ist assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Plazenta-Anomalie (RR 3,2; CI 1,5-7) <i>Insertio velamentosa</i> (RR 8,1; CI 3,4-19,6) <i>Placenta previa</i> (RR 3,5; CI 1,7-9,1) <i>Vasa previa</i> (3 vs. 0 Fälle) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sepulveda_2006	Singleton-SS in GW 11-14	533	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	US Re-Test im 2. Trim. und <i>p.p.</i> -Befund	Detektion von <i>Insertio velamentosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Insertio velamentosa</i> kann durch US im 1. Trim. diagnostiziert werden • Prävalenz 0,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine Fallzahl ∅ deskriptiv 	3b
Zhang et al_2020	Singleton-SS in GW 11-14 und GW 20-22	26830	US Lokalisation des Nabelschnur-Ansatzes	<ul style="list-style-type: none"> • US Befund von <i>Vasa previa</i> im 2. Trim • <i>p.p.</i>-Befund 	Prädiktion von <i>Vasa previa</i> im 1. Trim. und Bestätigung im 2. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Nabelschnur-Ansatz in Fällen mit <i>Vasa previa</i> im 1. Trim. ist vorwiegend velamentös (76%) oder marginal (10%) <p>Risikofaktoren für <i>Vasa previa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ART-Konzeption (RR 10,4; CI 1,7-63,3) • <i>Insertio velamentosa</i> (RR 706; CI 217-2294) • Tiefliegende Plazenta (RR 19,8; CI 5,8-67,8) • <i>Placenta biloba</i> (RR 39,1; CI 8,8-173) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register ∅ kleine Vp-Fallzahlen ∅ nicht alle Plazentas bewertet 	2b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Bao et al_2015	Medline, Embase	22 prospektive Studien 3815 Fälle	<i>Adiponektin- und Leptin-Spiegel im 1. Trimester und GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • niedrigere Adiponektin-Spiegel (um 2,25 µg/ml, CI 1,75-2,75) • höhere Leptin-Spiegel (um 7,25 ng/ml, CI 3,27-11,22) • beträchtliche ethnische Differenzen bei GDM-Risiko <i>per se</i> (Weiße < Asiaten, Latinos) 	<ul style="list-style-type: none"> • moderate Qualität, trotz Stratifizierungs- und Heterogenitätsanalyse und Messmethoden-Vergleich ∅ hohe Heterogenität ∅ Outcome GDM nach unterschiedlichen Standards diagnostiziert ∅ kleine Stichproben in den meisten Studien 	2a
Cai et al_2021	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science	7 Studien im 1. Trim (aus 32) 2162 Fälle	<i>Hepatokine im 1. Trimester und GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • höhere Afamin-Spiegel (SMD 0,51, CI 0,15-0,86) • höhere Adropin-Spiegel (SMD 4,26, CI 3,30-5,23) • höhere Werte von Selenoprotein P (WMD 7,09, CI 4,6-9,57) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien ∅ hohe Heterogenität ∅ Einzelstudien für manche Parameter ∅ keine Grenzwertangaben ∅ keine Confounder-Korrektion (Ethnie, Sozialfaktoren) 	3a
Donovan et al_2018	Medline, Embase, Scopus, CINAHL	13 Studien 83921 Fälle	<i>Assoziation von PAPP-A und β-hCG im 1. Trimester mit GDM-Inzidenz</i> SS, bei denen GDM in GW 22-24 diagnostiziert wurde, zeigen <ul style="list-style-type: none"> • niedrigere PAPP-A Werte (MD -0,17; CI -0,24 bis -0,10) • niedrigere β-hCG Werte (MD -0,04; CI -0,07 bis -0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien ∅ sehr hohe Heterogenität ∅ Methodendifferenzen bei PAPP-A Messungen ∅ unterschiedliche GDM Diagnosekriterien 	3a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Immanuel & Simmans_2017	Medline, Embase, Scopus, CINAHL, Cochrane	21 Studien (1 RCT Methodenvergleich)	<i>GDM-prädiktive Testwerte im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c (6 Studien) Grenzwert >5,7 mit Spezifität 94-100% (RR 1,48 CI 1,15-1,89) • oGTT (3 Studien) 75 g-Test mit bester Sensitivität (87%) und Spezifität (100%) • FPG (9 Studien) Grenzwert >5,1 mit OR 7-9 (CI 3,8-17), jedoch ungenügende Spezifität • RPG (2 Studien) >7,5 mmol erkennt GDM Risiko mit ~70% Sensitivität ind ~90% Spezifität nach verschiedenen diagnostischen Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien (evtl. Cochrane Risk of Bias Tools bei RCT) ∅ variables GA ∅ variable Grenzwerte und Kriterien 	2a
Song et al_2021	Medline, Embase, China Nat., WanFang	5 pro- und retrospektive Studien 382213 Fälle	<i>GDM-Prädiktion durch Triglyzerid/Glukose-Index im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ein erhöhter Index ist mit sign. erhöhtem GDM Risiko assoziiert (OR 2,52; CI 1,33-4,67; nach Confounder-Justierung) • Die Assoziation ist in nicht-asiatischen Ethnien nicht signifikant 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien (hohe Qualität) • Meta-Analyse nach Cochrane ∅ Heterogenität (1 Prägestationsstudie) ∅ unterschiedliche Cut-off-Indexwerte ∅ Datenerhebung als „Momentaufnahme“ 	3a
Talasz et al_2018	Medline, Scopus, Google Scholar	17 Studien 95221 Fälle	<i>GDM-Prädiktion durch PAPP-A im 1. Trimester</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere PAPP-A Werte sagen GDM voraus mit Sensitivität 55%, Spezifität 90%, LR+ 2,48 und LR- 0,70 • PAPP-A allein hat ungenügende prädiktive Genauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Einzelstudien nach Newcastle-Ottawa-Kriterien • Cochrane für Heterogenität ∅ hohe Heterogenität ∅ unterschiedliche diagnostische Kriterien ∅ keine umfassende Confounder-Justierung 	3a

PICO-Frage 5.1.

Ersttrimester-Screening für abnormen Glukosestoffwechsel

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Yeral et al_2014	SS nach FPG Test im 1. Trimester	736 (486 analysiert)	50 g oGTT zweistufig	75 g oGTT einstufig	GDM Verifizierung in GW 24-28 durch 50 g oGTT zweistufig	<p>Detektionsraten von GDM im 1. Trim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FPG >92 mg/dl 5,1% (Sensitivität 47, Spezifität 77, PPV 20, NPV 92; OR 1,5, CI 1,1-1,9) • zweistufiger GTT 6,0% (Sensitivität 68, Spezifität 100, PPV 100, NPV 97; OR 1,7, CI 1,4-2,2) • einstufiger GTT 11,3% (Sensitivität 87, Spezifität 100, PPV 100, NPV 98; OR 2,4, CI 1,8-3,3) <p>Der einstufige 75 g GTT wird zum GDM Screening im 1. Trim. empfohlen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ausreichend große Stichprobe Ø keine Verblindung Ø Dropouts 30-35% Ø nur PPA Ø IADPSG Kriterien für GDM revidiert während der Studie 	1b

PICO-Frage 5.1. Ersttrimester-Screening für abnormen Glukosestoffwechsel

GRADE zu Frage 5.1.: Einstufiger 75g oGTT verglichen mit zweistufiger 50g oGTT bei Diabetes-Diagnostik im 1. Trimester

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Einstufiger 75g oGTT	zweistufiger 50g oGTT	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Diabetes DR im 1. Trimester

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	keine	31/238 (13.0%)	22/248 (8.9%)	OR 1.54 (0.86 bis 2.74)	42 mehr pro 1.000 (von 11 weniger bis 122 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig	WICHTIG
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. open label
- b. Dropout >30%
- c. diagnostische Kriterien während der Studie geändert
- d. nur PPA Analyse

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Benaiges et al_2017	SS im 1. Trim.	1158	HbA1c -Bestimmung		GDM Verifizierung in GW 24-28 durch 50 g oGTT (± 100 g oGTT, wenn notwendig)	<p>Detektionsraten bei HbA1c Grenzwert</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 4,8 -> Sensitivität 97, Spezifität 10, PPV 14, NPV 95 • HbA1c 5,6 -> Sensitivität 89, Spezifität 33, PPV 32, NPV 90 <p>HbA1c im 1. Trim. zeigt ungenügende Sensitivität und Spezifität, ungeachtet der vorgegebenen Grenzwerte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Analyse ∅ Hochrisiko-Stichprobe (zentrumbedingt) ∅ Dropout 16% ∅ überrepräsentierte asiatische Ethnie ∅ starke demografische Differenzen 	2b
Berggren et al_2017	SS in GW 11-14 ⁺⁶	281 (250 analysiert)	HbA1c und SHBG-Bestimmung		GDM Verifizierung in GW 22-37 durch 50 g oGTT	<p>Prädiktion von GDM</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ist sign. höher (OR 6,7; CI 0,8-55,2) • SHBG ist sign. niedriger (OR 2,1; CI 1,0-4,4) <p>Nach Confounder-Justierung ist HbA1c nicht mehr aussagefähig</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ GDM-positive Gruppe mit sign. höherem BMI ∅ großes Zeitfenster für den oGTT 	1b
Chaemsaitong et al_2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807 (3433 GDM Fälle)	BMI Bestimmung		Assoziation mit GDM	Ansteigender BMI ist signifikant mit GDM assoziiert (OR 1,18; CI 1,16-1,19)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv ∅ Asien-spezifische BMI Normgrenze 23 ∅ monoethnische Population 	2b
Corcoran et al_2018	Hochrisiko SS GW <14	224	<ul style="list-style-type: none"> • CRP • Adiponectin • SHBG • 1,5 Anhydroglucitol (1,5 AG) 		GDM Verifizierung in GW 28 durch 75 g oGTT	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin <8,9 µg/ml indiziert erhöhtes GDM Risiko (OR 0,6 CI 0,4-0,99) • 1,5 AG Werte sind sign. niedriger in Fällen mit späterer GDM Diagnose (OR 0,6; CI 0,4-0,9) • SHBG ist kein sign. Prädiktor nach Confounder-Justierung • CRP hat kein Prädiktionspotenzial 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ Ergebnisse nicht generalisierbar ∅ kein Referenzvergleich mit Normalwerten 	3b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Feng et al_2020	SS in GW <14	13448	Serum-Harnstoff-Stickstoff (BUN)		Assoziation mit GDM Diagnose in GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • BUN Werte in der 3. und 4. Quartile (2,9-3,5 bzw. > 3,5 mmol/l) sind im Vergleich zur niedrigsten Quartile (<2,4 mmol/l) signifikant mit GDM Risiko assoziiert (OR 1,2, CI 1,1-1,4 bzw. OR 1,5; CI 1,3-1,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Confounder-Justierung ∅ monoethnisch 	1b
Gabbay-Benziv et al_2015	SS in GW 11-14	924	GCT, oGTT, Alter, Ethnie, BMI, GDM Anamnese, AB syst/diast		Assoziation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Assoziation mit GDM bei • Alter (OR 1,06 CI 1,01-1,12 pro Jahr) • asiatische Ethnie (OR 7,6 CI 3-19) • GDM Anamnese (OR 8,5 CI 3,1-23,4) • BMI im 1. Trim. (OR 1,08; CI 1,04-1,1) • AB syst (OR 1,03 CI 1,01-1,06 pro mm) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ oGTT im 1. Trim nur bei GCT positiv ∅ prägestationelle Anamnese nicht verifiziert ∅ keine Validierungskohorte 	1b
Guillemette et al_2014	SS in GW 5-14	756	<ul style="list-style-type: none"> • Serum TNFα • 50 g oGTT im 1. Trim. 		Assoziation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • TNFα im 1. Trim korreliert sign. mit • BMI, Körperfett (%), non-fasting Insulin und Leptin, und Adiponectin • Höhere HOMA-IR im 2. Trimester ist mit höheren TNFα Werten im 1. Trim. assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv ∅ keine Messung der TNFα Rezeptordichte ∅ monoethnisch 	1b
Kansu-Celik et al_2019	Low-risk SS in GW 11-14 (normoglycemisch)	324 (88 analysiert)	<ul style="list-style-type: none"> • high-sensitivity CRP • pro-ANP • Fetuin A • FPG 		Assoziation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Fetuin-A- und erhöhte hsCRP und FPG im 1. Trim können zur Frühdiagnose von GDM verwendet werden 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, zu Case-control umgestaltet ∅ gesunde Kontrollen <i>post-hoc</i> nach GDM Diagnose selektioniert ∅ Prägestation-BMI im Übergewichtsbereich 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Lamain-de-Ruiter et al_2016	SS in GW <14	3723 (2603 mit kompletten Daten)	Vergleich 12 prognostische Modelle		Modell-Diskriminierungsstärke für GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	Höchste Diskriminierungsrate bei Modellen, mit Prädiktoren <ul style="list-style-type: none"> • Alter • BMI • GDM Anamnese • Makrosomie-Anamnese • Ethnie • Familienanamnese mit GDM -Alle Modelle zeigen vergleichbare Leistung nur in Nulliparae -Frühe Stratifizierung ist möglich auch ohne GTT im 1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • Validierung prognostischer Modelle Ø Prädiktor-Daten self-reported Ø bei Fehlen von bekanntem Risiko wird oGTT durchgeführt (missing GDM bei ca. 7%) 	1b
Leipold et al_2005	SS in GW 11-14	464	NT Messung		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	NT korreliert mit CRL, aber nicht mit dem Ergebnis des oGTT	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø über 95% der NT-Messwerte unter 2mm Ø keine NT Mittelwerte in GDM und gesunden Fällen 	3b
Li et al_2018	SS in GW 11-13 ⁺⁶	371	Maternaler Halsumfang		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	Halsumfang >33,8 cm (sowie Prägestation-BMI) können als unabhängige GDM Risikofaktoren verwendet werden (OR 1,29; CI 1,11-1,50; Sensitivität 68%, Spezifität 59%)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch Ø regional limitiert Ø monoethnisch Ø BMI self-reported 	3b
Luchi et al_2011	SS in GW 11-14	1098	NT		Korrelation zwischen NT und GDM Morbidität	Keine sign. Difference zwischen NT-Werten bei SS mit GDM und normaler Glukosetoleranz NT ist kein GDM Prädiktor	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv • case-control nach Fall-Vorauswahl 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Meek et al_2016	Low-risk SS in GW 11-16	17736	<ul style="list-style-type: none"> • RPG in GW 12-16 • optionaler 75 g oGTT bei RPG >7,0 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • RPG Grenzwert >7,5 erkennt GDM Risiko mit Sensitivität ~70% und Spezifität ~90% für alle Standards • RPG Grenzwert >8,5 bringt keine Verbesserung der Sensitivität und nur geringfügig höhere Spezifität • RPG zeigt bessere Prädiktionsraten als BMI und maternales Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ monoethnisch ∅ 75 g oGTT als Screeningtest nicht mehr empfohlen 	1b
Nanda et al_2011_a	SS mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	380	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin • SHBG • Follistatin-like-3 (FSLT) im Serum vom 1. Trim. 		Korrelation mit GDM Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin- und SHBG-Werte im 1. Trim. sind sign. niedriger in GDM • FSLT zeigt keine Unterschiede • Hinzufügung von Adiponectin und SHBG zum Screening-Ansatz würde GDM Detektionsrate um 12% erhöhen 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Case-Control ∅ selection bias ∅ Anamnese über Fragebogen ∅ kleine Stichprobe 	4
Ozgu-Erdinc et al_2015	Low-risk SS in GW 11-14	450	<ul style="list-style-type: none"> • hs-CRP • FPG • HOMA-IR • HOMA-β • QUICKI 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Werte von hs-CRP und FPG sind höher und korrelieren positiv mit GDM Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Werte mit breiter Streuung ∅ keine Confounder-Justierung 	3b
Papastefanou et al_2015	Low-risk SS in GW 11-14	134	Osteocalcin		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Osteocalcin-Werte sind GDM-Prädiktor (OR 1,21; CI 1,08-1,34) • Osteocalcin-Daten erhöhen die Prädiktionskraft von maternalem Alter und Gewicht 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Case-Control ∅ selection bias (kein Matching) ∅ kleine Stichprobe 	4
Punnose et al_2020	Low-risk SS in GW <13 ⁺⁶	2275	HbA1c		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c im 1. Trim. ist sign. höher bei GDM Diagnose • Hb1Ac >5.5 erkennt GDM mit OR 2,6 (CI 1,5-4,6) • Sensitivität und Spezifität sind unzureichend, um HbA1c allein als GDM Prädiktor zu verwenden 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ monoethnisch (Indien) ∅ 22% der Fälle mit Anämie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Rasanen et al_2013	SS in GW 5-13	182	<ul style="list-style-type: none"> glykosiliert Fibronectin Adiponectin hsCRP Plazenta-Laktogen SHBG 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> Sign. höheres glykosiliertes Adiponectin ist unabhängiger GDM Prädiktor (OR 1,05; CI 1,03-1,07 nach Confounder-Justierung; Sensitivität 81%, Spezifität 90%) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, Daten aus Register zusätzliche gesunde Kontrolle (n=35) Fibronectin-Spiegel sind niedriger zum oGTT Zeitpunkt 	4
Salakos et al_2021	Low-risk-SS in GW 10-15	1191	25OH-Vit. D		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> GDM-Risiko ist sign. höher bei Vit. D-Grenzwert <20 ng/ml (OR 1,42; CI 1,06-1,91) 	<ul style="list-style-type: none"> prospektiv, multi-zentrisch, nested matched Case-control (Teilanalyse) ∅ Sonnenexposition nicht bekannt ∅ mehrere Confounder ignoriert 	4
Sirico et al_2019	SS in GW 11-14 ohne Anomalie-Risiko	603	FHR		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> FHR korreliert unabhängig mit GDM Risiko (OR 1,36; CI 1,27-1,45) Über Grenzwert von 162/min ist die DR 65% (PLR 3,26, NLR 0,43) bei FPR 20% 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, ∅ keine Daten zum glykämischen Status ∅ kein Follow-up 	4
Spencer & Cowans 201	SS in GW 11-13 ⁺⁶	7429	<ul style="list-style-type: none"> β-hCG PAPP-A NT 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 22-26	<ul style="list-style-type: none"> Die MoM von PAPP-A und β-hCG sind bei GDM Fällen sign. reduziert PAPP-A und β-hCG sind schwache, aber signifikante GDM Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Daten aus Register ∅ vermutlich high-risk-Selektion (nicht explizit ausgewiesen) 	4
Sweeting et al_2018	SS in GW 11-13 ⁺⁶	980	<ul style="list-style-type: none"> MAD PAPP-A β-hCG UA-PI 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28 oder zu jedem SS Zeitpunkt zuvor	<ul style="list-style-type: none"> GDM ist mit sign. niedrigeren PAPP-A und UA-PI Werten assoziiert Hinzufügung von Ersttrimester-Aneuploidiemarkern zu Familienanamnese, BMI und Ethnizität erhöht die GDM DR auf 83% (bei FPR 20%) 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv, Case-control, Daten aus Register ∅ Anamnese self-reported ∅ PE Fälle ausgeschlossen 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Syngelaki et al 2011_b	SS in GW 11-13 ⁶	41577	BMI		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	BMI korreliert sign. mit GDM Diagnose OR vs. BMI 20-25 nach Justierung für maternale Charakteristika BMI 25-30 OR 1.92 (1.58–2.32) BMI 30-35 OR 3.76 (3.05–4.65) BMI >35 OR 6.83 (5.47–8.52)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv • kein auffälliges Bias-Risiko 	1b
Syngelaki et al 2015_a	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	75161	GDM Screening nach maternaler Anamnese (Alter, Größe, Gewicht, Ethnie, Familienanamnese, GDM Anamnese, Ovulationsmedikation, Geburtsgewicht)	GDM Screening nach NICE Leitlinie	Prädiktionsleistungsvergleich	Das neue Model zeigt DR von 84%; Screening nach NICE Leitlinie – 78% (bei FPR 40%)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register ∅ selection bias ∅ Anamnese per Fragebogen ∅ nicht-einheitliches Vorgehen bei GDM Diagnostik 	2b
Syngelaki et al 2015_b	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	31225	PAPP-A PIGF		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A Medianwerte sind sign. niedriger und PIGF sign. höher in GDM • ETS Screening durch maternale Anamnese hat GDM DR von 58 bzw. 72%, bei FPR von 10 bzw. 20% • Hinzufügung von PAPP-A und PIGF führt zu keiner Verbesserung der DR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register ∅ selection bias ∅ nicht-einheitliches Vorgehen bei GDM Diagnostik 	2b
Syngelaki et al 2016_a	SS in GW 11-13 mit phänotypisch normalen Lebendgeburten >GW30	1000	TNFα hsCRP		Korrelation mit GDM Diagnose durch FPG und 75g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • TNFα ist sign. höher und hsCRP unverändert in GDM • Screening durch Anamnese hat GDM DR 52 - 81%, bei FPR von 10 bis 40% • Hinzufügung von TNFα und hsCRP führt zu keiner Verbesserung der DR 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Case-control, Daten aus Register ∅ Anamnese per Fragebogen 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Tu et al_2017	SS in GW 6-10	1150	Fatty acid binding protein 4		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Konzentrationen von FA-BP4 im 1. Trimester sind mit höherem GDM Risiko assoziiert • OR in 2.-4. Quartile ab 12,8 ng/ml = 2,3 – 6,9 • Hinzufügung von FA-BP4 zum ETS Modell erhöht sign. die Diskriminierungsstärke 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ monoethnisch ∅ Gen-Promoter Polymorphismus nicht untersucht 	1b
Wong et al_2019	Hochrisiko SS in GW 11-13	155	3D-Doppler der Plazenta <ul style="list-style-type: none"> • VI • FI • VFI • Volumen 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 50 g GCT ± 100 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • VI (OR 0,95 CI 0,91-0,99) und VFI (OR 0,79; CI sind sign. kleiner in GDM • kein Unterschied bei FI und Volumen • VFI könnte als ETS Marker für GDM dienen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, Case-control, mono-zentrisch ∅ Abhängigkeit der Vaskularisation von der glycemischen Kontrolle nicht nachgewiesen 	4
Zein et al_2015	SS in GW <12 Hb-Spiegel >110 g/l	104	Ferritin		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritin im 1. Trim. ist sign. Prädiktor von Glykämie im oGTT • Es besteht keine sign. Assoziation zwischen Ferritinspiegel und GDM Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ selection bias ∅ kleine Stichprobe, underpower 	3b
Zhu et al_2020	SS in GW 6-8	2949	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyzeride im 1. Trim. • Triglyzeride im 2. Trim. 		Korrelation mit GDM Diagnose durch 75 g oGTT in GW 24-28	<ul style="list-style-type: none"> • GDM Inzidenz steigt an mit Spiegel der Triglyzeride im 1. Trim (OR für Werte über 0,7 mmol/l = 1,42-2,35) • GDM Inzidenz erhöht sich proportional dem Triglyzeride-Anstieg zwischen dem 1. und 2. Trim. (OR für Anstieg >0,4 mmol/l = 1,52-1,92) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ keine Angaben zur Ernährung ∅ Prägestation-BMI self reported 	1b

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualität ∅ Bias	LoE
Nahawandiet al 2018	Medline, Embase	keine Angabe	<p><i>Potenzielle Biomarker-Kandidaten für LGA Prädiktion (aus Liste von 103)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • maternale Glykämie-Marker (FPG, 1-5 Anhydroglucitol, HbA1c) • Hormone involviert in plazentaren Nährstoff-Transfer (Adiponectin, IGF-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität entspricht einer Expert Opinion • Keine systematische Suche • Auflistung von Daten ohne Qualitätsbewertung 	5
Walsh & McAuliffe 2012	keine systematische Quellen-suche	keine Angabe	<p><i>LGA Vorhersage basiert auf</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • parentale Risikofaktoren und Anamnese • maternale klinische Befunde • fetale US Biometrie • maternale Serum-Biomarker <p>LGA Screening im 1. Trimester verwendet zunehmend Serumparameter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität entspricht einer Expert Opinion ∅ keine systematische Literatursuche ∅ keine Qualitätsbewertung der involvierten Studien 	5

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Ciborowski et al_2014	SS mit lebend geborenen SGA und LGA	67	Serum FABP, Phospholipid-Lysophospholipid- und Monoacylglycerol-Spiegel, Vit. D- Derivate und Bilirubin in GW 12-14	SS mit normalgewichtigen Kindern	Assoziation mit Makrosomie	Mehrere Serumlipide und FABP können als Makrosomie-Prädiktoren eingesetzt werden	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Case-control ∅ experimenteller Charakter ∅ keine Referenzstandards 	4
Frick et al_2016	Phänotypisch normale Lebend- und Totgeburten nach GW 24	76300	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • Kombiniertes Test in GW 11-13 -Fetale Biometrie -Fetale Biomarker 		Assoziation mit Makrosomie	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsraten für LGA bei 5, 10 und 20% FPR • Maternale Anamnese: 32, 44, 60% in GW 11-13 • (+) Fetale Biometrie: erhöht DR auf 37, 51, 68% in GW 19-24 • Einschluss fetaler Biomarker bringt keine weitere Verbesserung der DR • PAPP-A, β-hCG, PIGF und UA-PI sind signifikante unabhängige Beitragende zu DR durch maternale Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus Register 	2b
Furnica et al_2017	SS in GW 11-13	210	Isolierte maternale Hypothyroxinämie in GW 11-13	Euthyroide SS	Assoziation mit Makrosomie	<p>Isolierte Hypothyroxinämie ist sign. assoziiert mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Makrosomie • höherer maternaler BMI im 1.Trim 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Case-control ∅ keine Angaben zu Iod-Aufnahme und Thyroidstatus 	4
Goetzinger et al_2009	SS in GW 11-13	2153	PAPP-A β-hCG		Assoziation mit Makrosomie	PAPP-A <10. Perzentil zeigt Tendenz zu Reduzierung des LGA Risikos, jedoch keine sign. Assoziation	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register extrahiert 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Hur et al_2021	SS mit positivem 50 g oGTT in GW 24-28	375 (Test-Subset)	Fetale Biomarker • PAPP-A • AFP • E3 • hCG • Inhibin A		Prädiktionsvergleich in 3 Modellen (inklusive maternale Risikofaktoren): • M1:AFP,hCG, E3 • M2:M1+Inhibin • M3:M2+PAPP-A	<ul style="list-style-type: none"> • M3 zeigt die höchste Prädiktionsrate mit Sensitivität 70% und Spezifität 51% • wichtigste maternale Risikofaktoren sind: Adipositas, GWG bis oGTT, Hb 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Stichprobe geteilt in zeitlich distanten Training- u. Test-Set ∅ Makrosomie als GG >3820g definiert 	2b
Lipa et al_2017	SS in GW 11-13 ⁺⁶	185 (davon 32 LGA)	Lipoxin A ₄	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	Niedrigere Lipoxin A ₄ Werte sind mit SGA und LGA assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, mono-zentrisch • Case-control ∅ kein Referenzstandard ∅ kleine Stichprobe ∅ keine Confounder-Justierung 	4
Meertens et al_2019_a	SS in GW <16	2582 (davon 224 LGA)	Vergleich von 6 Prädiktions-Modellen	Fälle mit normalem GG	Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Alle publizierten Prädiktionsmodelle überschätzen das LGA Risiko in der untersuchten Population • Die variable Ätiologie von Wachstumsstörungen erschwert die Prädiktion 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch • Datenerhebung durch Fragebogen 	1b
Migda et al_2017	SS in GW 11-13 ⁺⁶	154 (davon 28 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • ETS Daten • Parameter von metabolischem Syndrom 	Fälle mit normalem GG	LGA Prädiktion durch Zeichen von metabolischem Syndrom	Signifikante LGA Prädiktoren im 1. Trimester (Sensitivität 64-92%, Spezifität 77-83%) <ul style="list-style-type: none"> • BMI (>25,5) • maternales Gewicht >67 kg • maternale Glykämie (FPG Wert) • erhöhtes lösliches E-Selectin (>31) • niedrigeres Adiponectin (<5,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ kleine Stichprobe ∅ sehr kleine LGA Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Monari et al., 2021	SS in GW 11-13	503 (davon 87 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A, • PIGF, β-hCG, • Inhibin A • Lipidprofil • Insulin • IL-6 • MAD, UA-PI 	Fälle mit normalem GG	Validierung von LGA Prädiktionsmodell	LGA ist sign. assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> • Multiparität (OR 2,41, CI 1,51-3,86) • Prägest. BMI (OR 1,08 CI 1,04-1,12) • Prägest. DM (OR 5,04 CI 1,0-25,38) • PAPP-A (+1 MoM) OR 1,4 CI 1,08-1,9 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • kein auffälliges Bias-Risiko 	1b
Nanda et al., 2011 b	SS in GW 11-13 ⁶	350 (davon 50 LGA)	Adiponectin	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Adiponectin ist sign. niedriger in LGA (MoM 0,82, IQR 0,56-1,02) • Aufnahme von Adiponectin in das Screening basierend auf maternalen Faktoren erhöht die Detektionsrate von 34,6 auf 38,2% (bei FPR 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Case-control mit <i>a posteriori</i> Übertragung auf größere Population (+32000) 	4
Papastefanou et al., 2012	Low-risk SS in GW 11-14 Lebendgeburt nach GW 24	4702			Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • GG-Abweichungen können durch Daten vom ETS prognostiziert werden • Unabhängige LGA-Prädiktoren mit Sensitivität 48% <ul style="list-style-type: none"> -maternale Gewicht und Größe -Rauchen -ΔCRL (bezogen auf GA-Standard) -ΔNT (bezogen auf GA-Standard) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch, Querschnittstudie • Ø eigens konstruierte GG-Referenzstandards 	2b
Parlakgumus et al., 2014	Low-risk SS in GW 11-14	433 (davon 26 LGA)	ETS Serum Biomarker Serum-Lipide <ul style="list-style-type: none"> • HDL • LDL • VLDL 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	Bei SS mit normaler Glukosetoleranz zeigen Serumlipide keine Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch, Querschnittstudie • Ø keine Angaben zu Ernährung • Ø sehr kleine LGA Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Plasencia et al_2012	SS in GW 11-13 ⁺⁶	2021	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • PAPP-A • NT • β-hCG • UA PI 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Faktoren allein entdecken 32,5% der LGA bei FPR 10% • Kombination aus maternalen Faktoren plus PAPP-A, NT und UA PI detektiert 34,4% der LGA Fälle bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • keine auffällige Bias-Risiken 	1b
Poon et al_2011	SS in GW 11-13 ⁺⁶	33602	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • PAPP-A • NT • β-hCG 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Faktoren (Größe, Gewicht, Parität, DM) entdecken 33,1% der LGA bei FPR 10% • Kombination aus maternalen Faktoren plus PAPP-A, NT und β-hCG detektiert 34,4% der LGA Fälle bei FPR 10% • LGA Risiko ist geringer bei afrikanischer o. südostasiatischer Ethnie 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • keine auffällige Bias-Risiken 	1b
Rizzo et al_2020	SS in GW 11-13 ⁺⁶	964	<ul style="list-style-type: none"> • maternale Anamnese • ETS Biomarker • UV Marker -UV Blutfluß -gemittelte max. UV Flußgeschwindigkeit (TAMXV) -UA PI 		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternaler BMI, Parität, PAPP-A und UV Blutfluß sind mit LGA unabhängig assoziiert • UV TAMXV und Blutfluß sind höher und UA PI ist niedriger in LGA • Prädiktionsmodell, basierend auf BMI, Parität und PAPP-A, prognostiziert LGA in 38,3% der Fälle. Aufnahme von UV Blutfluß erhöht die DR auf 62,3% (bei FPR 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch Case-control ∅ keine Prüfung der individuellen Übereinstimmung von US-Ergebnissen 	4
Rossi et al_2014	SS in GW 11-13 ⁺⁶	72	komb. ETS		Prädiktion von LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Größe, Parität, Rauchen, ART und PAPP-A (MoM >1,2) sind unabhängige LGA Prädiktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnittstudie ∅ kleine Fallzahl 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Timmerman et al_2014	Phänotypisch intakte Lebendgeburten nichtdiabetischer Mütter	6503 (davon 446 mit GG >95 Perzentil)	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Anamnese • NT • PAPP-A • β-hCG 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • Makrosomie ist sign häufiger bei Kindern mit NT jenseits des 95-ten Perzentils (11 vs. 7%) • Makrosomie korreliert positiv mit BMI, NT und PAPP-A • Gesunde Feten mit erhöhter NT können mit höherer Wahrscheinlichkeit makrosom sein 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch • Daten aus Register 	2b
Tul et al_2003	SS in GW 11-14	1136 (davon 120 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • β-hCG • Inhibin A 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit LGA	<ul style="list-style-type: none"> • LGA ist mit sign. höheren PAPP-A Werten assoziiert • Fetoplazentare ETS Biomarker sind als Screening-Instrument für SS Komplikationen nicht geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ <i>post partum</i> Daten per Telefon 	2b
Wells et al_2015	SS in GW 10-14	1664 (davon 172 LGA)	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit GG	<ul style="list-style-type: none"> • GG zeigt positive lineare Korrelation mit PAPP-A Werten • PAPP-A Werte im höchsten Quartil sind zweifach häufiger mit LGA assoziiert (OR 2,2; CI 1,39-3,46) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ 23% der Stichprobe mit GDM u. DM2 aber LGA Häufigkeit unverändert 	1b
Zbucka-Kretowska et al_2019	SS in GW 11-13	60	<ul style="list-style-type: none"> • Irisin • Fetuin-A • PIGF 	Fälle mit normalem GG	Assoziation mit GG	<ul style="list-style-type: none"> • GG korreliert positiv mit maternalen Irisin- und negativ mit Fetuin-A-Werten • Irisin ist sign. Prädiktor von Makrosomie (Sensitivität 77, Spezifität 79%) bei cut-off-Wert von 1752 ng/ml • keine Assoziation mit anderen Adipokinen und PIGF 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch • Case-control ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Prüfung der Glukosetoleranz 	4

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Lian et al_2021	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, CBM, CNKI, EBSCO	9 Beobachtungsstudien +250000 Fälle	<i>Assoziation von Vitamin D Defizit im 1. Trimester und PTD</i> • keine Assoziation zwischen Vitamin D Mangel im 1. Trimester und PTD Inzidenz (RR 1,01; CI 0,88-1,16)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa und ARHQ • moderate bis hohe Studienqualität • mehrere geografische Regionen • gute Confounderjustierung 	1a
Liu et al_2017	PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar	14 Beobachtungsstudien 3193 Fälle	<i>Assoziation von MMP-8-, IL-6- und Glukose-Spiegel in Amnionflüssigkeit mit PTD</i> • PTD sind mit sign. höheren IL-6 und MMP-8 Spiegel assoziiert (Mittelwert-Differenz 0,32; CI 0,22-0,43 bzw. 4,47; CI 0,83-8,11) • PTD sind mit sign. niedrigeren Glukosespiegel assoziiert (Mittelwert-Differenz -5,22; CI -8,19 bis-2,26)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Bewertung nach Newcastle-Ottawa • gute bis sehr gute Studienqualität ∅ Targetparameter nicht in allen Studien untersucht 	2a
Gagnon et al_2008	Cochrane	1966-2007 keine weiteren Angaben	<i>Assoziation abnormer Serumbiomarker mit SS Komplikationen</i> • Niedrige PAPP-A (<0,4 MoM) und hCG (<0,5 MoM) im 1. Trim. sind mit Anstieg adverser SS Outcomes assoziiert (u.a. Fehlgeburt OR 3,6-62,0) (LoR/LoE II-2A) • Erhöhte PAPP-A und hCG Werte im 1. Trim. sind nicht mit adversen Outcomes assoziiert; daher sollen solche SS als normal betreut werden (LoR/LoE II-2A) • Prädiktion adverser SS Outcomes durch multiple Serumbiomarker ist wegen geringer Sensitivität und hohe FPR nicht zu empfehlen (LoR/LoE II-2D)	<ul style="list-style-type: none"> • kein PRISMA Statement • Leitlinie-Format • Studienqualität bewertet nach GRADE und Canadian Task Force on Preventive Health Care 	2a
Morris et al_2017	Embase, Medline, CINAHL, Web of Science	27 Beobachtungsstudien zu PTD 163 026 Fälle	<i>Assoziation von PAPP-A im 1. Trimester mit PTD (und andere adverse SS-Outcomes)</i> • Niedrige PAPP-A Werte im 1. Trimester sind mit erhöhter Gefahr einer Frühgeburt vor GW 32 bis 37 assoziiert (OR 2,09; CI 1,87 -2,33) • Die prädiktive Stärke des Parameters ist gering, um als selbständiger Prognosefaktor zu dienen (LR 1,84; CI 1,41-2,39)	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • QUADAS-2 und STARD Qualitätsbewertung ∅ geringfügiges Biasrisiko bei Selektion und Referenzstandard ∅ unterschiedliche Statistik in Einzelstudien 	2a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Zhong et al., 2015	Medline, Embase, Cochrane	103 Beobachtungsstudien 432 621 Fälle	<p><i>Prädiktion von PTD durch Serumparameter im 1. Trimester</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu hCG und PIGF, PP 13 ist der zuverlässigere Prädiktor von PTD vor GW 37 (LR+ 4,16; CI 2,72-5,61 bzw. LR- 0,56; CI 0,45-0,67) • Serumparameter im 1. Trimester haben generell eine geringe prädiktive Genauigkeit in Bezug auf PTD 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Biasrisiko als sehr niedrig bezeichnet ∅ Methode der Qualitätsbewertung nicht angegeben ∅ Selection bias: nur low-risk-Populationen 	2a
--------------------	---------------------------	--	---	---	-----------

PICO Frage 6.1.

Ersttrimester-Screening für drohende Frühgeburt

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität Ø Bias	LoE
Malan et al_2018	SS mit Down-Syndrom-Risiko >1:250 GW 11-18	2051	Invasive Prozedur nach positivem cfDNA-Befund	Invasive Prozedur ohne cfDNA Untersuchung	Fehlgeburt oder IUFD vor GW 24	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz zwischen den Fehlgeburtenraten (jeweils 0,8%) • Detektion von 21-Trisomie durch cfDNA beträgt 100% (CI 82-100) 	<ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Biasrisiken Ø Dropout o. Non-Compliance in 24%; dadurch Verringerung der projizierten Outcome-Rate Ø Screening nur für 21-Trisomie 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Abdallah et al 2011_a	SS mit unsicherer Lebensfähigkeit in GW 11-14	1060	Messung der CRL und des Fruchtblasendurchmessers		Cut-off Werte für Erkennung einer viablen SS	<ul style="list-style-type: none"> • Fruchtblasendurchmesser FPR ->21mm 0%; 20mm 0,5%; 16mm 4,4% • CRL Messung FPR ->5,3mm 0%; 4 und 5mm 8,3% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • festes Protokoll ∅ wenige unklare/strittige Fälle ∅ CRL Messung bei nur 17% der Fälle 	1c
Abdallah et al 2011_b	SS mit unsicherer Lebensfähigkeit in GW 11-14	359	Follow-up US 7-14 Tage nach CRL und Fruchtblasemessung	Ergebnis der vorausgegangenen Messung	Erkennung von viablen SS durch Wachstumsraten von Fruchtblase und CRL	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsraten der Fruchtblase bei viablen und toten Embryos sind sehr ähnlich und für Diagnose ungeeignet • CRL Wachstum um weniger als 0,2 mm/Tag ist sicheres Zeichen einer Fehlgeburt • Keine sichtbare Fruchtblase u./o. Embryo bei zwei aufeinanderfolgenden US sind sichere Fehlgeburtszeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch • festes Protokoll ∅ hochqualifizierte Untersucher, daher keine Generalisierbarkeit ∅ disproportional kleine Zahl von CRL Messungen 	1c
Abuelghar et al 2013	SS GW 6-13	341	Transvaginale US CRL Messung	Wachstumskurven für CRL von FMF	Assoziation zwischen CRL und SS Viabilität am Ende des 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • CRL um 2SD oder mehr kleiner als der für das GA erwartete Wert ist mit Fehlgeburt assoziiert (Sensitivität 56,6; Spezifität 81,9; PPV 36,6; NPV 91,1; LR+ 3,1; LR- 0,5) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Frauen mit Fehlgeburt mit vorbelasteter Anamnese 	1c
Akolekar et al 2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	45452	PIGF + PAPP-A DV PI UA PI	PAPP-A DV PI UA PI	Prädiktion von Fehlgeburt bei GW <32 bzw. <37	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % der Fehlgeburten wegen abnormer Plazentation werden durch sign. niedrigere PAPP-A Werten und höhere DV und UA-PI detektiert • Erniedrigte PIGF-Werte verbessern die prädiktive Leistung auf 61%, insbesondere bei Fehlgeburten in GW <32 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ wiederholte Nutzung von Datensets ∅ log₁₀ Transformation von Messdaten suggeriert breite Streuung 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Berghella et al 2003	PTD Risiko SS in GW 10-13 ⁺⁶	183	Zervixlänge		Spontane PTD vor GW 35	Zervixlänge <25 mm in GW 14 prognostiziert PTD mit Sensitivität 14, Spezifität 97, PPV 50 und NPV 82% (RR 2,8; CI 1,4-5,6)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch, einseitig verblindet ∅ kleine Fallzahl ∅ keine Confounder Korrektion für Cerc-lage 	1b
Brameld et al 2008	SS im 1. Trim.	22280	<ul style="list-style-type: none"> • NT • β-hCG • PAPP-A 	Kombination aus NT, β-hCG und PAPP-A	Fehlgeburt-Prädiktion durch einzelne Screening-Komponenten	DR für Fehlgeburt vor GW 24 <ul style="list-style-type: none"> • Kombination OR 13,5 • PAPP-A <5. Perzentile OR 5,0 • NT >95 Perzentile OR 6,2 DR für Fehlgeburt vor GW 32 <ul style="list-style-type: none"> • Kombination OR 3,2 • PAPP-A <5. Perzentile OR 3,1 Erhöhte β-hCG Werte haben selbständig geringe Aussagekraft Die isolierte Nutzung einzelner Komponenten kann nicht empfohlen werden	<ul style="list-style-type: none"> • Registeranalyse ∅ retrospektiv 	2b
Carvalho et al 2003	SS in GW 11-14	529	Zervixlänge		Assoziation mit PTD vor GW 37	Keine signifikante Assoziation mit Zervixlänge in GW 11-14	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
Chaemsaitong et al 2019	SS in GW 11-13 ⁺⁶	61807 (344 PTD und 159 Fehlgeb. Fälle)	BMI Bestimmung		Assoziation mit PTD und Fehlgeburt	Ansteigender BMI ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> • PTD (OR 1,15; CI 1,13-1,18) • Fehlgeburt (OR 1,06; CI 1,02-1,10) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv ∅ Asien-spezifische BMI Normgrenze 23 ∅ monoethnische Population 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Chen et al_2020	SS in GW 11-13 ⁶	339 (davon 24 mit Insuffizienzanamnese)	Zervix • Elastografie • Länge • Kanalweite		Assoziation mit PTD und Fehlgeburt	-Sign. häufigere PTD bei Insuffizienz -Insuffizienz ist charakterisiert durch • sign. dehnbare Vorderlippe • sign. kürzere Zervix • sign. weiteres Zervikalkanal -Cut-off Werte für Insuffizienzdiagnose • Elastizität 0,15%, Länge 35,5, Kanalweite 5,75	• prospektiv, monozentrisch • Case-control ∅ kleine Fallzahl ∅ PTD Fälle demografisch different ∅ PTD tritt trotz Cerclage ein (fragliche Kausalität)	4
Cowans et al_2008	SS in GW 11-14	1940	PP 13		Assoziation mit PTD, Fehlgeburt und IUFD	PP 13 Werte zeigen keine Korrelation mit PTD, Fehlgeburt und IUFD	• retrospektiv, multizentrisch, Case-control • Daten aus Register	4
Dane et al_2013	SS in GW 11-14 keine Hypertonie	868	• PAPP-A • β-hCG		Assoziation mit PTD Risiko in GW <34/37	• PAPP-A Werte sind sign. niedriger in PTD Fällen • β-hCG Werte zeigen keine Differenz • PAPP-A <0,35 MoM prognostizieren PTD mit OR 7 (CI 1,8-27,7), auch ohne Hypertonie-Symptomatik	• prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine PTD Fallzahl	1b
Datta & Raut_2017	SS in GW 6-11	800	US Messung • CRL • Fruchtblase • Dottersack • FHR		Bestehen der SS nach GW 12 (Validierung durch US)	Prädiktoren spontaner Fehlgeburt • CRL <5. Perzentil (OR 26,5) • Fruchtblase <5. Perzentil (OR 26,9) • FHR <5. Perzentil (OR 100,6) • Dottersack >95. Perzentil (OR 1,04)	• prospektiv, monozentrisch ∅ relativ kleine Fehlgeburten-Zahl (140)	1b
Donders et al_2009	SS im 1.Trim.	759	Vaginale Bakterialflora		Fehlgeburt in GW <13, <24, <34, <36	• Fehlen von <i>Lactobacillus</i> ist mit erhöhtem Risiko für PTD (OR 2,4) und Frühgeburt (OR 4,9) assoziiert • Bakterielle Vaginose erhöht PTD (OR 2,4) und Fehlgeburt-Risiko (OR 6,6) • PTD in GW <24 häufiger bei <i>Mycoplasma hominis</i> Infektion (OR 13,3)	• prospektiv, monozentrisch ∅ kleine pathologische Fallzahlen in GW <36	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Goetzlet al 2004	SS in GW 10-14	7932	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT Werte im <5. o. >95. Perzentils	Werte innerhalb des Normbereichs 5.- 95 Perzentils	Fehlgeburtenrate vor/nach GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • Werte außerhalb des Normbereichs sind mit erhöhter Fehlgeburt-Wahrscheinlichkeit vor GW 20 assoziiert • OR für: PAPP-A 2,8-5,4; für β-hCG 4,3-8,5; für NT 3,0-8,3 (nach Justierung für maternale Parameter) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ lückenhafte Prägestationsanamnese (GDM, Thrombophilie) 	2b
Goetzinger et al 2010_b	SS in GW 11-13 ⁺⁶	2231	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD	<ul style="list-style-type: none"> • Niedriges PAPP-A <10. Perzentile) ist mit PTD <32 GW (OR 2,7; CI 1,1-6,4) und <35 GW (OR 2,0; CI 1,0-3,8) assoziiert • β-hCG und NT haben keinen Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Selection Bias ∅ keine Trennung spontan-induziert ∅ Stichprobenalter +35 Jahre 	2b
Greco et al_2011	SS in GW 11-13	1508	US-Länge <ul style="list-style-type: none"> • Endozervix • Zervix-Isthmuskomplex 		Assoziation mit spontaner Frühgeburt vor GW 34	Frühgeburten vor GW 34 sind mit sign. kürzerer Endozervix-Länge assoziiert. Zervix-Isthmus-Komplex zeigt keine Assoziation.	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch • Registerdaten ∅ sehr kleine Frühgeburtenfallzahl ∅ keine Justierung 	3b
Greco et al_2012	SS in GW 11-13	9974	US Zervix-Länge		Assoziation mit spontaner Frühgeburt vor GW 34	<ul style="list-style-type: none"> • Zervix-Länge-MoM ist sign. kleiner bei Fällen mit spontaner Frühgeburt • Screeningmodell aus Zervix-Länge und maternalen Daten hat DR für Frühgeburt von 54,8 (CI 45,7-64,6) bei FPR 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch ∅ kleine Frühgeburtenfallzahl 	1b
Jellife-Pawlowski et al 2013	SS in GW 10-13+6 Keine Aneuploidie, DM und Rauchen	2070	ETS <ul style="list-style-type: none"> • NT • PAPP-A • hCG im 2. Trim. • AFP • Inhibin 		Assoziation mit PTD vor GW 30	<ul style="list-style-type: none"> • Isoliertes PAPP-A MoM <5. Perzentile nur im 1. Trim. ist nicht mit PTD assoziiert (OR 1,4; CI 0,7-3,0) • Niedriges PAPP-A im 1. und erhöhte AFP und Inhibin (>95. Perzentile) im 2. Trim. sind mit sehr hohem PTD Risiko assoziiert (RR 24,4; CI 12,8-58) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, Daten aus Register • Case-control ∅ Werte-Verteilung anhand von Daten aus dem Gesamtregister kalkuliert 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Qualität • Ø Bias 	LoE
Jessani et al_2021	SS in GW 6-13	11976	Hämoglobin		Inzidenz von PTD (<37 GW) und Fehlgeburt (>20 GW)	<ul style="list-style-type: none"> • Hb-Spiegel von 70-89 g/l sind mit Früh- bzw. Fehlgeburt assoziiert • Starke regionale Differenzen in kritisch niedrigen Hb-Werten 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø Daten aus RCT mit Medikation Ø Population aus low-income-Regionen Ø keine Daten zu Malaria-Morbidität 	3b
Kabjili et al_2004	SS in GW 10 ⁺³ – 13 ⁺⁶	1779	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit <ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt • PTD vor GW 22 	<ul style="list-style-type: none"> • hCG MoM ist sign. erhöht bei drohender Fehlgeburt (Sensitivität 43, Spezifität 79, PPV 4, NPV 98 bei Cut-off 1,79 MoM) • PAPP-A MoM ist sign. niedriger bei spontaner Fehlgeburt/Frühgeburt (Sensitivität 73/48, Spezifität 64/68, PPV 2/4, NPV 100/98 bei Cut-off 0,80) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch Ø kleine pathologische Fallzahl Ø keine Co-Variablen-Justierung 	2b
Khalil et al_2012	SS in GW 11-13 ⁺⁶	7843	<ul style="list-style-type: none"> • zentraler syst. AD • Gefäßsteifigkeit • Augmentationsindex 		Assoziation mit Frühgeburt in GW <37	Zentraler systolischer Blutdruck und arterielle Steifigkeit sind sign. höher in Fällen mit induzierter, aber nicht mit spontaner Frühgeburt	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø keine Co-Variablen-Justierung 	1b
Mascarenhas et al_2014Mastrodime	SS in GW 8-12	90	Homocystein		Assoziation mit PTD	Erhöhte Homocystein-Werte sind sign. assoziiert mit PTD und Fehlgeburt-Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch Ø ungenau definierte Outcomes Ø kleine Fallzahlen Ø keine Co-Variablen-Justierung 	4

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Mastrodima et al_2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	76897	<ul style="list-style-type: none"> • DV PI • UA PI • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit Totgeburten	<ul style="list-style-type: none"> • Totgeburten sind mit sign. niedrigeren PAPP-A MoM und höherem DV PI assoziiert. • Bei Totgeburten auf Grund gestörter Plazentation ist UA PI sign. erhöht. • Die DR durch maternale Faktoren (20-31% bei FPR 5 o. 10%) erhöht sich durch Aufnahme von PAPP-A, UA PI und DV PI auf 32-40%. 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ Modell-Erstellung und Leistung am gleichen Datenfeld 	1b
Monier et al_2019	SS in GW 10-14	2813	Serum 25OH-Vitamin D		Assoziation mit PTD vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • 25OH-Vit. D Spiegel <20 ng/ml bei 45% der Teilnehmerinnen • sign. Assoziation zwischen niedrigen 25OH-Vit. D-Werten (1. vs. 4. Quartil) und PTD nur bei Untergruppe mit dunkler Hautfarbe 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Untergruppen nach Hautfarbe ∅ Co-Variable „Sozialstatus“ nicht korrigiert 	2b
Mukri et al_2008	SS in GW 5-10	292	CRL durch US		Bestehende SS in und nach GW 11	<ul style="list-style-type: none"> • CRL z-Score bei Fehlgeburten ist sign. größer (-2,42 vs. -0,82) • CRL um 2 SD kleiner als der Durchschnittswert für das aktuelle GA (Cut-off) prognostiziert Fehlgeburt mit Sensitivität 61, Spezifität 78, PPV 31 und NPV 92%) 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ ungenaue GA Bestimmung möglich ∅ kleine Fallzahl 	1b
Ozdemir et al_2007	SS in GW 10-14	152	Zervixlänge		Assoziation mit PTD vor GW 37	Korrelation zwischen Zervixlänge und PTD ist signifikant, jedoch schwach. Bei Cut-off <39 mm ist die Sensitivität 75, Spezifität 68 und PPV 21%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl 	3b
Parra-Cordero et	SS in GW 11-13 ⁺⁶	3310	<ul style="list-style-type: none"> • Zervixlänge • AU PI 		Prädiktion spontaner PTD in GW <34	Keine sign. Assoziation mit PTD Screening-Model basiert auf Rauchen, PTD-Vorgeschichte, UA PI und Zervixlänge zeigt DR von 26% bei FPR 8%	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl 	1b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Pihl et al_2008	SS mit CRL 45-84 mm (entspr. GW 11-13 ⁺⁶)	1734	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD vor GW 32 und 37	PTD vor GW 37 <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A MoM <0,67 = DR 30, FPR 19, PPV 8, NPV 96; RR 1,7; CI 1,1-2,7 • NT >2,0 mm = DR 16, FPV 6, PPV 12, NPV 95, RR 2,75; CI 1,6-4,7 PTD vor GW 32 <ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <0,67 = RR 4,0; CI 1,2-13,8 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch • Daten aus mehreren Registern 	2b
Pummarat	SS GW 11-14	3160	PAPP-A		Assoziation mit idiopathischen PTD	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A <10. Perzentile ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für PTD in GW <36 (OR 2,4), <34 (OR 3,8) und <32 (OR 5,4) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ ethnisch-spezifische Referenzwerte 	2b
Rahkonen et al_2010	SS in GW 12-13 ⁺⁶	4984	phosphorierte Formen von IGFBP (phIGFBP-1) in Zervixflüssigkeit		Assoziation mit PTD vor GW 32 und 37	<ul style="list-style-type: none"> • phIGFBP-1 sign. höher in SS mit PTD • phIGFBP-1 ist unabhängiger Prädiktor von PTD vor GW 32 (OR 3,0; CI 1,3-7,0) und GW 37 (OR 1,6; CI 1,2-2,3) • Sensitivität 54 bzw. 37% bei NPV 100 und 97%; Cut-off >10 µg/L 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multizentrisch ∅ sehr kleine PTD-Fallzahlen 	1b
Sananes et al_2013	SS GW 11-13	31834	<ul style="list-style-type: none"> • MA • BMI • Rauchen • gyn. Anamnese • PAPP-A • β-hCG 		Prädiktionsmodell für PTD in GW <37	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus MA, BMI, Rauchen und gyn. Anamnese erkennt 23% der PTD Fälle mit PPV 7,4 und NPV 97% • PAPP-A und Zervix-Messungen konnten nicht integriert werden *PTD Prädiktion durch maternale und gyn. Anamnese ist unzuverlässig 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, monozentrisch 	1b
She et al_2007	SS in GW 10-13 Ohne Anomalien und IUFD	2561	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 		Assoziation mit PTD und vorzeitiger Membranruptur vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige PAPP-A Werte erhöhen das Risiko für PTD und Membranruptur • ETS PAPP-Spiegel korrelieren positiv mit Gestationsdauer 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ Komorbidität (GDM, Hypertonie, P. previa) bei 18% der PTD-Fälle 	2b

Kohorten-/Beobachtungsstudien (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Sirikunalai et al 2016	SS in GW 11-13 ⁺⁶	8150	β-hCG		Assoziation mit PTD vor GW 37	<ul style="list-style-type: none"> • abnorm niedrige β-hCG Werte (<0,5 MoM) sind mit erhöhtem PTD Risiko assoziiert (RR 1.44; CI 1,17-1,76) 	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ kleine PTD-Fallzahlen 	2b
Souka et al_2011	SS GW 11-14, 16-19, 20-24	528 im 1.Trim	Zervix-Länge		Assoziation mit PTD in GW <32, <34 und <37	<ul style="list-style-type: none"> • Zervixlänge im 1.Trim prognostiziert PTD mit Sensitivität 25-50-55% bei FPR 25% • Zervixlänge im 1.Trim korreliert mit maternalem Gewicht/Größe und Vorgeschichte chirurgischer Eingriffe 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Spencer et al 2010	SS in GW 11-13 ⁺⁶ mit vaginaler Blutung	7470	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT 	SS ohne Blutung (n=42183)	Einfluss der Blutung auf Screening-Parameter	Vaginale Blutung hat keinen Einfluss auf PAPP-A, β-hCG und NT Werte. Blutungsanamnese erfordert keine Korrektur der Meßwerte.	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, multizentrisch ∅ Blutung self-reported und nicht objektiviert 	2b
Stout et al_2013	SS GW 11-14	471	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • PP-13 • UA PI 		Prädiktion von PTD in GW <34 und <37	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A ist niedriger (dosisabhängig) und UA PI erhöht in PTD • Die erfassten Parameter prognostizieren PTD sowohl einzel als auch in Kombination mit Sensitivität 72-75% bei FPR 5% • Prädiktion gilt sowohl für spontane als auch induzierte (wegen PE) PTD 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, mono-zentrisch 	1b
Tul et al_2003	SS in GW 10-14	1136	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A • β-hCG • NT • Inhibin-A 		Assoziation mit PTD vor GW 34	Erhöhte Inhibin-A Werte (>2,0 MoM) ist mit PTD assoziiert (OR 2,98; CI 1,36-6,53 nach Justierung für Co-Variablen)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektiv, monozentrisch ∅ sehr kleine PTD Fallzahl (17) 	2b
Wulff et al 2018	Low-risk-SS in GW 11-14 Zervixlänge >25 mm	3477	Zervixlänge		Prädiktion kurzer Zervix im 2. Trim. durch Daten aus dem 1. Trim.	<ul style="list-style-type: none"> • Prädiktion von Zervixlänge <25 mm im 2. Trim ist anhand kurzer Zervix im 1. Trim. mit Sensitivität 50% bei FPR 10% möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektiv, multi-zentrisch ∅ 30 Untersucher; Reliabilität nicht bewertet 	1b

GRADE Frage 2.1.: Kombiniertes ETS verglichen mit NIPT oder andere Verfahren bei Detektion von Aneuploidien

Certainty assessment							No der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
No der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Kombiniertes ETS	NIPT oder andere Verfahren	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Komb. ETS vs. cfDNA und NT bei T21 Diagnostik: Risikoverteilung bei Risiko 1:100-1:999 (bewertet mit: Häufigkeit)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	79/688 (11.5%)	2/688 (0.3%)	OR 0.020 (0.006 bis 0.090)	3 weniger pro 1.000 (von 3 weniger bis 3 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	--------------	--------------------------------------	---	-----------------	--

T21 Detektion durch NT in GW 12-14 vs. NT + MA in GW 15-20

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19766 (0.2%)	OR 0.86 (0.58 bis 1.26)	0 weniger pro 1.000 (von 1 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

a. Präselektion

b. ungleiche Drop-out Quote

GRADE zu Frage 2.2.: Invasive Pränataldiagnostik verglichen mit keine invasive Diagnostik bei Fehl-/Totgeburten

Certainty assessment							N _e der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
N _e der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Invasive Pränataldiagnostik	keine invasive Diagnostik	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Fehl-/Totgeburten-Raten nach AC/CVS

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	17/1015 (1.7%)	17/982 (1.7%)	RR 0.97 (0.50 bis 1.88)	1 weniger pro 1.000 (von 9 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------	---------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Frühe Amniozentese vs. CVS in GW 14

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	42/1820 (2.3%)	39/1878 (2.1%)	RR 1.11 (0.72 bis 1.71)	2 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 15 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Drop-Out-Rate >20%

b. unterschiedliche Diagnostikverfahren

GRADE zu Frage 2.3.: NT in GW 12 verglichen mit MA in GW 18 bei T21 Diagnostik

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT in GW 12	MA in GW 18	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

T21 Detektionsrate

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/19796 (0.3%)	43/19776 (0.2%)	OR 1.28 (0.86 bis 1.90)	1 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	WICHTIG
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE zu Frage 2.4.: NT Ergebnis Aufklärung verglichen mit keine Aufklärung bei Stressbewältigung

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	NT Ergebnis Aufklärung	keine Aufklärung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Schnelle vs. verzögerte Ergebnismitteilung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

Aufklärung/Testangebot vs. keine Aufklärung

4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c,d,e}	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^{d,f}	nicht schwerwiegend	keine			nicht bestimmbar		⊕○○○ Sehr niedrig	
---	---------------------------------	------------------------------------	----------------------------	------------------------------	---------------------	-------	--	--	------------------	--	----------------------	--

CI: confidence interval

Erklärungen

- a. keine Verblindung
- b. qualitative Auswertung
- c. subjektive Selbsteinschätzung
- d. heterogene Studienpopulationen
- e. variable Endpunktauswertung
- f. heterogene Interventionen

GRADE zu Frage 3.1.: US Untersuchung im 1. Trimester verglichen mit keine/andere/spätere Untersuchung bei Voraussage von Anomalien oder Komplikationen

Certainty assessment							Nr der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nr der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	US Untersuchung im 1. Trimester	keine/andere/spätere Untersuchung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

US Dating Scan und Übertragung

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	24/306 (7.8%)	29/283 (10.2%)	RR 0.76 (0.46 bis 1.28)	25 weniger pro 1.000 (von 55 weniger bis 29 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	----------------	-----------------------------------	---	--------------	--

Anomalie-Scan im 1. Trimester vs. Anomalie-Scan im 2. Trimester

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	706/22002 (3.2%)	723/21748 (3.3%)	RR 0.96 (0.87 bis 1.06)	1 weniger pro 1.000 (von 4 weniger bis 2 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

a. Vorzeitiger Rekrutierungsstopp

GRADE zu Frage 3.3.: EchoKG im 1. Trimester verglichen mit EchoKG im 2. Trimester bei Diagnose von Herzanomalien

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	EchoKG im 1. Trimester	EchoKG im 2. Trimester	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Pränatal diagnostizierte Herzanomalien

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	7/18148 (0.0%)	9/18151 (0.0%)	RR 0.78 (0.29 bis 2.09)	0 weniger pro 1.000 (von 0 weniger bis 1 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE zu Frage 3.5.: Stress im 1. Trim. verglichen mit Stress im 2. Trim. bei Anomaliescreening

Certainty assessment							Nz der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Nz der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Stress im 1. Trim.	Stress im 2. Trim.	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Angst und Depression

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	keine	827/854 (96.8%)	814/837 (97.3%)	OR 0.86 (0.49 bis 1.52)	4 weniger pro 1.000 (von 27 weniger bis 9 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	--

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. Datenerhebung durch Fragebogen
- b. relativ hohe Dropout-Rate

GRADE zu Frage 4.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Placebo/keine Behandlung bei Prävention von PE/IUGR/IUFD

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Placebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	17/873 (1.9%)	40/897 (4.5%)	RR 0.44 (0.25 bis 0.76)	25 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 11 weniger)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Vitamin D Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend	keine	76/900 (8.4%)	138/900 (15.3%)	RR 0.55 (0.42 bis 0.71)	69 weniger pro 1.000 (von 89 weniger bis 44 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------	-------	---------------	-----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

Folsäure Supplementierung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	169/1144 (14.8%)	156/1157 (13.5%)	RR 1.09 (0.89 bis 1.34)	12 mehr pro 1.000 (von 15 weniger bis 46 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Erklärungen

- a. Selection Bias
- b. unterschiedliche Behandlungsschemen
- c. keine Verblindung
- d. indirekte Vergleiche

GRADE zu Frage 5.1.: Einstufiger 75g oGTT verglichen mit zweistufiger 50g oGTT bei Diabetes-Diagnostik im 1. Trimester

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Einstufiger 75g oGTT	zweistufiger 50g oGTT	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Diabetes DR im 1. Trimester

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	keine	31/238 (13.0%)	22/248 (8.9%)	OR 1.54 (0.86 bis 2.74)	42 mehr pro 1.000 (von 11 weniger bis 122 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig	WICHTIG
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	-------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------	---------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Erklärungen

- a. open label
- b. Dropout >30%
- c. diagnostische Kriterien während der Studie geändert
- d. nur PPA Analyse

GRADE zu Frage 6.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Plazebo/keine Behandlung bei Reduzierung der Fehl-/Frühgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Plazebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Früh-/Fehlgeurt-Prävention durch Gestagen-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

9	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend ^e	keine	636/3072 (20.7%)	717/3062 (23.4%)	RR 0.88 (0.80 bis 0.97)	28 weniger pro 1.000 (von 47 weniger bis 7 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	----------------------------------	-------	------------------	------------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Frühgeurt-Prävention durch Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	28/200 (14.0%)	26/200 (13.0%)	RR 1.07 (0.65 bis 1.77)	9 mehr pro 1.000 (von 46 weniger bis 100 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: Konfidenz-Intervall; RR: relatives Risiko

Erklärungen

- a. häufig keine Verblindung
- b. nichteinheitliche Outcomes
- c. unterschiedliche Formulierung und Dosierung
- d. unterschiedliche Populationen
- e. weniger als 300 dichotome Ereignisse in einigen Studien

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Devall et al 2021	Cochrane Trials, ICTPR, Medline, ClinicalTrials	7 RCT mit 5682 Fällen	<p><i>Gestagenbehandlung zur Prävention drohender Fehlgeburt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit mikronisiertem Progesteron (vaginal) oder Dydrogesteron (oral) hat marginalen Effekt auf die Erhaltung der Schwangerschaft • Bei Frauen mit Blutung im 1. Trimester zeigt vaginale Progesterontherapie einen positiven Effekt (RR 1,03; CI 1,00-1,07) • Bei Patientinnen mit rezidivierenden Fehlgeburten ist die therapeutische Wirksamkeit von Progesteron nachweisbar (RR 1,08; CI 1,02-1,14), während der Effekt von synthetischen Gestagenen inkonklusiv ausfällt • Ein direkter Vergleich bez. der Wirksamkeit einzelner Gestagene bzw. Applikationsformen ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit niedrigem Bias-Risiko • vorwiegend hohe GRADE-Bewertung der Einzelstudien ∅ verschiedene Gestagene, Formulierungen und Applikationsformen ∅ GA variiert zwischen 6 und <20 GW 	1a
Haas et al. 2019	Cochrane Trials, ICTPR, Medline, ClinicalTrials	12 RCT mit 1856 Fällen	<p><i>Gestagene zur Prävention habitueller Fehlgeburten mit unklarer Ätiologie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige Gestagentherapie reduziert geringfügig die Fehlgeburtenrate von 27,5 auf 20,1 % (RR 0,73; CI 0,54-1,00) • Eine Gestagen-Vorbehandlung erhöht geringfügig die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt (RR 1,07; CI 1,00-1,13) • Es gibt keine Differenzen bez. der verwendeten Medikation und Applikationsform 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit relativ niedrigem Bias-Risiko • moderate bis niedrige Evidenzqualität einzelner Studien nach GRADE ∅ unterschiedliche Präparate und Dosierungsschemen 	1a
Saccone et al. 2017	Medline, Scopus, Prospero, Embase, Scielo, Cochrane Trials	10 RCT mit 1586 Fällen	<p><i>Ersttrimester-Gestagenprävention habitueller Fehlgeburten mit unklarer Genese</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Therapie im 1. Trimester (auch ab Diagnose der Schwangerschaft) reduziert das Risiko rezidivierender Fehlgeburten (RR 0,72; CI 0,53-0,97) und erhöht die Rate der Lebendgeburten (RR 1,07; CI 1,02-1,15) • Der Effekt ist deutlicher bei synthetischen Gestagenen (Dydrogesteron, 17-OH-PROG-kaproat) als bei Progesteron • Die Behandlung hat keinen Effekt auf die Inzidenz von Frühgeburten und neonataler Mortalität • Die Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung einer Substanz oder Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit relativ hohem Bias-Risiko bei 8 von 10 Studien ∅ unterschiedliche Präparate und Dosierungsschemen ∅ mehrere ältere Studien mit kleinen Fallzahlen und niedriger Qualität 	1a

Systematische Reviews und Meta-Analysen (cont.)

Ref	Quellen	Fallzahl	Zusammenfassung	• Qualitätsbewertung ∅ Bias	LoE
Wahabi et al_2018	Cochrane Trials, ClinicalTrials, ICTRP	7 RCT mit 696 Fällen	<p><i>Gestagenprävention von Früh- und Fehlgeburten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale (aber nicht vaginale) Gestagenbehandlung reduziert das Fehlgeburtsrisiko (RR 0,46; CI 0,47-0,87) • Gestagenbehandlung ändert nicht das Frühgeburtsrisiko (RR 0,86; CI 0,52-1,44) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement • Cochrane-Bewertung mit hohem Selektionsbias-Risiko • sehr niedrige bis moderate Evidenzqualität ∅ Fälle außerhalb des 1. Trimesters (bis GW 20) ∅ Fehl- bzw. Frühgeburtsrate kein primärer Endpunkt in einigen Studien 	1a

RCT

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Alimohamadi et al_2013	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 12-14	160	200 mg Progesteron vaginal 2x täglich für 1 Wo.	Placebo	• Endozervikale Zytokinspiegel • Früh- und Fehlgeburtenrate (vor GW 30)	• kein sign. Effekt bei Früh- (16,9 vs. 19,7%) und Fehlgeburtenraten (16,9 vs 14,0%) • Behandlung führt zu sign. Reduktion von IFN γ und Anstieg von IL-10	• Bias-Risiko gering ∅ Frühgeburtenrate kein primärer Endpunkt ∅ Dropoutrate 12%	1b
Blomqvist et al_2017	SS mit >3 aufeinanderfolgenden Fehlgeburten GW 12 ⁺⁶	400	75 mg Aspirin/Tag	Placebo	Lebendgeburt nach GW 24	• keine sign. Effekt beim Primäroutcome (83,0% vs. 85,5% bei Placebo) • Aspirinbehandlung ändert nicht die Inzidenz habitueller Fehlgeburten	• keine schwerwiegende Risiken nach GRADE-Kriterien • Komplianz durch Thr-Aggregationskontrolle gesichert ∅ niedrige Fehlgeburtenrate wegen intensiver Überwachung	1b
Chan et al_2021	SS mit vaginaler Blutung im 1. Trimester GW 5-12	406	1x 40 mg Dydrogesteron 3x täglich 10 mg PROG bis Vollendung der GW 12 oder 1 Wo. nach Ende der Blutung	Placebo	Fehlgeburt vor GW 20	• keine sign. Effekt beim Primäroutcome (12,8 vs. 14,3%; RR 0,90; CI 0,55-1,47) • keine Unterschiede bez. der Inzidenz von SS-Komplikationen	• Biasrisiko gering ∅ Dropouts 18%, jedoch ITT und PPA vergleichbar ∅ projizierte Stichprobengröße nicht erreicht ∅ Fehlgeburtenrate als Outcome	1b
Coomarasamy et al_2015	SS mit Anamnese von rezidivierenden Fehlgeburten	836	2x 400 mg PROG vaginal/ Tag von GW 6 bis GW 12	Placebo	• Lebendgeburt nach GW 24	• kein sign. Effekt auf den Primärendpunkt (RR 1,04; CI 0,94-1,15)	• Biasrisiko gering • nur 3% Dropouts ∅ Aspirin Ko-Medikation bei 9%	1b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Coomarasamy et al 2019	SS mit Blutung vor GW 12	4153	2x 400 mg PROG vaginal/ Tag bis Vollendung der GW 16	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Lebendgeburt ab GW 34 • SS Erhaltung nach GW 12 	<ul style="list-style-type: none"> • kein sign. Effekt auf den Primärendpunkt (RR 1,03; CI 1,00-1,07; p=0,08) • kein sign. Effekt auf Bestehen der SS nach GW 12 (RR 1,03; CI 1,01-1,07) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biasrisiko gering • nur 3% Dropouts 	1b
El-Zibdeh & Yousef 2009	SS mit Blutung im 1. Trimester GW 5-8	146	2x10 mg/Tag Dydrogesteron für 1 Wo. nach Aufhören der Blutung	keine Intervention	Fehlgeburtenrate	Sign. Reduktion der Fehlgeburten (17,5 vs. 25,0%; p<0,05)	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliches Biasrisiko • unterschiedliche Therapiebeginn und -dauer ∅ kein Placebo ∅ keine Verblindung 	2b
Kumar et al 2014	SS mit Anamnese von rezidivierenden Fehlgeburten im 1. Trimester GW 4-8	522	2x10 mg/Tag Dydrogesteron bis GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • gesunde Kontrollen 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt vor GW 20 • Serum-Zytokin-Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. höhere Fehlgeburt-Inzidenz in der Placebo-Gruppe (RR 2,4; CI 1,3-5,9) • Sign. höheres Gestationsalter nach Gestagen-Therapie • Kein Therapieeffekt auf Zytokin-Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • keine schwerwiegende Biasrisiken ∅ nicht-parametrische Statistik bei den Zytokin-Daten mit z.T. inkorrekten Signifikanzangaben 	1b
Palagiano et al 2004	SS mit CL-Insuffizienz-Anamnese und Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-12	50	1x 90 mg/Tag Progesteron-Vaginalgel über 5 Tage	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerz-Intensität über 4-6 h • Frequenz uterine Kontraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Analgesie nach Behandlung • sign. Reduktion der Wehenfrequenz 	<ul style="list-style-type: none"> • ernsthafte Bias-Risiken ∅ kleine Stichprobe ∅ pre-post Effekt-Monitoring ∅ zusätzliche Rekrutierung zum Dropout-Ersatz während der Studie ∅ subjektive Analgesie-Bewertung ∅ ungeeignete Statistikverfahren 	2b

RCT (cont.)

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Siew et al_2018	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-10	141	2x 200 mg/Tag PROG über 2 Wochen	2x10 mg/Tag Dydrogesteron über 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt vor GW 16 • Blutungsintensität (pre-post) 	<ul style="list-style-type: none"> • keine sign. Differenz bei Fehlgeburten-Inzidenz vor GW 16 • keine sign. Differenz bei Blutungsintensität • Serum-PROG-Werte (<35nmol/L) sind signifikante Prädiktoren der Fehlgeburt-Inzidenz, unabhängig von der Therapiemodalität 	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliche Bias-Risiken ∅ open-label (keine Verblindung) ∅ Outcome-Daten indirekt ermittelt ∅ subjektive Outcome-Erfassung im pre-post-Modus ∅ 16% Dropouts 	2b
Yassae et al_2014	SS mit Symptomen drohender Fehlgeburt GW 6-10	60	1x400 mg/Tag PROG vaginal bis Aufhören der Blutung	keine Intervention	Erhaltung der SS nach GW 20	<ul style="list-style-type: none"> • weniger Fehlgeburten nach PROG, jedoch kein sign. Therapieeffekt 	<ul style="list-style-type: none"> • beträchtliche Bias-Risiken ∅ kleine Stichprobe ∅ einseitige Verblindung ∅ heterogenes GA ∅ kein Placebo 	2b

GRADE zu Frage 6.2.: Medikamentöse Behandlung verglichen mit Plazebo/keine Behandlung bei Reduzierung der Fehl-/Frühgeburten

Certainty assessment							№ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Medikamentöse Behandlung	Plazebo/keine Behandlung	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Früh-/Fehlgeburt-Prävention durch Gestagen-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

9	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend ^e	keine	636/3072 (20.7%)	717/3062 (23.4%)	RR 0.88 (0.80 bis 0.97)	28 weniger pro 1.000 (von 47 weniger bis 7 weniger)	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH
---	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------------	----------------------------------	-------	------------------	------------------	-------------------------	---	-----------------	----------

Frühgeburt-Prävention durch Aspirin-Behandlung (bewertet mit: Inzidenz)

1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	28/200 (14.0%)	26/200 (13.0%)	RR 1.07 (0.65 bis 1.77)	9 mehr pro 1.000 (von 46 weniger bis 100 mehr)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	KRITISCH
---	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-------------------------	--	--------------	----------

CI: Konfidenz-Intervall; RR: relatives Risiko

Erklärungen

- a. häufig keine Verblindung
- b. nichteinheitliche Outcomes
- c. unterschiedliche Formulierung und Dosierung
- d. unterschiedliche Populationen
- e. weniger als 300 dichotome Ereignisse in einigen Studien

PICO-Frage 6.2.

Ersttrimester-Prävention drohender Frühgeburt

Kohorten-/Beobachtungsstudien

Ref	Population	Fallzahl	Intervention	Komparator	Endpunkt	Hauptergebnis	• Qualität ∅ Bias	LoE
Groom et al_2004	SS mit Früh- geburt-Risiko GW 10-17	78	planmäßige Cerclage	US Monito- ring der Cer- vixlänge	Gestationsalter bei Geburt	• planmäßige Cerclage führt zu keiner sign. Verlängerung der SS-Dauer	• gepaartes Fall- Kontrolle-Design ∅ 36% der Kont- rollen bekommen Cerclage während der Studie ∅ relativ kleine Stichprobe	3b

Appendix 5 Conflict of Interest (COI)

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination:

Leitlinie: Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13+6 Schwangerschaftswochen

Registernummer: 085-002

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med Burkhardt, Tilo	Nein	Nein	Universität Zürich, ETH Zürich	Universitätsspital Basel, Genetica AG, Institut für medizinische Genetik	Family Larson Rosenquist Foundation	Nein	Mitglied: Präsident der Sektion Gynäkologie/ Geburtshilfe der Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Mitglied: Mitglied in der Degum, Klinische Tätigkeit: Schwangerschaftsultraschall, Pränataldiagnostik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation des Zürcher Kurses für Schwangerschaftsultraschall, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation des Blockkurses Pränataldiagnostik im Rahmen der Schweizer Assistentenweiterbildung, Persönliche Beziehung: Meine Ehefrau ist Inhaberin einer dermatologischen Praxis in Zürich	cell free DNA: beauftragte Industrieautorenschaft ohne Vergütung COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med Chaoui, Rabih	Nein	Nein	General Electric Healthcare, Diverse Schulungsfirmen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ultraschall inclusive 3D COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med Frenzel,	BMFSFJ	Nein	BVF, BVF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: KV-Saarland, Mitglied Hauptausschuss, Mitglied der	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Jochen							Vertreterversammlung, zahlreiche weitere Ausschüsse. ÄK-Saarland, Mitglied der Vertreterversammlung und Mitglied Prüfungsausschuß BVF: Landesvorsitz seit 2013 BVF: Vorstandsmitglied seit 2022 Mitglied DEGUM seit 2002, Klinische Tätigkeit: Pränatalmedizin in der Niederlassung	
PD Dr. med Heling, Kai-Sven	Nein	Nein	GE Healthcare	Gynäkologie	Nein	Nein	Mitglied: DEGUM, DGGG, DGPM, ISUOG, BVF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühe Feindiagnostik 3D in der Pränataldiagnostik, Klinische Tätigkeit: Durchführung von pränatalen Ultraschalluntersuchungen bei Schwangeren, Frühe Feindiagnostik, Feindiagnostik, Dopplersonographie, Persönliche Beziehung: Ehefrau arbeitet bei GE Healthcare im Online Service	Ultraschall COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Hoopmann, Markus	Nein	Nein	Weiterbildungsinstitut für Medizinberufe Philips Healthcare GE Healthcare Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ARGUS DGGG DEGUM BVF, Klinische Tätigkeit: Pränataldiagnostik und gynäkologische Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: siehe oben	Ultraschall COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Kagan, Karl	Weiterbildungsinstitut für Medizinberufe, , Roche, Berufsverband der Frauenärzte, Dialog Service GmbH, Landgericht	Canon	Landgericht Ravensburg	Uni Bern	MiM Vertragsgesellschaft	Conventive Kongressorganisation	Mitglied: DEGUM, Sektionsleitung Gynäkologie und Geburtshilfe, Mitglied: Gendiagnostik-Kommission, Mitglied, Mitglied: International Society of Ultrasound in Ob, Mitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gyn, Mitglied AGG, Mitglied des erweiterten Vorstands, Mitglied: Deutsche	Ultraschall: gering (Limitierung von Leitungsfunktion) cell free DNA: moderat (Stimmhaltung für dieses Thema) COI: moderat: Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Freiburg, Biotest, Eickeler, Ärztekammer Niedersachsen und Bayern, Perkin Elmer, Springer, MedUpdate						Gesellschaft für Perinatal- und Geburtsmedizin, Mitglied des erweiterten Vorstands, Mitglied: Zeitschrift Archives in Gyn Editor Seit 1.1.2022 Editor in chief, Wissenschaftliche Tätigkeit: Wissenschaftliche Schwerpunkte: - CMV-Infektion in der Schwangerschaft - Screening auf Chromosomenstörungen - Prädiktion der Frühgeburt durch sonographische Beurteilung der Zervix, Klinische Tätigkeit: Wissenschaftliche Arbeit: Dosing interval between mifepristone and misoprostol in second and third trimester termination. Prodan N, Breisch J, Hoopmann M, Abele H, Wagner P, Kagan KO. Arch Gynecol Obstet. 2019 Mar;299(3):675-679. doi: 10.1007/s00404-018-5017-9. Epub 2018 Dec 21.	
Prof. Dr. med Klaritsch, Philipp	Nein	Nein	Nein	Nein	FWF-Wissenschaftsfond Österreich	Nein	Mitglied: ÖGUM -> Vorsitzender des Arbeitskreises Geburtshilfe/Gynäkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: unter anderem auch Screening auf Anomalien, Betreuung und Management von Schwangerschaften im ersten Trimester, Klinische Tätigkeit: unter anderem: Screening auf Anomalien, Betreuung und Management von Schwangerschaften im ersten Trimester, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Vorträge bei diversen	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Ersttrimesterscreening, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. med Kozlowski, Peter	Nein	Nein	GE Healthcare Illumina	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (Vorstand) DGGG DGPM DGPGM ISUOG FMF Deutschland FMF UK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ersttrimesterdiagnostik Ultraschalldiagnostik, Klinische Tätigkeit: Pränataldiagnostik und Genetik	Ultraschall cell free DNA Arbeitgeber Amedes COI: moderat: Stimmhaltung
Dr. med Mundlos, Christine	Nein	Nein	WeKonect GmbH, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer/Springer Medizin, BMG Projekt ESE-Best, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer, Springer Medizin, FTI, Medizinischer Dienst Bund	Nein	Krankenkassen (div.), Aktion Mensch, Innovationsfonds, GSUB, Eva Luise und Horst Köhler Stiftung	Nein	Mitglied: DGKJ e.V. Kommission für Seltene Erkrankungen, Mitglied: Deutsche Krebshilfe Begutachtung Krebselbsthilfe-Organisationen	COI: keine: keine
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDIQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology,	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Cancer Plan no payment , IQTIG					Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	
Dr. Patchev, Vladimir	DDG, DGGG, DEGUM	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionskrankheiten, Krankenhaushygiene, Klinische Tätigkeit: Infektionskrankheiten, Krankenhaushygiene	COI: keine: keine
Prof. Dr. med Pertl, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGUM: seit 2015 Vorstandsmitglied, seit 2021 Präsidentin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pränatalmedizin, Klinische Tätigkeit: Pränatalmedizin	COI: keine: keine
Prof. Dr. med Tercanli, Sevgi	FMH-Gutachten-Berufsverband der Schweizer Ärztinnen und Ärzte , Aufsichtsratsmitglied	nein	Gynäkoba Basel und VIFOR Pharma Switzerland, FomF GMBH Schweiz , SGGG Kongresse	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied Schweizerischer Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin und Weiterbildungsbeauftragte in der Sektion Gyn./Geburtshilfe (SGUM/SGUMGG) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Vorstandsmitglied THE Fetal Mecine Foundation Germany Mitglied DEGUM III, Klinische Tätigkeit: Praxistätigkeit in eigener Ultraschallpraxis der STUFE III bzw. Referenzzentrum, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deligierte der SGUM im Planungskomitee Dreiländertreffen, Jährliche Frühjahrsfortbildungen	Ultraschall (gering) Aufsichtsratsmitglied unklar COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							SGGG, Jährliche Jahreskongresse SGGG, Persönliche Beziehung: KEINE	
Prof. Dr. med. von Kaisenberg, Constantin Sylvius Leopold Jobst Nikolaus	Landgerichte, Oberlandesgerichte, PROMPT Germany gUG (haftungsbeschränkt), Klinikum Rechts Der Isar, TU München, Frauenklinik, Ultraschall hands-on workshop MHH @ 11-13+6 und 18-23 SSW, Ultraschall 3D workshop	reviewer: Archives of Gynecology and Obstetrics (Springer), editor Ultrasound in Obstetrics Gynecology (Wiley), reviewer: diverse journals	PROMPT Training, MHH in-house	Umfangreiche Publikations-tätigkeit, jedoch ohne Zuwendungen: 48 Einträge in PubMed 2019-	TRUFFLE 2	Nein	Mitglied: CEO und Gründer von PROMPT Germany gUG ehrenamtlich, Mitglied: Leitlinienbeauftragter der DEGUM ehrenamtlich, Mitglied: Sprecher der Geschäftsführung der Günther und Anemarie-Haackert Stiftung zur Förderung der Pränatalen Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: wissenschaftliches und klinisches Interesse am ersten Trimenon, Kapitel Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz, Übersetzung zwei Bücher zum ersten Trimenon, Habilitation zum Thema 11-13+6 SSW (erste Studie zur NT klinisch, zur Biochemie, zur Fehlbildungsdiagnostik und Biometrie in Deutschland, Studien zur Pathophysiologie. Gen-Dosis Effekt erstmalig in Ersttrimester Feten nachgewiesen), Verfassen der RL vorgeburtliche Risikoabklärung GEKO, Verfassen der DEGUM LL Qualitätsanforderungen @ 11-13+6 SSW Geburtshilfliches Teamtraining zur Verringerung seltener schwerer Komplikationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung im Bereich der molekularen Perinatalogie (Kooperation mit diversen AGs der MHH), Klinische Tätigkeit: Fetal Medicine, Betreuung von	durch Frau Dr. Nothacker: starkes wissenschaftliches klinisches Interesse im Bereich der LL, Schutzfaktoren: unabhängige Evidenzbewertung und öffentliche Konsultation COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Hochrisikoschwangerschaften (PET, PPCM, EMAH Patientinnen, Transplantation), Entbindung von Müttern oder Feten mit Problemen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: CEO PROMPT Germany gUG (haftungsbeschränkt) hands-on Ultraschallkurse @ 11-13+6 und 18-23 SSW, Dopplerkursen, Echokursen, 3D Ultraschallkursen, Persönliche Beziehung: nein</p>	

Appendix 6

AWMF 057–008 S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2. Auflage

AWMF 057-023 S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft 3. Auflage

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020 Oct;136(4):e48-e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084. PMID: 32804883.

von Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel ME, Nothacker M, Hecher K. Screening, Management and Delivery in Twin Pregnancy. *Ultraschall Med.* 2021 Aug;42(4):367-378. English, German. doi: 10.1055/a-1248-8896. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017845.

Hynek M, Zvárová J, Smetanová D, Stejskal D, Kalina J. Real-time quality control of nuchal translucency measurements using the exponentially weighted moving average chart. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;60(1):84-89. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.012. PMID: 33495014.

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorghiou AT, Poon LC, Salomon LJ, Syngelaki A, Nicolaides KH. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):127-143. doi: 10.1002/uog.26106. PMID: 36594739.

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. doi: 10.1002/uog.23740. PMID: 34369613; PMCID: PMC9305869.

Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. Cross-Validierung des Screening-Algorithmus der FMF London an 38,700 Ersttrimester-Untersuchungen in Deutschland [Cross-validation of the first trimester screening algorithm of the FMF London on 38,700 pregnancies in Germany]. *Ultraschall Med.* 2011 Aug;32(4):367-72. German. doi: 10.1055/s-0031-1273348. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21667432.

Napolitano R, Dhami J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *BJOG.* 2014 Apr;121(5):556-65. doi: 10.1111/1471-0528.12478. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24387345.

Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Bhutta ZA, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Dec;44(6):641-8. doi: 10.1002/uog.13448. Epub 2014 Nov 2. PMID: 25044000; PMCID: PMC4286014.

Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Souretis K, Chrysanthopoulou E, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):52-61. doi: 10.1002/uog.23523. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33094535.

Papastefanou I, Wright D, Lolos M, Anampousi K, Mamalis M, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from maternal characteristics, serum pregnancy-associated plasma protein-A and placental growth factor at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Mar;57(3):392-400. doi: 10.1002/uog.23118. Epub 2021 Feb 15. PMID: 32936500.

Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalaycı H, Tarim E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan;27(1):48-51. doi: 10.3109/14767058.2013.799658. Epub 2013 May 30. PMID: 23617575.

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. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35339997.

Rossi A, Vogrig E, Ganzitti L, Forzano L, Simoncini G, Romanello I, Ambrosini G, Marchesoni D. Prediction of large-for-gestation neonates with first-trimester maternal serum PAPP-A. *Minerva Ginecol.* 2014 Oct;66(5):443-7. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24743523.

Timmerman E, Pajkrt E, Snijders RJ, Bilardo CM. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2014 Feb;34(2):103-8. doi: 10.1002/pd.4262. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24155168.

Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003 Dec 15;23(12):990-6. doi: 10.1002/pd.735. PMID: 14663836.

Vale SH, Huttly WJ, Wald NJ. Antenatal screening for Down's syndrome: Revised nuchal translucency upper truncation limit due to improved precision of measurement. *J Med Screen*. 2021 Jun;28(2):88-92. doi: 10.1177/0969141320937321. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32611238; PMCID: PMC8165642.

Suchalgorithmus 1 (20 Oktober 2021)

Appendix 3 Suchalgorithmus

Pivot-Elemente & Operatoren in MESH terms

(first trimester AND screening) OR (antenatal screening) OR (prenatal diagnosis)

AND (Title/Abstract)

- "first trimester screen*"
- OR
- "prenatal test*"
- OR
- "prenatal screen*"
- OR
- non-invasive OR noninvasive

409 klinische Studien, davon 36 RCT / 63 Meta-Analysen bzw. Systematic Reviews / 390 Reviews

PICO Nr./Inhalt	Spezifische Keywords (in Titel/Abstract) mit Operator AND	Treffer
1. Rechtliche Grundlagen		
2. Genetische Anomalien		
2.1. Maternales Alter	"maternal age" AND anomaly OR "combined test" OR "expanded test"	15 klinische Studien 1 Meta-Analyse
2.2. Invasive genetische Untersuchung	chorionic AND villus OR amniocentesis OR "fetal blood" OR "chromosomal microarray" OR "comparative genomic hybridization" OR "exome sequencing" OR cytogen*, OR karyotyp* OR triploid* NOT "trisomy 21" OR "trisomy 18" OR "trisomy 13"	56 klinische Studien 10 Meta-Analysen/Syst. Reviews
2.3. Nuchale Transluzenz	"nuchal translucency" OR "standard fetal anomaly screen"	110 klinische Studien 5 Meta-Analysen/Syst. Reviews
2.4. Maternale Stress-empfindung	stress OR anxiety OR counsel* OR termination	40 klinische Studien 14 Meta-Analysen/Syst. Reviews
3. Anomalien & Fehlbildungen		
3.1. Fetal anomaly scan	"first trimester combined test*" OR defect OR anomal* OR abnormal* OR "structured test*" OR "combined test*" OR "combined screen*" OR "contingent test*" OR ultrasound OR sonograph*	248 klinische Studien 30 Meta-Analysen/Syst. Reviews

Suchalgorithmus 1 (20 Oktober 2021)

Suchalgorithmus 1 (20 Oktober 2021)

PICO Nr./Inhalt	Spezifische Keywords (in Titel/Abstract) mit Operator <i>AND</i>	Treffer
3.2. Indirektes vs. direktes Anomalie-Screening	"anomaly scan" OR "indirect screening" OR "fossa posterior" OR "ductus venosus" OR dysplasia OR "spina bifida" OR "neural tube" OR holoprosencephaly OR "crown-rump length" OR "second trimester"	98 klinische Studien 12 Meta-Analysen/Syst. Reviews
3.3. Fetale Echokardiografie	echocardiography OR cardiovascular OR "ductus venosus" OR "tricuspid regurgitation" OR "heart axis" OR Doppler	51 klinische Studien 2 Meta-Analysen/Syst. Reviews
3.4. Anomalie-Screening im 2. Trimester (nach 1. Trimester bzw. allein)	"second trimester anomaly scan" OR "week 18-23"	1 klinische Studie 1 Meta-Analyse
3.5. Einfluss von 1. und 2. Trimester-Screening auf maternalen Stress	"second trimester" AND stress OR anxiety OR termination OR counseling	6 klinische Studien 0 Meta-Analysen/Syst. Reviews
4. Screening für Prä-eklampsie & abnorm invasive Plazenta (inklusive FGR)		
4.1. Prä-eklampsie Screening	preeclampsia AND "fetal growth restriction" OR "demise" OR SGA	11 klinische Studien 3 Meta-Analysen/Syst. Reviews
4.2. Prä-eklampsie-Prävention	preeclampsia AND treatment OR prevention OR prophylactic* OR management	6 klinische Studien 1 Meta-Analyse/Syst. Review
4.3. Placenta accreta und abnormally invasive placenta	accreta OR "invasive placenta"	2 klinische Studien (?) 1 Meta-Analyse/Syst. Review
4.4. Vasa praevia & insertio velamentosa	"vasa praevia" OR "vasa previa" OR velament*	0 klinische Studien 1 Meta-Analyse/Syst. Review

Suchalgorithmus 1 (20 Oktober 2021)

PICO Nr./Inhalt	Spezifische Keywords (in Titel/Abstract) mit Operator <i>AND</i>	Treffer
5. Diabetes & Makrosomie		
5.1. Screening für abnormen Glukosestoffwechsel	“pregestational diabetes” <i>OR</i> “gestational diabetes” <i>OR</i> GDM, <i>OR</i> obesity <i>OR</i> oral GTT	11 klinische Studien 2 Meta-Analysen/Syst. Reviews
5.2. Makrosomie-Prädiktion (Diabetes-unabhängig)	LGA <i>OR</i> macrosomia <i>NOT</i> diabetes	2 klinische Studien 0 Meta-Analysen/Syst. Reviews
6. Frühgeburt		
6.1. Screening für Frühgeburt	premature <i>OR</i> stillbirth <i>AND</i> cervical <i>OR</i> AFP	2 klinische Studien 1 Meta-Analyse/Syst. Review
6.2. Frühgeburt-Prävention	premature <i>OR</i> stillbirth <i>AND</i> prevention <i>OR</i> management <i>OR</i> progesterone <i>OR</i> pessary <i>OR</i> cerclage	0 klinische Studien 0 Meta-Analysen/Syst. Reviews

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 01/2024

Nächste Überprüfung geplant: 12/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online