

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

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



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN



Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

AWMF S2e LL 085-002

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

## Kurzversion

Version 1.3

Gültig von 1.1.2024 bis 31.12.2028

**bitte wie folgt zitieren:**

von Kaisenberg C, Kozlowski P, Kagan KO, Hoopmann M, Heling KS, Chaoui R, Klaritsch P, Pertl B, Burkhardt T, Tercanli S, Frenzel J, C. Mundlos.

AWMF 085-002 S2e LL Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen

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

## 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

## Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**BVF**

Berufsverband  
der Frauenärzte



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PERINATALE MEDIZIN

**DGPGM**

Deutsche  
Gesellschaft  
für Pränatal-  
und Geburtsmedizin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung in einfacher Sprache:

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

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

*Zum Teil gelöst* ist die Suche nach [Plazenta percreta](#) und [Vasa praevia](#).

*Ungelöst* ist die Suche nach [Glukosestoffwechselstörungen](#) und [Frühgeburt](#).

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

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

Besteht keine Therapie bzw. wird ein Schwangerschaftsabbruch erwogen, kann dieser mit viel [niedrigen Komplikationsraten](#) als im zweiten Trimenon angeboten werden.

In den meisten Fällen sind [weiterführende Untersuchungen nicht erforderlich](#) und die Eltern können [beruhigt](#) werden.

Eine erneute Untersuchung um 20 Schwangerschaftswochen zur Vervollständigung der [Fehlbildungsdiagnostik](#) wird empfohlen.

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>HERAUSGEBENDE FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFTEN (PARITÄTISCH):</b>                                  | <b>3</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG IN EINFACHER SPRACHE:</b>                                                          | <b>4</b>  |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b>                                                                             | <b>5</b>  |
| <b>1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK</b>                                                                    | <b>8</b>  |
| 1.1 Zielsetzung und Fragestellung                                                                     | 8         |
| 1.2 Versorgungsbereich                                                                                | 8         |
| 1.3 Patientenzielgruppe                                                                               | 8         |
| 1.4 Anwenderzielgruppe/Adressat*innen:                                                                | 8         |
| 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie                                                             | 8         |
| 1.6 Besonderer Hinweis                                                                                | 8         |
| 1.7 Genderhinweis                                                                                     | 9         |
| <b>2 EINLEITUNG</b>                                                                                   | <b>9</b>  |
| 2.1 Screening und Diagnostik @11-13 <sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen                              | 9         |
| Wann?                                                                                                 | 9         |
| Wer?                                                                                                  | 9         |
| Ultraschall-Geräteausstattung                                                                         | 9         |
| Dokumentation                                                                                         | 10        |
| Sicherheitsaspekte des Ultraschalls                                                                   | 10        |
| Vorgehen, wenn die Untersuchung nicht dem Standard dieser Leitlinien folgend durchgeführt werden kann | 10        |
| 2.2 Mehrlingsschwangerschaften                                                                        | 11        |
| <b>3 RECHTLICHE GRUNDLAGEN</b>                                                                        | <b>11</b> |
| 3.1 Aufklärung und Beratung                                                                           | 11        |
| Deutschland                                                                                           | 11        |
| Österreich                                                                                            | 11        |
| Schweiz                                                                                               | 11        |
| <b>4 SCREENING FÜR FEHLBILDUNGEN @ 11-13<sup>+6</sup> SSW (BIOMETRIE &amp; ANATOMIE)</b>              | <b>12</b> |
| 4.1 Fetale Biometrie                                                                                  | 12        |
| Scheitel-Steiß-Länge (SSL)                                                                            | 13        |
| Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC)                                                       | 13        |
| Bauchumfang (AC):                                                                                     | 13        |
| Femurlänge (FL):                                                                                      | 14        |
| 4.2 Fetale Anatomie                                                                                   | 15        |
| Überblick über den Feten und die Plazenta                                                             | 15        |
| Fruchtwasser und Eihäute                                                                              | 15        |
| Kopf und Gehirn                                                                                       | 15        |
| Gesicht                                                                                               | 16        |
| Nacken                                                                                                | 16        |
| Thorax und Herz                                                                                       | 16        |
| Gastrointestinaltrakt                                                                                 | 17        |
| Bauchwand                                                                                             | 17        |
| Nabelschnur                                                                                           | 17        |
| Wirbelsäule                                                                                           | 18        |
| Extremitäten                                                                                          | 18        |
| Genitalien                                                                                            | 18        |
| Rolle des dreidimensionalen (3D) und 4D Ultraschalls                                                  | 18        |
| 4.3 Detektionsraten nicht-chromosomaler Fehlbildungen                                                 | 20        |
| 4.4 Detektionsraten: strukturiertes vs nicht-strukturiertes vs fehlendes Untersuchungsprotokoll       | 21        |
| 4.5 Indirektes vs direktes Screening für Fehlbildungen                                                | 25        |
| 4.6 Indirektes vs direktes Screening für Herzfehler                                                   | 26        |
| 4.7 Fehlbildungsdiagnostik im zweiten nach frühem Ersttrimester Fehlbildungsschall                    | 29        |
| 4.8 Bedeutung des Fehlbildungsschalls @11-13 <sup>+6</sup> SSW vs @18-23 SSW: Benefit für die Eltern  | 29        |
| 4.9 Psychologische Aspekte des Erst-Trimester-Screenings                                              | 29        |
| <b>5 SCREENING FÜR CHROMOSOMENSTÖRUNGEN @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b>                                  | <b>29</b> |
| 5.1 Statistische Kennziffern zur Beurteilung der Testgüte von Screeninguntersuchungen                 | 29        |
| Vierfeldertafel                                                                                       | 29        |
| 5.2 Häufigkeit von Chromosomenstörungen                                                               | 29        |
| 5.3 Beratung vor der Untersuchung                                                                     | 29        |

|             |                                                                                                                      |           |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.4</b>  | <b>Ersttrimester-Screening</b> .....                                                                                 | <b>31</b> |
|             | Grundsätzlicher Ansatz der Risikoberechnung.....                                                                     | 31        |
| <b>5.5</b>  | <b>Risikoalgorithmen</b> .....                                                                                       | <b>31</b> |
|             | Altersrisiko, Gestationsalter und Wiederholungsrisiko .....                                                          | 31        |
|             | Ultraschall-basierte Untersuchungsverfahren .....                                                                    | 31        |
|             | <b>Fetale Nackentransparenz</b> .....                                                                                | 31        |
|             | Methodik und Meßregeln.....                                                                                          | 31        |
|             | Normkurve .....                                                                                                      | 34        |
|             | Nackentransparenz bei Trisomie 21, 18 und 13.....                                                                    | 35        |
|             | Erhöhte NT als Marker für strukturelle Fehlbildungen, genetische Syndrome und andere Chromosomenstörungen .....      | 35        |
|             | <b>Zusätzliche Risikomarker Nasenbein, Trikuspidalklappenfluss und Ductus venosus Blutfluss</b> .....                | 37        |
|             | Nasenbein .....                                                                                                      | 37        |
|             | Trikuspidalklappenblutfluss .....                                                                                    | 39        |
|             | Duktus venosus Blutfluss.....                                                                                        | 40        |
|             | Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 .....                                                               | 42        |
|             | <b>2-Stufen-Screening mit Nasenbein, Trikuspidalklappen oder Ductus venosus-Fluss bei intermediärem Risiko</b> ..... | 43        |
| <b>5.6</b>  | <b>Zellfreie DNA Analyse (cfDNA)</b> .....                                                                           | <b>44</b> |
|             | Fetale Fraktion .....                                                                                                | 44        |
| <b>5.7</b>  | <b>Sinnvolle Verwendung der verschiedenen Methoden</b> .....                                                         | <b>46</b> |
| <b>5.8</b>  | <b>NIPT nicht ohne ETS</b> .....                                                                                     | <b>48</b> |
| <b>5.9</b>  | <b>Screening auf anderen Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse</b> .....                                        | <b>48</b> |
| <b>5.10</b> | <b>Screening auf gonosomale Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse</b> .....                                     | <b>48</b> |
| <b>5.11</b> | <b>Screening auf seltene autosomale Trisomien mittels cfDNA-Analyse</b> .....                                        | <b>48</b> |
| <b>5.12</b> | <b>Screening auf Mikrodeletionen/-duplikationen mittels cfDNA-Analyse</b> .....                                      | <b>49</b> |
| <b>5.13</b> | <b>Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen (genome wide Screening) mittels cfDNA-Analyse</b> .....           | <b>49</b> |
| <b>5.14</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                                                                                         | <b>49</b> |
| <b>6</b>    | <b>QUALITÄTSSICHERUNG &amp; AUDIT @ 11+13<sup>+6</sup> SSW</b> .....                                                 | <b>50</b> |
|             | (I) Scoring Systeme zur Bildbewertung (qualitativ): .....                                                            | 50        |
|             | (II) statistische Methoden zur Bewertung der Messwerteverteilung (quantitativ) .....                                 | 50        |
|             | (III) Prüfung der Gesamtperformance .....                                                                            | 50        |
| <b>7</b>    | <b>SCREENING FÜR PRÄEKLAMPSIE UND FGR @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> .....                                             | <b>51</b> |
| <b>7.1</b>  | <b>Screening für Präeklampsie</b> .....                                                                              | <b>51</b> |
|             | Risikoalgorithmen .....                                                                                              | 51        |
|             | Hintergrundrisiko.....                                                                                               | 51        |
|             | Ultraschall.....                                                                                                     | 52        |
|             | Doppler .....                                                                                                        | 52        |
|             | Biochemie .....                                                                                                      | 53        |
|             | Biophysikalischen Untersuchungen. ....                                                                               | 54        |
|             | Software-Algorithmen .....                                                                                           | 54        |
| <b>7.2</b>  | <b>Screening für FGR (keine Plazentainsuffizienz)</b> .....                                                          | <b>55</b> |
|             | Doppler .....                                                                                                        | 55        |
|             | Multifaktorielles Screening .....                                                                                    | 55        |
| <b>7.3</b>  | <b>Screening für Totgeburten</b> .....                                                                               | <b>55</b> |
| <b>7.4</b>  | <b>Prävention von Präeklampsie und Wachstumsrestriktion</b> .....                                                    | <b>55</b> |
| <b>8</b>    | <b>SCREENING FÜR FRÜHGEBURT @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> .....                                                       | <b>56</b> |
| <b>8.1</b>  | <b>Screening</b> .....                                                                                               | <b>56</b> |
|             | Ultraschall .....                                                                                                    | 56        |
|             | Cervix-Länge .....                                                                                                   | 56        |
|             | Cervix-Elastographie .....                                                                                           | 56        |
|             | Biochemischen Marker .....                                                                                           | 56        |
|             | Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) .....                                                                 | 56        |
|             | freies beta-HCG (f-βhCG) .....                                                                                       | 56        |
|             | Placental Growth Factor (PLGF) .....                                                                                 | 56        |
|             | Placenta Protein 13 (PP13) .....                                                                                     | 56        |
|             | Vitamin D .....                                                                                                      | 56        |
|             | Maternale und sonographische Parameter .....                                                                         | 57        |
|             | Mütterliche Hämodynamik .....                                                                                        | 57        |
|             | Bakterielle Vaginose.....                                                                                            | 57        |
| <b>8.2</b>  | <b>Ersttrimester Prävention und Therapie von Frühgeburten @11-13<sup>+6</sup> SSW</b> .....                          | <b>57</b> |

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Progesteron (vaginal, i.m., oral) .....                                                    | 57        |
| Aspirin .....                                                                              | 57        |
| Cerclage .....                                                                             | 57        |
| Früher totaler Muttermundsverschluss (fTMMV) .....                                         | 57        |
| Pessar .....                                                                               | 57        |
| 8.3 Ersttrimester-Screening für Spätgeburt @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....                 | 57        |
| <b>9 SCREENING FÜR ABNORMAL INVASIVE PLACENTA (AIP) &amp; PLACENTA</b>                     |           |
| <b>ACCRETA SPECTRUM (PAS) @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>                               | <b>58</b> |
| 9.1 Narbenschwangerschaft und Plazenta-Anomalien .....                                     | 58        |
| 9.2 Die abnormal invasive Plazenta (AIP) und das Plazenta accreta Spektrum (PAS) .....     | 58        |
| <b>10 SCREENING FÜR INSERTIO VELAMENTOSA &amp; VASA PRAEVIA @ 11-13<sup>+6</sup> SSW..</b> | <b>58</b> |
| 10.1 Insertio velamentosa und Vasa praevia .....                                           | 58        |
| <b>11 SCREENING FÜR DIABETES MELLITUS UND LGA @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>           | <b>59</b> |
| 11.1 Ersttrimester-Screening für abnormalen Glukosemetabolismus .....                      | 59        |
| 11.2 Screening für GDM / iGDM @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....                              | 59        |
| 11.3 Screening für Prädiabetes und Typ 1 Diabetes mellitus @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW ..... | 61        |
| 11.4 Frühe Intervention des GDM <20 SSW .....                                              | 63        |
| 11.5 Screening für LGA Feten (nicht diabetisch) @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....            | 64        |
| <b>12 WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN .....</b>                                                  | <b>65</b> |
| <b>13 APPENDIX .....</b>                                                                   | <b>65</b> |
| 13.1 10 goldene Regeln im Umgang mit NIPT <sup>355</sup> .....                             | 65        |
| 13.2 Wegweiser auffälliger NIPT <sup>356</sup> .....                                       | 66        |
| <b>14 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE .....</b>                                       | <b>67</b> |
| 14.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner .....                                           | 67        |
| 14.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....                                | 67        |
| 14.3 Patientinnen/Bürgerinnenbeteiligung .....                                             | 68        |
| 14.4 Methodische Begleitung .....                                                          | 68        |
| <b>15 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE .....</b>                                          | <b>68</b> |
| 15.1 Methodische Grundlagen .....                                                          | 68        |
| 15.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz .....                                 | 68        |
| 15.3 Kritische Bewertung der Evidenz .....                                                 | 68        |
| 15.4 Konsensfindung .....                                                                  | 68        |
| 15.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke .....                       | 68        |
| <b>16 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT .....</b>                                               | <b>69</b> |
| 16.1 Finanzierung der Leitlinie .....                                                      | 69        |
| 16.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....                    | 69        |
| <b>17 EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG .....</b>                                    | <b>69</b> |
| <b>18 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN .....</b>                              | <b>69</b> |
| <b>19 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN .....</b>                                                     | <b>70</b> |
| <b>20 VERZEICHNIS DER STATEMENTS .....</b>                                                 | <b>73</b> |
| <b>21 VERZEICHNIS DER EMPFEHLUNGEN .....</b>                                               | <b>73</b> |
| <b>22 VERZEICHNIS DER TABELLEN .....</b>                                                   | <b>74</b> |
| <b>23 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN .....</b>                                                | <b>74</b> |
| <b>24 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                                       | <b>76</b> |

# 1 Geltungsbereich und Zweck

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

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

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

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

## 1.2 Versorgungsbereich

Deutschland, Österreich, Schweiz

## 1.3 Patientenzielgruppe

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

## 1.4 Anwenderzielgruppe/Adressat\*innen:

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

## 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

## 1.6 Besonderer Hinweis

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

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



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

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

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

### 1.7 Genderhinweis

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

## 2 Einleitung

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

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

#### Wann?

11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> SSW (SSL 45-84mm)

#### Wer?

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

Wesentliche Komponenten einer hohen Detektionsrate im ersten Trimenon sind:

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

### Ultraschall-Geräteausstattung

Minimale gerätetechnische Voraussetzungen sind:

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

## Dokumentation

Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung in die Untersuchung ist zu dokumentieren.

## Sicherheitsaspekte des Ultraschalls

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

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

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

## 2.2 Mehrlingsschwangerschaften

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

## 3 Rechtliche Grundlagen

### 3.1 Aufklärung und Beratung

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

#### Deutschland

Gendiagnostikgesetz (GenDG), Mutterschaftsrichtlinien, Patientenrechtegesetz (PRG), Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG), Bürgerliches Gesetzbuch (BGB).

#### Österreich

Mutter-Kind-Pass, Gentechnikgesetz (GTG)

#### Schweiz

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG),

Eidgenössische Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV)

*Expertenbrief No. 52: Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien*

*Expertenbrief No. 80: First trime)ster screening for preeclampsia*

*Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft*

### 3.2 Schwangerschaftsabbruch

Deutschland **Strafgesetzbuch (StGB §218)**

Österreich **Strafgesetzbuch (§97 (1) Abs. 1 sowie Abs. 2-3)**

Schweiz **Strafgesetzbuch (§119, Abs 1 sowie Abs 2)**

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

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

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

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

##### 4.1 Fetale Biometrie

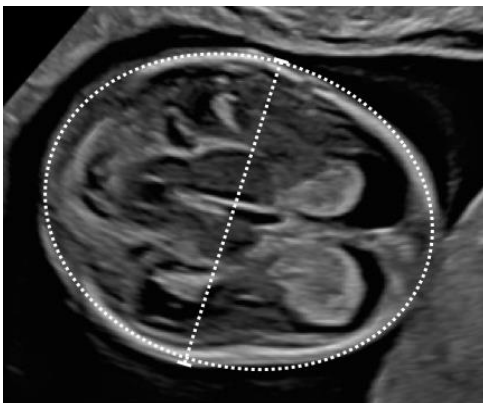
Für die Ersttrimester Biometrie gibt es eine Vielzahl von publizierten Normwertkurven<sup>20,21</sup>. Eine systematische Messung der Messwerte des Kopfes, des Abdomens und der Extremitäten ermöglicht eine Dokumentation der Präsenz essenzieller anatomischer Referenzpunkte.

### *Scheitel-Steiß-Länge (SSL)*



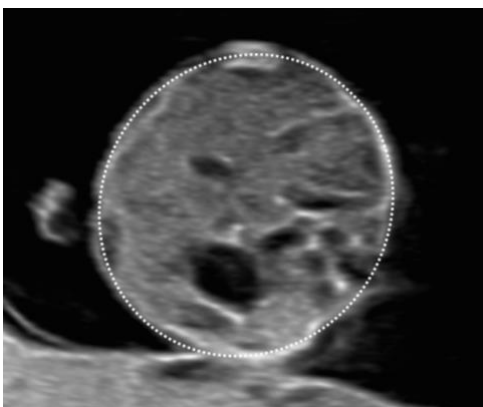
**Abbildung 4.1** Scheitel-Steiß-Länge (SSL), 12<sup>+3</sup> SSW

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



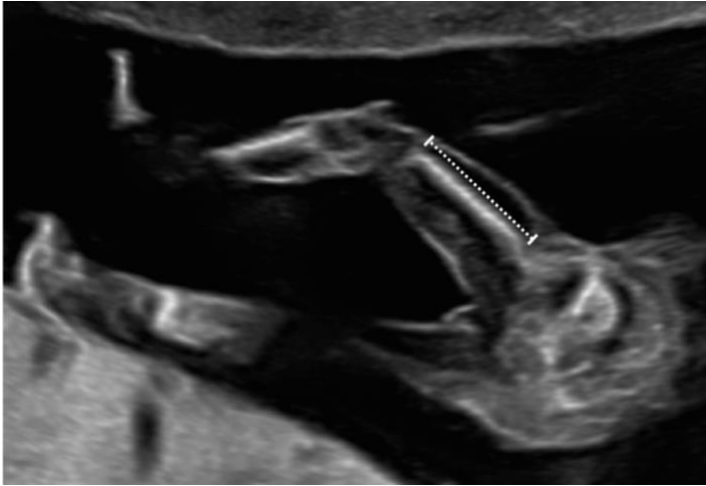
**Abbildung 4.2** Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC), 12<sup>+3</sup> SSW

### *Bauchumfang (AC):*



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

### Femurlänge (FL):



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

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

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

## 4.2 Fetale Anatomie

### Überblick über den Feten und die Plazenta

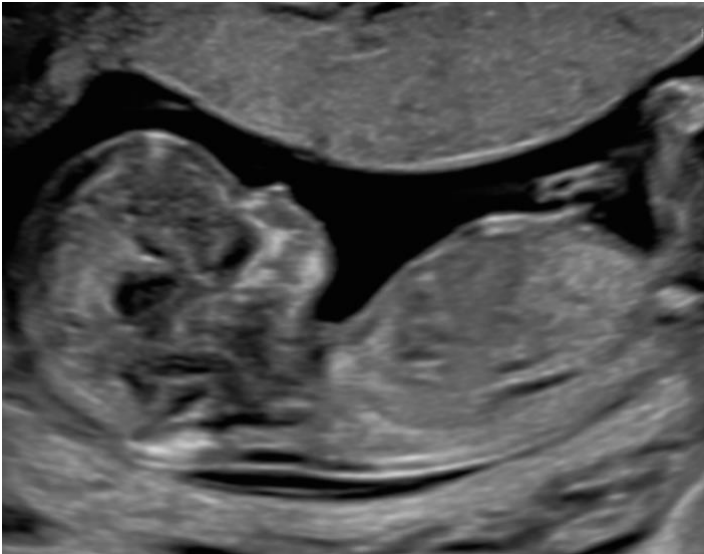


Abbildung 4.5 Übersicht Fetus und Plazenta, 12<sup>+3</sup> SSW

### Fruchtwasser und Eihäute

#### Kopf und Gehirn

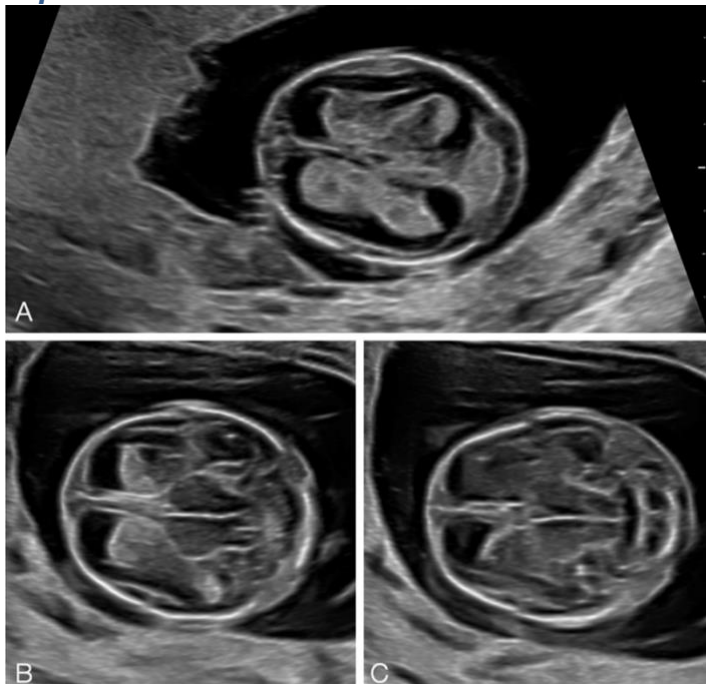
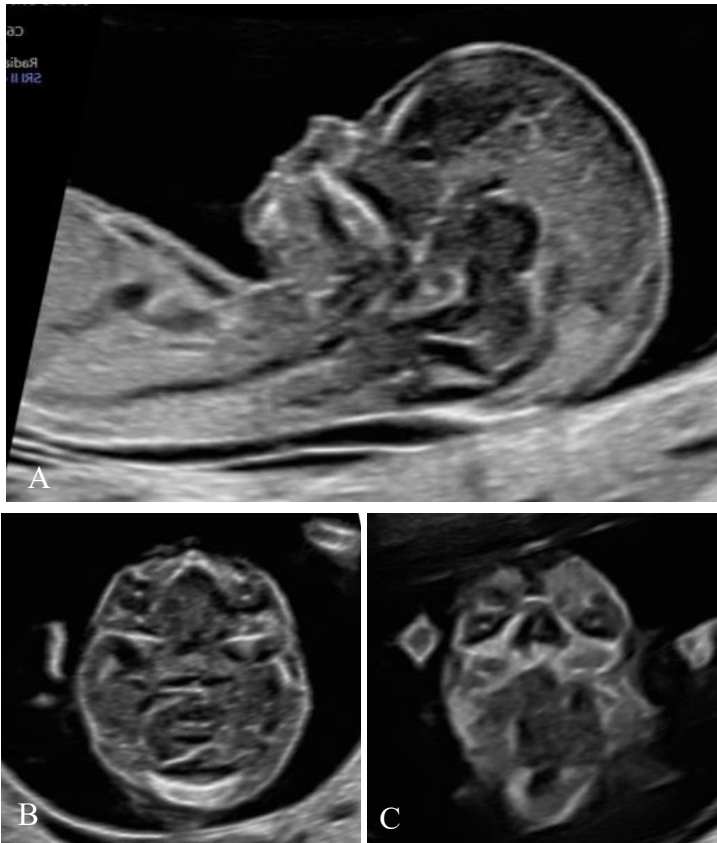


Abbildung 4.6 Kopf und Gehirn axial, 12<sup>+3</sup> SSW



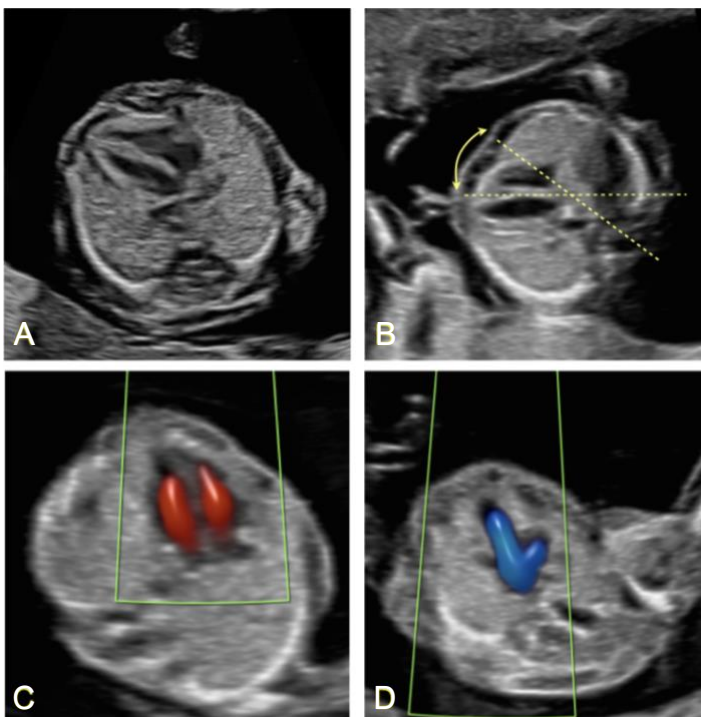
## Gesicht



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

## Nacken

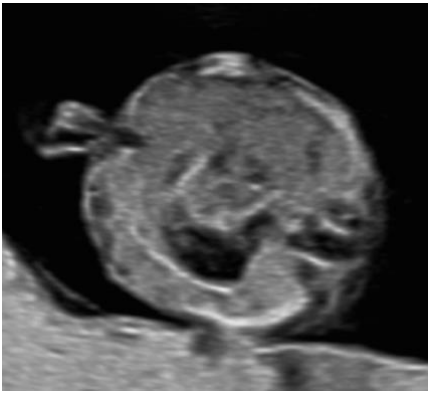
### Thorax und Herz



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

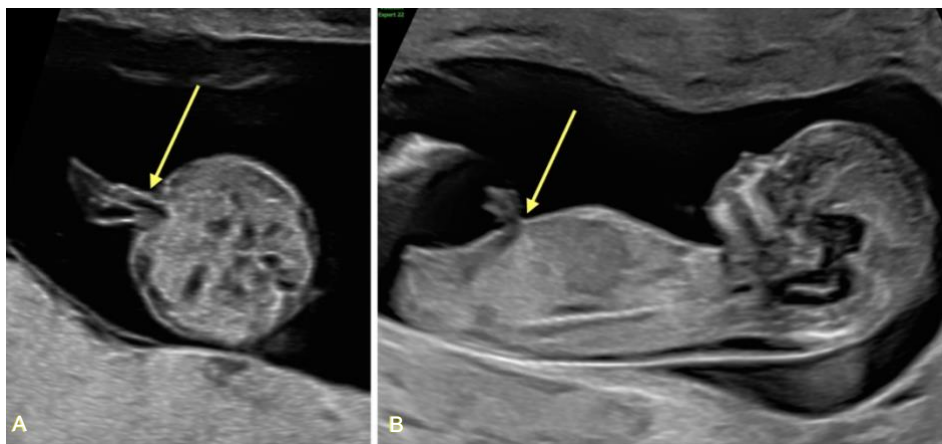


### *Gastrointestinaltrakt*



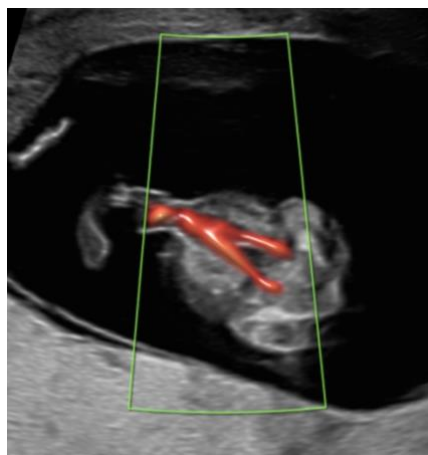
**Abbildung 4.9** Gastrointestinaltrakt, 12<sup>+3</sup> SSW

### *Bauchwand*



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

### *Nabelschnur*



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

### Wirbelsäule

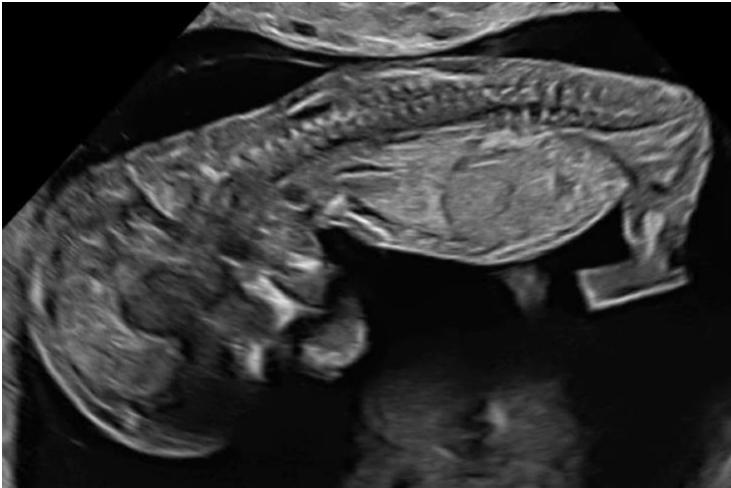


Abbildung 4.12 Wirbelsäule, 12<sup>+3</sup> SSW

### Extremitäten

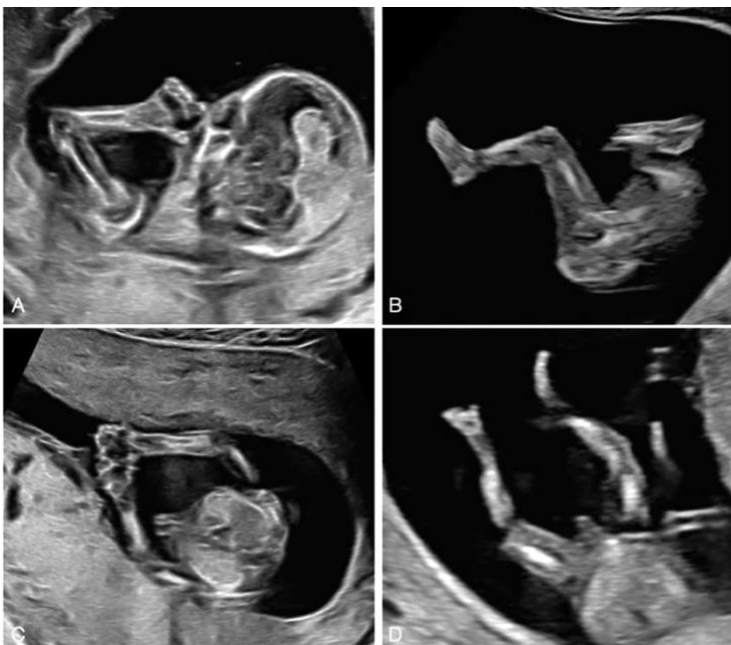


Abbildung 4.13 Extremitäten, 12<sup>+3</sup> SSW

### Genitalien

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

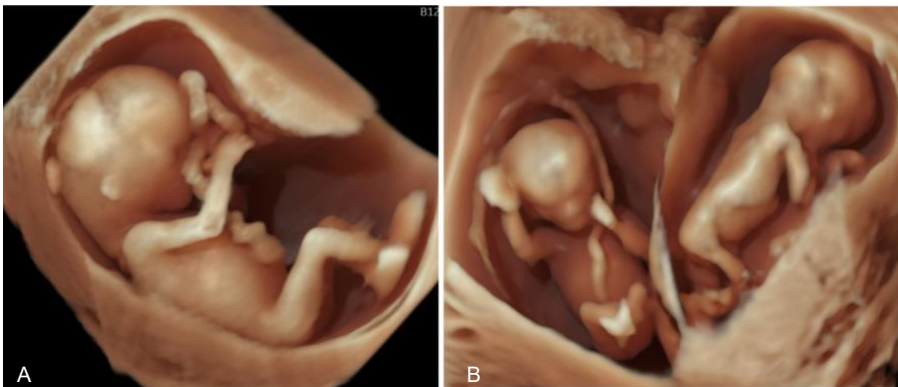


Abbildung 4.14 3D Ultraschall, 12<sup>+3</sup> SSW, Einling (A) und DC Zwillinge (B)

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

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

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

### 4.3 Detektionsraten nicht-chromosomaler Fehlbildungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Zahlen in Klammern sind 95% CI).

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

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

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

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

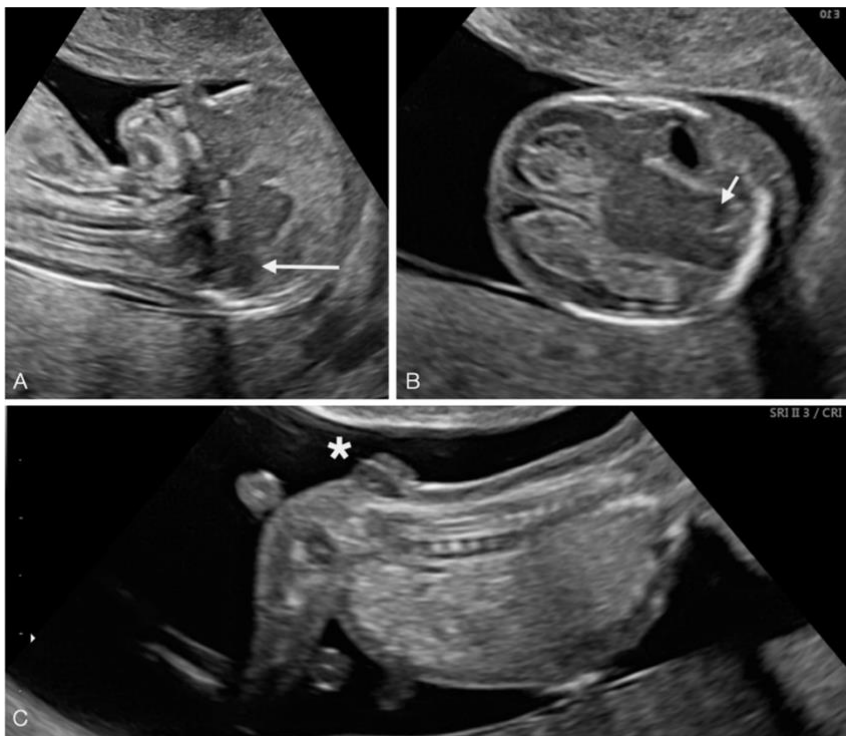
| 4.5                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                 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

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



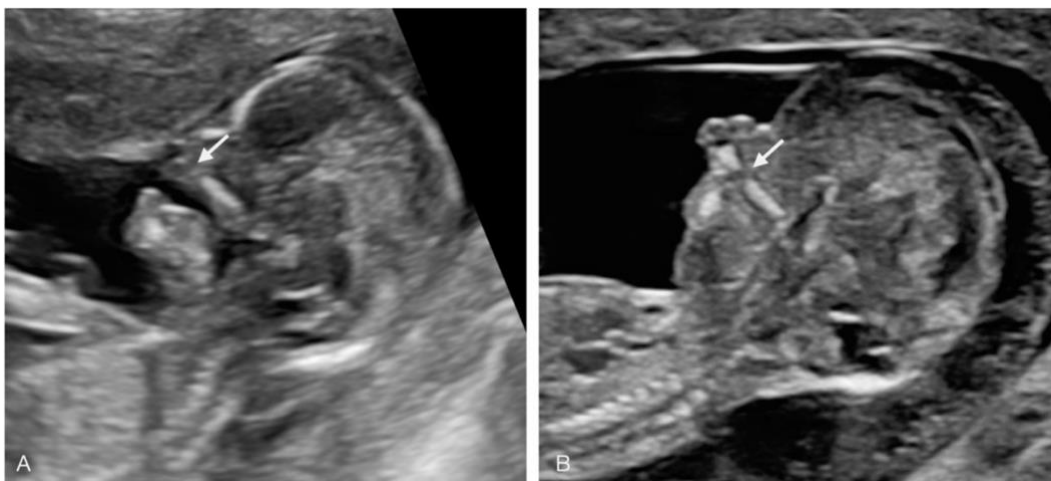
## 4.5 Indirektes vs direktes Screening für Fehlbildungen

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



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

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



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

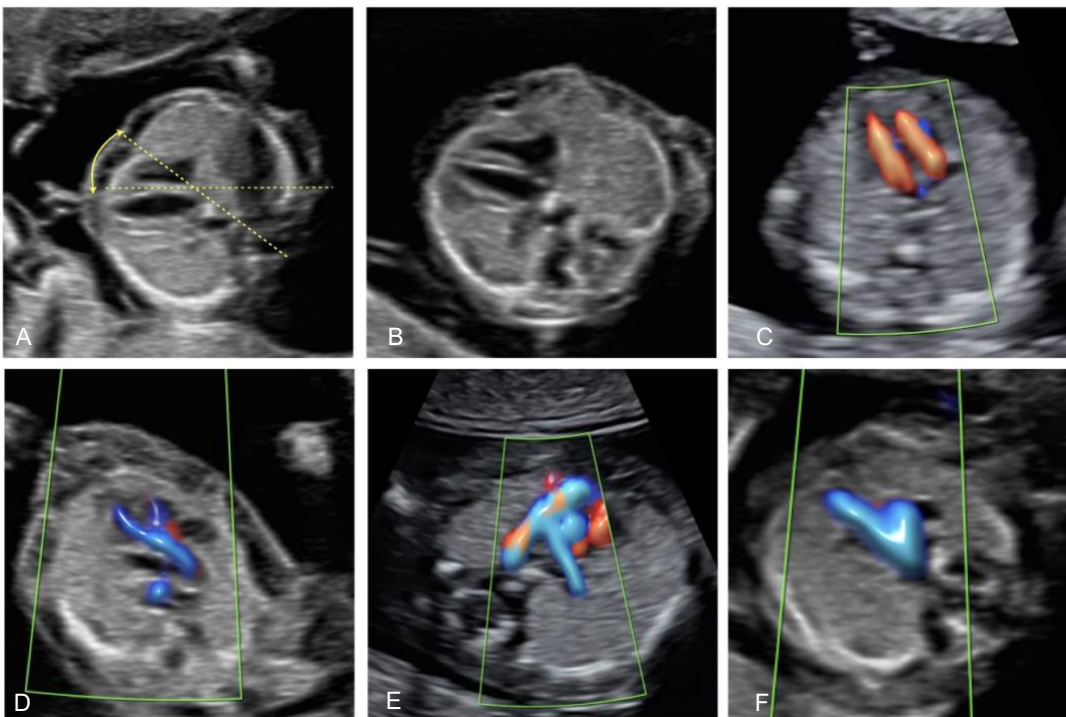
#### 4.6 Indirektes vs direktes Screening für Herzfehler

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

##### Vierfeldertafel

Tabelle 5.1

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

Sensitivität =  $a / (a+c)$

Spezifität =  $d / (b+d)$

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

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

#### 5.2 Häufigkeit von Chromosomenstörungen

#### 5.3 Beratung vor der Untersuchung

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

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

## 5.4 Ersttrimester-Screening

### Grundsätzlicher Ansatz der Risikoberechnung

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

## 5.5 Risikoalgorithmen

### Altersrisiko, Gestationsalter und Wiederholungsrisiko

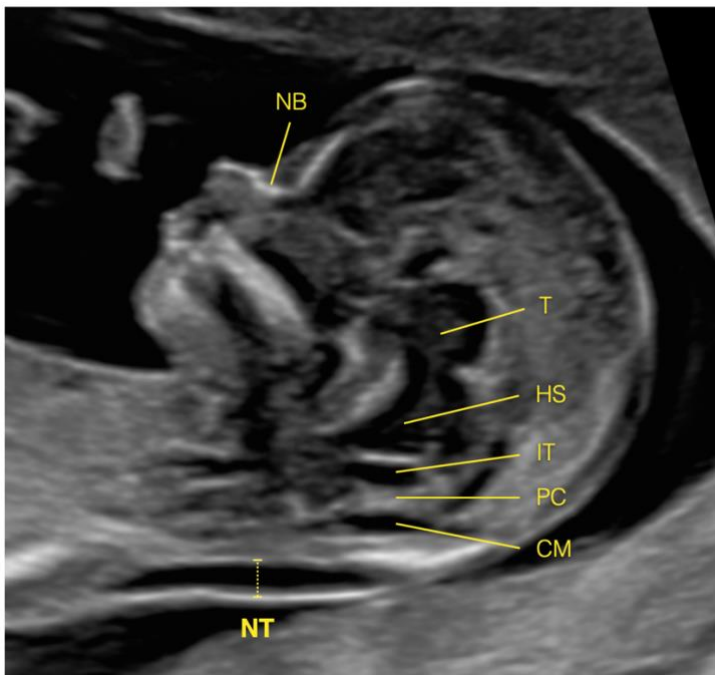
### Ultraschall-basierte Untersuchungsverfahren

### Fetale Nackentransparenz

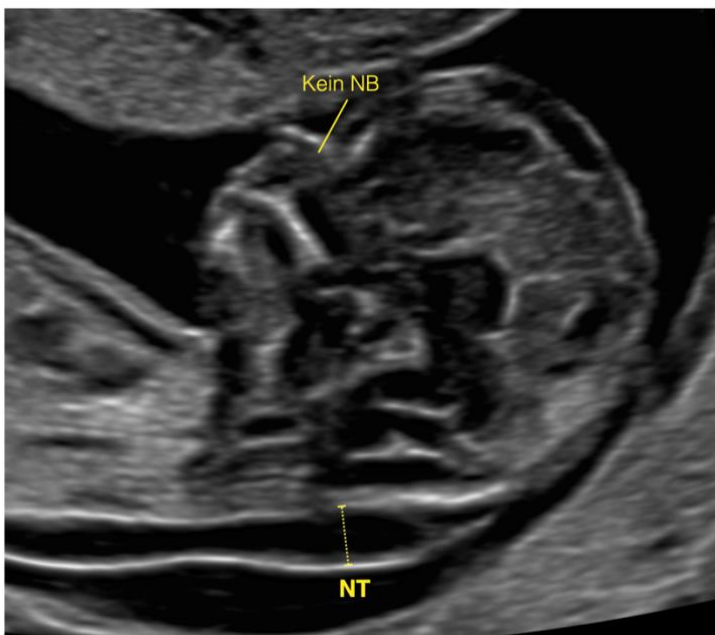
### Methodik und Meßregeln

| 5.2                          | Empfehlung<br>Messregeln für die <b>Nackentransparenz</b> (FMF London)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1998 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>A</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li> <li>• Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 45-84mm.</li> <li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Kopf &amp; Thorax den gesamten Bildschirm einnimmt.</li> <li>• Mediansagittale Schnittebene: echogene Nasenspitze und rechtwinklige Form des harten Gaumens anterior, das echoarme Diencephalon in der Schädelmitte und die Nackenmembran posterior. Leichte Abweichungen von der genauen Mediansagittalen bedeuten, dass die Nasenspitze nicht sichtbar ist, das Pflugscharbein hingegen schon.</li> <li>• Neutrale Lage des Feten mit dem Kopf in einer Linie mit der Wirbelsäule. Bei Hyperextension wird die NT zu groß, bei Hyperflexion zu klein gemessen.</li> <li>• Es soll sorgfältig zwischen der fetalen Hautoberfläche und dem Amnion unterschieden werden.</li> <li>• Es soll immer die breiteste Stelle der NT gemessen werden.</li> <li>• Die Messkreuzpositionierung sollte an den inneren Grenzen der definierenden Linien erfolgen die die Nackentransparenz definieren (ON-ON), auf den weißen Linien, so nah an der Nackentransparenz wie möglich, ohne darauf zu liegen.</li> <li>• Bei der Vergrößerung des Bildes (vor oder nach dem freeze) ist es wichtig, das gain runterzudrehen. Dadurch wird vermieden, das Messkreuz auf den unscharfen Rand der Linie zu platzieren, was zu einer Unterschätzung der Nackentransparenz führt.</li> <li>• Während der Untersuchung sollte die NT mehrfach gemessen werden und das Bild mit der höchsten NT, das alle anderen Kriterien erfüllt, für die Auswertung verwendet werden.</li> <li>• Liegt die Nabelschnur um den fetalen Nacken, sollten die Messungen davor und dahinter erfolgen und gemittelt werden. Die Verwendung des höchsten Messwertes führt zu einer Überschätzung der NT.</li> </ul> |      |
| Evidenzgrad:<br><b>1b</b>    | <p>Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):343-6. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11280-6.</p> <p>Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283. Epub 2017 Apr 26. PMID: 27549925.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
|                              | starker Konsens (12/12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |



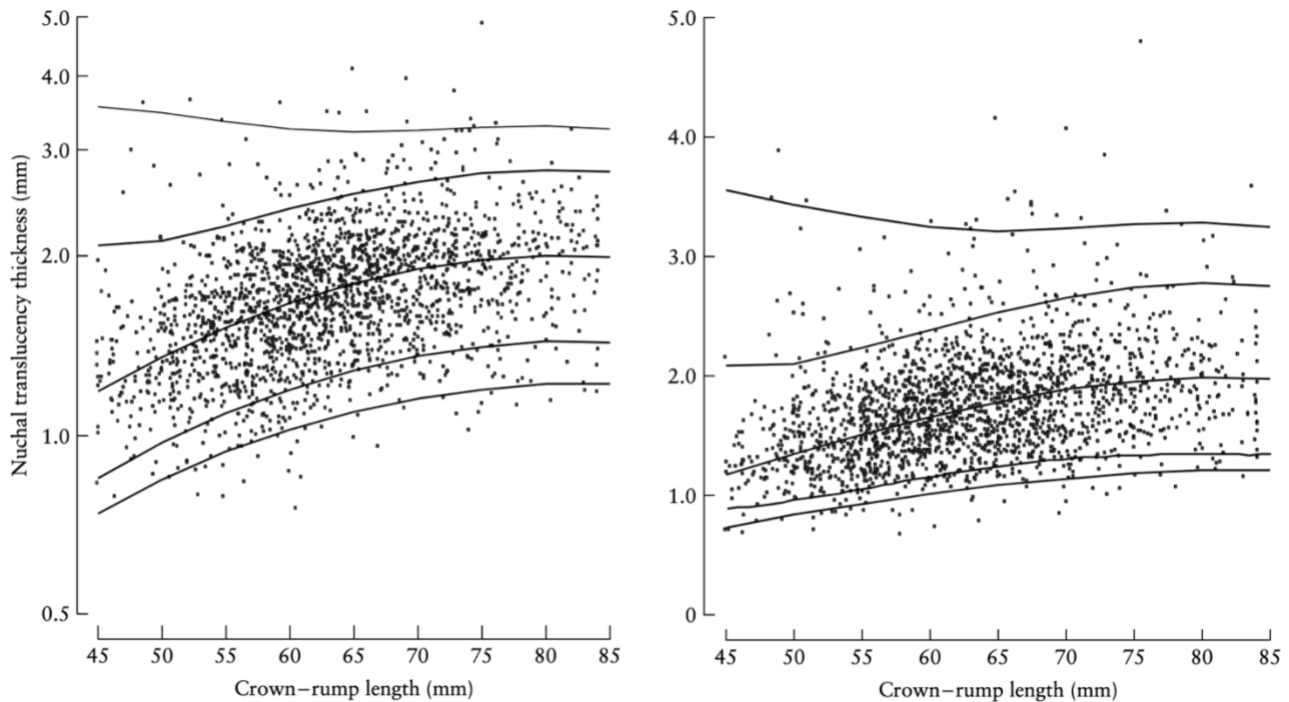


**Abbildung 5.1** Sagittalschnitt eines Feten mit einer normalen Nackentransparenz (NT), Cisterna magna (CM), Plexus chorioideus (PC), Intracranieller Transparenz (IT), Hirnstamm (HS), Thalamus (T) und Nasenbein (NB) 12<sup>+5</sup> SSW.

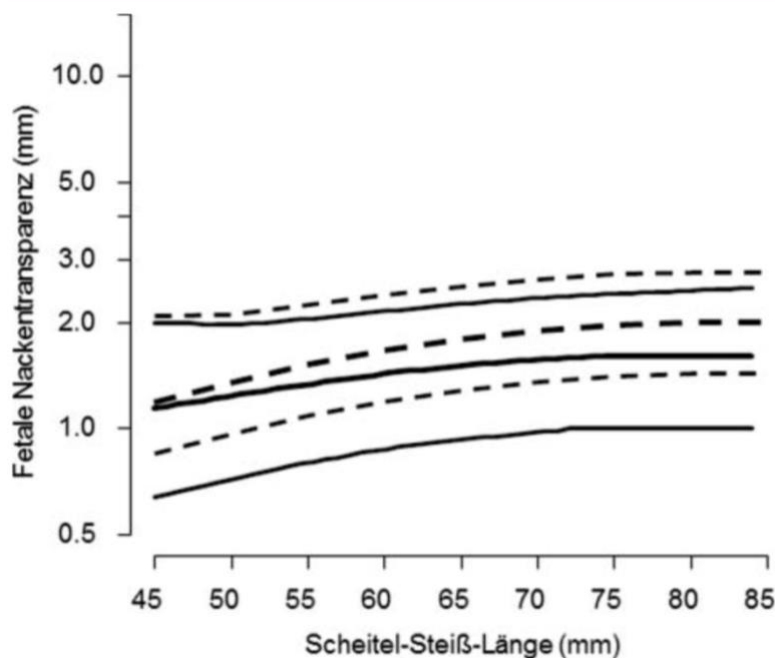


**Abbildung 5.2** Sagittalschnitt eines Trisomie 21 Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz (NT) und fehlendem Nasenbein (NB).

## Normkurve



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



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

## Nackentransparenz bei Trisomie 21, 18 und 13

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

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

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

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

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

¶ andere Chromosomenstörungen (in der klassischen Karyotypisierung erkennbar).

‡ Submikroskopische Veränderungen <5Mb durch Microarrays erkennbar.

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

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

DP: Direktpräparation der Chorionzotten

PCR: Polymerasekettenreaktion

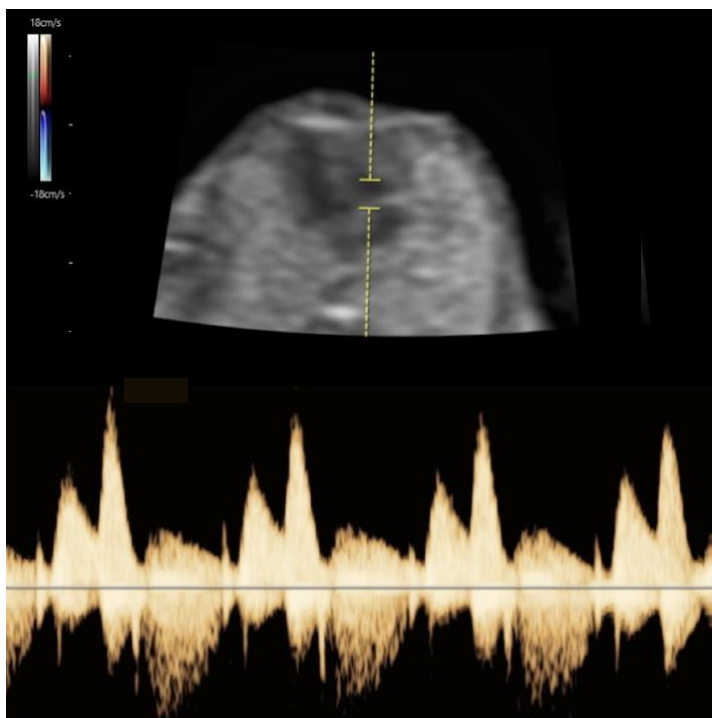
FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

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

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

## Trikuspidalklappenblutfluss

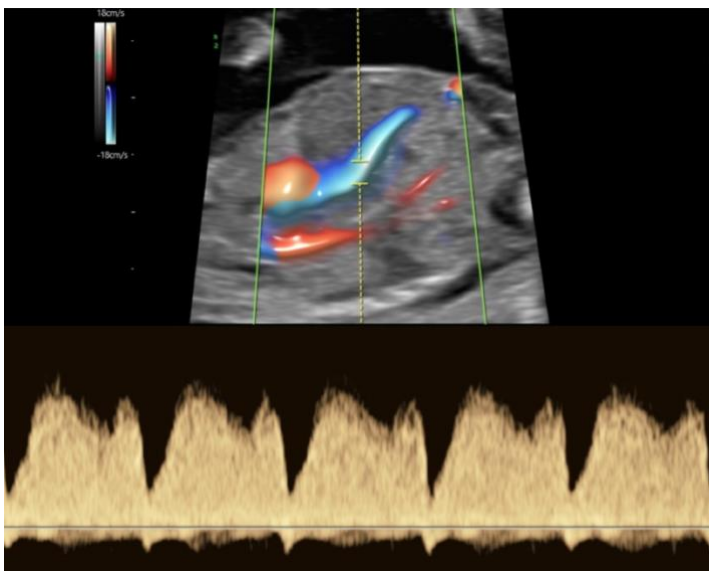
| 5.6                          | Empfehlung<br>Messregeln für den <b>Trikuspidalklappenfluss</b> (FMF London)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2003 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>A</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li><li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Thorax nahezu den gesamten Bildschirm einnimmt.</li><li>• Ein apikaler Vierkammerblick sollte gewonnen werden.</li><li>• Das gepulste Doppler sample volume (2.0-3.0mm) sollte über die Trikuspidalklappe positioniert werden, so dass die Flussrichtung &lt;30° zum Kammerseptum beträgt.</li><li>• Die Diagnose Trikuspidalinsuffizienz wird gestellt, wenn der Rückwärtsfluss <b>&gt;60cm/s</b> beträgt und mindestens während der <b>halben Diastole</b> beobachtet wird, da der Fluss in Aorta und Pulmonalis zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft maximal 50cm/s beträgt.</li><li>• Die sweep-speed sollte 2-3cm/s betragen, so dass die Wellenformen gut untersuchbar sind.</li><li>• Da die Trikuspidalklappe in einem oder mehr der drei Segel insuffizient sein kann, sollte das sample volume dreimal über der Klappe platziert werden, in dem Versuch die gesamte Klappe zu untersuchen.</li></ul> |      |
| Evidenzgrad:<br><b>1b</b>    | <p>Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. Heart. 2003 Sep;89(9):1071-3. doi: 10.1136/heart.89.9.1071.</p> <p>Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
|                              | starker Konsens (12/12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |



**Abbildung 5.5** Trikuspidalklappen Blutfluss.

## Duktus venosus Blutfluss

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



**Abbildung 5.6** Ductus venosus Blutfluss.



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

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

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

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

| 5.10                        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Bei Werten für <b>PAPP-A</b> und/oder <b>freies beta-hCG &lt;0,2 MoM</b> oder einem <b>beta-hCG &gt;5,0 MoM</b> <i>sol</i> eine diagnostische Punktion inklusive einer molekulargenetischen Analyse empfohlen werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Evidenzgrad<br><b>1b</b>    | Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):265-71. doi: 10.1002/uog.13270.<br><br>Wijngaard R, Casals E, Mercadé I, Laguna J, Madrigal I, Badenas C, Borrell A, Rodriguez-Revilla L. Significance of Low Maternal Serum B-hCG Levels in the Assessment of the Risk of Atypical Chromosomal Abnormalities. Fetal Diagn Ther. 2021;48(11-12):849-856. doi: 10.1159/000521345.<br><br>Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. Ultraschall Med. 2019 Apr;40(2):176-193. English, German. doi: 10.1055/a-0631-8898. |
|                             | starker Konsens (12/12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

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

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

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

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

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

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

| 5.13                        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | <p>Wenn bei der Risikoberechnung nach kombiniertem ETS ein intermediäres Risiko zwischen 1:50 und 1:000 ermittelt wird, <i>sollten</i> ergänzende Untersuchungen angeboten werden. Dies schließt entweder die Untersuchung des <b>Nasenbeins</b>, des <b>Ductus venosus</b> Flusses oder des <b>Trikuspidalklappenflusses</b> oder die <b>cfDNA</b> Analyse ein.</p> <p>Der zweistufige Ansatz mit der <b>cfDNA</b>-Analyse bei Feten mit intermediärem Risiko hat eine etwas höhere Detektionsrate und eine erheblich niedrigere Falsch-Positiv-Rate, als die <b>zusätzlichen Ultraschallmarker</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Evidenzgrad<br><b>2b</b>    | <p>Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):14-8. doi: 10.1002/uog.6412.</p> <p>Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Mar;33(3):259-64. doi: 10.1002/uog.6318.</p> <p>Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264.</p> <p>Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):512-7. doi: 10.1002/uog.6330.</p> <p>Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr;51(4):437-444. doi: 10.1002/uog.18905.</p> <p>Kagan KO, Maier V, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Hoopmann M. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. Fetal Diagn Ther. 2019;45(5):317-324. doi: 10.1159/000489121.</p> <p>Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozlowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal Diagn Ther. 2022;49(3):85-94. doi: 10.1159/000523738.</p> |
|                             | <b>starker Konsens (12/12)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 5.6 Zellfreie DNA Analyse (cfDNA)

### Fetale Fraktion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.7 Sinnvolle Verwendung der verschiedenen Methoden

### 2-Stufen-Model.

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

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

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

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

NT=Nackentransparenz

MA= Mütterliches Altersrisiko

GA = Gestationsalter

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

DR=Detektionsrate, FPR=Falsch-Positiv-Rate

## 5.8 NIPT nicht ohne ETS

### 5.9 Screening auf anderen Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse

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

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

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

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

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



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

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

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

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

## 5.14 Zusammenfassung

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

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

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

- (I) **Scoring Systeme** zur Bildbewertung (qualitativ):
- (II) **statistische Methoden** zur Bewertung der Messwerteverteilung (quantitativ)
- (III) Prüfung der **Gesamtperformance**

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

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

### 7.1 Screening für Präeklampsie

#### Risikoalgorithmen

#### [Hintergrundsrisiko](#)

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

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

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

## Ultraschall

### Doppler

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

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

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

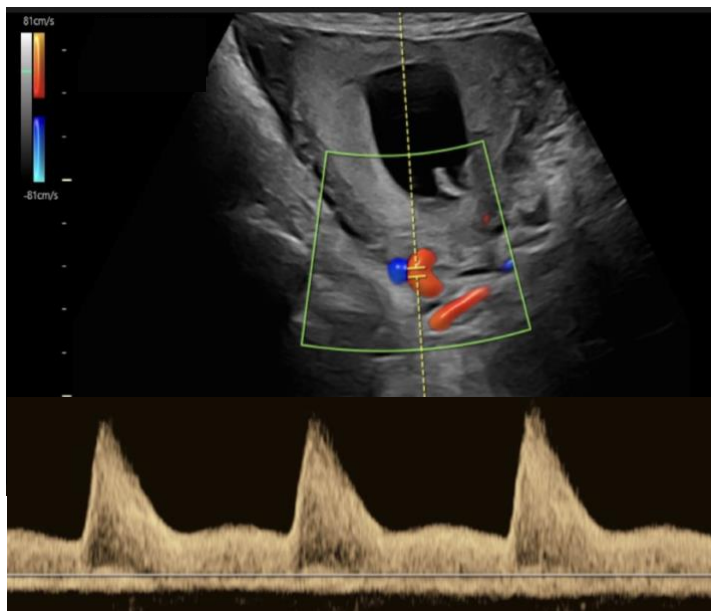


Abbildung 7.1 A. uterina Dopplerflussprofil.<sup>237</sup>

## Biochemie

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

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

## Biophysikalischen Untersuchungen.

### Software-Algorithmen

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

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

## 7.2 Screening für FGR (keine Plazentainsuffizienz)

### Doppler

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

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

### Multifaktorielles Screening

## 7.3 Screening für Totgeburten

## 7.4 Prävention von Präeklampsie und Wachstumsrestriktion

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

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

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

### 8.1 Screening

#### Ultraschall

#### Cervix-Länge

#### Cervix-Elastographie

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

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

#### Biochemischen Marker

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

#### freies beta-HCG (f-βhCG)

#### Placental Growth Factor (PLGF)

#### Placenta Protein 13 (PP13)

#### Vitamin D



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

## Maternale und sonographische Parameter

### Mütterliche Hämodynamik

### Bakterielle Vaginose

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

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

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

### Aspirin

### Cerclage

### Früher totaler Muttermundverschluss (fTMMV)

### Pessar

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

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

### 9.1 Narbenschwangerschaft und Plazenta-Anomalien

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

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

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

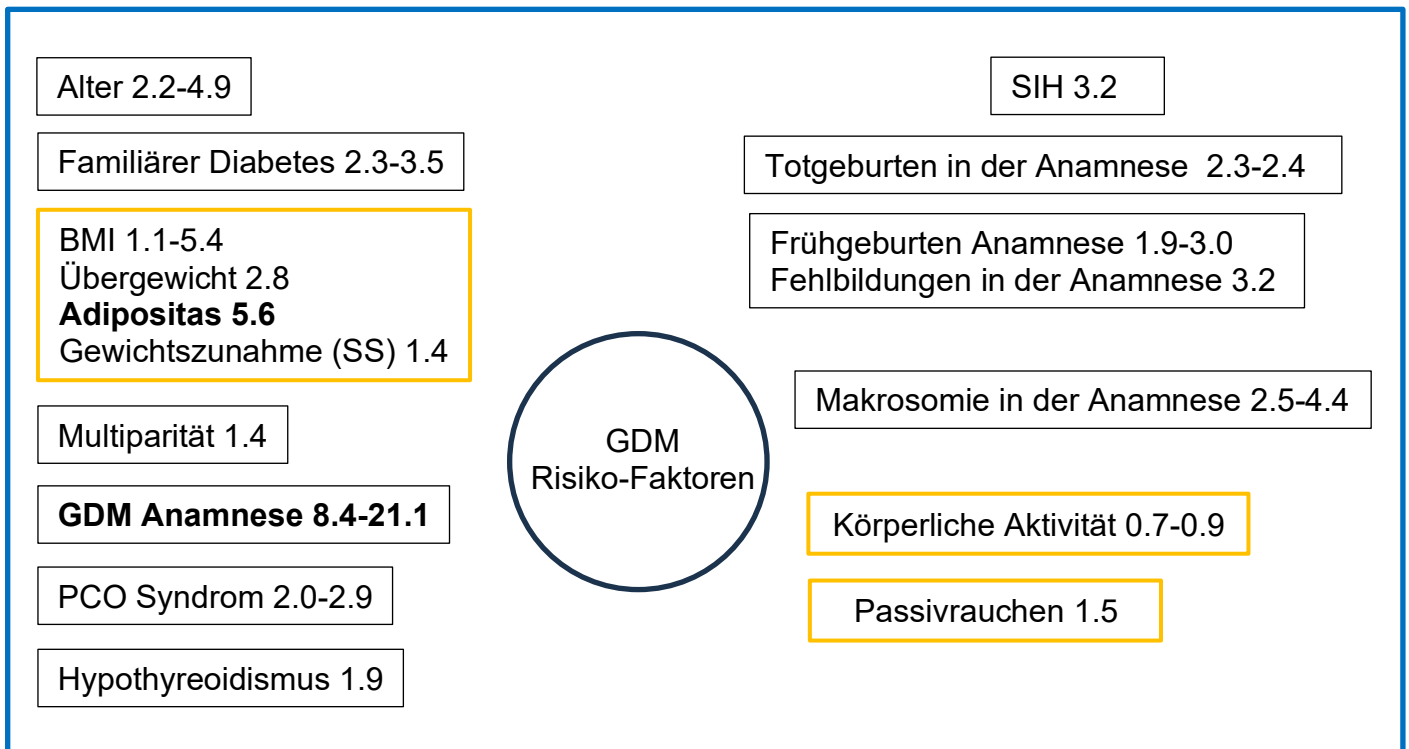
### 10.1 Insertio velamentosa und Vasa praevia

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

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

### 11.1 Ersttrimester-Screening für abnormalen Glukosemetabolismus

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



**Abbildung 11.1** Risikofaktoren für GDM (mit Odds Ratios aus Metaanalysen).<sup>344</sup>

**Gelbe Boxen:** modifizierbare Risikofaktoren,  
alle anderen Boxen: **nicht-modifizierbare** Risikofaktoren

*Die Risikofaktoren sind in nahezu allen Ländern etwa gleich hoch. In einigen Fällen sind sie leicht unterschiedlich, wahrscheinlich eher aufgrund einer Mess-Heterogenität als aufgrund echter Unterschiede.*<sup>344</sup>

## Pre-Screening für GDM: Risikofaktoren (Abbildung 11.1), HbA1c, Nüchtern glukose.

| 11.1                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Amendment, neu 2025 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>A</b> | <p>Ein Screening für GDM <b>soll</b> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW durchgeführt werden (Saravanan 2024, Hivert 2024, Sweeting 2024, Simmons 2023, Bhattacharya 2024).</p> <p>Es <b>sollen</b> bei jeder Schwangeren zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW <u>Risikofaktoren</u> für GDM abgeklärt werden (<b>Abbildung 11.1</b>) (Sweeting et al., 2024).</p> <p>Ein <b>75g</b> oGTT <b>soll</b> für <u>alle Schwangeren mit Risikofaktoren</u> durchgeführt werden. (Sweeting et al., 2024, Yeral et al., 2013, Benhalima et al., 2024).</p> <p>Wird der 75g oGTT abgelehnt / ist nicht durchführbar, <b>sollen</b> <u>Risikofaktoren</u> und <u>HbA1c &gt;5.7%</u> / <u>Nüchtern glukose &gt;95mg/dl (&gt;5.27mmol/l)</u> bestimmt werden. (Sweeting et al, 2024, Kattini et al., 2020, Benhalima et al., 2024)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     |
| Evidenzgrad<br><b>1a</b>     | <p>Saravanan P, Deepa M, Ahmed Z, Ram U, Surapaneni T, Kallur SD, Desari P, Suresh S, Anjana RM, Hannah W, Shivashri C, Hemavathy S, Sukumar N, Kosgei WK, Christoffersen-Deb A, Kibet V, Hector JN, Anusu G, Stallard N, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Waugh N, Pastakia SD, Mohan V. Early pregnancy HbA1c as the first screening test for gestational diabetes: results from three prospective cohorts. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Aug;12(8):535-544. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00151-7. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38936371. (<b>LoE 1b</b>)</p> <p>Hivert MF, Backman H, Benhalima K, Catalano P, Desoye G, Immanuel J, McKinlay CJD, Meek CL, Nolan CJ, Ram U, Sweeting A, Simmons D, Jawerbaum A. Pathophysiology from preconception, during pregnancy, and beyond. Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):158-174. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00827-4. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38909619. (<b>LoE 5</b>)</p> <p>Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH, Hivert MF, Immanuel J, Meek C, Oppermann ML, Nolan CJ, Ram U, Schmidt MI, Simmons D, Chivese T, Benhalima K. Epidemiology and management of gestational diabetes. Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):175-192. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38909620. (<b>LoE 1a</b>)</p> <p>Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Mohan V, Enticott J, Cheung NW. On behalf of the TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. New Engl J Med. 2023; 388:2132-2144 (<b>LoE 1b</b>)</p> <p>Bhattacharya S, Nagendra L, Dutta D, Kamrul-Hasan ABM. Treatment Versus Observation in Early Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Dec 17:dgae878. doi: 10.1210/clinem/dgae878. Epub ahead of print. PMID: 39689014. (<b>LoE 1a</b>)</p> <p>Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Doga Seckin K, Fatih Karsli M, Nuri Danisman A. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. Endocrine. 2013. DOI 10.1007/s12020-013-0111-z (<b>LoE 1b</b>)</p> <p>Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review. J Obstet Gynaecol Can. 2020 Nov;42(11):1379-1384. doi: 10.1016/j.jogc.2019.12.015. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32268994. (<b>LoE 2a</b>)</p> <p>Benhalima K, Geerts I, Calewaert P, Van Rijsselberghe M, Lee D, Bochanen N, Verstraete S, Buyse L, Lewi L, Caron R, Tency I, Staquet M, Vermeersch P, Wens J. The 2024 Flemish consensus on screening for gestational diabetes mellitus early and later in pregnancy. Acta Clin Belg. 2024 Jun;79(3):217-224. doi: 10.1080/17843286.2024.2384258. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39068500. (<b>LoE 5</b>)</p> |                     |
|                              | <b>starker Konsens (10/10)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |

Zu dieser Empfehlung 11.1 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.

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

| 11.2                                                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Amendment neu 2025 |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Empfehlungsgrad</b><br><b>EK</b><br><b>EK</b><br><b>A</b> | <p>Bei einem HbA1c von <b>5,7- &lt;6,5%</b> (40-48 mmol/mol Hb) besteht außerhalb der Schwangerschaft die Diagnose eines <b>Prädiabetes</b>. (American Diabetes Association 2019)</p> <p>Zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW <b>sollte</b> zur Verifizierung eines Gestationsdiabetes ein 75g-oGTT angeschlossen werden. (nüchtern-BZ: <b>95mg/dl (5.3mmol/l)</b>, 1h: <b>191 mg/dl (10.6 mmol/l)</b>, 2h: <b>162mg/dl (9.0mmol/l)</b>). (Benhalima et al., 2024)</p> <p>Wird einer dieser Grenzwerte überschritten, <b>soll</b> eine Beratung über Blutzuckerselbstkontrollen, Ernährungsberatung und Anleitung zu körperlicher Aktivität und ggfs. Insulintherapie erfolgen. (Simmons et al., 2023, Bhattacharya et al., 2024)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |
| <b>Evidenzgrad</b><br><b>5</b><br><b>5</b><br><b>1</b>       | <p>American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002. PMID: 30559228. (LoE 5)</p> <p>Benhalima K, Geerts I, Calewaert P, Van Rijsselberghe M, Lee D, Bochanen N, Verstraete S, Buyse L, Lewi L, Caron R, Tency I, Staquet M, Vermeersch P, Wens J. The 2024 Flemish consensus on screening for gestational diabetes mellitus early and later in pregnancy. Acta Clin Belg. 2024 Jun;79(3):217-224. doi: 10.1080/17843286.2024.2384258. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39068500. (LoE 5)</p> <p>Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2132-2144. doi: 10.1056/NEJMoa2214956. Epub 2023 May 5. PMID: 37144983. (LoE 1b)</p> <p>Bhattacharya S, Nagendra L, Dutta D, Kamrul-Hasan ABM. Treatment Versus Observation in Early Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Dec 17:dgae878. doi: 10.1210/clinem/dgae878. Epub ahead of print. PMID: 39689014. (LoE 1a)</p> <p><b>starker Konsens (10/10)</b></p> |                    |

Zu dieser Empfehlung 11.2 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.

#### Definitionen & Kriterien

Der **Gestationsdiabetes mellitus (GDM)** ist eine erstmalig in der Schwangerschaft diagnostizierte Hyperglykämie. Er kann in eine frühe (**11-13<sup>+6</sup> SSW**) und späte (**24-28 SSW**) Form unterteilt werden.

- Hivert et al., 2024: **offensichtlicher Diabetes / Typ 2 Diabetes**: glykosyliertes Hämoglobin **≥6.5%**, Nüchternglukose **≥7.0 mmol/l** (126mg%) und/oder 2h **≥11.1 mmol/l** (200mg%) bei einem 75g oGTT <sup>315</sup>
- Yeral et al., 2013. RCT **GDM @ 11-13<sup>+6</sup> SSW**, 75g oGTT, nüchtern für 8-14 h, GDM wenn einer oder mehrere abnormale Glukosewerte (ADA und IADPSG Kriterien): Nüchternglukose **≥5.1mmol/l** (92%), 1h **≥10.0mmol/l** (180mg%), 2h **≥8.5 mmol/L** (153mg%) <sup>343,353,354</sup>
- IADPSG Metzger et al., 2010: **GDM 24-28 SSW**: Nüchternglukose **≥5.1 mmol/l** (92mg%) und/oder 1h **≥10.0 mmol/l** (180mg%) und/oder 2h **≥8.5 mmol/l** (153mg%) <sup>354</sup>
- TOBOGM 2018 criteria (=WHO 2014), **GDM zu jedem Zeitpunkt in der SS**, one-step 2h 75g OGTT, Nüchternglukose **≥5.1mmol/l** (92%), 1h **≥10.0mmol/l** (180mg%), 2h **≥8.5 mmol/L** (153mg%) <sup>355,356</sup>

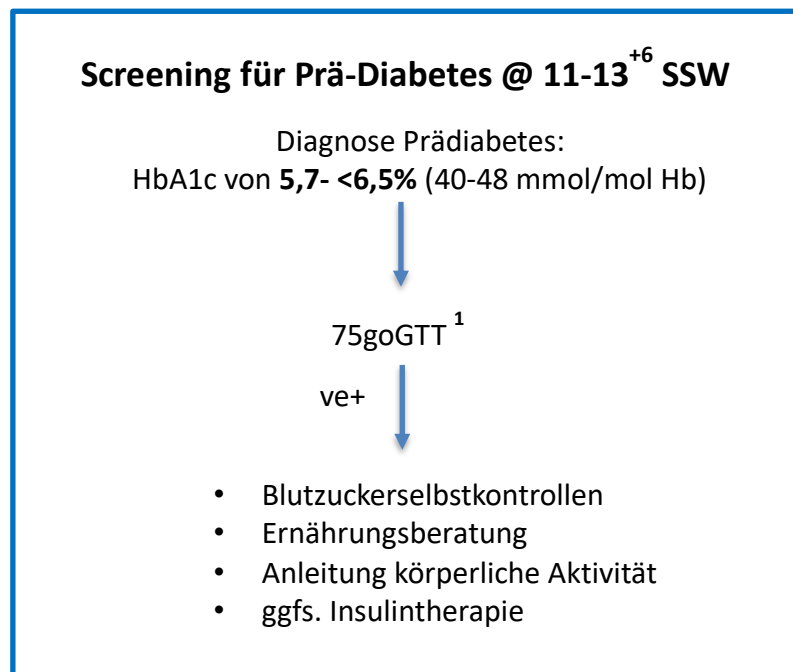
- *neu*: Flemish Consensus Benhalima et al., 2024: höhere cut offs für das erste Trimenon
  - **GDM 11-13<sup>+6</sup>** SSW, Nüchtern glukose **≥5.3 mmol/l** (≥95mg%), 1h **≥10.6 mmol/l** (≥191mg%) und/oder 2h **≥9.0 mmol/l** (≥162mg%)<sup>357</sup>
  - **GDM 24-28** SSW (IADPSG 2010 unverändert), Nüchtern glukose **≥5.1 mmol/l** (92mg%) und/oder 1h **≥10.0 mmol/l** (180mg%) und/oder 2h **≥8.5 mmol/l** (153mg%)<sup>354</sup>

Alle Angaben in mmol/L wurden auch in mg% umgerechnet und umgekehrt.

[www.diabsite.de/diabetes/labor/umrechnung.html?mg=92&mmol=&berechne=ausrechnen](http://www.diabsite.de/diabetes/labor/umrechnung.html?mg=92&mmol=&berechne=ausrechnen)

mg% in mmol: mg/dl x 0,0555 = mmol/l,

mmol in mg%: mmol/l x 18.02= mg/dl.



ve+ = Screening-positiv

**Abbildung 11.2** Screening für Prä-Diabetes @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

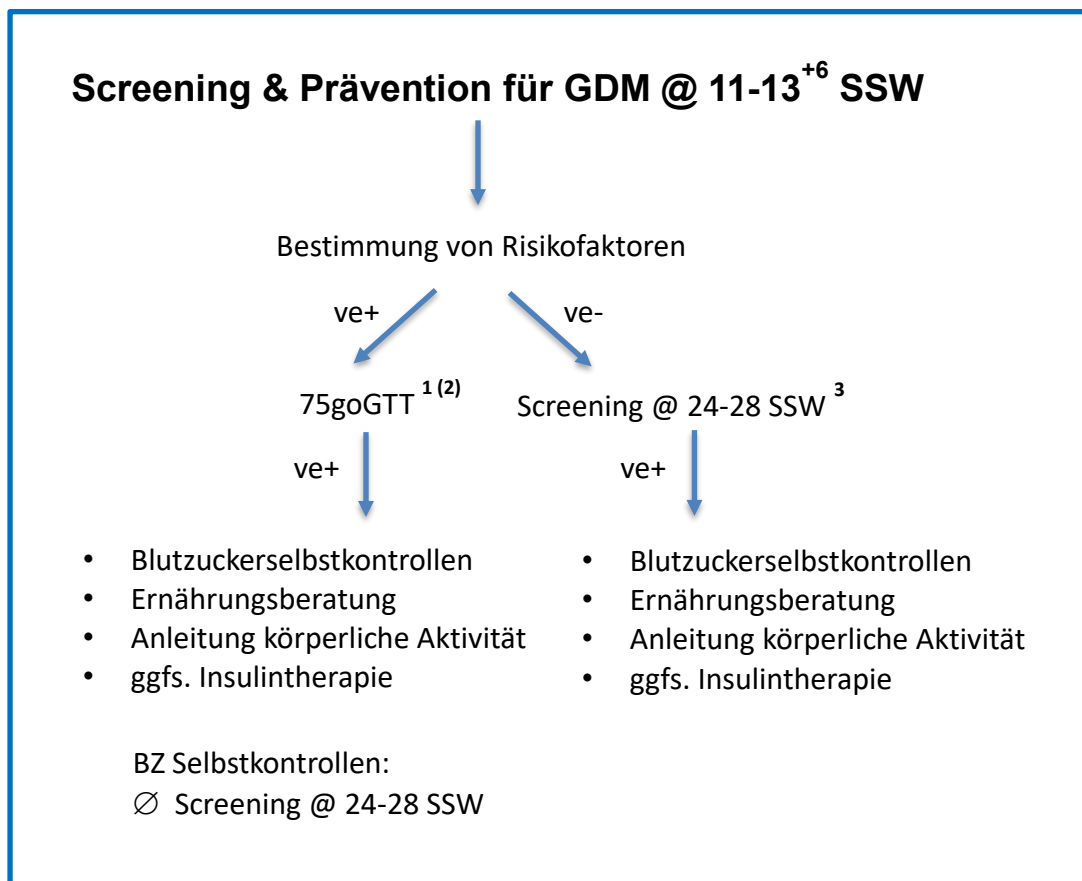
<sup>1</sup> 75goGTT nücht.: **95** mg/dl (5.3mmol/l), 1h: **191** mg/dl (10.6 mmol/l), 2h: **162**mg/dl (9.0mmol/l)<sup>352</sup>

## 11.4 Frühe Intervention des GDM <20 SSW

### Screening und Prävention des GDM @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

| 11.3                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Amendment, neu 2025 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>A</b> | <p>Um eine high-risk Population zu definieren, für die eine signifikante neonatale Outcome-Verbesserung erzielt werden kann (Halbierung von Makrosomie &amp; Atemnotsyndrom), <b>sollen</b> im 75g oGTT @ 11-13<sup>+6</sup> SSW folgende Grenzwerte verwendet werden:<br/>nüchtern-BZ: <b>95mg/dl</b> (5.3mmol/l), 1h: <b>191 mg/dl</b> (10.6 mmol/l), 2h: <b>162mg/dl</b> (9.0mmol/l) (Benhalima 2024).</p> <p>Wird einer dieser Grenzwerte überschritten, <b>soll</b> eine Beratung über Blutzuckerselbstkontrollen, Ernährungsberatung und Anleitung zu körperlicher Aktivität und ggfs. Insulintherapie erfolgen.<br/>(Simmons et al., 2023, Bhattacharya et al., 2024)</p> <p>Bei <u>negativem</u> Test zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW <b>soll</b> mit 24<sup>+0</sup>-28<sup>+0</sup> SSW ein GDM-Screening angeboten werden:<br/>nüchtern-BZ <b>92mg/dl</b> (5.1 mmol/l), 1h: <b>180mg/dl</b> (10mmol/l), 2h: <b>153mg/dl</b> (8.5 mmol/l) (Metzger IADPSG 2010/Colagiuri WHO 2014)</p> <p>Bei <u>positivem</u> Test zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW und Blutzuckerselbstkontrollen/Therapie <b>soll</b> bei 24<sup>+0</sup>-28<sup>+0</sup> SSW <b>kein</b> erneutes GDM-Screening angeboten werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |
| Evidenzgrad:<br><b>1</b>     | <p>Benhalima K, Geerts I, Calewaert P, Van Rijsselberghe M, Lee D, Bochanen N, Verstraete S, Buyse L, Lewi L, Caron R, Tency I, Staquet M, Vermeersch P, Wens J. The 2024 Flemish consensus on screening for gestational diabetes mellitus early and later in pregnancy. Acta Clin Belg. 2024 Jun;79(3):217-224. doi: 10.1080/17843286.2024.2384258. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39068500. (<b>LoE 5</b>)</p> <p>Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2132-2144. doi: 10.1056/NEJMoa2214956. Epub 2023 May 5. PMID: 37144983. (<b>LoE 1b</b>)</p> <p>Bhattacharya S, Nagendra L, Dutta D, Kamrul-Hasan ABM. Treatment Versus Observation in Early Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Dec 17:dgae878. doi: 10.1210/clinem/dgae878. Epub ahead of print. PMID: 39689014. (<b>LoE 1a</b>)</p> <p>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010 Mar;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848. PMID: 20190296; PMCID: PMC2827530. (<b>LoE 5</b>)</p> <p>Colagiuri S, Falavigna M, Agarwal MM, Boulvain M, Coetzee E, Hod M, Meltzer SJ, Metzger B, Omori Y, Rasa I, Schmidt MI, Seshiah V, Simmons D, Sobngwi E, Torloni MR, Yang HX. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Mar;103(3):364-72. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.012. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24731475. (<b>LoE 5</b>)</p> |                     |
|                              | <b>starker Konsens (10/10)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |

Zu dieser Empfehlung 11.3 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.



ve+ = Screening-positiv; ve- = Screening-negativ

**Abbildung 11.3** Screening & Prävention für GDM @ 11-13<sup>+6</sup> SSW.

<sup>1</sup> 75goGTT nüchtern: **95 mg/dl** (5.3mmol/l), 1h: **191mg/dl** (10.6 mmol/l), 2h: **162mg/dl** (9.0mmol/l)<sup>352</sup>

<sup>(2)</sup> wenn abgelehnt: HbA1c **>5.7%** <sup>351</sup> / nüchtern-Glc **>95mg/dl** (>5.27mmol/l) <sup>352</sup>

<sup>3</sup> nüchtern: **92mg/dl** (5.1mmol/l), 1h: **180mg/dl** (10mmol/l), 2h: **153mg/dl** (8.5mmol/l)<sup>354,401</sup>

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

| 11.4                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad<br><b>EK</b> | Ein LGA (Makrosomie) Screening im ersten Trimenon sollte durchgeführt werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits ein Kind mit Makrosomie geboren wurde</li> <li>• andere Risikofaktoren für ein LGA vorliegen.</li> </ul> |  |
| Evidenzgrad                  | starker Konsens (10/10)                                                                                                                                                                                                                       |  |

Zu dieser Empfehlung 11.4 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.

| 11.5                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                    | 2011 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>B</b> | Wird ein LGA (Makrosomie) Screening im ersten Trimenon durchgeführt, soll dies basierend auf mütterlichen Charakteristika, der NT, dem freien beta hCG und PAPP-A erfolgen.<br>Damit werden ca. <b>35%</b> der LGA Feten für eine FPR von <b>10%</b> erkannt. |      |
| Evidenzgrad<br><b>1</b>      | Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. Fetal Diagn Ther 2011;29:139–47.                                                                                                                   |      |
|                              | starker Konsens (9/9)                                                                                                                                                                                                                                         |      |

Zu dieser Empfehlung 11.5 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.



| 11.6                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><b>B</b> | Ein LGA (Makrosomie) Screening beginnend im ersten Trimenon <i>kann</i> durch <b>mütterliche Faktoren</b> und serielle <b>Biometrie</b> erfolgen. Die Berücksichtigung von <b>Biomarkern</b> erhöht die DR nicht. Das Screening basierend auf den mütterlichen Faktoren hat eine DR von <b>44%</b> für eine FPR von <b>10%</b> . Wird zusätzlich eine Biometrie zu den Zeitpunkten 19-24, 30-34 und 35-37 SSW durchgeführt, sind die entsprechenden DR <b>51%</b> , <b>56%</b> und <b>73%</b> für eine FPR von <b>10%</b> . |
| Evidenzgrad:<br><b>2</b>     | Frick AP, Syngelaki A, Zheng M, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimesters of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:332–9.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                              | starker Konsens (10/10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Zu dieser Empfehlung 11.6 hat die Gynecologie Suisse (SGGG) und SGUM (SGUMGG) ein Sondervotum beantragt. Für die Schweiz gelten hinsichtlich des Screenings auf Gestationsdiabetes im ersten Trimenon die Empfehlungen des Expertenbriefs No 81 'Screening und Management der Gestationsdiabetes'.

## 12 Wichtige Forschungsfragen

### Gestations Diabetes Mellitus

## 13 Appendix

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

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

Diese sind wie folgt:

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

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

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

### 1. Der rechtliche Rahmen

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

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

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

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

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

### 4. Der sonographische Befund bestimmt den Abklärungsmodus

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

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

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

## 14 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 14.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leitlinienkoordinator:

Univ.-Prof. Dr. med Constantin von Kaisenberg

Leitliniensekretariat:

Univ.-Prof. Dr. med Constantin von Kaisenberg

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe & Reproduktionsmedizin

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Tel: 0176 1532 3454, 0511 532 6040

Fax: 0511 532 8004

e-mail: [vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de](mailto:vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de)

### 14.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

**Tabelle 14.1** Mitglieder der Leitliniengruppe

| Mandatstragende                     | Fachgesellschaft/<br>Organisation | Zeitraum          |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg | DEGUM                             | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Peter Kozlowski           | DEGUM                             | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Oliver Kagan              | DGGG                              | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Markus Hoopmann           | DGGG                              | gesamter Zeitraum |
| PD Dr. Kai-Sven Heling              | DGPM                              | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Rabih Chaoui              | DGPGM                             | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Philipp Klaritsch         | ÖGGG                              | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Barbara Pertl             | ÖGUM                              | gesamter Zeitraum |
| PD. Dr. Tilo Burkhardt              | SGUMGG                            | gesamter Zeitraum |
| Prof. Dr. Sevgi Tercanli            | SGGG                              | gesamter Zeitraum |
| Dr. Jochen Frenzel                  | BVF                               | bis Dezember 2022 |

| Weitere Teilnehmende           | Funktion &<br>Fachgesellschaft/<br>Organisation | Zeitraum          |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|
| Frau Dr. med Christine Mundlos | ACHSE                                           | 27.5.2023         |
| Frau Dr. Monika Nothacker      | AWMF                                            | gesamter Zeitraum |

### 14.3 Patientinnen/Bürgerinnenbeteiligung

### 14.4 Methodische Begleitung

## 15 Informationen zu dieser Leitlinie

### 15.1 Methodische Grundlagen

### 15.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

### 15.3 Kritische Bewertung der Evidenz

**Tabelle 15.1** Qualitätskriterien (GRADE) für RCTs

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

### 15.4 Konsensfindung

### 15.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

**Tabelle 15.2** Beispiel 1: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

## Feststellung der Konsensstärke

**Tabelle 15.3** Feststellung der Konsensstärke

| Klassifikation der Konsensusstärke |                              |
|------------------------------------|------------------------------|
| starker Konsens                    | >95% der Stimmberechtigte    |
| Konsens                            | >75-95% der Stimmberechtigte |
| mehrheitliche Zustimmung           | >50-75% der Stimmberechtigte |
| keine mehrheitliche Zustimmung     | <50% der Stimmberechtigte    |

## 16 Redaktionelle Unabhängigkeit

### 16.1 Finanzierung der Leitlinie

### 16.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

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

## 17 Externe Begutachtung und Verabschiedung

## 18 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 01.01.2024 bis zum 31.12.2028 (5 Jahre) gültig

Leitliniensekretariat

Univ.-Prof. Dr. med Constantin von Kaisenberg

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe & Reproduktionsmedizin

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Tel: 0176 1532 3454, 0511 532 6040

Fax: 0511 532 8004

e-mail: [vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de](mailto:vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de)

## 19 Verwendete Abkürzungen

|          |            |                                                                             |
|----------|------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | AC         | Amniocentese                                                                |
|          | AD         | arterieller Druck                                                           |
|          | AFP        | Alpha-Fetoprotein                                                           |
|          | AFS        | advanced first trimester screening / ETS ohne maternale Risikofaktoren      |
|          | AIP        | abnormally invasive placenta                                                |
|          | Aix        | augmentation index                                                          |
|          | AMA        | advanced maternal age / fortgeschrittenes mütterliches Alter                |
|          | AMH        | Anti-Müllerian Hormone / 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>B</b> | BF         | Blutfluss                                                                   |
|          | BMI        | body mass index                                                             |
|          | BPD        | bronchopulmonale Dysplasie                                                  |
| <b>C</b> | cf (f) DNA | zellfreie (fetale) DNS                                                      |
|          | CHD        | congenital heart defect / angeborener Herzfehler                            |
|          | CGH        | comparative genomic hybridization / vergleichende genomische Hybridisierung |
|          | CI         | confidence interval / Konfidenzintervall                                    |
|          | CL         | Corpus luteum                                                               |
|          | CMA        | chromosomal microarray analysis / chromosomale Mikroarray-Analyse           |
|          | CNV        | copy number variant/ Kopienzahlvariation                                    |
|          | CRL        | crown-rump length / Scheitel-Steiß-Länge                                    |
|          | CRD        | Center for Review and Dissemination                                         |
|          | CRP        | C-reaktives Protein                                                         |
|          | CVS        | chorionic villus sampling / Chorionzottenbiopsie                            |
| <b>D</b> | DM         | Diabetes mellitus                                                           |
|          | DOR        | diagnostische odds ratio                                                    |
|          | DR         | Detektionsrate                                                              |
|          | DV         | Ductus venosus                                                              |
| <b>E</b> | E1         | Estron (Östron)                                                             |
|          | ETS        | Ersttrimester-Screening                                                     |
| <b>F</b> | FABP       | fatty acid binding protein / Fettsäure-bindendes Protein                    |
|          | FG         | Fehlgeburt                                                                  |
|          | FHR        | fetale Herzfrequenz                                                         |
|          | FI         | flow index                                                                  |
|          | FIGR       | fasting insulin / glucose ratio                                             |
|          | FISH       | fluorescent in-situ hybridization / Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung      |
|          | FMF        | Fetal Medicine Foundation                                                   |
|          | FPG        | fasting plasma glucose / Nüchternblutzucker                                 |
|          | FPR        | falsch-positive Rate                                                        |
|          | FSTL3      | Follistatin-related protein 3                                               |
| <b>G</b> | GA         | gestational age / Schwangerschaftsalter                                     |
|          | GCT        | glucose challenge test / Glukosebelastungstest                              |
|          | GDM        | Gestationsdiabetes mellitus                                                 |
|          | GG         | Geburtsgewicht                                                              |
|          | GW         | Gestationswoche                                                             |
|          | GWG        | gestational weight gain / Gewichtszunahme in der Schwangerschaft            |
| <b>H</b> | Hb         | Hämoglobin                                                                  |
|          | hCG        | human chorionic gonadotropin , Humanes Chorion Gonadotropin                 |
|          | HDL        | high density lipoprotein                                                    |
|          | HOMA-IR    | homeostatic model assessment -insulin resistance                            |
|          | HTA        | Health Technology Assessment                                                |
| <b>I</b> | ICTRP      | International Clinical Trials Registry 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         | intracraniale Transparenz                                                  |
|          | ITA        | invasive trophoblast-antigen (hyperglykosyliertes hCG)                     |
|          | ITT        | intention-to-treat-Analyse                                                 |
|          | IUFD       | intrauterine fetal demise / intrauteriner Fruchttod                        |
|          | IUGR       | intrauterine growth restriction                                            |
| <b>L</b> | LDL        | low density lipoprotein                                                    |
|          | LGA        | large for gestational age                                                  |
|          | LMP        | last menstrual period / letzte Regelblutung                                |
|          | LMW        | low-molecular-weight / niedermolekulares (Heparin)                         |
|          | LoE        | level of evidence / Evidenzniveau                                          |
|          | LoR        | level of recommendation / Empfehlungsgrad                                  |
|          | LR (+ / -) | likelihood ratio / Likelihood-Quotient (positiv / negativ)                 |
| <b>M</b> | MA         | mütterliches Alter                                                         |
|          | MAD        | mittlerer arterieller Druck                                                |
|          | MD         | mean difference / durchschnittliche Differenz                              |
|          | MI         | Mechanical Index, mechanischer Index                                       |
|          | MMP        | Matrix-metalloproteinase                                                   |
|          | MoM        | multiple of the median / multiple des Medianwertes                         |
|          | MPSS       | massively parallel shotgun sequencing                                      |
|          | MSD        | mean gestational sac diameter / durchschnittlicher Fruchtblasendurchmesser |
| <b>N</b> | 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 / Nackentransparenz                                    |
| <b>O</b> | oGTT       | oraler Glukose Toleranz Test                                               |
|          | OR         | odds ratio                                                                 |
| <b>P</b> | PAPP-A     | pregnancy-associated plasma protein A                                      |
|          | PAS        | placenta accreta spectrum                                                  |
|          | PCT        | Procalcitonin                                                              |
|          | PE         | preeclampsia / Präeklampsie                                                |
|          | PET        | preeclamptic toxemia, positron emission tomography                         |
|          | PI         | Pulsatilitätsindex                                                         |
|          | PIGF       | placental growth factor                                                    |
|          | p.p.       | postpartum                                                                 |
|          | 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                            |
| <b>Q</b> | QUICKI     | Quantitative Insulin Sensitivity Check Index                               |
| <b>R</b> | RAT        | rare autosomal aneuploidy / seltene autosomale Aneuploidie                 |
|          | RHD        | Rh Blutgruppe D-Antigen                                                    |
|          | RI         | Resistenzindex                                                             |
|          | ROC        | receiver operating characteristic curve / Isosensitivitätskurve            |
|          | RPG        | random plasma glucose / zufälliger Plasmaglukosewert                       |
|          | RR         | relatives Risiko                                                           |
| <b>S</b> | 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                                                            |
| <b>T</b> | T21        | Trisomie 21 (Down Syndrom)                                                 |
|          | T18        | Trisomie 18 (Edward Syndrom)                                               |

|          |       |                                                                          |
|----------|-------|--------------------------------------------------------------------------|
|          | T13   | Trisomie 13 (Patau Syndrom)                                              |
|          | t.a.  | transabdomnal (US)                                                       |
|          | TAH   | Thrombozytenaggregationshemmer                                           |
|          | TAMXV | time-averaged maximum velocity / gemittelte maximale Flußgeschwindigkeit |
|          | TF    | tricuspidal flow / trikuspidaler Blutfluß                                |
|          | TMPS  | targeted massively parallel sequencing                                   |
|          | TI    | Thermal Index, thermaler Index                                           |
|          | TR    | tricuspid regurgitation / Trikuspidalinsuffizienz                        |
|          | t.v.  | transvaginal (US)                                                        |
| <b>U</b> | UA    | uterine artery / A. uterina                                              |
|          | US    | ultrasound / Ultraschall                                                 |
|          | UV    | umbilical vein, V. umbilicalis                                           |
| <b>V</b> | VAS   | Visuelle Analogskala                                                     |
|          | VEGF  | vascular endothelial growth factor                                       |
|          | VFI   | vascularization flow index                                               |
|          | VI    | vascularization index                                                    |
|          | VLDL  | very low density lipoprotein                                             |
|          | Vp    | Vasa previa                                                              |
| <b>W</b> | WES   | whole exome sequencing / Exom-Sequenzierung                              |
|          | WGS   | whole genome sequencing / Genom-Sequenzierung                            |
|          | WMD   | weighted mean difference / gewichtete Mittelwertdifferenz                |
| <b>Z</b> | ZNS   | Zentralnervensystem                                                      |
|          |       |                                                                          |
| other    | ↑     | erhöht (Wert)                                                            |
|          | ↓     | vermindert (Wert)                                                        |
|          | ↔     | kontrovers, inkonklusiv (Daten)                                          |
|          | ⊕⊕⊕⊕  | hoch (Level of Evidence)                                                 |
|          | ⊕⊕⊕   | moderat (Level of Evidence)                                              |
|          | ⊕⊕    | niedrig (Level of Evidence)                                              |
|          | ⊕     | sehr niedrig (Level of Evidence)                                         |
|          | 3 VTV | 3 vessels and trachea view / 3 Gefäße plus Trachea-Ansicht (EchoKG)      |



## 20 Verzeichnis der Statements

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3.1 Gesetze und Richtlinien</b> Ersttrimester-Screening Deutschland, Österreich, Schweiz. ....                   | 12 |
| <b>4.1</b> Fetale Fehlbildungen: <b>immer, potentiell, nicht erkennbar</b> .....                                    | 20 |
| <b>4.2</b> Detektionsrate struktureller Anomalien und <b>Prävalenz</b> schwerer Fehlbildungen.....                  | 21 |
| <b>5.1</b> cfDNA-Analyse: <b>Detektionsrate</b> für Trisomie 21 <b>99%</b> und <b>Falsch-Positivrate 0,1%</b> ..... | 46 |
| <b>8.1</b> Frühgeburt: <b>vaginaler Ultraschall</b> und <b>Elastographie</b> vordere Muttermundslippe.....          | 56 |
| <b>8.2</b> Prädiktion für Frühgeburt: <b>PP13</b> (fbeta hCG, PAPP-A und PLGF).....                                 | 57 |

## 21 Verzeichnis der Empfehlungen

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>2.1</b> Minimale <b>gerätetechnische Voraussetzungen für das ETS</b> .....                                                   | 10 |
| <b>2.2</b> Untersuchung kann nicht entsprechend <b>Standard dieser Leitlinie</b> durchgeführt werden.....                       | 10 |
| <b>4.1</b> <b>Datierung</b> des <b>Schwangerschaftsalters</b> basierend auf der <b>Scheitel-Steiß-Länge</b> .....               | 14 |
| <b>4.2</b> <b>Biometrie</b> : es <i>sollen / sollten</i> gemessen werden: <b>SSL, NT, BPD</b> und <b>NB, TR, DV etc.</b> .....  | 15 |
| <b>4.3</b> <b>Fehlbildungsdiagnostik</b> : Standardebenen <i>sollen / sollten</i> gemessen werden.....                          | 19 |
| <b>4.4</b> Frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik: nach <b>festgelegtem Protokoll</b> .....                                 | 21 |
| <b>4.5</b> Protokoll für frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik: <b>Mindestanforderungen</b> .....                          | 24 |
| <b>4.6</b> Fehlbildungen, die <b>immer erkannt</b> werden sollten.....                                                          | 24 |
| <b>4.7</b> <i>Indirektes Screening</i> für <b>Spina bifida aperta</b> : Detektion durch <b>Intracranielle Transparenz</b> ..... | 25 |
| <b>4.8</b> <i>Indirektes Screening</i> für <b>Lippen-Kiefer-Gaumenspalte</b> : Detektion durch <b>Maxillalücke</b> .....        | 26 |
| <b>4.9</b> <i>Indirektes Screening</i> für <b>fetale Herzfehler</b> : <b>NT, TR, DV, Vierkammerblick</b> .....                  | 26 |
| <b>4.10</b> NT, TR, DV, Vierkammerblick pathologisch: <b>gezielte fetale Echokardiographie</b> .....                            | 27 |
| <b>4.11</b> Fetale Echokardiographie: <b>nur durch standardisierte Schnittebenen</b> .....                                      | 27 |
| <b>4.12</b> Fetale Echokardiographie: <b>Definition</b> der <b>Standard-Schnittebenen</b> (B-Bild/ color).....                  | 28 |
| <b>4.13</b> Frühe Fehlbildungsdiagnostik um 20 SSW komplettieren.....                                                           | 29 |
| <b>4.14</b> Information: psychische / emotionalen Folgen auffälliger Befund ETS.....                                            | 29 |
| <b>5.1</b> Risikoberechnung: Mitteilung <b>nach Abschluss</b> der Berechnung.....                                               | 31 |
| <b>5.2</b> Messregeln für die <b>Nackentransparenz</b> (FMF UK).....                                                            | 32 |
| <b>5.3</b> Kombiniertes ETS: <b>immer mit</b> mütterlichem Alter, NT, f beta-hCG & PAPP-A.....                                  | 35 |
| <b>5.4</b> NT <b>3.0mm</b> oder <b>&gt;3.5mm</b> : invasive Diagnostik & molekulargenetische Untersuchung.....                  | 37 |
| <b>5.5</b> Messregeln für das <b>Nasenbein</b> (FMF UK).....                                                                    | 38 |
| <b>5.6</b> Messregeln für den <b>Trikuspidalklappenfluss</b> (FMF UK).....                                                      | 39 |
| <b>5.7</b> Messregeln für den <b>Ductus venosus</b> Blutfluss (FMF UK).....                                                     | 40 |
| <b>5.8</b> Kombiniertes ETS: f beta-hCG & PAPP-A <b>adaptiert</b> verwenden.....                                                | 41 |
| <b>5.9</b> Risikoberechnung kombiniertes ETS für Trisomien: nur <b>freies beta hCG &amp; PAPP-A</b> .....                       | 41 |
| <b>5.10</b> <b>PAPP-A / hCG &lt;0,2 MoM, hCG &gt;5,0 MoM</b> : invasive Diagnostik & Molekularbiologie.....                     | 42 |
| <b>5.11</b> Kombiniertes ETS <b>erste Wahl</b> : Alter, NT, Biochemie.....                                                      | 42 |
| <b>5.12</b> Kombiniertes ETS: auch Trisomie <b>18 &amp; 13 Risiken</b> berechnen.....                                           | 42 |
| <b>5.13</b> Kombiniertes ETS: <b>intermediäres Risiko</b> , dann <b>NB, TR, DV</b> oder <b>cfDNA</b> .....                      | 44 |
| <b>5.14</b> NIPT: Fetale Fraktion (FF) <b>4%</b> oder laborspezifisch.....                                                      | 44 |
| <b>5.15</b> NIPT: <b>ergebnislos</b> , Kontrolle in 2 Wochen, in 60% dann Ergebnis.....                                         | 45 |
| <b>5.16</b> NIPT: <b>wiederholt</b> kein Ergebnis, invasiver Eingriff oder kombiniertes ETS (Experte).....                      | 45 |
| <b>5.17</b> NIPT: trotz hoher DR / niedriger FPR, <b>vor IR invasive Abklärung</b> .....                                        | 46 |
| <b>5.18</b> <b>Zwei-Stufen-Ansatz</b> : kombiniertes ETS gefolgt von cfDNA.....                                                 | 47 |
| <b>5.19</b> cfDNA: <b>kein Screening</b> für seltene, Mikrodeletionen/-duplikationen, monogene Defekte.....                     | 48 |
| <b>5.20</b> cfDNA: Screening für gonosomale Chromosomenstörungen <b>nur selektiv</b> .....                                      | 48 |
| <b>5.21</b> cfDNA: Screening für seltene autosomale Trisomien (RATs) <b>nur selektiv</b> .....                                  | 48 |
| <b>5.22</b> cfDNA: <b>Validität</b> Mikrodeletion 22q11 Screenings <b>begrenzt</b> , Beratung.....                              | 49 |
| <b>5.23</b> cfDNA: Screening für strukturelle Chromosomenstörungen <b>nur selektiv</b> .....                                    | 49 |
| <b>6.1</b> Ersttrimester-Screening: Beratung, Qualität, <b>QA extern jährlich</b> , Gesamtperformance.....                      | 50 |
| <b>6.2</b> NT Reproduzierbarkeit: <b>Training, Ebenen, QA, feedback, jährlich</b> .....                                         | 51 |
| <b>7.1</b> Messregeln für den <b>Arteria uterina Doppler</b> (FMF UK).....                                                      | 53 |

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7.2 ETS für Präeklampsie: soll jeder Schwangeren angeboten werden, Algorithmus FMF UK.</b>  | <b>54</b> |
| <b>7.3 PET Risiko &gt;1:100, Aspirin 150mg ab sofort-36<sup>+0</sup> SSW.</b>                  | <b>55</b> |
| <b>8.1 Schwangere nach Frühgeburt, mit kurzer Cx / Blutung: micronisiertes Progesteron.</b>    | <b>57</b> |
| <b>9.1 AIP / PAS: sonographische Kriterien für 11-13<sup>+6</sup> SSW.</b>                     | <b>58</b> |
| <b>10.1 Vasa Praevia: wenn tiefe Insertion der NS – vaginaler US &amp; color Doppler.</b>      | <b>58</b> |
| <b>11.1 Ersttrimester-Screening für GDM: 75g oGTT.</b>                                         | <b>60</b> |
| <b>11.2 Ersttrimester-Screening für LGA: wenn Makrosomie Anamnese / andere Risikofaktoren.</b> | <b>64</b> |
| <b>11.3 Ersttrimester-Screening für LGA: mütterliche Faktoren, NT, f-beta hCG und PAPP-A.</b>  | <b>64</b> |
| <b>11.4 Ersttrimester-Screening für LGA: mütterliche Faktoren und Biometrie.</b>               | <b>65</b> |

## 22 Verzeichnis der Tabellen

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabelle 4.1</b> Detektionsraten für immer, potentiell und nicht entdeckbare Fehlbildungen       | <b>20</b> |
| <b>Tabelle 4.2</b> Detektionsrate für immer, in mehr als 50% und selten entdeckbare Anomalien      | <b>20</b> |
| <b>Tabelle 4.3</b> Detektionsraten von Fehlbildungen abhängig von der Population (low / high risk) | <b>22</b> |
| <b>Tabelle 4.4</b> Ersttrimester Ultraschall @ 11 <sup>+0</sup> -13 <sup>+6</sup> SSW nach ISUOG   | <b>22</b> |
| <b>Tabelle 4.5</b> Anatomische Strukturen, strukturierte fetale US Untersuchung nach ISUOG         | <b>23</b> |
| <b>Tabelle 5.1</b> Vierfeldertafel                                                                 | <b>29</b> |
| <b>Tabelle 5.2</b> Häufigkeit von Chromosomenstörungen, mütterliches Alter am Termin               | <b>30</b> |
| <b>Tabelle 5.3</b> NT, Aneuploidien, submikroskopische Störungen / Einzelgenerkrankungen           | <b>36</b> |
| <b>Tabelle 5.4</b> Verteilung von NT, ETS Serumbiochemie und Trisomien 21, 18 und 13               | <b>41</b> |
| <b>Tabelle 5.5</b> Testgüte des Ersttrimester-Screenings                                           | <b>43</b> |
| <b>Tabelle 5.6</b> Kombiniertes ETS: DR & FPF für unterschiedliche cut off-Werte, für Trisomie 21  | <b>43</b> |
| <b>Tabelle 5.7</b> Detektions und Einflussfaktoren auf die Fetale Fraktion (FF)                    | <b>45</b> |
| <b>Tabelle 5.8</b> Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 durch cfDNA                    | <b>46</b> |
| <b>Tabelle 5.9</b> Screening-Optionen / Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13           | <b>47</b> |
| <b>Tabelle 7.1</b> Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie                            | <b>52</b> |
| <b>Tabelle 7.2</b> Detektionsraten der Präeklampsie in low/ high-risk Schwangerschaften            | <b>52</b> |
| <b>Tabelle 7.3</b> Serumbiomarker und PE, gepoolte ORs (alle drei Trimester)                       | <b>54</b> |
| <b>Tabelle 7.4</b> Screening für Fetale intrauterine Wachstumsrestriktion, Detektionsraten         | <b>55</b> |
| <b>Tabelle 14.1</b> Mitglieder der Leitliniengruppe                                                | <b>67</b> |
| <b>Tabelle 15.1</b> Qualitätskriterien (GRADE) für RCTs                                            | <b>68</b> |
| <b>Tabelle 15.2</b> Beispiel 1: Dreistufiges Schema Graduierung von Empfehlungen                   | <b>68</b> |
| <b>Tabelle 15.3</b> Feststellung der Konsensstärke                                                 | <b>69</b> |

## 23 Verzeichnis der Abbildungen

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Abbildung 4.1</b> Scheitel-Steiß-Länge (SSL), 12 <sup>+3</sup> SSW                      | <b>13</b> |
| <b>Abbildung 4.2</b> Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC), 12 <sup>+3</sup> SSW | <b>13</b> |
| <b>Abbildung 4.3</b> Bauchumfang (AC), 12 <sup>+3</sup> SSW                                | <b>13</b> |
| <b>Abbildung 4.4</b> Femurlänge (FL), 12 <sup>+3</sup> SSW                                 | <b>14</b> |
| <b>Abbildung 4.5</b> Übersicht Fetus und Plazenta, 12 <sup>+3</sup> SSW                    | <b>15</b> |
| <b>Abbildung 4.6</b> Kopf und Gehirn axial, 12 <sup>+3</sup> SSW                           | <b>15</b> |
| <b>Abbildung 4.7</b> Gesicht sagittal, axial und frontal, 12 <sup>+3</sup> SSW             | <b>16</b> |
| <b>Abbildung 4.8</b> Herz und Thorax, axial, 12 <sup>+3</sup> SSW                          | <b>16</b> |
| <b>Abbildung 4.9</b> Gastrointestinaltrakt, 12 <sup>+3</sup> SSW                           | <b>17</b> |
| <b>Abbildung 4.10</b> Bauchwand, 12 <sup>+3</sup> SSW                                      | <b>17</b> |
| <b>Abbildung 4.11</b> Nabelschnur, 12 <sup>+3</sup> SSW                                    | <b>17</b> |
| <b>Abbildung 4.12</b> Wirbelsäule, 12 <sup>+3</sup> SSW                                    | <b>18</b> |
| <b>Abbildung 4.13</b> Extremitäten, 12 <sup>+3</sup> SSW                                   | <b>18</b> |
| <b>Abbildung 4.14</b> 3D Ultraschall, 12 <sup>+3</sup> SSW                                 | <b>18</b> |
| <b>Abbildung 4.15</b> Intracranielle Transparenz und Spina bifida 12 <sup>+3</sup> SSW     | <b>25</b> |

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 4.16</b> Maxillary Gap und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 12 <sup>+3</sup> SSW.....       | 26 |
| <b>Abbildung 4.17</b> Fetale Echokardiographie, Standardebenen, 12 <sup>+3</sup> SSW.....           | 28 |
| <b>Abbildung 5.1</b> Standardebene <b>Nackentransparenz</b> NT, NB, T, HS, IT, PC, CM (FMF UK)..... | 33 |
| <b>Abbildung 5.2</b> Trisomie 21, erhöhte Nackentransparenz (NT), fehlendes Nasenbein (NB).....     | 33 |
| <b>Abbildung 5.3</b> Verteilung der NT über der SSL (FMF UK), Perzentilenkurven (FMF UK).....       | 34 |
| <b>Abbildung 5.4</b> Vergleich Normwertkurven (FMF UK vs FMF-D), Perzentilenkurven.....             | 34 |
| <b>Abbildung 5.5</b> Standardebene <b>Trikuspidalklappen Blutfluss</b> (FMF UK).....                | 39 |
| <b>Abbildung 5.6</b> Standardebene <b>Ductus venosus Blutfluss</b> (FMF UK).....                    | 40 |
| <b>Abbildung 7.1</b> Standardebene <b>A. uterina Doppler</b> (FMF UK).....                          | 53 |

## 24 Literaturverzeichnis

1. Kaisenberg C von, Chaoui R, Häusler M, Kagan K, Kozlowski P, Merz E, Rempfen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11–13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall Med.* 2016;37(03):297-302. doi:10.1055/s-0042-105514
2. 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 Obst Gyn.* 2023;61(1):127-143. doi:10.1002/uog.26106
3. Drukker L, Droste R, Chatelain P, Noble JA, Papageorghiou AT. Safety Indices of Ultrasound: Adherence to Recommendations and Awareness During Routine Obstetric Ultrasound Scanning. *Ultraschall Der Medizin - European J Ultrasound.* 2020;41(02):138-145. doi:10.1055/a-1074-0722
4. Heling KS, Kozlowski P. Safety aspects of ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultraschall Der Medizin - European J Ultrasound.* 2020;41(02):116-119. doi:10.1055/a-1104-3412
5. Kaisenberg CS von, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF 015-087 S2e Überwachung-Betreuung-Zwillingsschwangerschaften.pdf. AWMF. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-087>
6. Bundestag D. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen, Gendiagnostikgesetz (GenDG). *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr 50, ausgegeben zu Bonn am 4 August 2009.* 2009;14(1):347-362. <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>
7. GEKO. 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. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):1023-1027. doi:10.1007/s00103-013-1782-6
8. GEKO. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):1028-1029. doi:10.1007/s00103-013-1783-5
9. GBA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken, 19. September 2019. *Bundesanzeiger 2752019.* Published online September 19, 2019. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3955/>
10. Bundestag D. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, Patientenrechtegesetz (PRG). *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr 9, ausgegeben zu Bonn am 25 Februar 2013.* Published online February 25, 2013. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/p/patientenrechtegesetz.html>
11. Bundestag D. Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten, Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG). *Schwangerschaftskonfliktgesetz vom 27 Juli 1992 (BGBl I S 1398), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 11 Juli 2022 (BGBl I S 1082) geändert worden ist.* Published online July 11, 2022. <https://www.gesetze-im-internet.de/beratungsg/>

12. Bundestag Ö. Österreich § 68 GTG (Gentechnikgesetz), Durchführung von genetischen Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken.pdf. Published online March 12, 2023. <https://www.jusline.at/gesetz/gtg/paragraf/68>
13. Bundestag S. Bundesgesetz vom 8. Oktober 2004 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG).pdf. Published online April 1, 2007. <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/131/de>
14. (KLV) KL, (OKP) OK. Analysenliste (AL).pdf. Published online January 1, 2023. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>
15. Bundestag D. § 218 StGB. [https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/\\_218.html](https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/_218.html)
16. Bundestag Ö. Österreich - Strafgesetzbuch § 97.pdf. Published online January 1, 2016. <https://www.ris.bka.gv.at/eli/bgbl/1974/60/P97/NOR40173625>
17. Bundestag S. Art. 119 StGB (Strafgesetzbuch - 2020).pdf. Published online October 1, 2002. <https://www.swissrights.ch/gesetz/Artikel-119-StGB-2020-DE.php>
18. Generationen B für soziale S und. Verordnung des Bundesministers für soziale Sicherheit und Generationen über die Festlegung eines Mutter-Kind-Pass- Untersuchungsprogrammes, die Voraussetzungen zur Weitergewährung des Kinderbetreuungsgeldes in voller Höhe sowie über den Mutter-Kind-Pass (Mutter-Kind-Pass-Verordnung 2002 - MuKiPassV). Published online March 12, 2023. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20001694>
19. (EDI) DED des I. Verordnung des EDI vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Kra.pdf. Published online March 1, 2023. [https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964\\_4964\\_4964/de](https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/de)
20. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Dorion A, Ville Y. Revisiting first-trimester fetal biometry. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2003;22(1):63-66. doi:10.1002/uog.162
21. Kaisenberg CSV, Fritzer E, Kühling H, Jonat W. Fetal transabdominal biometry at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2002;20(6):564-574. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00842.x
22. 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(6):1660-1666. doi:10.1067/mob.2002.127601
23. Napolitano R, Dhami J, Ohuma E, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy S, Villar J, Papageorgiou A. Pregnancy dating by fetal crown–rump length: a systematic review of charts. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 2014;121(5):556-565. doi:10.1111/1471-0528.12478
24. Salomon LJ, Alfievic Z, Costa FDS, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorgiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obst Gyn.* 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
25. 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
26. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio  $\leq 1$ : potential marker for open spina bifida at 11–13-week scan. *Ultrasound Obst Gyn.* 2015;45(3):267-272. doi:10.1002/uog.13406

27. Bernard JP, Cuckle HS, Bernard MA, Brochet C, Salomon LJ, Ville Y. Combined screening for open spina bifida at 11-13 weeks using fetal biparietal diameter and maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):223.e1-223.e5. doi:10.1016/j.ajog.2013.05.024
28. 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 Obst Gyn.* 2012;40(2):140-144. doi:10.1002/uog.11175
29. Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Biparietal Diameter–to–Crown-Rump Length Disproportion in First-Trimester Fetuses With Holoprosencephaly. *J Ultras Med.* 2014;33(7):1165-1169. doi:10.7863/ultra.33.7.1165
30. Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):115-124. doi:10.1002/pd.2676
31. 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 Obstetrics Gynecol.* 2005;26(5):504-511. doi:10.1002/uog.1993
32. 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 Gyn R B.* 2000;88(1):61-64. doi:10.1016/s0301-2115(99)00127-x
33. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj.* 2004;328(7434):261. doi:10.1136/bmj.37957.560278.ee
34. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N de, J.Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20(2):328-338. doi:10.1093/humrep/deh593
35. Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? *J de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2011;40(8):726-733. doi:10.1016/j.jgyn.2011.09.016
36. Robinson HP, Fleming JEE. A CRITICAL EVALUATION OF SONAR “CROWN-RUMP LENGTH” MEASUREMENTS. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 1975;82(9):702-710. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
37. McLennan A, Schluter P. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. *J Med Imag Radiat On.* 2008;52(5):471-479. doi:10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x
38. Verburg BO, Steegers EAP, Ridder MD, Snijders RJM, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VWV, Witteman JCM. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2008;31(4):388-396. doi:10.1002/uog.5225
39. Sahota DS, Leung TY, Leung TN, Chan OK, Lau TK. Fetal crown–rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2009;33(2):157-160. doi:10.1002/uog.6252
40. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Ismail LC, 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, (INTERGROWTH-21st) for the IF and NGC for the 21st C. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obst Gyn.* 2014;44(6):641-648. doi:10.1002/uog.13448

41. 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
42. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obst Gyn.* 2017;50(4):429-441. doi:10.1002/uog.17246
43. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenatal Diag.* 2011;31(1):90-102. doi:10.1002/pd.2642
44. 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 Obst Gyn.* 2019;54(4):468-476. doi:10.1002/uog.20844
45. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of Ultrasonography at 11–14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies. *Obstetrics Gynecol.* 2013;122(6):1160-1167. doi:10.1097/aog.0000000000000015
46. Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y, Zeng Q, Qin Y, Xiang H, Li S. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):396.e1-396.e15. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.037
47. 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
48. 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
49. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Db Syst Rev.* 2017;2017(3):CD012599. doi:10.1002/14651858.cd012599
50. 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
51. Chen M, Lee CP, Lam YH, Tang RYK, Chan BCP, Wong SF, Tse LHY, Tang MHY. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obst Gyn.* 2008;31(2):136-146. doi:10.1002/uog.5232
52. Harrington D, MacKenzie I, 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 Int J Obstetrics Gynaecol.* 2006;113(2):171-176. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00833.x
53. 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 Int J Obstetrics Gynaecol.* 2006;113(6):664-674. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00953.x
54. Kaisenberg CS von, Kaisenberg HK von, 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(2):535-542. doi:10.1016/j.ajog.2004.08.034

55. Merz E, Meinel K, Bald R, Bernaschek G, Deutinger J, Eichhorn K, Feige A, Grab D, Hackelöer BJ, Hansmann M, Kainer F, Schillinger W, Schneider KT, Staudach A, Steiner H, Tercanli S, Terinde R, Wisser J, DEGUM, Foundation FM. DEGUM-Stufe-III-Empfehlung zur „weiterführenden“ sonographischen Untersuchung (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 11 - 14 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med.* 2004;25(04):299-301. doi:10.1055/s-2004-813176
56. Salomon LJ, Alfiredic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou 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 Obst Gyn.* 2013;41(1):102-113. doi:10.1002/uog.12342
57. Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik DL, Robertis VD, Volpe P, Gil MM, Chaveeva P, Dagklis T, Pooh R, Kosinski P, Cruz J, Huertas E, Antonio FD, Calvo JR, Markova AD. First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF). *J Perinat Med.* 2022;50(7):863-877. doi:10.1515/jpm-2022-0125
58. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Db Syst Rev.* 2015;2015(7):CD007058. doi:10.1002/14651858.cd007058.pub3
59. Chen F, 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 Der Medizin - European J Ultrasound.* 2015;38(02):151-157. doi:10.1055/s-0034-1399483
60. Chaoui R, Orosz G, Heling KS, Sarut-Lopez A, Nicolaides KH. Maxillary gap at 11–13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obst Gyn.* 2015;46(6):665-669. doi:10.1002/uog.15675
61. Hoopmann M, Kagan K. Das fetale Profil im ersten Trimenon – mehr als nur NT. *Ultraschall Der Medizin - European J Ultrasound.* 2017;38(06):611-618. doi:10.1055/s-0043-118533
62. 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(4):1247-1252. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.007
63. 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 Obstetrics Gynecol.* 2006;28(1):110-116. doi:10.1002/uog.2803
64. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2002;22(4):296-307. doi:10.1002/pd.307
65. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart.* 2003;89(9):1071. doi:10.1136/heart.89.9.1071
66. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: Potential and pitfalls of first-trimester detection. *Seminars Fetal Neonatal Medicine.* 2013;18(5):251-260. doi:10.1016/j.siny.2013.05.004
67. 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 Obstetrics Gynecol.* 2009;34(3):249-252. doi:10.1002/uog.7329
68. 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



69. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. ULTRASOUND SCREENING FOR SPINA BIFIDA: CRANIAL AND CEREBELLAR SIGNS. *Lancet*. 1986;328(8498):72-74. doi:10.1016/s0140-6736(86)91610-7
70. 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 Obst Gyn*. 2011;38(6):625-629. doi:10.1002/uog.9067
71. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2010;36(3):268-271. doi:10.1002/uog.7718
72. Ramkrishna J, Júnior EA, Peixoto AB, Costa FDS, Meagher S. Maxillo–occipital line: a sonographic marker for screening of open spina bifida in the first trimester of pregnancy. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine*. 2019;32(24):4073-4079. doi:10.1080/14767058.2018.1481384
73. Volpe P, Robertis RD, Fanelli T, Boito S, Volpe G, Votino C, Persico N, Chaoui R. Low torcular Herophili position and large brainstem–tentorium angle in fetuses with open spinal dysraphism at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obst Gyn*. 2022;59(1):49-54. doi:10.1002/uog.23697
74. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, Frenzel W, Heling KS, Ladendorf B, Pietzsch V, Lopez AS, Karl K. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obst Gyn*. 2019;55(1):81-86. doi:10.1002/uog.20856
75. Ungureanu DR, Drăgușin RC, Căpitănescu RG, Zorilă L, Ofițeru AMI, Marinaș C, Pătru CL, Comănescu AC, Comănescu MC, Sîrbu OC, Vrabie MS, Dijmărescu LA, Streătă I, Burada F, Ioana M, Drăgoescu AN, Iliescu DG. First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies. *Brain Sci*. 2023;13(1):118. doi:10.3390/brainsci13010118
76. Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, Tudorache S, Everett T, David AL, Pandya PP. Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obst Gyn*. 2019;54(6):740-745. doi:10.1002/uog.20285
77. 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 Obst Gyn*. 2012;39(6):620-624. doi:10.1002/uog.11079
78. Egle D, Strobl I, Weiskopf-Schwendinger V, Grubinger E, Kraxner F, Mutz-Dehbalaie IS, Strasak A, Scheier M. Appearance of the fetal posterior fossa at 11 + 3 to 13 + 6 gestational weeks on transabdominal ultrasound examination. *Ultrasound Obst Gyn*. 2011;38(6):620-624. doi:10.1002/uog.8957
79. Lowry RB, Bedard T, Grevers X, Crawford S, Greenway SC, Brindle ME, Sarnat HB, Harrop AR, Kiefer GN, Thomas M. The Alberta Congenital Anomalies Surveillance System: a 40-year review with prevalence and trends for selected congenital anomalies, 1997–2019. *Heal Promot Chronic Dis Prev Can*. 2023;43(1):40-48. doi:10.24095/hpcdp.43.1.04
80. 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 Obstetrics Gynecol*. 2010;35(1):7-13. doi:10.1002/uog.7484
81. Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obst Gyn*. 2012;39(2):152-156. doi:10.1002/uog.10121

82. Hoopmann M, Sonek J, Esser T, Bilardo CM, Wagner P, Abele H, Kagan KO. Frontal space distance in facial clefts and retrognathia at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obst Gyn.* 2016;48(2):171-176. doi:10.1002/uog.15823
83. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RSM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 1997;10(4):242-246. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.10040242.x
84. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):739-748. doi:10.1002/pd.2281
85. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 1998;12(6):380-384. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.12060380.x
86. 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
87. Scala C, Morlando M, Familiari A, Maggiore ULR, Ferrero S, D'Antonio F, Khalil A. 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
88. Papatheodorou S, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG Int J Obstetrics Gynaecol.* 2011;118(12):1438-1445. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03029.x
89. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2001;18(6):610-614. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
90. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, Johnson A, Silver RK, Pergament E, Filkins K, Hogge WA, Wilson RD, Jackson LG, Group for the FTMSB and FNTS (BUN) S. 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
91. Jouannic J, Thieulin A, Bonnet D, Houyel L, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. 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
92. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, Baer RJ, Flessel MC, Goldman S, Currier RJ. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):518.e1-518.e10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.1102
93. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obst Gyn.* 2020;55(5):637-644. doi:10.1002/uog.21956
94. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal Cardiac Axis and Congenital Heart Defects in Early Gestation. *Obstetrics Gynecol.* 2015;125(2):453-460. doi:10.1097/aog.0000000000000608

95. Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease. *Medicine*. 2015;94(42):e1759. doi:10.1097/md.0000000000001759
96. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT, Papageorgiou AT, Alfrevic Z, Chudleigh T, Goodman H, Ioannou C, Longworth H, Karim JN, Nicolaides KH, Pandya P, Smith G, Thilaganathan B, Thornton J, Rivero-Arias O, Campbell H, Juszczak E, Linsell L, Wilson E, Hinton L, Fisher J, Duff E, Rhodes A, Yaz G. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obst Gyn*. 2022;59(1):11-25. doi:10.1002/uog.23740
97. Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, McCrimmon R, Harris C, Barreix M, Tunçalp Ö, Downe S. 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
98. 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 Enferm*. 2018;26(0):e3080. doi:10.1590/1518-8345.2482.3080
99. Kersting A, Dorsch M, Kreulich C, Reutemann M, Ohrmann P, Baez E, Arolt V. Trauma and grief 2–7 years after termination of pregnancy because of fetal anomalies – a pilot study. *J Psychosom Obst Gyn*. 2005;26(1):9-14. doi:10.1080/01443610400022967
100. 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 Obstetrics Gynecol*. 2005;25(4):389-392. doi:10.1002/uog.1854
101. Kähler C, Faber R, Geipel A, Heling KS, Kagan KO, Kozłowski P, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin. *Ultraschall Der Medizin - European J Ultrasound*. Published online 2023. doi:10.1055/a-2014-4505
102. EUROCAT Anomalies including genetic anomalies. European Commission, EUROCAT data, Prevalence charts and tables. [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)
103. Bulletins—Obstetrics AC of O and GC on P, Genetics C on, Medicine S for MF. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics Gynecol*. 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/aog.0000000000004084
104. 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 -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reproduction*. 2008;23(9):1968-1975. doi:10.1093/humrep/den224
105. 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
106. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2009;34(1):14-18. doi:10.1002/uog.6412
107. Liu Y, Ye X, Zhang Na, Zhang B, Guo C, Huang W, Jing L, Wang M, Yang G, Wei X, Jing C. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2015;35(9):879-887. doi:10.1002/pd.4626

108. 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 Gynecol Obstet.* 2017;137(1):14-19. doi:10.1002/ijgo.12087
109. 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 Obst Gyn.* 2017;49(6):714-720. doi:10.1002/uog.17283
110. Abele H, Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Brucker S, Artunc-Ulkumen B, Kagan KO. 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
111. 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 Obstetrics Gynecol.* 2009;33(5):512-517. doi:10.1002/uog.6330
112. 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 Obstetrics Gynecol.* 2009;33(3):259-264. doi:10.1002/uog.6318
113. 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 Obstetrics Gynecol.* 2009;33(1):18-22. doi:10.1002/uog.6264
114. Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2008;31(5):503-506. doi:10.1002/uog.5282
115. 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
116. CUCKLE HS, WALD NJ, THOMPSON SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 1987;94(5):387-402. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb03115.x
117. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal Age and Gestational Age-Specific Risk for Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):356-367. doi:10.1159/000264259
118. Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaides KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2009;33(6):657-664. doi:10.1002/uog.6370
119. Abele H, Wagner N, Hoopmann M, Grischke E -M., Wallwiener D, Kagan KO. Effect of deviation from the mid-sagittal plane on the measurement of fetal nuchal translucency. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2010;35(5):525-529. doi:10.1002/uog.7599
120. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008;31(4):376-383. doi:10.1002/uog.5299

121. L  thgens 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 Der Medizin Stuttgart Ger 1980*. 2011;32(4):367-372. doi:10.1055/s-0031-1273348
122. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2008;31(4):376-383. doi:10.1002/uog.5299
123. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K, Group for the FMFFTS. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;352(9125):343-346. doi:10.1016/s0140-6736(97)11280-6
124. Snijders R, 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. *The Lancet*. 1998;352(9125):343-346. doi:10.1016/s0140-6736(97)11280-6
125. Gasior  k-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackel  r BJ, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J, Bahlmann F, Pruggmayer M, Schneider KT, Seefried W, Fritzer E, Kaisenberg CS von, Group GSDSS. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):645-648. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00604.x
126. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down’s syndrome screening. *Cochrane Db Syst Rev*. 2017;2017(3):CD012600. doi:10.1002/14651858.cd012600
127. Souka AP, Kaisenberg CS von, 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
128. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, K  hler C, Kagan KO, Kaisenberg C von, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. DEGUM,   GUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Der Medizin - European J Ultrasound*. 2019;40(02):176-193. doi:10.1055/a-0631-8898
129. Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, Go A, Haak M, Bekker M, Sikk  l E, Coumans A, Pajkrt E, Bilardo C. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *Prenat Diagn*. 2020;40(2):197-205. doi:10.1002/pd.5590
130. Hui L, Pynaker C, Bonacquist   L, Lindquist A, Poulton A, Kluckow E, Hutchinson B, Norris F, Pertile MD, Gugasyan L, Kulkarni A, Harraway J, Howden A, McCoy R, Costa F da S, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Martin N, Bethune M, Poulakis Z, Halliday J. Reexamining the optimal nuchal translucency cutoff for diagnostic testing in the cell-free DNA and microarray era: results from the Victorian Perinatal Record Linkage study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):527.e1-527.e12. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.050
131. Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig L, Shohat M, Basel-Vanagaite L, Sharony R. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obst Gyn*. 2017;50(3):332-335. doi:10.1002/uog.17421
132. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2022;42(6):662-685. doi:10.1002/pd.6115

133. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of next-generation sequencing in fetuses with isolated increased nuchal translucency: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obst Gyn.* 2022;59(1):26-32. doi:10.1002/uog.23746
134. Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, Spencer K. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obst Gyn.* 2011;37(1):38-47. doi:10.1002/uog.8845
135. 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 Obstetrics Gynecol.* 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332
136. 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
137. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 1999;13(4):231-237. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13040231.x
138. 2 EM, Thode2 C, Alkier2 A, Eiben2 B, Hackelöer2 B, Hansmann2 M, Huesgen2 G, Kozlowski2 P, Pruggmaier2 M, Wellek3 S. A New Approach to Calculating the Risk of Chromosomal Abnormalities with First-Trimester Screening Data. *Ultraschall Med.* 2008;29(06):639-645. doi:10.1055/s-2008-1027958
139. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, Bujold E. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstetrics Gynaecol Can.* 2018;40(8):1044-1049. doi:10.1016/j.jogc.2017.11.032
140. Kagan KO, Hoopmann M, Abele H, Alkier R, Lüthgens K. First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obst Gyn.* 2012;40(5):530-535. doi:10.1002/uog.11173
141. Zumaeta AM, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Bardani E, Nicolaides KH. Screening for trisomy at 11–13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obst Gyn.* 2020;56(3):408-415. doi:10.1002/uog.22140
142. Tørring N, Petersen OB, Becher N, Vogel I, Uldbjerg N, Group the DFMS, Group the DCGS. First trimester screening for other trisomies than trisomy 21, 18, and 13. *Prenat Diagn.* 2015;35(6):612-619. doi:10.1002/pd.4584
143. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A, Group the DFMS, Group the DCGS. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obst Gyn.* 2014;43(3):265-271. doi:10.1002/uog.13270
144. Wijngaard R, Casals E, Mercadé I, Laguna J, Madrigal I, Badenas C, Borrell A, Rodriguez-Revenga L. Significance of Low Maternal Serum B-hCG Levels in the Assessment of the Risk of Atypical Chromosomal Abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2022;48(11-12):849-856. doi:10.1159/000521345
145. E. NM, Bo J, K. SG, C. LL, C. RA, Herb B, W. TM, Leonardo P, L. SJ, Desiree H, Howard C, J. MT, J. WR. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *New Engl J Med.* 2015;372(17):1589-1597. doi:10.1056/nejmoa1407349

146. 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 Obstetrics Gynecol.* 2008;32(4):488-492. doi:10.1002/uog.6123
147. 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 Obst Gyn.* 2016;48(4):446-451. doi:10.1002/uog.15829
148. 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 Obst Gyn.* 2018;51(4):480-486. doi:10.1002/uog.17548
149. Lindquist A, Poulton A, Halliday J, Hui L. Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obst Gyn.* 2018;51(4):487-492. doi:10.1002/uog.18979
150. 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 Obstetrics Gynecol.* 2010;36(5):542-547. doi:10.1002/uog.7663
151. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, Wainscoat JS, Johnson PJ, Chang AMZ, Hjelm NM. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Am J Hum Genetics.* 1998;62(4):768-775. doi:10.1086/301800
152. Demko Z, Prigmore B, Benn P. A Critical Evaluation of Validation and Clinical Experience Studies in Non-Invasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13 and Monosomy X. *J Clin Medicine.* 2022;11(16):4760. doi:10.3390/jcm11164760
153. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, Boom D, Bombard AT, Deciu C, Palomaki GE. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):730-734. doi:10.1002/pd.3892
154. 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
155. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obst Gyn.* 2015;45(1):48-54. doi:10.1002/uog.14694
156. Hui L, Bianchi DW. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn.* 2020;40(2):155-163. doi:10.1002/pd.5620
157. 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 Obst Gyn.* 2016;47(6):698-704. doi:10.1002/uog.15851
158. Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound Obst Gyn.* 2019;53(6):804-809. doi:10.1002/uog.20290
159. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obst Gyn.* 2013;41(1):26-32. doi:10.1002/uog.12331

160. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil MM, 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
161. Bardi F, Bet BB, Pajkrt E, Linskens IH, Bekker MN, Sistermans EA, Bilardo CM, Elvan-Taşpınar A. Additional value of advanced ultrasonography in pregnancies with two inconclusive cell-free DNA draws. *Prenat Diagn*. 2022;42(11):1358-1367. doi:10.1002/pd.6238
162. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obst Gyn*. 2018;51(4):437-444. doi:10.1002/uog.18905
163. Becking EC, Wirjosoekarto SAM, Scheffer PG, Huiskes JVM, Remmelink MJ, Sistermans EA, Bax CJ, Weiss JM, Henneman L, Bekker MN. Low fetal fraction in cell-free DNA testing is associated with adverse pregnancy outcome: Analysis of a subcohort of the TRIDENT-2 study. *Prenat Diagn*. 2021;41(10):1296-1304. doi:10.1002/pd.6034
164. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Db Syst Rev*. 2017;2017(11):CD011767. doi:10.1002/14651858.cd011767.pub2
165. 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 Obst Gyn*. 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484
166. NIPD zur Bestimmung des Risikos von Trisomien bei Risikoschwangerschaften. 1.3.2017. [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_10226.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_10226.html)
167. Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML, Committee APP and G. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med*. 2022;24(7):1379-1391. doi:10.1016/j.gim.2022.03.019
168. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Arnlinde MH. 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 Gyn Scan*. 2017;96(1):7-18. doi:10.1111/aogs.13047
169. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj Open*. 2016;6(1):e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002
170. Grati FR, Kagan KO. Rate of no result in cell-free DNA testing and its influence on test performance metrics. *Ultrasound Obst Gyn*. 2017;50(1):134-137. doi:10.1002/uog.17330
171. Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmänn 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



172. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjærgaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obst Gyn.* 2018;51(4):470-479. doi:10.1002/uog.17562
173. 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 Obst Gyn.* 2016;47(1):45-52. doi:10.1002/uog.15783
174. Sánchez-Durán MÁ, García AB, Calero I, Fossas JR, Illescas T, Avilés MT, Maiz N, Carreras E. Clinical application of a contingent screening strategy for trisomies with cell-free DNA: a pilot study. *Bmc Pregnancy Childb.* 2019;19(1):274. doi:10.1186/s12884-019-2434-0
175. 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 Obst Gyn.* 2015;45(1):42-47. doi:10.1002/uog.14691
176. Brown I, Fernando S, Menezes M, Costa FS, Ramkrishna J, Meagher S, Rolnik DL. The importance of ultrasound preceding cell-free DNA screening for fetal chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2020;40(11):1439-1446. doi:10.1002/pd.5788
177. Spingler T, Sonek J, Hoopmann M, Prodan N, Abele H, Kagan KO. Complication rate after termination of pregnancy due to fetal defects. *Ultrasound Obst Gyn.* Published online 2023. doi:10.1002/uog.26157
178. Meij KRM van der, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, Die-Smulders CEM de, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, Hollander NS den, Hollink IHIM, Jehee FS, Knapen MFCM, Kooper AJA, Langen IM van, Lichtenbelt KD, Linskens IH, Maarle MC van, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkelaars E, Sikkema-Raddatz B, Smeets DFCM, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, Ven AJEM van der, Zelderen-Bhola SL van, Henneman L, Galjaard RJH, Opstal DV, Weiss MM, Consortium TDN. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genetics.* 2019;105(6):1091-1101. doi:10.1016/j.ajhg.2019.10.005
179. Maya I, Sheelo LS, Brabbing-Goldstein D, Matar R, Kahana S, Agmon-Fishman I, Klein C, Gurevitch M, Basel-Salmon L, Sagi-Dain L. Residual risk for clinically significant copy number variants in low-risk pregnancies, following exclusion of noninvasive prenatal screening–detectable findings. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(4):562.e1-562.e8. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.016
180. Lüthgens K, Grati FR, Sinzel M, Häbig K, Kagan KO. Confirmation rate of cell free DNA screening for sex chromosomal abnormalities according to the method of confirmatory testing. *Prenat Diagn.* 2020;41(10):1258-1263. doi:10.1002/pd.5814
181. 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
182. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Medical Genetics Part C Seminars Medical Genetics.* 2020;184(2):202-215. doi:10.1002/ajmg.c.31805
183. Scott F, Bonifacio M, Sandow R, Ellis K, Smet M, McLennan A. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. *Prenat Diagn.* 2018;38(10):765-771. doi:10.1002/pd.5325

184. Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. *Ultrasound Obst Gyn.* 2019;54(4):458-467. doi:10.1002/uog.20383
185. Grati FR, Gross SJ. Noninvasive screening by cell-free DNA for 22q11.2 deletion: Benefits, limitations, and challenges. *Prenat Diagn.* 2019;39(2):70-80. doi:10.1002/pd.5391
186. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, Lan C, Simon AL, Stosic M, Kobara K, Ravi H, Truong T, Ryan A, Demko ZP, Benn P. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin Genet.* 2017;93(2):293-300. doi:10.1111/cge.13098
187. Kagan KO, Hoopmann M, Pfaff T, Prodan N, Wagner P, Schmid M, Dufke A, Mau-Holzmann U, Brucker S, Marcato L, Malvestiti B, Grati FR. First Trimester Screening for Common Trisomies and Microdeletion 22q11.2 Syndrome Using Cell-Free DNA: A Prospective Clinical Study. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):841-852. doi:10.1159/000510069
188. Schmid M, Wang E, Bogard PE, Bevilacqua E, Hacker C, Wang S, Doshi J, White K, Kaplan J, Sparks A, Jani JC, Stokowski R. Prenatal Screening for 22q11.2 Deletion Using a Targeted Microarray-Based Cell-Free DNA Test. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):299-304. doi:10.1159/000484317
189. Liang D, Cram DS, Tan H, Linpeng S, Liu Y, Sun H, Zhang Y, Tian F, Zhu H, Xu M, Wang H, Yu F, Wu L. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2019;21(9):1998-2006. doi:10.1038/s41436-019-0467-4
190. Grati FR, Gomes DM, Ferreira JCPB, Dupont C, Alesi V, Gouas L, Horelli-Kuitunen N, Choy KW, García-Herrero S, Vega AG, Piotrowski K, Genesio R, Queipo G, Malvestiti B, Hervé B, Benzacken B, Novelli A, Vago P, Piippo K, Leung TY, Maggi F, Quibel T, Tabet AC, Simoni G, Vialard F. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):801-809. doi:10.1002/pd.4613
191. Bevilacqua E, Jani JC, Chaoui R, Suk E -K. A, Palma-Dias R, Ko T -M., Warsof S, Stokowski R, Jones KJ, Grati FR, Schmid M. Performance of a targeted cell-free DNA prenatal test for 22q11.2 deletion in a large clinical cohort. *Ultrasound Obst Gyn.* 2021;58(4):597-602. doi:10.1002/uog.23699
192. Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, Gebb J, Coleman B, Crowley TB, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Moldenhauer JS. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(8):1735-1741. doi:10.1002/ajmg.a.38665
193. Meij KRM van der, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, Die-Smulders CEM de, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, Hollander NS den, Hollink IHIM, Jehee FS, Knapen MFCM, Kooper AJA, Langen IM van, Lichtenbelt KD, Linskens IH, Maarle MC van, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkel E, Sikkema-Raddatz B, Smeets DFCM, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, Ven AJEM van der, Zelderen-Bhola SL van, Henneman L, Galjaard RJH, Opstal DV, Weiss MM, Consortium DN. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *American journal of human genetics.* 2019;105(6):1091-1101. doi:10.1016/j.ajhg.2019.10.005
194. Jani JC, Gil MM, Benachi A, Prefumo F, Kagan KO, Tabor A, Bilardo CM, Renzo GCD, Nicolaides KH. Genome-wide cfDNA testing of maternal blood. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official*

*journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(1):13-14.  
doi:10.1002/uog.21945

195. Evans MI, Decruyes HV, 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
196. 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
197. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Blight C, Brock JA, Cartier L, Carroll J, Désilets VA, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M, Senikas V, Langlois S, Chitayat D, DeBie I, Demczuk S, Desilets VA, Geraghty MT, Marcadier J, Nelson TN, Skidmore D, Siu V. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. *J Obstetrics Gynaecol Can*. 2011;33(7):736-750. doi:10.1016/s1701-2163(16)34961-1
198. Thornburg LL, Bromley B, Dugoff L, Platt LD, Fuchs KM, Norton ME, McIntosh J, Toland GJ, Cuckle H, Foundation for the NTQRP of the PQ. United States' experience in nuchal translucency measurement: variation according to provider characteristics in over five million ultrasound examinations. *Ultrasound Obst Gyn*. 2021;58(5):732-737. doi:10.1002/uog.23621
199. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 1998;12(6):398-403. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.12060398.x
200. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Zohav E, Segal O, Segal S, Weinraub Z. Utilization of the Nuchal Translucency Image-Scoring Method during Training of New Examiners. *Fetal Diagn Ther*. 1999;14(4):234-239. doi:10.1159/000020928
201. Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal translucency image-scoring method during ongoing audit. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 1999;14(6):388-392. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.14060388.x
202. Dhombres F, Friszer S, Bessis R, Jouannic JM. Une auto-évaluation simplifiée des images échographiques du premier trimestre. *Gynécologie Obstétrique Fertilité*. 2015;43(12):761-766. doi:10.1016/j.gyobfe.2015.09.006
203. Tirri1 BF, Troeger1 C, Holzgreve1 W, Tercanli1 S. Quality Management of Nuchal Translucency Measurement in Residents. *Ultraschall Med*. 2007;28(05):484-488. doi:10.1055/s-2007-963015
204. Ferlin RM, Vaz-Oliani DM, Ferreira AC, Tristão EG, Oliani AH. Tele-obstetric ultrasound: analysis of first-trimester ultrasound images transmitted in realtime. *J Telemed Telecare*. 2011;18(1):54-58. doi:10.1258/jtt.2011.110503
205. Nisbet D, McLennan A, Robertson A, Schluter PJ, Hyett J. Reducing Inter-Rater Variability in the Assessment of Nuchal Translucency Image Quality. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(2):128-134. doi:10.1159/000326339
206. Nisbet D, Robertson A, Mannil B, Pincham V, McLennan A. Quality management of nuchal translucency ultrasound measurement in Australia. *Australian New Zealand J Obstetrics Gynaecol*. 2019;59(1):54-58. doi:10.1111/ajo.12792

207. Sahota DS, Chen M, Leung TY, Chan LW, Fung TY, Ting YH, Lau TK. Assessment of sonographer nuchal translucency measurement performance – central tendency and dispersion. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine*. 2011;24(6):812-816. doi:10.3109/14767058.2010.531310
208. Chalouhi GE, Salomon LJ, Fontanges M, Althuser M, Haddad G, Scemama O, Chabot JM, Duyme M, Fries N. Formative Assessment Based on an Audit and Feedback Improves Nuchal Translucency Ultrasound Image Quality. *J Ultras Med*. 2013;32(9):1601-1605. doi:10.7863/ultra.32.9.1601
209. Hermann M, Fries N, Mangione R, Boukobza P, Ville Y, Salomon LJ. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related? *Prenat Diagn*. 2013;33(8):770-774. doi:10.1002/pd.4121
210. Kagan KO, Abele H, Yazdi B, Böer B, Pintoffl K, Wright D, Hoopmann M. Intraoperator and interoperator repeatability of manual and semi-automated measurement of increased fetal nuchal translucency according to the operator's experience. *Prenat Diagn*. 2011;31(13):1229-1233. doi:10.1002/pd.2868
211. Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obst Gyn*. 2012;40(2):135-139. doi:10.1002/uog.11095
212. Abele H, Hoopmann M, Wright D, Hoffmann-Poell B, Huettelmaier M, Pintoffl K, Wallwiener D, Kagan KO. Intra- and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2010;36(4):417-422. doi:10.1002/uog.8809
213. Sabrià J, Barceló-Vidal C, Arigita M, Jimenez JM, Puerto B, Borrell A. The CUSUM test applied in prospective nuchal translucency quality review. *Ultrasound Obst Gyn*. 2011;37(5):582-587. doi:10.1002/uog.8860
214. Sahota DS, Leung WC, To WK, Chan WP, Lau TK, Leung TY. Quality assurance of nuchal translucency for prenatal fetal Down syndrome screening. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine*. 2012;25(7):1039-1043. doi:10.3109/14767058.2011.614658
215. Hynek M, Smetanová D, Stejskal D, Zvárová J. Exponentially weighted moving average chart as a suitable tool for nuchal translucency quality review. *Prenat Diagn*. 2014;34(4):367-376. doi:10.1002/pd.4314
216. 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 Obstetrics Gynecol*. 2021;60(1):84-89. doi:10.1016/j.tjog.2020.11.012
217. Balsyte1 D, Schäffer1 L, Burkhardt1 T, Wisser1 J, Krafft1 A, Kurmanavicius1 J. Continuous Independent Quality Control for Fetal Nuchal Translucency Measurements Provided by the Cumulative Summation Technique. *Ultraschall Med*. 2011;32(S 02):E141-E146. doi:10.1055/s-0031-1281669
218. Gabriel CC, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B. Analysis of Quality of Nuchal Translucency Measurements: Its Role in Prenatal Diagnosis. *Sci World J*. 2012;2012:482832. doi:10.1100/2012/482832
219. 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*. 2020;28(2):88-92. doi:10.1177/0969141320937321

220. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Dar P, Dugoff L, Craigo SD, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Canick JA, Malone FD. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2009;33(2):142-146. doi:10.1002/uog.6265
221. Snijders RJM, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, Sabbagha RE, Filkins K, Silver RK, Hogge WA, Ginsberg NA, Beverly S, Morgan P, Blum K, Chilis P, Hill LM, Hecker J, Wapner RJ. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2002;19(4):353-359. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00637.x
222. Torrent A, Manrique G, Gómez-Castelló T, Baldrich E, Cahuana M, Manresa JM, Borrell A. Sonologist's characteristics related to a higher quality in fetal nuchal translucency measured in primary antenatal care centers. *Prenat Diagn.* 2019;39(10):934-939. doi:10.1002/pd.5512
223. Fries N, Salomon LJ, Muller F, Dreux S, Houfflin-Deborge V, Coquel P, Kleinfinger P, Dommergues M, Paris for the BUC. Impact of a shift in nuchal translucency measurements on the detection rate of first-trimester Down syndrome screening: A population-based study. *Prenat Diagn.* 2018;38(2):106-109. doi:10.1002/pd.5193
224. 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 Medical J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* 2013;19(2):101-108.
225. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, Herck EJHV, Straetmans DPL, Jonge ETM de, Ombelet WUAM, Nijhuis JG. Audit on nuchal translucency thickness measurements in Flanders, Belgium: a plea for methodological standardization. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2004;24(5):511-515. doi:10.1002/uog.1732
226. Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2001;18(6):641-644. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00592.x
227. Steiner H, Schneider KTM. *Dopplersonographie in Geburtshilfe Und Gynäkologie.* Springer Verlag Heidelberg; 2018. doi:10.1007/978-3-662-54966-7
228. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Group HR of P eclampsia I. 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
229. Kaisenberg C von, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel M, Monika N, Hecher K. AWMF 015-087 S2e-Leitlinie Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften. Published online 2020. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-087l\\_S2e\\_Ueberwachung-Betreuung-Zwillingschwangerschaften\\_2020-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-087l_S2e_Ueberwachung-Betreuung-Zwillingschwangerschaften_2020-05.pdf)
230. González-González NL, Dávila EG, Padrón E, Gonzalez MA, 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
231. Cnossen JS, Morris RK, Riet G ter, Mol BWJ, Post JAM van der, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/cmaj.070430

232. Moety GAFA, Almohamady M, Sherif NA, Raslana AN, Mohamed TF, Moneam HMAE, Mohy AM, Youssef MAFM. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine*. 2016;29(3):413-417. doi:10.3109/14767058.2014.1002763
233. 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.e1-514.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.018
234. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Peguero A, Dominguez C, Gratacos E. 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
235. Drouin O, Boutin A, Paquette K, Gasse C, Guerby P, Demers S, Bujold E. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study. *J Obstetrics Gynaecol Can*. 2018;40(12):1592-1599. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.004
236. 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 Ultras Med*. 2013;32(9):1593-1600. doi:10.7863/ultra.32.9.1593
237. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obst Gyn*. 2013;42(4):478-479. doi:10.1002/uog.12366
238. 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 Gyn R B*. 2014;182:194-201. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.09.027
239. 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
240. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2020;250:66-73. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
241. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2020;22(5):826-834. doi:10.1111/jch.13865
242. 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 Childb*. 2015;15(1):191. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
243. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women. *Hypertension*. 2019;74(5):1124-1135. doi:10.1161/hypertensionaha.119.13360
244. O'Gorman N, Nicolaides KH, Poon LC. The Use of Ultrasound and other Markers for Early Detection of Preeclampsia. *Women's Heal*. 2015;12(2):199-207. doi:10.2217/whe.15.95
245. 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

246. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ, Research S of P and PE of the AHAC on HBP. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension*. 2005;45(1):142-161. doi:10.1161/01.hyp.0000150859.47929.8e
247. Australia NHF of, <http://www.heartfoundation.org.au>. Hypertension management guide for doctors. Published online 2006. [www.heartfoundation.org.au](http://www.heartfoundation.org.au)
248. Khalil A, Cooper D, Harrington K. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol*. 2009;116(2):268-277. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01906.x
249. Osman MW, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb DR, Robinson TG, Mousa HA. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy. *J Hypertens*. 2018;36(5):1005-1014. doi:10.1097/hjh.0000000000001664
250. Steyerberg EW, Moons KGM, Windt DA van der, Hayden JA, Perel P, Schroter S, Riley RD, Hemingway H, Altman DG, Group P. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *Plos Med*. 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381
251. Brunelli V, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol*. 2015;122(7):904-914. doi:10.1111/1471-0528.13334
252. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, Velauthar L, Allotey J, Thangaratinam S, Aquilina J. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2017;217:119-125. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.031
253. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016
254. 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
255. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
256. 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
257. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Alvarado M de, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodimas S, Matallana C de P, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obst Gyn*. 2017;49(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455
258. 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



259. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy S, Villar J, Papageorghiou A. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 2015;122(1):41-55. doi:10.1111/1471-0528.13096
260. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11–13 weeks. *Ultrasound Obst Gyn.* 2016;48(5):618-623. doi:10.1002/uog.17288
261. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obst Gyn.* 2016;48(5):613-617. doi:10.1002/uog.17289
262. L. RD, David W, C. PL, Neil O, Argyro S, Catalina de PM, Ranjit A, Simona C, Deepa J, Mandeep S, S. MF, Nicola P, C. JJ, Walter P, George P, Kinneret TG, Hamutal M, Sveinbjorn G, Kate M, H. NK. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/nejmoa1704559
263. Melo P, Devall A, Shennan AH, Vatish M, Becker CM, Granne I, Papageorghiou AT, Mol BW, Coomarasamy A. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* Published online 2023. doi:10.1111/1471-0528.17705
264. IQTIG. *Frühgeburten Deutschland 2020 IQTIG.Pdf.*  
[https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2020\\_BUAW\\_V01\\_2021-08-10.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf)
265. Österreich G. *Frühgeburten 2020.*
266. Statistik SE– B für. *Schweiz Frühgeburten 2021.*  
<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheits-neugeborenen.html>
267. Lian RH, Qi PA, Yuan T, Yan PJ, Qiu WW, Wei Y, Hu YG, Yang KH, Yi B. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth. *Medicine.* 2021;100(24):e26303. doi:10.1097/md.00000000000026303
268. 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
269. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wilson RD, Wyatt P. Obstetrical Complications Associated With Abnormal Maternal Serum Markers Analytes. *J Obstetrics Gynaecol Can.* 2008;30(10):918-932. doi:10.1016/s1701-2163(16)32973-5
270. 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
271. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Fonseca ESVBD, Zugaib M. Cervical length at 11–14 weeks' and 22–24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2003;21(2):135-139. doi:10.1002/uog.32
272. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Cervical Length Changes From the First to Second Trimester of Pregnancy, and Prediction of Preterm Birth



by First-Trimester Sonographic Cervical Measurement. *J Ultras Med.* 2011;30(7):997-1002. doi:10.7863/jum.2011.30.7.997

273. 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
274. 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
275. 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
276. 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 Obst Gyn.* 2014;43(3):291-296. doi:10.1002/uog.12465
277. 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 Obst Gyn.* 2018;51(5):604-613. doi:10.1002/uog.17556
278. 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
279. Rahkonen L, Rutanen E, 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 Int J Obstetrics Gynaecol.* 2010;117(6):701-710. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02551.x
280. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L, Larsen T, Christiansen M. 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
281. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, Aissi G, Boudier E, Fritz G, Viville B, Nisand I, Langer B, Favre R. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gyn R B.* 2013;171(1):18-22. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.042
282. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, Cheng YKY, Leung WC, Lo TK, Poon LCY. Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine.* 2019;32(12):2056-2068. doi:10.1080/14767058.2018.1424824
283. Khalil A, Elkhoul M, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks of gestation and preterm birth. *Ultrasound Obst Gyn.* 2012;40(1):35-39. doi:10.1002/uog.11154
284. Donders G, Calsteren KV, Bellen G, Reybrouck R, Bosch TV den, Riphagen I, Lierde SV. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 2009;116(10):1315-1324. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x

285. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Db Syst Rev*. 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.cd003511.pub5
286. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Db Syst Rev*. 2018;2018(8):CD005943. doi:10.1002/14651858.cd005943.pub5
287. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Db Syst Rev*. 2021;2021(4):CD013792. doi:10.1002/14651858.cd013792.pub2
288. 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
289. Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, Javadian N, Alinia H, Khazardoust S, Borna S, Hantoushzadeh S. 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
290. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gyn Scan*. 2018;97(11):1365-1372. doi:10.1111/aogs.13420
291. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, Yung SSF, Lai SF, Lam MT, Ng DYT, Lee VCY, Li RHW, Ng EHY. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2020;36(3):587-595. doi:10.1093/humrep/deaa327
292. Arri C, Helen W, Ewa T, T. SP, Rachel S, Siobhan Q, Pratima G, Feroza D, E.M. KY, Ruth BA, W.M. BK, Rebecca B, L. BA, Rebecca C, C. CY, J. CJ, Abey E, Ayman E, Annemieke H, M. KE, A.M. KC, Tin-Chiu L, Marjory M, W. MB, Judith M, A. RJ, Lisa S, Jane S, Nirmala V, G. FR, D. KM, Yacoub K, Mariette G, Lesley R, Rajendra R. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2141-2148. doi:10.1056/nejmoa1504927
293. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, Williams H, Eapen AK, Roberts T, Ogwulu CC, Goranitis I, Daniels JP, Ahmed A, Bender-Atik R, Bhatia K, Bottomley C, Brewin J, Choudhary M, Crosfill F, Deb S, Duncan WC, Ewer A, Hinshaw K, Holland T, Izzat F, Johns J, Kriedt K, Lumsden MA, Manda P, Norman JE, Nunes N, Overton CE, Quenby S, Rao S, Ross J, Shahid A, Underwood M, Vaithilingam N, Watkins L, Wykes C, Horne A, Jurkovic D. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *New Engl J Med*. 2019;380(19):1815-1824. doi:10.1056/nejmoa1813730
294. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009;65:S43-S46. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.013
295. 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
296. PALAGIANO A, BULLETTI C, PACE MC, ZIEGLER DD, CICINELLI E, IZZO A. Effects of Vaginal Progesterone on Pain and Uterine Contractility in Patients with Threatened Abortion before Twelve Weeks of Pregnancy. *Ann Ny Acad Sci*. 2004;1034(1):200-210. doi:10.1196/annals.1335.022

297. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, Ku CW, Malhotra R, Østbye T, Tan TC. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2018;228:319-324. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
298. Yassaee F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reproduction Infertil*. 2014;15(3):147-151.
299. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2003;21(2):140-144. doi:10.1002/uog.28
300. Chen C, Chen C, Sun F. Assessment of the cervix in pregnant women with a history of cervical insufficiency during the first trimester using elastography. *Acta Obstet Gyn Scan*. 2020;99(11):1497-1503. doi:10.1111/aogs.13942
301. Feng Q, Chaemsaitong P, Duan H, Ju X, Appiah K, Shen L, Wang X, Tai Y, Leung TY, Poon LC. Screening for spontaneous preterm birth by cervical length and shear-wave elastography in the first trimester of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 227(3):500.e1-500.e14. doi:10.1016/j.ajog.2022.04.014
302. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Broovich HM, Gould JB. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):492.e1-492.e11. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.012
303. 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 Gyn R B*. 2004;112(2):158-161. doi:10.1016/s0301-2115(03)00289-6
304. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Db Syst Rev*. 2010;(4):CD007058. doi:10.1002/14651858.cd007058.pub2
305. D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, Minneci G, Foti F, Manzoli L, Liberati M, Acharya G, Cali G. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obst Gyn*. 2018;51(2):176-183. doi:10.1002/uog.18840
306. 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 Obst Gyn*. 2022;59(1):40-48. doi:10.1002/uog.23734
307. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obst Gyn*. 2019;53(1):101-106. doi:10.1002/uog.20104
308. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, Graaf IM de, Mol BWJ, Pajkrt E. Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obst Gyn*. 2015;45(5):516-522. doi:10.1002/uog.14752
309. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks J, Graaf I, Mol B, Pajkrt E. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol*. 2016;123(8):1278-1287. doi:10.1111/1471-0528.13829
310. Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, Barlow P, Rysselberge MV, Thomas D, Rozenberg S, Daelemans C. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine*. 2021;34(16):2642-2648. doi:10.1080/14767058.2019.1670797

311. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous Cord Insertion: Significance of Prenatal Detection to Predict Perinatal Complications. *Taiwan J Obstetrics Gynecol.* 2006;45(1):21-25. doi:10.1016/s1028-4559(09)60185-6
312. 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 Re.* 2011;37(10):1346-1351. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x
313. LAIN KY, CATALANO PM. Metabolic Changes in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938-948. doi:10.1097/grf.0b013e31815a5494
314. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-1036. doi:10.1016/s2213-8587(16)30217-0
315. Stryer L. *Biochemie.* Friedr. Vieweg & Sohn; 1987.
316. White SL, Pasupathy D, Sattar N, Nelson SM, Lawlor DA, Briley AL, Seed PT, Welsh P, Poston L, Consortium U. Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy. *Diabetologia.* 2017;60(10):1903-1912. doi:10.1007/s00125-017-4380-6
317. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, Grieshop M, Bancher-Todesca D, Cervar-Zivakovic M, Hösli I, Kaltheuner M, Gellner R, Kautzky-Willer A, Bührer C. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-008). *Diabetol Stoffwechs.* 2022;17(S 02):S215-S225. doi:10.1055/a-1916-2116
318. 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
319. 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. *Metabolis.* 2015;64(6):756-764. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.013
320. 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
321. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, Ryckman KK. 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
322. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diabetes Rep.* 2017;17(11):115. doi:10.1007/s11892-017-0943-7
323. 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.* 2022;38(1):10-15. doi:10.1080/09513590.2021.1940932

324. 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 Obstetrics Gynecol*. 2018;57(2):181-189. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.003
325. 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
326. 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
327. 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
328. 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
329. 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. *Obstetrics Gynecol*. 2017;130(5):1011-1016. doi:10.1097/aog.0000000000002310
330. 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
331. Guillemette L, Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Moreau J, Ménard J, Ardilouze JL, Perron P, Hivert MF. TNF $\alpha$  Dynamics During the Oral Glucose Tolerance Test Vary According to the Level of Insulin Resistance in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2014;99(5):1862-1869. doi:10.1210/jc.2013-4016
332. Ruiter ML de, Kwee A, Naaktgeboren CA, Groot I de, Evers IM, Groenendaal F, Hering YR, Huisjes AJM, Kirpestein C, Moninx WM, Siljee JE, Zelfde AV 't, Oirschot CM van, Vankan-Buitelaar SA, Vonk MAAW, Wiegers TA, Zwart JJ, Franx A, Moons KGM, Koster MPH. 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
333. 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. *Prenatal Diag*. 2011;31(2):135-141. doi:10.1002/pd.2636
334. Hou G, Gao Y, Poon LC, Ren Y, Zeng C, Wen B, Syngelaki A, Lin L, Zi J, Su F, Xie W, Chen F, Nicolaides KH. Maternal plasma diacylglycerols and triacylglycerols in the prediction of gestational diabetes mellitus. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol*. 2023;130(3):247-256. doi:10.1111/1471-0528.17297
335. 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;223(2):246.e1-246.e10. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.054
336. Kronenberg. AWMF 057-023 S2e LL Diabetes in der Schwangerschaft. *Deut Med Wochenschr*. 1927;53(16):660-660. doi:10.1055/s-0028-1145189
337. 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

338. 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 Physiology Pharmacol Official J Pol Physiological Soc.* 2017;68(6):833-839.
339. 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
340. Nahavandi S, Seah J mine, Shub A, Houlihan C, Ekinici EI. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9:407. doi:10.3389/fendo.2018.00407
341. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gyn R B.* 2012;162(2):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.005
342. Meertens L, Smits L, Kuijk S, Aardenburg R, Dooren I, Langenveld J, Zwaan I, Spaanderman M, Scheepers H. External validation and clinical usefulness of first-trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *Bjog Int J Obstetrics Gynaecol.* 2019;126(4):472-484. doi:10.1111/1471-0528.15516
343. Monari F, Menichini D, Bascio LS, Grandi G, Banchelli F, Neri I, D'Amico R, Facchinetti F. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. *Bmc Pregnancy Childb.* 2021;21(1):654. doi:10.1186/s12884-021-04127-3
344. Plasencia W, Dávila EG, Tetilla V, Pérez EP, Hernández JAG, González NLG. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obst Gyn.* 2012;39(4):389-395. doi:10.1002/uog.9060
345. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, White C, Lau SM. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy–Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2015;100(6):2372-2379. doi:10.1210/jc.2014-4103
346. 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 Obst Gyn.* 2016;47(3):332-339. doi:10.1002/uog.15780
347. 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.e1-412.e6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.016
348. 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 Gyn Scan.* 2012;91(1):104-111. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01271.x
349. 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 Maternal-fetal Neonatal Medicine.* 2014;27(1):48-51. doi:10.3109/14767058.2013.799658
350. 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.
351. 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

352. Tul N, Pušenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolič Ž. 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
353. 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
354. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW, Group TR. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2132-2144. doi:10.1056/nejmoa2214956
355. Geburtshilfe B der SG und, DEGUM. 10 goldene Regeln für die Durchführung eines NIPT-Tests. [https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/Gynaekologie\\_und\\_Geburtshilfe/Informationen\\_zu\\_m\\_Fach/NIPT-10-goldene-Regeln\\_AK\\_v2020-02-17.pdf](https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/Gynaekologie_und_Geburtshilfe/Informationen_zu_m_Fach/NIPT-10-goldene-Regeln_AK_v2020-02-17.pdf)
356. DEGUM. Wegweiser auffälliger NIPT? 26.2.2023. [https://www.degum.de/fileadmin/user\\_upload/NIPT-Wegweiser-auffaelliger-NIPT\\_v2023-02-28.pdf](https://www.degum.de/fileadmin/user_upload/NIPT-Wegweiser-auffaelliger-NIPT_v2023-02-28.pdf)

Versionsnummer: 1.3  
Erstveröffentlichung: 1.1.2024  
Nächste Überprüfung geplant: 31.12.2028

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

