



## Pränatale Testung – Guidelines und Testgenauigkeit

### Eine Übersicht

Mai 2017

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
1031 Wien, Kundmanngasse 21  
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
ewg@sozialversicherung.at

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>5</b>
1.1	Einleitung .....	5
1.2	Methoden .....	5
1.2.1	Ergebnisse .....	6
1.2.2	Klinische Wirksamkeit .....	6
1.2.3	Kostenerstattung .....	6
1.3	Diskussion .....	6
<b>2</b>	<b>Summary .....</b>	<b>7</b>
2.1	Introduction .....	7
2.2	Methods .....	7
2.3	Results .....	7
2.3.1	Available evidence .....	8
2.3.2	Clinical effectiveness .....	8
2.3.3	Reimbursement .....	8
2.4	Discussion .....	8
2.5	Conclusion .....	8
<b>3</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Scoping Prozess .....</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention .....</b>	<b>11</b>
5.1	Epidemiologie .....	11
5.1.1	Epidemiologie und Risiko - Kurze Zusammenfassung: .....	12
5.1.2	Kurzer statistischer Exkurs zur Testgenauigkeit .....	13
5.2	Inhalte des Mutter-Kind-Paß in Österreich .....	14
5.2.1	Mutter-Kind Pass in Österreich – Kurze Übersicht .....	14
5.2.2	Pränatales Screening .....	15
5.2.3	Leitlinien und Situation in Europa - Kurze Zusammenfassung: .....	15
<b>6</b>	<b>Beschreibung und technische Merkmale des NIPT .....</b>	<b>17</b>
6.1	Methodik .....	17
6.2	Ergebnisse .....	17
6.2.1	Was sind die Intervention und ihre Alternativen? .....	17
6.2.2	Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen? .....	17
6.2.3	CE Zulassungen .....	18

6.2.4 Tests und Zulassungen in Europa.....	18
<b>7 Testgenauigkeit des nicht-invasiven pränatalen DNA-Tests aus mütterlichem Blut (NIPT) .....</b>	<b>18</b>
7.1 Methodik .....	18
7.2 Ergebnisse.....	18
7.3 Vergleiche der Testgenauigkeiten von Vortests vor dem Karyotyping .....	22
7.4 Diskussion .....	23
<b>9 Qualität der Evidenz.....</b>	<b>25</b>
<b>10 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>26</b>
<b>11 Tabellen .....</b>	<b>28</b>
<b>Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ .....</b>	<b>50</b>
<b>1. METHODIK.....</b>	<b>50</b>
1.1 Generelle Methodenbeschreibung .....	50
1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie(n).....	51
11.1.1 Suchstrategie PUBMED History.....	51
1.1.2 Flow chart der Studienauswahl .....	52
<b>Anhang 2: Checkliste für potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte .....</b>	<b>54</b>

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

### **Disclaimer**

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

### **Autorenteam**

Autor(in)	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD
Reviewer(in)	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Reviewer(in)	Dr. Gottfried Endel

### **Kontakt**

ewg@sozialversicherung.at

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

In der Schwangerschaftsbetreuung unterscheidet man zwischen pränatalem Screening und pränataler Diagnostik.

Das pränatale Screening umfasst Basisuntersuchungen zur Entwicklung des Fetus und zur Gesundheit der Mutter und besteht in erster Linie aus Ultraschalluntersuchungen und Blutuntersuchungen der Mutter. Pränatale Diagnostik umfasst weiterführende bildgebende sowie genetische Diagnostik. Die Grenzen zwischen Screening und Diagnostik sind unscharf.

Das Risiko für eine intakte Schwangerschaft mit einem Fetus mit Chromosomenanomalie wird mit etwa 1:1000 beziffert. Als "Hochrisiko" wird in den meisten Studien eine Wahrscheinlichkeit von 1:300 angenommen.

Der NIPT (nicht-invasiver pränataler Test) ist ein Test, der aus der fetalen DNA, die im mütterlichen Blut in geringer Menge während der Schwangerschaft vorhanden ist, Informationen zu Chromosomenanomalien generiert. Die Alternativen des NIPT sind Ultraschall und der Combined- oder Triple Test, bei dem jeweils die Nackenfaltenmessung im Ultraschall mit dem mütterlichen Alter, dem Alpha-Fetoprotein A und dem Beta-HCG zu einer kumulierten Wahrscheinlichkeit für ein Risiko der fetalen Aneuploidie kombiniert werden.

Bei allen nicht-invasiven Tests ist das gemeinsame Ziel die Vermeidung von invasiven Untersuchungen (also z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) durch Vorselektion der sicher oder wahrscheinlich negativen Fälle.

Die Fragestellung dieses Berichts ist, Empfehlungen zur Untersuchung bei Schwangeren auf Chromosomenanomalien des Fetus aus internationalen und nationalen Leitlinien zum nicht-invasiven pränatalen Screening zu recherchieren, sowie Aussagen zur Wirksamkeit des zellfreien fetalen DNA Tests aus mütterlichem Blut (NIPT).

## 1.2 Methoden

Es wird eine Übersichtsarbeit erstellt, da derzeit im Rahmen des Europäischen Netzwerks für HTA (EUNetHTA) eine Bearbeitung des Themas erfolgt. Von jenem EUNetHTA Bericht ist eine detailliertere Information zum NIPT zu erwarten.

Es wurde eine systematische Suche nach Guidelines in G-I-N, AWMF, SIGN (jeweils keine Ergebnisse), und in Google (ein Ergebnis mit 15 Leitlinien) durchgeführt, sowie eine Suche in der Cochrane Database nach systematischen Übersichtsarbeiten (5 Ergebnisse, 1 davon ein Protokoll), sowie eine Suche in Pubmed.

### 1.2.1 Ergebnisse

Die Aussagen von 15 Leitlinien und die Ergebnisse zur Testgenauigkeit aus 7 Übersichtsarbeiten werden zusammengefasst berichtet.

Die wenig konkreten Empfehlungen in den inkludierten Leitlinien sind mehrheitlich auf Expertenkonsensus basierend und beziehen sich vorwiegend auf die Art der Durchführung bestimmter Untersuchungen und nicht auf deren Genauigkeit.

### 1.2.2 Klinische Wirksamkeit

Der NIPT zeigt Sensitivitätswerte von 90,2-99,8% bei Spezifitätswerten von 98,4-99,9% und hat damit im Vergleich zum Combined Test im ersten Trimester (Sensitivitätswerte von 25 bis 76%, Falsch-Positivraten von 5-7%, Combined Test 1. Trimester) und dem Combined Test im zweiten Trimester (Sensitivitätswerte von 41,9 bis 88,9%, Falsch-Positivraten von 2,1-8,5%, Combined Test 2. Trimester) eine bessere Testgenauigkeit.

### 1.2.3 Kostenerstattung

Das Screening auf Down Syndrom wird in Europa sehr unterschiedlich gehandhabt bzw. erstattet. Genetisches Testen ist überall außer in Malta bei bestimmten festgelegten Indikationen möglich. Ultraschallscreening auf strukturelle Anomalien wird überall angeboten.

## 1.3 Diskussion

Der NIPT zeigt eine bessere Performance als der Combined Test, wobei ein Selektionsbias hin zu Hochrisikopopulationen für beide Testarten in gleicher Form angenommen werden kann.

Vier Kosteneffektivitätsstudien aus den USA, Belgien und den Niederlanden zeigen eine starke Abhängigkeit von der Art des Einsatzes (als first- oder second-line Option). Ein Kosten-Nutzen-Vergleich zwischen NIPT und Combined Test wurde nicht gefunden.

Aus den Testgenauigkeitsergebnissen wurde ein Modellansatz entwickelt. (Kapitel 7.3)

Für eine Strategie zum Einsatz und zur Kostenerstattung von pränatalen Tests auf Chromosomenanomalien ist ein nationaler Konsens zum diagnostischen Ablauf und zu ethischen Aspekten erforderlich. Beim Einsatz als primärer Screeningtest sind zusätzlich die Kosten des NIPT oder des Combined Test abzuwägen.

Derzeit wird der NIPT nicht als Screeningtest empfohlen. Hintergrund ist, dass der NIPT davon abhängig ist, ob und wieviel fetale DNA im mütterlichen Blut testbar ist, sowie eine bessere Performance bei männlichen Feten zeigt (möglicherweise durch die bessere Abgrenzung von der mütterlichen DNA). Er bietet daher nicht die Sicherheit eines Karyotyping und kann nicht stattdessen eingesetzt werden.

---

## 2 Summary

### 2.1 Introduction

Prenatal examinations in pregnancy can be divided into prenatal screening and prenatal diagnostic. Prenatal screening usually contains basic examinations of the fetal development and the maternal health status, prenatal diagnostic is an exceeding examination due to suspicious results of the screening tests including genetic testing. There is no clear distinction between the screening and the diagnostic part.

The risk for a pregnancy with a fetus having a chromosomal anomaly among the usual population of pregnant women is about 1:1000. "High risk" is usually defined with a risk about 1:300.

The NIPT is a non-invasive prenatal test of cellfree fetal DNA in the maternal blood, which can be used to detect fetal chromosomal anomalies. Alternative tests for the detection of fetal chromosomal anomalies are the Combined test and the Triple test combining risk probabilities of the nuchal translucency in ultrasound, maternal age, Alpha-Fetoprotein A and Beta-HCG levels in maternal blood.

The aim of all prenatal tests for fetal chromosomal anomalies is to avoid invasive testing by amniocentesis or chorion villus sampling, and therefore to pre-select and exclude the negative cases.

The aim of this report is to search for recommendations in international guidelines for prenatal testing, and to provide information about the accuracy of the NIPT DNA test.

### 2.2 Methods

An overview-report should provide preliminary information. It is expected to get more detailed research about NIPT within a EUnetHTA collaborative assessment currently ongoing within joint action 3 of EUnetHTA.

For the overview in this report we did a systematic search in guideline databases (G-I-N, AWMF, SIGN) and in Google, and for systematic review in the Cochrane database of systematic reviews and in Pubmed.

### 2.3 Results

Statements and/or recommendation out of 15 guidelines or consensus papers and results from seven reviews about test accuracy of NIPT were reported as an overview.

### 2.3.1 Available evidence

The guidelines are mainly consensus papers and do provide “state of the art” without clear recommendations referred by scientific evidence. The included seven systematic reviews are of high quality and up to date.

### 2.3.2 Clinical effectiveness

The NIPT shows a sensitivity of 90,2-99,8% and a specificity of 98,4-99,9% among the studies included in the seven reviews, the combined test in first trimester shows a sensitivity of 25-76%, with false positive rates of 5-7%, and the combined test in second trimester shows a sensitivity of 41,9-88,9%, with false positive rates of 2,1-8,5%.

### 2.3.3 Reimbursement

Screening for Down syndrome or other chromosomal anomalies is different among European countries. Genetic testing for specific indications is possible in all countries except Malta. Ultrasound-screening for structural anomalies is provided in whole Europe.

## 2.4 Discussion

NIPT shows a better performance among the studies compared to the combined test for the detection of fetal chromosomal anomalies. A selection bias towards pregnancy populations with higher risk included in the studies could be assumed for both tests in the same way. Still for screening the results have to be interpreted with caution.

Four studies found in our Pubmed search aim the costs and report a dependency on different strategies (as first- or second-line option).

Out of the pooled results for the test accuracy a model-option for different strategies is shown in chapter 7.3.

For a national decision for the strategy of prenatal screening and reimbursement the diagnostic pathway and the ethical aspects have to be defined in consensus. Depending on the costs of several tests a cost-effectiveness calculation should be done.

## 2.5 Conclusion

Currently, no recommendation was found to provide the NIPT as a first-line screening option. NIPT results depend on the amount of fetal DNA in the maternal blood and show better performance for male fetuses. It is not as secure in the results as the karyotyping and cannot replace the invasive testing completely.

### 3 Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
AFP	Alpha Fetoprotein
ASVG	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz
BMASK	Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz
BMGF	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
CE	Zulassungskennzeichnung der CE = Comunidad Europea = Europäische Gemeinschaft
CI	Konfidenzintervall
CVS	Chorionzottenbiopsie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (genetisches Muster)
EUNetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
FNR	Falsch-Negativ-Rate
FPR	Falsch-Positiv Rate
HDG	Hauptdiagnose
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Classification of Diseases
ITA	Invasive trophoblast antigen
LM	Lebensmonat
MEL	Medizinische Einzelleistung
MeSH	Medical Subject Headings
n	Anzahl
NIPT	Nicht-invasiver pränataler Test auf zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut
NPV	Negativer Vorhersagewert
OGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein A
PICO	Fragestellung nach Personen – Intervention – Kontrolle – Outcome
PPV	Positiver Vorhersagewert
β-HCG	Beta huma chorionic gonadotropin

## 4 Scoping Prozess

Beschreibung	Projekt Thematik
<b>Population</b>	Schwangere Frauen mit oder ohne Risiko, gesamte Schwangerschaftsdauer, mit dem Ziel der Erkennung von Abnormitäten, Aneuploidien oder Erkrankungen  MeSH C16.320
<b>Intervention</b>	Pränatale Testung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Präna Test</li> <li>- Exkludiert wird die Präimplantationsdiagnostik</li> </ul> MeSH E01.370
<b>Vergleich/ Comparison</b>	Pränatale Testung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ultraschall</li> <li>- Combined Test</li> <li>- Amniocentese und Chorionzottenbiopsie</li> </ul>
<b>Endpunkte/ Outcomes</b>	Anwendungen in Gesundheitssystemen, Empfehlungen in Leitlinien, Testgenauigkeiten, jeweils zur Erkennung von Chromosomenanomalien beim Fetus

## 5 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

### 5.1 Epidemiologie

Genauere Daten zur Zahl von Personen mit Chromosomenanomalie oder einer anderen angeborenen Behinderung gibt es in Österreich nicht. Man kann sich jedoch aus verschiedenen Angaben einer Schätzung nähern.

Im Jahr 2008 erhielten 68.000 Personen erhöhte Familienbeihilfe. In Österreich gelten etwa 1,6 Millionen Menschen (alle Altersgruppen) als "behindert". 630.000 Personen haben eine "starke Beeinträchtigung" – nach EU-Schätzung von 2006/2007. (<http://www.oear.or.at/barrierefrei-gestalten/barrierefreie-kommunikation/zahlen-und-fakten>)

Im Jahr 2012 wurden 15.177 erhöhte Familienbeihilfen zuerkannt. (BMASK, 2013)

Im Jahr 2012 (31.12.2012) bezogen 8.140 Personen im Alter von 0-20 Jahren Pflegegeld (alle Stufen). (BMASK, 2013)

Weltweit wird das Vorkommen von Down-Syndrom auf eins je 1000 Geburten geschätzt. In den Vereinigten Staaten wird geschätzt, dass ungefähr 6000 Babys jedes Jahr mit Down-Syndrom geboren werden, das sind eins je 700 Babys. ([http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-\(German\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-(German).aspx))

Abbildung 1

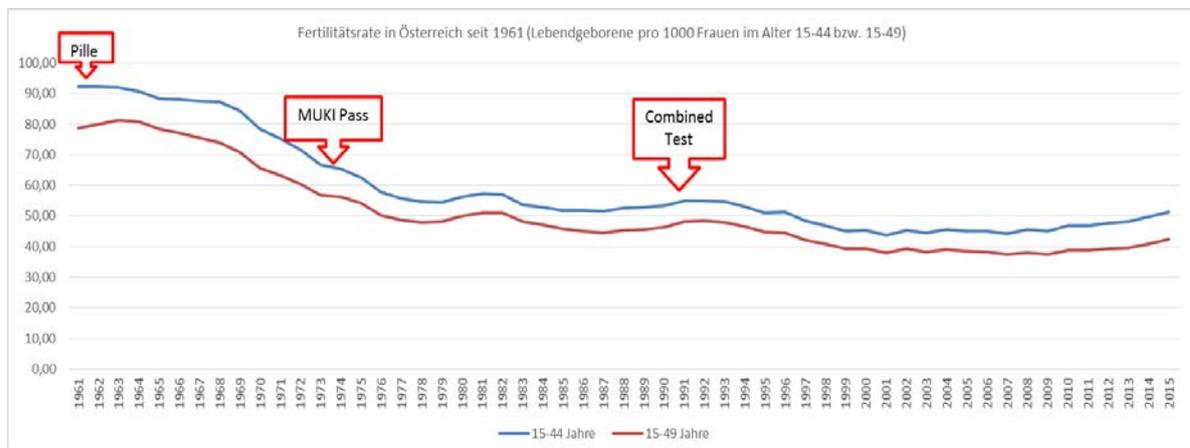


Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Fertilitätsrate (Lebendgeborene pro 1000 Frauen im Fertilitätsalter) von 1961 bis 2015. Markiert sind relevante Einflußfaktoren wie die Markteinführung der Pille 1960, die Einführung des Mutter-Kind-Passes 1974 und die Verfügbarkeit des Combined Test oder Triple Test zur pränatalen Testung auf Chromosomenanomalien. Die Daten zu den Fertilitätsraten sind von der Statistik Austria. (Austria, Erstellt am 31.03.2017.)

Abbildung 2

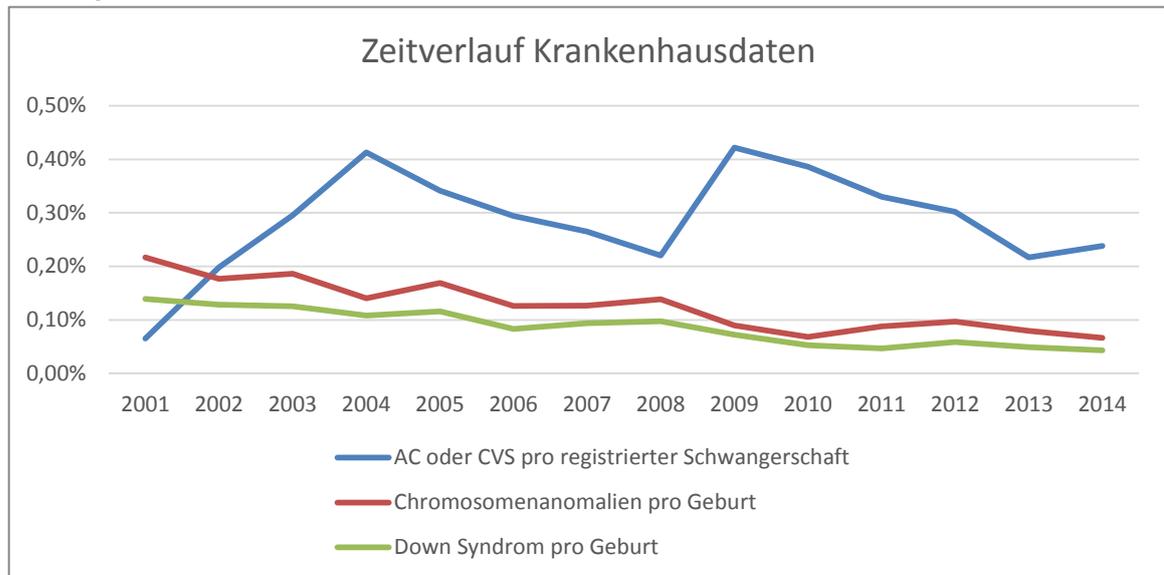


Abbildung 2 zeigt die Zahl der Amniozentesen (AC) und Chorionzottenbiopsien (CVS) pro "registrierter Schwangerschaft" (MEL Leistungen JP010 und JP020, bzw. vor 2005 6743).

Als "registrierte Schwangerschaft" gelten hier die Summen aus den §2 Krankenhausaufenthalten aufgrund der Hauptdiagnose (HDG) "Entbindung" (alle Arten) und den Krankenhausaufenthalten aufgrund der HDG "Schwangerschaft mit abortivem Ausgang" (alle Formen). Entbindungen in privaten Kliniken oder zu Hause, sowie unentdeckte Aborte oder private Abtreibungen sind nicht enthalten, da es dazu keine Zahlen gibt.

Weiters zeigt Abbildung 2 die Zahl der Krankenhausaufenthalte mit HDG "Chromosomenanomalien" und zwar nur jene mit Alter = 0 Jahre, um auf einen Jahrgang einzugrenzen. Es kann vorkommen, dass es mehrere Krankenhausaufenthalte pro Person mit dieser HDG gibt. Etwaige Kodierungsunterschiede sind bei Interpretationen ebenfalls mitzudenken. Die Darstellung ist ebenfalls in Relation zu den registrierten Geburten gewählt.

Als Untergruppe der Chromosomenanomalien wird die Zahl der Krankenhausaufenthalte mit HDG "Down Syndrom" ebenfalls nur für jene mit Alter = 0 Jahre gezeigt.

### 5.1.1 Epidemiologie und Risiko - Kurze Zusammenfassung:

- Es gibt keine Daten zur tatsächlichen Anzahl aller Schwangerschaften
- Es gibt keine Daten zur Anzahl der Geburten von Kindern mit Chromosomenanomalien/ Down Syndrom
- Krankenhausaufenthaltsdaten zeigen eine kontinuierliche Abnahme der Zahl der Aufenthalte von 0-jährigen mit Down Syndrom bzw. mit Chromosomenanomalien in Österreichs Krankenhäusern (§2) seit 2001 von >0,2% aller Geburten auf <0,05% aller Geburten. Dieselben Daten zeigen auch, dass der Hauptanteil an den Aufenthalten mit Chromosomenanomalien bei 0-jährigen jene mit Down Syndrom betrifft.

- Die Zahlen der im Krankenhaus durchgeführten Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien zeigen keinen kontinuierlich ab- oder zunehmenden Verlauf
- Mit Schätzungen aus epidemiologischen Studien von 1 Kind mit Down Syndrom je 1000 Geburten wären das bei einer Geburtenrate von 100.000 einhundert Kinder, bei einer Geburtenrate von 80.000 achtzig Kinder, und bei einer Geburtenrate von 70.000 siebenzig Kinder pro Jahrgang. In Österreich wurden 2001 2 Kinder pro 1000 und 2014 etwa 1 Kind pro 2000 Geburten mit Chromosomenanomalie (mehrheitlich Down Syndrom) geboren.
- Das Risiko für eine intakte Schwangerschaft mit einem Kind mit Chromosomenanomalie liegt daher bei etwa 1:1000. Als "Hochrisiko" wird eine Wahrscheinlichkeit von 1:300 angenommen. Dies wird in den meisten Studien zur Nackenfaltenmessung und zum Combined- oder Triple Test und für Mütter ab 35 Jahren so gehandhabt.

### 5.1.2 Kurzer statistischer Exkurs zur Testgenauigkeit

Wenn ein Test 999 von 1000 Fällen richtig erkennt (Sensitivität 99,9%) bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5% (Spezifität 95%), so bedeutet das bei einem Vorkommen von 1 Chromosomenanomalie pro 1000 Schwangerschaften, dass im Routine-Screening an 100.000 Personen 100 Fälle mit Chromosomenanomalien vorkommen, 99 richtig positiv, aber 4995 falsch positiv getestet werden.

Die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Screening-Testergebnis (Prävalenz 1:1000) tatsächlich ein Kind mit Chromosomenschaden zu haben, liegt unter 2% (=PPV).

Bei derselben Testgüte von 99,9% Sensitivität und 5% Falsch-Positiv-Rate aber in einem selektiven Screening bei Hochrisikopersonen (Wahrscheinlichkeit des Vorkommens eines Kindes mit Chromosomenschaden 1:300, also 3,3 pro 1000) sind von 10.000 Testergebnissen 531 falsch positiv.

Die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Risiko-Testergebnis (Prävalenz 1:300) tatsächlich ein Kind mit Chromosomenschaden zu haben, ist also 5,3% (=PPV).

Im Jahr 2014 waren bei 20% der Lebendgeborenen die Mütter  $\geq 35$  Jahre alt ([https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische\\_und\\_sozialmedizinische\\_merkmale/110626.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/110626.html); abgefragt am 23.5.2017). Das wären, bei einem Risiko von 1 von 1000 Kindern mit Chromosomenschäden bei 80% der Feten von Frauen < 35 Jahren und 3,3 von 1000 Kindern mit Chromosomenschäden bei 20% der Feten von Frauen  $\geq 35$  Jahren insgesamt 1,46 von 1000 Kinder mit Chromosomenschäden in der Gesamtpopulation.

Die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Routine-Testergebnis in Österreich unter Berücksichtigung der gemischten Altersstruktur (Prävalenz 1,46:1000) tatsächlich ein Kind mit Chromosomenschaden zu haben, ist also 2,3%.

## 5.2 Inhalte des Mutter-Kind-Paß in Österreich

### 5.2.1 Mutter-Kind Pass in Österreich – Kurze Übersicht

*„Der Mutter-Kind-Pass soll einen sicheren Schwangerschaftsverlauf bis zur Geburt gewährleisten. Bei der Einführung des Mutter-Kind-Passes im Jahr 1974 war das Hauptziel, die Säuglings- und Müttersterblichkeit zu senken – was auch erfolgreich gelang. Heute steht die Früherkennung von Gesundheitsrisiken, Erkrankungen und Entwicklungsstörungen im Vordergrund.“ (BMGF)*

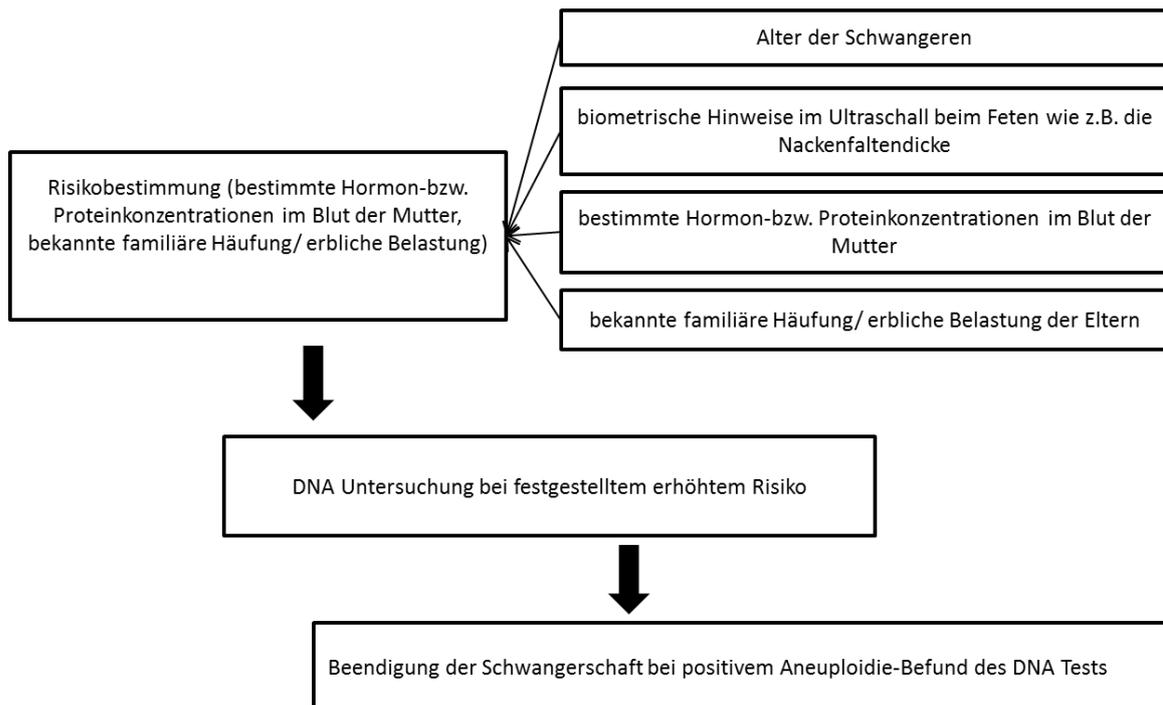
- 5 gynäkologische Untersuchungen (16. Woche, 17.-20. Woche, 25.-28. Woche, 30.-34. Woche, 35.-38. Woche)
- 3 Ultraschalluntersuchungen (8.-12. Woche, 18.-22. Woche, 30.-34. Woche)
- Hebammenberatung 18.-22. Woche
- HIV Test 16. Woche
- OGTT 25-28. Woche
- 10 Untersuchungen der Kinder (1. Lebenswoche, 4.-7. Lebenswoche, 3.-5. Lebensmonat, 7.-9. LM, 10.-14. LM, 22.-26. LM, 34.-38. LM, 46.-50. LM, 58.-62. LM, Hüftultraschall 1. und 6.-8. Lebenswoche)

Details siehe Tabelle 4 am Ende des Dokuments.

## 5.2.2 Pränatales Screening

Die nicht-invasive pränatale Testung hat das Ziel der Entdeckung von Aneuploidien, also Chromosomenveränderungen beim Kind, die eine schwere Behinderung anzeigen.

Abbildung 3 Übliche Abfolge der Untersuchungen (eigene Grafik)



## 5.2.3 Leitlinien und Situation in Europa - Kurze Zusammenfassung:

In der Schwangerschaftsbetreuung unterscheidet man zwischen pränatalem Screening und pränataler Diagnostik.

Das Screening umfasst Basisuntersuchungen zur Feststellung des Gestationsalters und Schätzung des Geburtstermins, zur Lage des Fetus in der Gebärmutter, zur Entwicklung des Fetus in Größe und Organanlagen und zur Gesundheit der Mutter (Screening auf Diabetes und Präeklampsie). Pränatale Screeningmaßnahmen umfassen in erster Linie Ultraschalluntersuchungen und Blutuntersuchungen der Mutter, pränatale Diagnostik umfasst weiterführende bildgebende sowie genetische Diagnostik.

Die Schwangerschaftsdiagnostik umfasst weiterführende diagnostische Möglichkeiten bei auffälligen Screeningbefunden, wie z.B. Doppleruntersuchungen des Plazenta- und Nabelschnurblutflusses, detaillierte Herzuntersuchungen, Darstellung von Organanlagen und eventuellen Missbildungen, sowie genetische Testungen auf Chromosomenschäden.

Die Grenzen zwischen Screening und Diagnostik sind jedoch unscharf.

Die Bestimmung eines erhöhten Risikos für bestimmte Fehlentwicklungen oder –anlagen kann sowohl Teil eines Screenings als auch erst im Rahmen einer weiterführenden Diagnostik erfolgen.

Konsequenzen der Schwangerschaftsbetreuung sind:

- a) Vorbereitung auf vorhersehbare Komplikationen perinatal,
- b) Vorbereitung auf sofort einzuleitende therapeutische Maßnahmen postnatal,
- c) Behandlung von Schwangerschaftskomplikationen,
- d) Vorzeitiger Schwangerschaftsabbruch bei schwerwiegenden Beeinträchtigungen (z.B. bei Fehlen lebensnotwendiger Anlagen, bei vorhersehbarer schwerer Behinderung),
- e) intrauterine Behandlung (z.B. chirurgisch).

Die jeweiligen Empfehlungen in den zitierten Leitlinien sind mehrheitlich auf Expertenkonsensus basierend und beziehen sich vielfach auch auf die Art der Durchführung bestimmter Untersuchungen (Details siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Das Screening auf Down Syndrom wird in Europa sehr unterschiedlich gehandhabt bzw. erstattet.

In Belgien, Kroatien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Spanien, Schweiz und UK wird auf Down Syndrom gescreent, der Combined Test routinemäßig angeboten und erstattet.

In Österreich, Irland, Italien, Malta, den Niederlanden und Schweden wird nicht auf Down Syndrom gescreent. Der Combined Test wird nur bei erhöhtem Risiko (z.B. mütterliches Alter >35) erstattet.

Genetisches Testen ist überall außer in Malta bei bestimmten festgelegten Indikationen möglich.

Ultraschallscreening auf strukturelle Anomalien wird überall angeboten.

Ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund medizinischer Indikation ist nur in Irland und Malta nicht möglich. In der Schweiz kann auch ohne medizinische Indikation jederzeit abgebrochen werden. In den meisten Ländern besteht eine gesetzliche Grenze bis zu welchem Gestationsalter legal bzw. erweitert um medizinische Indikation terminiert werden darf. (Details siehe Tabelle 4)

## 6 Beschreibung und technische Merkmale des NIPT

### 6.1 Methodik

Für die technische Beschreibung der NIPT wurden Einleitungstexte der inkludierten Leitlinien und Übersichtsarbeiten herangezogen. Details zur Methodik siehe Anhang 1.

### 6.2 Ergebnisse

#### 6.2.1 Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

Der NIPT ist ein Test auf fetale DNA, die im mütterlichen Blut in geringer Menge während der Schwangerschaft vorhanden ist. Dabei ist die fetale von der mütterlichen DNA zu unterscheiden, je mehr fetale DNA im Blut ist, desto eher kann der Test angewandt werden. Keine oder unklare Aussagen ergeben sich vor allem durch zu geringe Mengen an fetaler DNA oder bei weiblichem Geschlecht des Fetus. Bei weiter fortgeschrittener Schwangerschaft ist eher ein interpretierbares Ergebnis zu erreichen.

Die Alternativen der nicht-invasiven pränatalen Testung sind Ultraschall und der Combined- oder Triple Test, bei dem jeweils die Nackenfaltenmessung im Ultraschall mit dem mütterlichen Alter, dem Alpha-Fetoprotein A und dem Beta-HCG zu einer kumulierten Wahrscheinlichkeit für ein Risiko der fetalen Aneuploidie kombiniert werden.

Der Unterschied zwischen der fetalen DNA Untersuchung und den Wahrscheinlichkeits-Hinweisen ist die Diagnosesicherheit. Sobald DNA extrahierbar ist, kann je nach Sequenzierung auf verschiedenste Krankheiten oder Anomalien untersucht werden.

Bei allen nicht-invasiven Tests ist das gemeinsame Ziel die Vermeidung von invasiven Tests (also z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie), bei denen ein Blutungs- oder Abortus-Risiko besteht. Die Vermeidung der invasiven Testung erfolgt durch Vorselektion der sicher oder wahrscheinlich negativen Fälle (also "gesunden" Feten).

#### 6.2.2 Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

Die nicht-invasive pränatale Testung hat das Ziel der Entdeckung von Aneuploidien, also Chromosomenveränderungen beim Kind, die eine schwere Behinderung anzeigen. Die Abfolge der Untersuchungen ist üblicherweise:

- Risikobestimmung (Alter der Schwangeren, biometrische Hinweise im Ultraschall beim Fetus wie z.B. die Nackenfaltendicke, bestimmte Hormon-bzw. Proteinkonzentrationen im Blut der Mutter, bekannte familiäre Häufung/ erbliche Belastung)
- DNA Untersuchung bei festgestelltem erhöhtem Risiko mittels NIPT

- Mögliche Beendigung der Schwangerschaft bei positivem Aneuploidie-Befund des DNA Tests (Karyotyping)

### 6.2.3 CE Zulassungen

Gesucht wurde nach Angaben zur CE Zulassung über Google. Die Liste der Ergebnisse ist daher möglicherweise nicht vollständig.

### 6.2.4 Tests und Zulassungen in Europa

Details zu den Zulassungen siehe Tabelle 5.

Angaben zu CE-Zulassungen in Europa wurden für vier Tests (PrenaTest®, Prenatalis®, PanoramaTest®, HarmonyTest®) gefunden.

Der Präna Test hat und/oder plant jeweils Zulassungen für die Früherkennung von verschiedenen Chromosomenstörungen, sowie für die Erkennung der Präeklampsie. Für die anderen Tests wird die Zulassung für die Erkennung von Trisomie 21, 18, und 13 berichtet.

Zwei Analysesoftware Produkte sind ebenfalls zugelassen, wobei die Anwendung der Software in Europa zugelassen ist, die Auswertungen werden in den USA durchgeführt.

## 7 Testgenauigkeit des nicht-invasiven pränatalen DNA-Tests aus mütterlichem Blut (NIPT)

### 7.1 Methodik

#### Suchstrategie

Übersichtssuche in Pubmed nach Übersichtsarbeiten mit Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben zu nicht-invasiven pränatalen Tests. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang 1.

### 7.2 Ergebnisse

#### Inkludierte Studien

Insgesamt wurden 78 Ergebnisse aus Pubmed inkludiert, davon fünf aus 2017, 19 aus 2016, 21 aus 2015, neun aus 2014, sechs aus 2013, sieben aus 2012, drei aus 2011, einer aus 2010, drei aus 2009, und je einer aus 2006, 2005, 2004 und 2003.

Die untersuchten nicht-invasiven Tests sind in 69 der Studien der NIPT mittels fetaler DNA aus mütterlichem Blut, in fünf gemischte Testvergleiche und in vier der Combined Test oder Triple Test. Was ist der Goldstandard gegen den getestet wurde?

Die vorhandenen Angaben zur Zahl der analysierten Schwangerschaften variieren zwischen acht und 340.000.

Angaben zum Trimester der Testanwendung fanden sich in 27 Suchergebnissen, in neun zum ersten Trimester, in drei im ersten und zweiten Trimester, in 13 im zweiten Trimester und in je einem im zweiten und dritten bzw. im dritten Trimester.

Untersucht wurden die Outcomes Aneuploidie (47 Abstracts), seltene Erkrankungen (18), Geschlechtsbestimmung (9 Ergebnisse) und "andere" (z.B. Rhesusinkompatibilität, 4 Ergebnisse).

Die Ergebnisse sind aus Australien (n=2), Belgien (n=2), China (n=12), der tschechischen Republik (n=1), Dänemark (n=1), den Niederlanden (n=3), England (n=18), Europa (n=1), Frankreich (n=2), Deutschland (n=2), International (n=6), Iran (n=1), Korea (n=2), Südost-Asien (n=1), Spanien (n=1), der Schweiz (n=2), Thailand (n=1), den USA (n=16) und unklar (n=4).

Es wurden nur Übersichtsarbeiten berücksichtigt. Diese sind zeitnah und enthalten sämtliche Einzelstudien, die in der Pubmed Suche gefunden wurden.

Es werden daher nur die Ergebnisse der sieben Übersichtsarbeiten berichtet.

Tabelle 1 Übersicht über die inkludierten Übersichtsarbeiten

Studie	Quelle	Test	Trimester	Outcome
Alldred (Alldred SK, 2012)	2012 Cochrane Db	Combined Test	2 <sup>nd</sup>	Down Syndrom
Alldred (Alldred SK T. Y., 2015)	2015 Cochrane Db	Combined Test	1st	Down Syndrom
Metcalfe (Metcalfe A, 2014)	2014 Pubmed	NIPT, Combined Test	1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> Trimester	Routine Aneuploidie Screening
Mackie (Mackie FL, 2017)	2017 Pubmed	NIPT		Routine Aneuploidy Screening, Geschlechtsbestimmung, Rhesusunverträglichkeit
Gil 2015 (Gil MM, 2015)	Pubmed	NIPT		Routine Aneuploidie Screening
Iwarsson (Iwarsson E, 2017)	Pubmed	NIPT		Routine Aneuploidie Screening, Risiko-Screening
Taylor-Phillips 2016 (Taylor-Phillips S, 2016)	Pubmed	NIPT		Routine Aneuploidie Screening

Tabelle 2 zeigt die gepoolten Testergebnisse aus den systematischen Übersichtsarbeiten zum zellfreien NIPT aus mütterlichem Blut und Combined Test.

Für den **Combined Test** (also PAPP-A, free  $\beta$ -HCG, AFP, total hCG, Inhibin, ITA,  $\alpha$ hCG jeweils in verschiedenen Kombinationen) im **ersten Trimester** werden Sensitivitäten von 25 bis 76% und Spezifitäten von 93-95% für die Entdeckung von Down Syndrom (Alldred SK T. Y., 2015) bzw. eine Sensitivität von 83.1% für die Entdeckung von Trisomie 13, von 91.9% für Trisomie 18, von 70,1% für Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) oder Monosomie X und von 100% für Triploidie (Metcalfe A, 2014) berichtet.



Für den **Combined Test** (alle Kombinationen zusammen) im **zweiten Trimester** werden Sensitivitäten von 41,9 bis 88,9% und Spezifitäten von 91,5 bis 97,9% für die Entdeckung von Down Syndrom (Alldred SK D. J., 2012 ), sowie eine Sensitivität von 43,9% für die Entdeckung von Trisomie 13, von 70,5% für Trisomie 18 und von 77,2% für Monosomie X (Metcalf A, 2014 ) beschrieben.

Für den zellfreien fetalen DNA Test im mütterlichen Blut (**NIPT**) werden insgesamt Sensitivitäten von 90,2-99,8% (Metcalf A, 2014 ) (Mackie FL, 2017 ) (Gil MM, 2015 ) (Iwarsson E, 2017 ) (Taylor-Phillips S, 2016 ) und Spezifitäten von 98,4-99,9% (Mackie FL, 2017 ) (Iwarsson E, 2017 ) (Taylor-Phillips S, 2016 ) angegeben.

**Tabelle 8** zeigt die Studien zur Kosteneffektivität des **zellfreien Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut (NIPT) zur Detektion der fetalen Chromosomenanomalien Trisomie 21, 18, und 13, oder Sex-Chromosomen bezogener Veränderungen.**

Studie	Studienart	Land	Risikopopulation	Outcome	Ergebnis
Benn 2015	Kosten	USA	no	T 21, 18, 13 und monosomy X	Der Ersatz des konventionellen Screenings durch NIPT würde die Gesundheitssystemkosten senken, wenn der Test um \$744 oder weniger für die generelle Population der Schwangeren angeboten werden kann. NIPT reduzierte invasive Prozeduren um 60.0%. Die Zahl der Prozedur-bezogenen Fehlgeburten nicht betroffener Feten nach invasiven Eingriffen konnte um 73.5% (194/264) in der generellen Screening Population gesenkt werden.
Mersy 2015	model	Switzerland	no	T 21	Der beste Einsatz wäre der NIPT als primärer Screening Test in der 13. Woche, mit der besten Testgenauigkeit für Down Syndrom, und weil die Spontanabortrate zu diesem Zeitpunkt stark reduziert ist und eine zeitgerechte Amniozentese durchgeführt werden kann.
Neyt 2014	Kosten	Belgium	ja	T 21	Die Einführung des NIPT als second line ist kostensparend, was für NIPT als first-line Test bei den derzeitigen Kosten nicht der Fall ist. Wenn NIPT allen schwangeren Frauen angeboten werden soll, müsste der Preis auf ca. €150 gesenkt werden, um die derzeitigen Kosten pro T21 konstant zu halten.
Beulen 2014	Kosten	Dutch	partly	T 21	Der NIPT würde als first line Test die Kosten der Schwangerenvorsorge um 157% (von €257.09 auf €660.94 pro Schwangerer) erhöhen, und damit zu einer ICER von k€460 pro entdecktem Fall von T21 führen. Andererseits resultiert der Einsatz des NIPT als Triage Test in den niedrigsten erwarteten relativen Kosten pro entdecktem T21 Fall (k€141).

### 7.3 Vergleiche der Testgenauigkeiten von Vortests vor dem Karyotyping

In den meisten Guidelines und Übersichtsarbeiten wird erwähnt, dass der zellfreie fetale DNA Test aus mütterlichem Blut (NIPT) kein Ersatz für das Karyotyping sei.

Es ist daher primär ein Vergleich notwendig, welcher Vortest vor dem Karyotyping welche Testgenauigkeit liefert.

Tabelle 2 Allgemeine Übersicht zur Testgenauigkeit der verschiedenen Tests:

		<b>Sensitivität(en)</b>	<b>Falsch Positiv Raten</b>	
Combined Test	1 <sup>st</sup>	25 bis 76%	5-7%	Down Syndrom
Combined Test	2 <sup>nd</sup>	41,9 bis 88,9%	2,1-8,5%	Down Syndrom
NIPT		90,2-99,8%	0,1-1,6%	Aneuploidie gesamt

Tabelle 3 Testvergleich modellhaft:

	<b>1st Trimester Combined Test*</b>	<b>1st Trimester Combined Test**</b>	<b>2nd Trimester Combined Test*</b>	<b>2nd Trimester Combined Test**</b>	<b>NIPT*</b>	<b>NIPT**</b>
Sensitivität	0,25	0,76	0,42	0,89	0,90	1,00
Spezifität	0,95	0,95	0,95	0,95	0,99	0,99
Population	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000
Prävalenz von 1,46 Fälle pro 1000	146	146	146	146	146	146
Patienten mit falsch positiven Ergebnissen	4.993	4.993	4.993	4.993	999	999
Patienten mit positiven Ergebnissen (falsch und richtig positiv)	5.029	5.104	5.054	5.122	1.130	1.144
Invasiver Test Schaden (Personen)	50	51	51	51	11	11
Invasive Test Schadensrisiko (Annahme 1%)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Personen wurden auf ganze Zahlen gerundet. \*unterer Sensitivitätswert; \*\*oberer Sensitivitätswert aus den Studien;

Bei einer Prävalenz von 146 Fällen an Aneuploidien pro 100.000 Schwangerschaften pro Jahr in Österreich (bei Berücksichtigung der Altersverteilung der Mütter nach Statistik Austria 2014, mit 20% Schwangeren  $\geq 35$  Jahre) und den in den Übersichtsarbeiten dargestellten Sensitivitäten und Falsch-positiv-Raten bzw. Spezifitätswerten zeigt sich eine Überlegenheit des NIPT von nur 20% der Falsch-Positiven Testergebnisse im Vergleich zum Combined Test und auch insgesamt weniger positiven Testergebnissen (ebenfalls etwa 20% der Zahl beim Combined Test), nach denen ein invasiver Test notwendig wird.

Es würden also nach Combined Test 5029 bis 5122 Schwangere eine invasive Testung angeboten bekommen, mit einem Risiko von 50 Fehlgeburten bei 1% Testrisiko

(Annahme eines Risikos von 1% einer Fehlgeburt aufgrund eines invasiven Eingriffes zur Karyotypisierung).

Nach dem NIPT würden 1130 bis 1144 Schwangere eine invasive Testung angeboten bekommen, mit einem Risiko von 11 Fehlgeburten bei 1% Testrisiko.

Bei der derzeitigen Prävalenz von etwa 100.000 Schwangerschaften würden etwa 20.000 schwangere Frauen im Alter von  $\geq 35$  Jahren (20%) alleine aufgrund des Alters eine invasive Testung angeboten bekommen, mit einem Risiko von 200 Fehlgeburten bei 1% Testrisiko.

Im Zeitverlauf der letzten Jahre wurden bei 0,2-0,4% aller (registrierten) Schwangerschaften Amniozentesen oder Chorionzottenbiopsien in öffentlichen Spitälern abgerechnet (Abbildung 2), das wären bei 100.000 Schwangerschaften (Modell) 200 bis 400.

## 7.4 Diskussion

Der NIPT zeigt Sensitivitätswerte von 90,2-99,8% bei Spezifitätswerten von 98,4-99,9% und hat damit im Vergleich zum Combined Test im ersten Trimester (Sensitivitätswerte von 25 bis 76%, Falsch-Positivraten von 5-7%, Combined Test 1. Trimester) und dem Combined Test im zweiten Trimester (Sensitivitätswerte von 41,9 bis 88,9%, Falsch-Positivraten von 2,1-8,5%, Combined Test 2. Trimester) eine bessere Testgenauigkeit.

In kritischen Arbeiten wird darauf hingewiesen, dass der NIPT bei männlichen Feten eine höhere Testgenauigkeit erzielt. Bei einer detaillierteren Analyse ist auf diese Biasmöglichkeit zu achten.

In vielen Studien wurden mehrfach Samples von der Analyse ausgeschlossen, wobei die Gründe dafür nur vage angegeben werden mit z.B. "zu geringe Rate fetaler DNA" oder "Analyse inkonklusiv". Bei einer detaillierteren Betrachtung ist auf diese Art von Selektionsbias zu achten, und theoretisch sind diese nicht durchführbaren Analysen oder jene mit unklarem Ergebnis der Rate der falsch positiven Ergebnisse zuzurechnen, da der betroffenen Schwangeren ein invasiver Test angeboten wird. In den Studien werden sie jedoch dafür nicht berücksichtigt. Die berichteten Drop-Out Raten können in den Studien nur teilweise erklärt werden (Hartwig, L, S, & FS., 2017). Auch wird in einer Übersichtsarbeit ein messbarer Publikationsbias berichtet, sowie eine hohe Biaswahrscheinlichkeit in den einzelnen Studien (Taylor-Phillips S, 2016).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, warum eine genetische Analyse der zellfreien DNA keine entsprechende Testgenauigkeit analog einer DNA Testung an Zellen (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Plazentablut, etc.) liefern sollte. Es zeigte sich aber, dass offenbar der Cut-off der fetalen Fraktion (Liang D, 2013) (Lo KK, 2016), sowie die Unterscheidung zwischen mütterlicher und fetaler DNA (Hartwig, L, S, & FS., 2017) zur Beeinträchtigung der Testqualität beitragen. In den untersuchten Studien entsteht der Eindruck, dass für die CE-Zulassung Studien an vorselektierter Population eben mit dem Ziel der Risikoselektion vor einer invasiven Testung durchgeführt wurden. Diese Vorselektion wird auf die normale Schwangerenbetreuung (Screening) umgelegt.

Zur Detektion von Aneuploidien zeigt sich, dass die Vergleichsalternative, nämlich die Vorselektion derjenigen Schwangerschaften mit geringem Risiko auf fetale Chromosomenschäden vor der invasiven Testung, der Combined Test ist. Sicherheit auf

tatsächliche Freiheit von (bekannten, detektierbaren) Schäden gibt weiterhin nur die genetische Analyse.

Der NIPT Test schützt also diejenigen mit einer falsch positiven Risikobewertung nach mütterlichem Alter oder abnormaler Biometrie im Ultraschall vor einer zu riskanten (invasiven) Überdiagnostik.

Nach einer modellhaften (oberflächlichen) Vergleichsberechnung von Combined Test im ersten, im zweiten Trimester und NIPT zeigt sich für den NIPT eine deutlich bessere Performance, berechnet nach den Angaben in den Übersichtsarbeiten und auf die österreichische Situation. Die Rate der falsch positiven Tests, nach denen eine invasive Testung angeboten werden sollte, beträgt nur 20% des Combined Tests. Beim Combined Test würden demnach etwa 5000 von 100.000 Schwangeren eine invasive Testung angeboten bekommen, beim NIPT etwa 1000 pro 100.000 Schwangeren. Tatsächlich werden 200 bis 400 invasive Testungen in Österreichs öffentlichen Krankenanstalten pro Jahr durchgeführt. (Die Zahlen sind hypothetisch und ein Modell für die Testung bei allen Schwangeren) Diese Diskrepanz bedeutet entweder, dass die Angaben aus den Studien vorwiegend Hochrisikopatienten betreffen, wobei deren Vorselektion fraglich ist, oder dass die Vorselektion vor einer tatsächlichen invasiven Testung noch anderen Einflussparametern unterliegt. Eine solche Diskrepanz wird auch von Beulen 2014 (Beulen L, 2014 ) aus den Niederlanden berichtet.

Kosteneffektivitätsstudien haben berechnet,

- dass der NIPT die Gesundheitssystemkosten senken würde, wenn der Test um \$744 oder weniger für die generelle Population der Schwangeren angeboten werden kann (Benn P, 2015 ), USA.
- dass die Einführung des NIPT als second line kostensparend ist, was für NIPT als first-line Test bei den derzeitigen Kosten nicht der Fall ist. Wenn NIPT allen schwangeren Frauen angeboten werden soll, müsste der Preis auf ca. €150 gesenkt werden, um die derzeitigen Kosten pro T21 konstant zu halten (Neyt M, 2014 ), Belgien.
- dass der NIPT als first line Test die derzeitigen Kosten der Schwangerenvorsorge um 157% erhöhen, und damit zu einer ICER von k€460 pro entdecktem Fall von T21 führen würde. Andererseits resultiert der Einsatz des NIPT als Triage Test in den niedrigsten erwarteten relativen Kosten pro entdecktem T21 Fall (k€141) (Beulen L, 2014 ), Niederlande.

---

## 9 Qualität der Evidenz

Eine tatsächliche Evidenzbewertung wurde für die Art dieser Überblicks-Arbeit als nicht sinnvoll erachtet. Erst die detailliertere PICO Frage mit Spezifizierung der Personengruppe (also z.B. Screening Population oder Hochrisiko-Schwangere), der Intervention (welcher Test speziell), der Kontrolle (welcher Test, kein Test), und Outcome (Entdeckung aller Chromosomenschäden, nur einzelne z.B. Trisomie 21, etc.) erlaubt eine Bewertung der Testgüte.

Die inkludierten Übersichtsarbeiten beinhalten jeweils eine Qualitätsbewertung der in die Reviews inkludierten Studien und sind dort jeweils nachvollziehbar. Die Reviews selbst wurden alle mit guter Qualität bewertet, siehe Tabelle 10.

## 10 Literaturverzeichnis

- Allred SK, D. J. (Jun 13 2012 ). Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.*, S. (6):CD009925. doi: 10.1002/14651858.CD009925.
- Allred SK, T. Y. (Nov 30 2015 ). First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.*, S. (11):CD011975. doi: 10.1002/14651858.CD011975.
- Austria, S. (Erstellt am 31.03.2017.). *STATISTIK AUSTRIA, Demographische Indikatoren. (Lebendgeborenenfolge in Tabelle 1).* Von [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/demographische\\_indikatoren/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/demographische_indikatoren/index.html) abgerufen
- Benn P, C. K. (Jul 9 2015 ). An Economic Analysis of Cell-Free DNA Non-Invasive Prenatal Testing in the US General Pregnancy Population. *PLoS One.* , S. 10(7):e0132313. doi: 10.1371/journal.pone.0132313. eCollection 2015.
- Beulen L, G. J. (Nov 2014 ). The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* , S. 182:53-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.028. Epub 2014 Aug 30.
- BMASK. (2013). *Statistiken betreffend Menschen mit Behinderung*; . Wien.
- BMGF. (kein Datum). Abgerufen am april 2017 von <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/mutter-kind-pass/inhalt>
- Gil MM, Q. M. (Mar 2015 ). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* , S. 45(3):249-66. doi: 10.1002/uog.14791. Epub 2015 Feb 1.
- Hartwig, T., L, A., S, S., & FS., J. (Apr 5 2017). Discordant Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn*, S. doi: 10.1002/pd.5049.  
[http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-\(German\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-(German).aspx). (kein Datum). Abgerufen am 22. April 2017 von [http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-\(German\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-Epidemiology-(German).aspx)
- Iwarsson E, J. B. (Jan 2017 ). 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.* , S. 96(1):7-18. doi: 10.1111/aogs.13047. Epub 2016 Dec 9.
- Liang D, L. W. (May; 2013). Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn.*, S. 33(5):409-15. doi: 10.1002/pd.4033. Epub 2013 Jan 9.
- Lo KK, K. E. (Jan 7; 2016 ). Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. *Am J Hum Genet.* , S. 98(1):34-44. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.11.016. Epub 2015 Dec 17.

- Mackie FL, H. K. (Jan 2017 ). The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* , S. 124(1):32-46. doi: 10.1111/1471-0528.14050. Epub 2016 May 31.
- Mersy E, d. D.-S. (2015). Advantages and Disadvantages of Different Implementation Strategies of Non-Invasive Prenatal Testing in Down Syndrome Screening Programmes. *Public Health Genomics.* , S. 18(5):260-71. doi: 10.1159/000435780. Epub 2015 Jul 18.
- Metcalfe A, H. C. (Apr 8 2014 ). Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening. *J Clin Med.* , S. 3(2):388-415. doi: 10.3390/jcm3020388.
- Neyt M, H. F. (Nov 7 2014 ). Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* , S. 4(11):e005922. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005922.
- Taylor-Phillips S, F. K. (Jan 18 2016 ). 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,* S. 6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002.

## 11 Tabellen

Tabelle 4 Mutter-Kind-Pass Inhalte Quelle: [http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung\\_Praevention/Eltern\\_und\\_Kind/Mutter\\_Kind\\_Pass#f1](http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass#f1) (26.4.2017)

Art der Untersuchung	Ablauf	Bedingungen
<b>Gynäkologische Untersuchungen für Schwangere:</b>	1 gynäkologische Untersuchung bis Ende der 16. Schwangerschaftswoche und eine Laboruntersuchung	Die Durchführung dieser Untersuchungen in der Schwangerschaft ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 gynäkologische Untersuchung in der 17.–20. Schwangerschaftswoche und eine interne Untersuchung	Die Durchführung dieser Untersuchungen in der Schwangerschaft ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 gynäkologische Untersuchung in der 25.–28. Schwangerschaftswoche und eine Laboruntersuchung	Die Durchführung dieser Untersuchungen in der Schwangerschaft ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 gynäkologische Untersuchung in der 30.–34. Schwangerschaftswoche	Die Durchführung dieser Untersuchungen in der Schwangerschaft ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 gynäkologische Untersuchung in der 35.–38. Schwangerschaftswoche	Die Durchführung dieser Untersuchungen in der Schwangerschaft ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
<b>Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft:</b>	1 Ultraschalluntersuchung in der 8.-12. Schwangerschaftswoche	Die Ultraschalluntersuchungen sind keine Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 Ultraschalluntersuchung in der 18.-22. Schwangerschaftswoche	Die Ultraschalluntersuchungen sind keine Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
	1 Ultraschalluntersuchung in der 30.-34. Schwangerschaftswoche	Die Ultraschalluntersuchungen sind keine Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
<b>Hebammenberatung in der Schwangerschaft:</b>	wischen der 18.-22. Schwangerschaftswoche besteht die Möglichkeit einer Beratung durch eine Hebamme.	Die Hebammenberatung ist keine Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
<b>HIV-Test:</b>	Die Laboruntersuchung bis Ende der 16. Schwangerschaftswoche beinhaltet einen HIV-Test.	Die Durchführung des HIV-Tests ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
<b>Oraler Glukosetoleranztest (Zuckerbelastungstest):</b>	Zuckerbelastungstest im Rahmen der Laboruntersuchung in der 25.-28. Schwangerschaftswoche	Die Durchführung des Zuckerbelastungstests ist Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld.
<b>Untersuchungen für Kinder:</b>	1 Untersuchung des Kindes in der 1. Lebenswoche (wird meist im Spital durchgeführt)	Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld
	1 Untersuchung des Kindes in der 4.–7. Lebenswoche einschließlich einer orthopädischen Untersuchung	Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld
	1 Untersuchung des Kindes im 3.–5. Lebensmonat	Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld
	1 Untersuchung des Kindes im 7.–9. Lebensmonat einschließlich einer HNO-Untersuchung	Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld
	1 Untersuchung des Kindes im 10.–14. Lebensmonat einschließlich einer Augenuntersuchung	Voraussetzung für das Kinderbetreuungsgeld
	1 Untersuchung des Kindes im 22.–26. Lebensmonat einschließlich einer augenfachärztlichen Untersuchung	
	1 Untersuchung des Kindes im 34.–38. Lebensmonat	
	1 Untersuchung des Kindes im 46.–50. Lebensmonat	
	1 Untersuchung des Kindes im 58.–62. Lebensmonat	

1 Hüftultraschalluntersuchung des Kindes in der 1. und in der 6.–8. Lebenswoche

Tabelle 5 Leitlinientexte zu Ultraschall und Doppler in der pränatalen Testung

Art der Untersuchung	Indikation	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle
Dopplersonographie	Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung, Hypertonie/Präeklampsie/(Eklampsie), Zustand nach Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod, Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie, Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz, Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/fetale Erkrankung, Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum, Verdacht auf Herzfehler/Herzkrankungen	Expertenkonsens. Empfehlungen nicht eindeutig	Die bisherigen randomisierten klinischen Studien haben keinen Hinweis auf eine Schädigung des Feten in vivo ergeben.	Aa. Uterinae: Hinweise auf placentare Minderdurchblutung, gestörte Trophoblastinvasion, drohende Präeklampsie und fetale Hypotrophie. A. umbilicalis: Als pathologisch gilt die Abnahme der diastolischen Blutströmungsgeschwindigkeiten (z.B. RI $\geq$ 90. bzw. 95. Perzentile) A. cerebri media: Zentralisation des fetalen Kreislaufs z. B. als Ausdruck einer Hypoxämie. Aorta fetalis: eine Messung in diesem Gefäß ist eher nicht empfehlenswert. Aortenisthmus: fetale Hypoxämie bzw. Azidämie. Venöse Gefäße: Bei pathologischen Befunden zur weiterführenden Diagnostik	Deutschland/ 2013/ <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-019l_S1_Dopplersonographie_in_der_Schwangerschaft_2013-03.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-019l_S1_Dopplersonographie_in_der_Schwangerschaft_2013-03.pdf</a>
Ultraschall-screening	Bei allen drei Ultraschalluntersuchungen wird überprüft, – ob sich das Ungeborene altersgerecht entwickelt, – ob es sich vielleicht um Mehrlinge handelt und –ob es Hinweise auf Entwicklungsstörungen gibt.	Rechtsdokument	Wie häufig ein Ultraschall in Deutschland zu fehlerhaften Ergebnissen führt, lässt sich nicht genau sagen. Die Fehlerhäufigkeit hängt unter anderem davon ab, wie viel Fruchtwasser die Fruchtblase enthält, wie das Kind liegt und wie dick die Bauchwand der Schwangeren ist. Auch die Qualität des Ultraschallgeräts und die Qualifikation des Untersuchenden können das Ergebnis beeinflussen. Nach internationalen Zahlen muss etwa eine von 100 Schwangeren mit einem falschen Ergebnis rechnen.	k.A.	Deutschland/ 2013/ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts - Richtlinien): Ultraschallscreening in der Schwangerschaft Vom 21. März 2013 <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1680/2013-03-21_Mu-RL_Ultraschallscreening-Merkblatt_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1680/2013-03-21_Mu-RL_Ultraschallscreening-Merkblatt_BAnz.pdf</a>

Art der Untersuchung	Indikation	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle
BASIS-ULTRASCHALL- UNTERSUCHUNGEN	<p>BASIS-ULTRASCHALL 1 = MKP-US 1 (8+0 bis 12+0 SSW) (nach Kramp/Steiner/Wiesenthal: "State-of-the-Art Ultraschall-Screening in der SS in Österreich")</p> <p>Lokalisation der SS intrauterin Zahl der Fruchthöhlen / Embryonalanlagen Herzaktionen Bestimmung des Gestationsalters Biometrie</p> <p>Biiddokumentation der Biometrie + ggf. der Mehrlingsanlage + ggf. auffälliger / kontrollbedürftiger Befunde Zahl der Feten Vitalität Plazentasitz Fruchtwassermenge Biometrie</p> <p>BASIS-ULTRASCHALL 3 = MKP-US 3 (28+0 bis 32+0 SSW) Zahl der Feten, Lage Herzaktion Plazentasitz Fruchtwassermenge Biometrie</p>	<p>Expertenkonsens: 1. US: Biiddokumentation der Biometrie; Information aller Schwangeren über die Möglichkeit einer erweiterten US-Untersuchung (=Ersttrimester-Screening): Informationsblatt mitgeben. 2. US: Biiddokumentation der Biometrie; Information aller Schwangeren über die Möglichkeit einer erweiterten US-Untersuchung (=Organ-Screening): Informationsblatt mitgeben. 3.US: Biiddokumentation der Biometrie</p>	k.A.	k.A.	<p>Österreich/ 2010/ <a href="http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/BASISULTRASCHALL_ab_1_1_2010_VNR_05-10.pdf">http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/BASISULTRASCHALL_ab_1_1_2010_VNR_05-10.pdf</a></p>
ERWEITERTE ULTRASCHALL- UNTERSUCHUNGEN IN DER SS	<p>bei entsprechender Indikation durchgeführt oder auf Wunsch der Schwangeren</p>	<p>Expertenkonsens: 11+0 bis 13+6 SSW: Ausschluss / Nachweis von Fehlbildungen+ Dokumentation von: Schädelkalotte, Mittelecho, Cavum septi pellucidi, Plexus chorioideus, Profil, Halskontur, Thorax: Herzachse, ev. 4-Kammerblick, Bauchdecke: Nabelschnuransatz, Wirbelsäule längs, Arme + Hände, Beine + Füße vorhanden, Magen Harnblase, Beurteilung von Plazenta, Fruchtwasser</p>	k.A.	k.A.	<p>Österreich/ 2009/ <a href="http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/ERWEITERTER_US_Endfassung_14_1_2009_2_1_.pdf">http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/ERWEITERTER_US_Endfassung_14_1_2009_2_1_.pdf</a></p>



Art der Untersuchung	Indikation	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle
		<p>- Bei Mehrlingen: Chorionizität, Amnionizität - NT-Messung, ev. Combined Test. 18+0 bis 22+0                      SSW: Ausschluss / Nachweis von Fehlbildungen (+ Dokumentation), Screening auf Chromosomenanomalien:                      Biometrie: BPD+OFD, KU, AQ, AU, FL, Cerebellum Hinterhorn (wenn erweitert), Hemisphäre Cisterna magna (wenn erweitert), Schädelkalotte axial, Falx cerebri, Cavum septi pellucidi, Augenhöhlen, Nase, Mund, Profil (Nase), Hals, Thorax: Lunge (Struktur) Herz: Position, Achse, Größe, 4-Kammerblick, 5-Kammerblick, große Gefäße, 3-Gefäßblick, Herzfrequenz, Herzrhythmus, Magen, Darm, Nieren, Harnblase, Bauchdecke: Nabelschnuransatz, Zahl der NS-Gefäße, Extremitäten: Beine + Füße, Arme + Hände, Wirbelsäule: Längs- und Querschnitt, Plazentasitz                      fakultativ: Doppler der Aa. uterinae</p>			
3D Ultraschall	Darstellung der Nackentransparenz, des fetalen Gesichts (Spaltbildungen und andere Dismorphien), der Wirbelsäule (Transparenzmodus)	Expertenkonsens	Die teils realistische teils abstrakte Darstellung des Feten kann die werdenden Eltern verunsichern oder erschrecken, insbesondere bei technologischen Bildartefakten oder tatsächlichen fetalen Fehlbildungen. Derartige Untersuchungen sind auch deshalb problematisch, weil einerseits jede über das medizinisch Notwendige hinausgehende Anwendung von Ultraschall beim Ungeborenen vermieden werden sollte, und andererseits kein Kind nur teilweise bzw. oberflächlich zur	k.A.	Schweiz/ 2006/ <a href="http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/17_3D-Sonographie_Schwangerschaft_2006.pdf">http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/17_3D-Sonographie_Schwangerschaft_2006.pdf</a>



Art der Untersuchung	Indikation	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle
			Erstellung von Fotoportraits und damit ohne diagnostische Intention „angeschaut“ werden sollte.		
Ultraschall-screening	In-utero-Diagnose und -Therapie angeborener Herzfehler	keine direkte Empfehlung	k.A.	Internationale prospektive Studien zum pränatalen „Herzfehlerscreening“, zeigen, dass bei Früh- und Neugeborenen 10 bis 15 Prozent aller Herzfehler beziehungsweise 20 bis 25 Prozent der Herzvitien, [...], vorgeburtlich diagnostiziert werden. 20 Prozent aller Todesfälle beim Säugling und 50 Prozent aller durch Fehlbildungen verursachten Todesfälle im Säuglingsalter sind auf angeborene Herzfehler beziehungsweise kardiovaskuläre Fehlbildungen zurückzuführen.	Deutschland/ 2003/ <a href="https://www.aerzteblatt.de/archiv/39813">https://www.aerzteblatt.de/archiv/39813</a>
Ultraschall-screening	Fehlbildungen	keine direkte Empfehlung	k.A.	Die Entdeckungsrate verhält sich direkt proportional zur Expertise der Untersucher: Niedergelassene 22 %, Krankenhaus 40 %, Zentrum 90 %. Die Entdeckungsrate vor der 24. Schwangerschaftswoche beträgt 25 %, 34 % oder 58 %.	Österreich/ 2006/ <a href="http://www.kup.at/kup/pdf/5772.pdf">http://www.kup.at/kup/pdf/5772.pdf</a>

Tabelle 6 Leitlinientexte zu Tests auf zellfreie DNA im mütterlichen Blut zur pränatalen Diagnostik

Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
Detektion von Down Syndrom		Der Praena Test® wird auch durch die Firma als Screeningtest angeboten und er sollte auch nicht vor 10 Wochen angesetzt werden! Ein positives Ergebnis sollte entsprechend	NIPD (Praena Test®): Dieser neue Test ist derart effektiv, dass er beinahe als diagnostischer Test, gleichgestellt einer invasiven Abklärung, betrachtet werden kann. Eine der grössten	Schweiz/ 2012/ <a href="http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch/frauenheilkunde-PDF-Ordner-FHA-Frauenheilkunde-Aktuell/">http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch/frauenheilkunde-PDF-Ordner-FHA-Frauenheilkunde-Aktuell-</a>	Essay in einem Journal



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
		<p>durch eine invasive Abklärung bestätigt werden. Problematisch sind auch die Kosten (1500.–) und die Dauer der Untersuchung (10–20 Tage). Neben diesen Limitierungen gibt es auch ethische Probleme dabei. Die meisten Studien wurden in Hochrisikokollektiven durchgeführt. Grosse Screeningstudien in einem Niederrisikokollektiv fehlen vorgängig eine Sonographie durchgeführt zu haben. Das Gestationsalter sollte bekannt sein, für Mehrlinge gibt es noch keine Erfahrungen.</p>	<p>Arbeiten bis dato zeigte eine Sensitivität von 98.6 % und eine Spezifität von 99.8 %. Dabei wurden drei Fälle falsch negativ (falsch als gesund erachtet) und ebenfalls 3 falsch positiv bewertet. Die meisten Studien wurden in Hochrisikokollektiven durchgeführt. Grosse Screeningstudien in einem Niederrisikokollektiv fehlen vorgängig eine Sonographie durchgeführt zu haben. Das Gestationsalter sollte bekannt sein, für Mehrlinge gibt es noch keine Erfahrungen.</p>	<p>Ausgabe-12-03/FHA-Artikel_Down-Syndrom-Schweiz.pdf</p>	
<p>Analyse fetaler DNA, mittelfristig die Analyse des gesamten Genoms</p>	<p>Für die Bewertung der neuen Verfahren sind u.a. die nachfolgenden Gesichtspunkte zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die bestehende Möglichkeit der Auswahl der zu diagnostizierenden Krankheitsbilder/gesundheitlichen Störungen,</li> <li>• die Sicherstellung einer qualifizierten Interpretation der erhobenen u.U. sehr komplexen Befunde,</li> <li>• die Qualitätssicherung der technischen Laborleistung und der Rahmenbedingungen (Aufklärung und genetische Beratung),</li> <li>• die Problematik des Umgangs mit den erhobenen genetischen Informationen und deren Vermittlung,</li> <li>• das Missbrauchspotential einer risikolosen Analyse fetaler DNA bereits in der Frühschwangerschaft,</li> <li>• die mögliche Änderung der gesellschaftlichen Bewertung von</li> </ul>	<p>Da vorgeburtliche genetische Untersuchungen für spätmanifeste Krankheiten nach §15 Abs. 2 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) nicht vorgenommen werden dürfen, ist die Frage des möglichen Beginns einer Krankheit/ gesundheitlichen Störung in diesem Zusammenhang ebenfalls ein wichtiger Gesichtspunkt</p>	<p>k.A.</p>	<p>Deutschland/ 2012/  <a href="http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2012_11_12_GfH_Stellungnahme_Analyse_fetale_DNA.pdf">http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2012_11_12_GfH_Stellungnahme_Analyse_fetale_DNA.pdf</a></p>	<p>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH)</p>

Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
	<p>Behinderungen/gesundheitlichen Störungen – verbunden mit der Option auf einen Schwangerschaftsabbruch – durch eine schnelle und risikolose genetische Diagnostik in der Frühschwangerschaft,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Konsequenzen für Frauen, die einen solchen Test nicht in Anspruch nehmen möchten,</li> <li>• der Nutzen durch Vermeidung von Eingriffsrisiken, wie sie bei invasiver Pränataldiagnostik bestehen,</li> <li>• der Nutzen durch die im Verhältnis zu bisherigen nicht-invasiven Testverfahren (Ultraschall, Ersttrimes terscreening) vermutete hohe Spezifität und Sensitivität der neuen Verfahren. Entsprechend der Regelungen des GenDG dürfen die Untersuchungen nur im Kontext einer genetischen Beratung durchgeführt werden.</li> </ul>				
k.A.	<p>1. Da das NIPT-Untersuchungsmaterial aus Trophoblastzellen stammt, besteht ähnlich wie bei der Chorionzotendiagnostik immer ein Restrisiko, dass der NIPT-Befund nicht den fetalen Chromosomensatz repräsentiert. Aufgrund der Diskrepanz zwischen plazentarem und fetalem Chromosomensatz sollten alle aneuploiden Befunde der nicht-invasiven pränatalen Diagnostik aus cffDNA durch einen Amniozentese bestätigt werden. 2. eine Geschlechtsmitteilung laut Gendiagnostikgesetz §15 Abs. 1 darf nicht vor Ablauf der 12.</p>	<p>Die technische Herausforderung der NIPT besteht darin, dass durchschnittlich nur ca. 10 % der fragmentierten zellfreien DNA vom Feten oder besser gesagt aus der Plazenta stammt. Die restlichen 90 % sind mütterliche DNA-Fragmente.</p>	<p>Bei der Anwendung in Hochrisiko-Patientenkollektiven (z.B. Schwangere mit erhöhtem mütterlichen Alter) zeigen alle NIPT-Verfahren hohe Detektionsraten (&gt; 99 %) und wenige falsch positive Ergebnisse (&lt; 1 %). Erste Ergebnisse von Studien in Patientenkollektiven mit „normalem“ Risiko (z.B. Schwangere mit niedrigem mütterlichen Alter) weisen sehr hohe negativ prädiktive und hohe positiv prädiktive</p>	<p>Deutschland/ 2014/Update der AG  <a href="http://www.kup.at/kup/pdf/12479.pdf">http://www.kup.at/kup/pdf/12479.pdf</a></p>	<p>Reproduktionsgenetik der DGRM</p>



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
	<p>Schwangerschaftswoche erfolgen. 3. Die NIPT kann nicht zwischen unterschiedlichen Formen von Aneuploidien unterscheiden. Das heißt, es bleibt nach der Untersuchung unklar, ob es sich um eine freie Trisomie, eine Translokationstrisomie oder um ein hochprozentiges chromosomales Mosaik handelt. 4. Ist der fetale DNA-Gehalt im maternalen Blut zu niedrig, kann keine NIPT durchgeführt werden. Dies betrifft ungefähr 1–3 % aller Schwangeren. 5. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass das Ergebnis der NIPT momentan noch später vorliegt (Expressanalysen 3–5 Tage, Standardanalysen 5–10 Tage) als das Ergebnis der Serumanalyse oder die ersten Ergebnisse der invasiven Pränataldiagnostik. Die Ergebnisse der Chorionzotten-Kurzzeitkultur und des pränatalen Schnelltests an nativen Amnionzellen können bereits 12–24 Stunden nach Biopsie oder Punktion der Schwangeren mitgeteilt werden und bieten damit eine akute Handlungsoption. 6. Mit der NIPT werden keine Neuralrohrdefekte erkannt und sie ersetzt auch nicht das Ersttrimester-Screening. 7. Eine Ultraschalluntersuchung vor der NIPT ist erforderlich. Ein zu frühes Schwangerschaftsalter kann in einer zu niedrigen Sensitivität des NIPT-Verfahrens resultieren. Der Status der</p>		<p>Werte auf. (zitiert nach Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, Nagy S, Schöck U, et al. Fetal aneuploidy detection by cell-free DNA sequencing for multiple pregnancies and quality issues with vanishing twins. J Clin Med 2014; in press.)</p>		



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
	Mehrlingsschwangerschaften muss vor der NIPT-Untersuchung bekannt sein, um das diagnostische Vorgehen anzupassen (> 8 % cfDNA erforderlich) und um die NIPT-Ergebnisse korrekt interpretieren zu können. 8.				
Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) auf fetale Chromosomenstörungen	<p>Empfehlungen</p> <p>1. cfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.</p> <p>2. cfDNA Tests sind Screening Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) zu bestätigen, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.</p> <p>3. cfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test (&gt;1:1000) eingesetzt werden. Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test &gt;1:10, einer fetalen Nackentransparenz &gt;3,5mm oder fetalen Fehlbildungen eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.</p> <p>4. cfDNA-Tests können auch</p>		<p>Trisomie 21 –Detektionsrate 99,2%; Falsch-positiv Rate 0,09%</p> <p>Trisomie 18 –Detektionsrate 96,3%; Falsch-positiv Rate 0,13%</p> <p>Trisomie 13 –Detektionsrate 91,0%; Falsch-positiv Rate 0,13%</p>	<p>Österreich/ 2015/  <a href="http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/OEGGG_-_OEGUM_Empfehlung_zur_cfDNA-Testung-final-2015-05-07_02.pdf">http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/OEGGG_-_OEGUM_Empfehlung_zur_cfDNA-Testung-final-2015-05-07_02.pdf</a></p>	<p>Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) und der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)</p>



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
	<p>als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden. 5. Generell ist zu beachten, dass die die Performance des cfDNA-Screenings für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) unter jener für die Trisomie 21 liegt.</p> <p>6. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.</p>				
pränatales Screening	<p>Da das Verfahren ab der 11+0 SSW validiert und zugelassen ist und ein unklares Testergebnis einer (kombinierten) NT Messung Voraussetzung für den Test ist, ist das typische Zeitfenster für den Praena Test® zwischen der 12+0 SSW und der 14+6 SSW. Zwischen der Blutabnahme und dem Vorliegen des Ergebnisses vergehen im Durchschnitt 2-3 Wochen.</p> <p>Da es sich beim Praena Test um ein rein medizinisches Testverfahren, nicht jedoch um ein Diagnoseverfahren handelt, muss bei auffälligem Testergebnis die Diagnose durch ein invasives Verfahren (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) gesichert werden, um eventuelle Konsequenzen daraus zu</p>	<p>Als alleiniges Diagnostikum ist der PraenaTest® in der derzeitigen Form ungeeignet.</p>	<p>Die Testsensibilität bewegt sich zwischen 95-98%, die falsche positive Rate ist mit 0,2% außerordentlich niedrig, in 2-3% gelingt keine Analyse.</p>	<p>Österreich/ 2012/  <a href="http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/Praena-Test_Positionspapier_12-12.pdf">http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/Praena-Test_Positionspapier_12-12.pdf</a></p>	<p>Positionspapier Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p>



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
	<p>ziehen. Der Praena Test® kann daher den derzeitigen Goldstandard der Pränataldiagnostik „kombinierter NT-Test“ nicht ersetzen, sondern nur sinnvoll ergänzen und präzisieren.</p>				
<p>Bestimmung des fetalen Geschlechts, Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors, Screening für Präeklampsie, Screening für andere Schwangerschaftskomplikationen</p>			<p>Mit Einführung der Echtzeit-PCR beträgt die Sensitivität der Geschlechtsbestimmung inzwischen nahezu 100%. Der Nachweis Y-Chromosom-spezifischer DNA-Sequenzen gelingt bereits ab der 7. Schwangerschaftswoche. Der fetale Rhesustyp kann ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel verlässlich bestimmt werden. Es gibt auch Hinweise, daß die fetale DNA-Analyse auch als prädiktiver Test für die spätere Entwicklung einer Präeklampsie eingesetzt werden könnte. Andere schwangerschaftsspezifische Erkrankungen, bei denen höhere fetale DNA-Mengen gefunden wurden, waren Hyperemesis gravidarum, Polyhydramnion und nach externer Wendung bei Beckenendlage. Die fetale DNA-Konzentration ist bei einem Teil der Schwangeren mit Feten mit Trisomie-21 erhöht.</p>	<p>Deutschland/ 2003/  <a href="http://www.kup.at/kup/pdf/3730.pdf">http://www.kup.at/kup/pdf/3730.pdf</a></p>	<p>Stand der Forschung 2003</p>
<p>Identifikation von Komplikationen in der Schwangerschaft; Aneuploidien;</p>			<p>mittlere Konzentration fetaler DNA bei Präeklampsie um das 5fache erhöht; Die mittlere DNA-Serumkonzentration war bei Feten mit Trisomie 21 um das 1,7fache erhöht, verglichen mit der Kontrollgruppe. Fetale DNA alleine wies eine Detektionsrate von 21 % auf (bei einer Falschpositiv-Rate von 5 %). Kombiniert mit den</p>	<p>Deutschland/ 2005/  <a href="http://www.kup.at/kup/pdf/5437.pdf">http://www.kup.at/kup/pdf/5437.pdf</a></p>	<p>Journal paper</p>



Indikation der Untersuchung	Empfehlung	Unerwünschte Wirkung	Testgüte	Quelle	Evidenzlevel
Diagnostik bzw Screening auf Aneuploidien	Obwohl man diese Verfahren anfänglich als „non-invasive prenatal diagnosis“ (NIPD) bezeichnet hat, stellte sich heraus, dass es sich weiterhin um ein Screening-Verfahren und nicht um einen diagnostischen Test handelt. Deshalb spricht man derzeit von „non-invasive prenatal testing“ (NIPT) oder „zellfreien DNA- (cfDNA) Tests“. Die niedrige Falsch-positiv-Rate der cf-DNA- Tests ist jedenfalls eine entscheidende Verbesserung der Rate an unnötigen invasiven Eingriffen und mit ihnen assoziierten Aborten kann dramatisch verringert werden. Die meisten kommerziell erhältlichen Tests sind ab Schwangerschaftswoche (SSW) 10+0 (Scheitel-Steiß-Länge [SSL] 32 mm) anwendbar. Der Einsatz von cfDNA-Tests wird derzeit von anerkannten Fachgesellschaften nur im Risikokollektiv empfohlen.	Ein positives Ergebnis muss immer mit einer zweiten, diagnostischen, invasiven Methode (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden. Ein auffälliger cfDNA-Test alleine stellt in keinem Fall einen Grund für einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation dar. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Sensitivität und Spezifität von cfDNA-Tests für die Trisomie-21 zwar exzellent, jedoch für andere Aneuploidien wesentlich schlechter ist. Klar ist, dass auch cfDNA-Tests keine Tests auf ein „gesundes Kind“ sind.	Serummarkern PAPP-A, α-Fetoprotein, β-HCG und Estriol wies fetale DNA eine Sensitivität von 86 % (bei einer Falschpositiv-Rate von 5 %) auf. Die Meßbarkeit fetaler RNA gibt nun die Möglichkeit, die Expression bestimmter Gene zu erforschen, analog der heute schon in der Onkologie benutzten RNA-Marker . Trisomie-21: Detektionsrate 99,0 %; Falsch-positiv-Rate 0,08 % Trisomie-18: Detektionsrate 96,8 %; Falsch-positiv-Rate 0,15 % Trisomie-13: Detektionsrate 92,1 %; Falsch-positiv-Rate 0,20 %	Deutschland/ 2014/ <a href="http://www.kup.at/kup/pdf/12258.pdf">http://www.kup.at/kup/pdf/12258.pdf</a>	Journal paper

Cf – cell free (zellfrei), SSW – Schwangerschaftswoche, SS – Schwangerschaft; BPD+OFD - Kopfdurchmesser, KU - Kopfumfang, AQ – Bauchumfang quer, AU - Bauchumfang, FL - Femurlänge

Tabelle 7 Übersicht pränataler Screenings in Europa 2009 (Quelle: [www.orpha.net/.../Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf](http://www.orpha.net/.../Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf))

	Screening for Down Syndrome	Combined test	Prenatal Cytogenetic Diagnosis	Screening for Structural Anomalies by Ultrasound Scanning	Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly
<b>Austria</b>	no	reimbursed with higher risk (i.e. >35a)	offered/ reimbursed with higher risk (i.e. age >35), list of indicators	yes	StGb § 97
<b>Belgium</b>	yes	yes	list of indicators	yes	After 12 weeks of pregnancy termination is only possible for medical reasons
<b>Croatia</b>	yes	yes	list of indicators	yes	Croatian law in 1978 (NN 18/78)
<b>Denmark</b>	yes	yes	list of indicators	yes	After week 12 termination of pregnancy for fetal anomaly can be performed only after permission from a regional committee
<b>Finland</b>	yes	yes	list of indicators	yes	A pregnancy can be terminated up to the end of 20th gestational week with official permission
<b>France</b>	yes	yes	when the calculated risk is greater than 1/250	yes	termination of pregnancy for medical reasons is allowed regardless of gestational age (reviewed by a committee)
<b>Ireland</b>	no	no	available if requested on an individual basis	yes	is not legal for fetal anomaly
<b>Italy</b>	no	reimbursed with higher risk (i.e. >35a)	list of indicators	yes	law (n.194/1978) after 12 weeks with indication for the termination
<b>Malta</b>	no		no	yes	not legal for any reason including fetal anomaly
<b>Netherlands</b>	no	only reimbursed if the woman is 36 years of age or has an increased risk for fetal anomalies	list of indicators	yes	termination of pregnancy is allowed until the 24th week of pregnancy



	Screening for Down Syndrome	Combined test	Prenatal Cytogenetic Diagnosis	Screening for Structural Anomalies by Ultrasound Scanning	Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly
<b>Spain (Barcelona/Catalunia)</b>	yes	yes	list of indicators	yes	Induced abortion after prenatal detection of fetal anomaly is legal in Spain until 22 weeks of gestation
<b>Sweden</b>	no	no	offered/ reimbursed with higher risk (i.e. age >35)	yes	termination of pregnancy is allowed before the end of 18 weeks gestation, after 18 weeks with medical reason
<b>Switzerland</b>	yes	yes	offered/ reimbursed with higher risk (i.e. age >35)	yes	there is no legal limit for termination of a pregnancy
<b>UK</b>	yes	yes	list of indicators	yes	The law allows TOPFA if the pregnancy "has NOT exceeded its 24th week

Prenatal Screening Policies in Europe 2010. EUROCAT Central Registry. Room 12L09, University of Ulster Newtownabbey, Co Antrim. Northern Ireland, BT37 0QB. Email: eurocat@ulster.ac.uk; Website: www.eurocat.ulster.ac.uk

Tabelle 8 – Angaben zu CE-Zulassungen von Tests auf fetale DNA in mütterlichem Blut

Test	Text	Quelle
Präna	Konstanz/Berlin, April 11, 2017 – LifeCodexx AG, a leading European NIPT provider, and the Department of Obstetrics of the Charité have formed a research alliance to intensify research and development of a novel molecular genetic-based assay for the early <b>detection of preeclampsia</b> , a severe disorder in pregnancy characterized by hypertension and proteinuria after the 20th week of gestation. It is the cause of approximately 16 percent of all maternal deaths in developed countries and up to 25 percent of the total perinatal mortality. Since two to eight percent of all pregnancies worldwide are affected, the incidence for preeclampsia is considerably higher than for fetal trisomy 21, for example.	<a href="https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/">https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/</a>
Präna	Validation study and pilot projects in several European countries demonstrated highest test accuracies for the <b>detection of the 22q11 deletion syndrome</b>	<a href="https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/">https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/</a>
Präna	Konstanz, 7. Dezember 2016 – Die LifeCodexx AG, Europas erster NIPT-Anbieter, gibt heute die erfolgte CE-Kennzeichnung ihrer PraenaTest® BioIT-Analysesoftware bekannt, die nun auch auf einem neuartigen methylierungsspezifischen qPCR-Assay für den <b>Nachweis der fetalen Trisomie 21</b> (qNIPT) beruht. Damit wurde die proprietäre PraenaTest® Software jetzt für die Analyse von Daten, die sowohl mittels Next Generation Sequencing (NGS), als auch mittels einer qPCR generiert werden, zugelassen.	<a href="https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/">https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/</a>
Präna	G-BA beginnt Verfahren zur Methodenbewertung nicht-invasiver Pränataltests Konstanz, 18. August 2016 – PraenaTest®, Europas erster nicht-invasiver Pränataltest zur <b>Bestimmung kindlicher Chromosomenstörungen aus mütterlichem Blut</b> , wird vielleicht in absehbarer Zeit von den gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien im Falle einer Risikoschwangerschaft bezahlt. Der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) hat heute die [...]	<a href="https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/">https://lifecodexx.com/lifecodexx-ag/presse/</a>
Übersicht der in Deutschland erhältlichen NIPT Verfahren (Stand 21.01.14)		
Präna	PraenaTest® von Sequenom und der Firma LifeCodexx, nicht-invasiver molekulargenetischer pränataler Diagnostiktest zur <b>Bestimmung der freien Trisomie 21, 18 und 13</b> . Zulassung auch bei Zwillingen und Schwangerschaften nach Eizellspende.	<a href="http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/">http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/</a>
Prenatalis	“Prenatalis® ist ein nicht-invasiver Pränataltest (NIPT), der auf Basis des Illumina verifi®-Verfahrens <b>Fehlverteilungen der Chromosomen 21, 18 und 13 sowie der Geschlechtschromosomen (Monosomie X) durch die Untersuchung zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut</b> nachweisen kann. Die Analyse ist sowohl bei Einzel- als auch bei Zwillingsschwangerschaften ab der 10. Woche möglich. Der Prenatalis®-Test wird vollständig und ohne Datentransfer an Dritte am Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) in Martinsried vorgenommen.” Quelle: <a href="http://www.prenatalis.de">http://www.prenatalis.de</a>	<a href="http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/">http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/</a>
PanoramaTest	Der PanoramaTest® von natera und Labore amedes Holding AG, nicht-invasiver molekulargenetischer pränataler Diagnostiktest zur <b>Bestimmung der freien Trisomie 21, 18, 13 und Monosomie X (Turner-Syndrom), sowie Triploidien</b> .  Die Analyse des Bluts wird in den Natera-Labors in den USA durchgeführt.	<a href="http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/">http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/</a>
HarmonyTest	HarmonyTest® der Firma Ariosa, Labor Enders, nicht-invasiver molekulargenetischer pränataler Diagnostiktest zur <b>Bestimmung der freien Trisomie 21, 18, 13 und Monosomie X</b> (Turner-Syndrom). Zulassung auch bei Zwillingen und Schwangerschaften nach Eizellspende.  Die Analyse des Bluts wird in den Ariosa-Labors in den USA durchgeführt.	<a href="http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/">http://www.praenatal-dorsten.de/pranatalmedizin-2/praenatest/</a>
Illumina	Illumina, Inc. (NASDAQ: ILMN) gab heute bekannt, dass es seine Konformität mit den Anforderungen der IVD-Richtlinie erklärt hat. Das Unternehmen verkündete außerdem, dass es eine erweiterte VeriSeq™ NIPT-Analysesoftware für klinische Labore in der Europäischen Union (EU) mit der CE-Kennzeichnung versehen hat. Diese aktualisierte VeriSeq™ NIPT-Analysesoftware enthält eine innovative Methode für die <b>Verarbeitung von Proben und richtet sich an größere Chargen von 48 Proben, im Vergleich zu den gegenwärtigen 16 Proben, mit der die zukünftigen Anforderungen des wachsenden Markts für nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) erfüllt werden können</b> . Mit dieser Software haben klinischen Labore in der EU Zugriff auf eine	<a href="http://www.businesswire.com/news/home/20170130005295/de/">http://www.businesswire.com/news/home/20170130005295/de/</a>



Test	Text	Quelle
	schnelle und zuverlässige Methode zur Analyse von Sequenzdaten für NIPT.	
Natera	Natera, Inc., ein führendes Unternehmen auf dem Gebiet nichtinvasiver Gentests, hat heute [11.7.2014, Anm.] bekannt gegeben, dass seine cloudbasierte Analysesoftware das CE-Zeichen (Conformité Européenne, CE) erhalten hat. Die Registrierung ist für Natera ein bedeutender Schritt, insbesondere in Bezug auf die Lizenzierung und den Vertrieb seiner Software in der Europäischen Union und der damit einhergehenden Unterstützung seiner Laborpartner, die Panorama als In-vitro-Diagnostiktest (IVD) in ihren Laboren einsetzen werden.	<a href="http://www.businesswire.com/news/home/20140711005446/de/">http://www.businesswire.com/news/home/20140711005446/de/</a>

Tabelle 9 Übersicht der gepoolten Testergebnisse aus Reviews, für Combined Test und NIPT

Studie	Test(-Kombination)	n Studien	n Frauen	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
Alldred 2015	1) Free βhCG, PAPP-A and maternal age (double test)	31 studies	158,878 women in whom 1430 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	68% (95% CI 65 to 71)	95% (95% CI 95 to 95)				
Alldred 2015				1:250 FPR	73% (95% CI 67 to 79)	93% (95% CI 91 to 94)				
Alldred 2015	2) Free βhCG, AFP and maternal age (double test)	five studies	5160 women in whom 174 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	49% (95% CI 39 to 60)	95% (95% CI 94 to 96)				
Alldred 2015	3) PAPP-A and maternal age (single test)	six studies	13,742 women in whom 409 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	55% (95% CI 46 to 63)	95% (95% CI 94 to 96)				
Alldred 2015	4) Free βhCG and maternal age (single test)	nine studies	16,656 women in whom 549 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	42% (95% CI 36 to 48)	95% (95% CI 94 to 96)				
Alldred 2015	5) PAPP-A alone (single test)	six studies	25,510 women in whom 430	5% FPR	52% (95% CI 39 to 65)	95% (95% CI 94 to 96)				



Studie	Test(-Kombination) without maternal age)	n Studien	n Frauen pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
Allred 2015	6) Free βhCG alone (single test without maternal age)	four studies	4280 women in whom 390 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	25% (95% CI 18 to 34)	95% (95% CI 94 to 96)				
Allred 2015	A triple test of PAPP-A, free βhCG, AFP and maternal age	three studies		5% FPR	74% (95% CI 65 to 81)					
Allred 2015	A triple test of ADAM 12, PAPP-A, free βhCG and maternal age	three studies		5% FPR	74% (95% CI 63 to 83)					
Allred 2015	A triple test of PIGF, PAPP-A, free βhCG and maternal age	two studies		5% FPR	76% (95% CI 69 to 82)					
Allred 2012	1) Total hCG, AFP, uE3, Inhibin A and maternal age (Quadruple test)	five studies	8,342 women in whom 150 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	80.5% (95% CI 70.3 to 88.4)					
Allred 2012	1) Total hCG, AFP, uE3, Inhibin A and maternal age (Quadruple test)	five studies	8,342 women in whom 150 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	1:250;	73.9% (95% CI 60.0 to 84.2)	94.8% (CI 92.8 to 96.2)				
Allred 2012	1) Total hCG, AFP, uE3, Inhibin A and maternal age (Quadruple test)	five studies	8,342 women in whom 150 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	1:300 ;	85.0% (CI 75.8 to 91.8) a	91.5% (CI 91.2 to 91.8)				



Studie	Test(-Kombination)	n Studien	n Frauen	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
Allred 2012	2) Free $\beta$ hCG, AFP, uE3 and maternal age (Triple test)	seven studies	10,541 women, in whom 249 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	65.1% (95% CI 46.4 to 80.1)					
Allred 2012	2) Free $\beta$ hCG, AFP, uE3 and maternal age (Triple test)	seven studies	10,541 women, in whom 249 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	1:250;	81.5% (95% CI 72.5 to 88.1) f	97.9% (95% CI 87.7 to 99.7)				
Allred 2012	3) Total hCG, AFP, uE3 and maternal age (Triple test)	24 studies	89,047 women, in whom 648 were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	53.5% (95% CI 43.0 to 63.7)	93.6% (95% CI 87.7 to 96.8)				
Allred 2012	4) Total hCG, AFP and maternal age (Double test)	15 studies	133,783 women, in whom 473 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	61.7% (95% CI 53.5 to 69.2)					
Allred 2012	4) Total hCG, AFP and maternal age (Double test)	15 studies	133,783 women, in whom 473 pregnancies were known to be affected by Down's syndrome	1:250;	69.9% (95% CI 60.3 to 78.1)	95.3% (95% CI 94.3 to 96.2)				
Allred 2012	5) Free $\beta$ hCG, AFP and maternal age (Double test)	12 studies	45,597 women, of which 341 were affected by Down's syndrome	5% FPR	61.7% (95% CI 52.7 to 69.9)					
Allred 2012	5) Free $\beta$ hCG, AFP and	12 studies	45,597 women, of which 341 were affected by	1:250;	75.5% (95% CI 60.1 to 86.4)	91.6% (95% CI 90.5 to 92.6)				



Studie	Test(- Kombination) (maternal age Double test)	n Studien	n Frauen Down's syndrome	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
Allred 2012	6) Total hCG and maternal age (Single test)	four studies	57,668 pregnancies of which 280 were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	56.1% (95% CI 41.0 to 70.2)					
Allred 2012	7) Free β hCG and maternal age (Single test)	four studies	14,985 pregnancies, of which 192 were known to be affected by Down's syndrome	5% FPR	52.6% (95% CI 37.4 to 67.4)					
Allred 2012	8) AFP and maternal age (Single test)	four studies	13,764 pregnancies including 173 Down's syndrome pregnancies	5% FPR	41. 9% (95% CI 33.7 to 50.5)					
Allred 2012	9) Other test combinations									
Allred 2012	A quintuple test of t otal hCG, AFP, uE3, Inhibin A, PAPP-A and maternal age	1 study		5% FPR	82.9% (CI 73.0 to 90.3%)					
Allred 2012	A quintuple test of free β hCG, AFP, uE3, Inhibin A, PAPP-A and maternal age	1 study		5% FPR	84.1% (CI 74.4 to 91.3%)					
Allred 2012	A quadruple test of free	1 study		1 in 250	84.1% (CI 74.4 to 91.3)	94.3% (CI 92.6 to 95.6)				



Studie	Test(-Kombination)	n Studien	n Frauen	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
	β hCG, uE3, AFP, Inhibin A and maternal age									
Allred 2012	A triple test of total hCG, Inhibin A, AFP and maternal age	1 study		1 in 250	88.9% (CI 65.3 to 98.6)	93.5% (CI 89.1 to 96.5)				
Metacalfe 2014	Non-invasive prenatal testing	11 studies			trisomy 13: 90.3, trisomy 18:98., 45,X: 92.2		high risk samples			trisomy 13:0.2%, trisomy 18:0.2%, 45,X: 0.1%
Metacalfe 2014	first trimester combined test	30 studies			trisomy 13: 83.1 trisomy 18: 91.9 45,X: 70.1 triploidy: 100%					trisomy 13: 4.4%; trisomy 18: 3.5%; 45,X: 5.4%; triploidy: 6.3%
Metacalfe 2014	Second trimester triple screening	22 studies			trisomy 13: 43.9 trisomy 18: 70.5 45,X: 77.2%					trisomy 13: 8.1 trisomy 18: 3.3 45,X: 9.3%
Mackie 2017	NIBT for Fetal sex	60 studies	11 179 tests		0.989 (95% CI 0.980–0.994)	0.996 (95% CI 0.989–0.998)	255 (95% CI 89–729)	0.011 (95% CI 0.006–0.019)		
Mackie 2017	NIBT for Rhesus D	30 studies	10 290 tests		0.993 (95% CI 0.982–0.997)	0.984 (95% CI 0.964–0.993)	61 (95% CI 22–167)	0.007 (95% CI 0.003–0.186)		
Mackie 2017	NIBT for Trisomy 21	31 studies	148 344 tests		0.994 (95% CI 0.983–0.998)	0.999 (95% CI 0.999–1.000)	1720 (95% CI 1111–2662)	0.006 (95% CI 0.002–0.017)		
Mackie 2017	NIBT for Trisomy 18	24 studies	146 940 tests		0.977 (95% CI 0.952–0.989)	0.999 (95% CI 0.998–1.00)	1569 (95% CI 810–3149)	0.023 (95% CI 0.011–0.048)		
Mackie 2017	NIBT for Monosomy X	8 studies	6712 tests		0.929 (95% CI 0.741–0.984)	0.999 (95% CI 0.995–0.999)	1337 (95% CI 213–8407)	0.071 (95% CI 0.017–0.292)		
Mackie 2017	NIBT for Trisomy 13	16 studies	134 691 tests		0.906 (95% CI 0.823–0.958)	1.00 (95% CI 0.999–1.00)	453 (95% CI 26–7864)	0.188 (95% CI 0.080–0.44039)	2788 (95% CI 285–27252)	
Gil 2015	cfDNA testing for Trisomy 21	24 studies	1051 trisomy-21 and 21 608 non-trisomy-21 singleton pregnancies		99.2% (95% CI, 98.5–99.6%) detection rate					0.09% (95% CI, 0.05–0.14%)
Gil 2015	cfDNA testing for Trisomy 18	21 studies	389 trisomy-18 and 21 306 non-		96.3% (95% CI, 94.3–97.9%)					0.13% (95% CI, 0.07–0.20)

Studie	Test(-Kombination)	n Studien	n Frauen	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
			trisomy-18 singleton pregnancies							
Gil 2015	cfDNA testing for Trisomy 13	18 studies	139 trisomy-13 and 18 059 non-trisomy-13 singleton pregnancies		91.0% (95% CI, 85.0–95.6%)					0.13% (95% CI, 0.05–0.26%)
Gil 2015	cfDNA testing for Monosomy X	16 studies	177 singleton pregnancies with fetal monosomy X and 9079 with no monosomy X		90.3% (95% CI, 85.7–94.2%)					0.23% (95% CI, 0.14–0.34%)
Gil 2015	cfDNA testing for Sex chromosome aneuploidies other than monosomy X	12 studies	56 affected and 6699 non-sex chromosome aneuploidy singleton pregnancies		93.0% (95% CI, 85.8–97.8%)					0.14% (95% CI, 0.06–0.24%)
Gil 2015	cfDNA testing twin pregnancies	Five studies	31 trisomy-21 and 399 euploid pregnancies		93.7% (95% CI, 83.6–99.2%)					0.23% (95% CI, 0.00–0.92%)
Iwarsson 2017	NIPT for Trisomy 21		general screening population		0.993 (95% CI 0.955-0.999)	0.999 (95% CI 0.998-0.999)				
Iwarsson 2017	NIPT for Trisomy 21		high risk population		0.998 (95% CI 0.981-0.999)					
Iwarsson 2017	NIPT for Trisomy 18		high risk population		0.977 (95% CI 0.958-0.987)					
Iwarsson 2017	NIPT for Trisomy 13		high risk population		0.975 (95% CI 0.819-0.997)					
Iwarsson 2017	NIPT for Trisomy 21,18,13		high risk population			0.999 (95% CI 0.998-0.999)				
Taylor-Phillips 2015	NIBT for T21				99.3% (95% CI 98.9% to 99.6%)					
Taylor-Phillips 2015	NIBT for Edwards				97.4% (95.8% to 98.4%)					
Taylor-Phillips 2015	NIBT for Patau				97.4% (86.1% to 99.6%)					
Taylor-Phillips 2015	NIPT for Trisomy 21,18,13					99.9% (99.9% to 100%)				



Studie	Test(-Kombination)	n Studien	n Frauen	cut point	Sensitivität	Spezifität	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio	odds ratio	false positive ratio
Taylor-Phillips 2015	NIPT for screening of 100000		100000 screening population (model)		we would expect 417, 89 and 40 cases of Downs, Edwards and Patau syndromes					with 94, 154 and 42 false positive results

FPR – Falsch Positiv rate; CI - Konfidenzintervall

## Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ

### 1. METHODIK

#### 1.1 Generelle Methodenbeschreibung

Suche nach Guidelines in G-I-N, AWMF, SIGN (jeweils keine Ergebnisse), in Google (Ergebnis Guidelines Übersicht aus der Schweiz mit Deutschen, Schweizer und Österreichischen Leitlinien und Konsensuspapieren).

Suche in der Cochrane Database for systematic Reviews nach Übersichtsarbeiten (5 Ergebnisse, 1 davon ein Protokoll).

Zusätzliche Suche in Pubmed zur Testgenauigkeit der pränatalen Tests, primär des zellfreien fetalen DNA Tests aus mütterlichem Blut.

Darstellung der verschiedenen Testmöglichkeiten nach

- Ultraschall
- Combined Test
- Präna Test
- Amniocentese und Chorionzottenbiopsie
- Inhalte des MUKI Passes in Österreich

Die Präimplantationsdiagnostik wird exkludiert.

Übersichtsdarstellung zur Testgenauigkeit der zellfreien fetalen DNA Testung aus mütterlichem Blut nach

- Studienjahr
- Studienart
- Land
- Art des Tests/ des Vergleichs
- Risikopopulation ja/nein
- Anzahl der untersuchten Schwangerschaften
- Trimester
- Cut off
- Outcome(s)
- Testgüte (Sensitivität, Spezifität, FPR, FNR, PPV, NPV, Accuracy)
- Relevante Kommentare

Tatsächliche Analyse nur mit sieben systematischen Übersichtsarbeiten, da selbige aktuell und umfassend sind und nahezu alle Einzelstudien aus dieser Suche inkludieren.

Verwendung von 15 Leitlinien.

## 1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie(n)

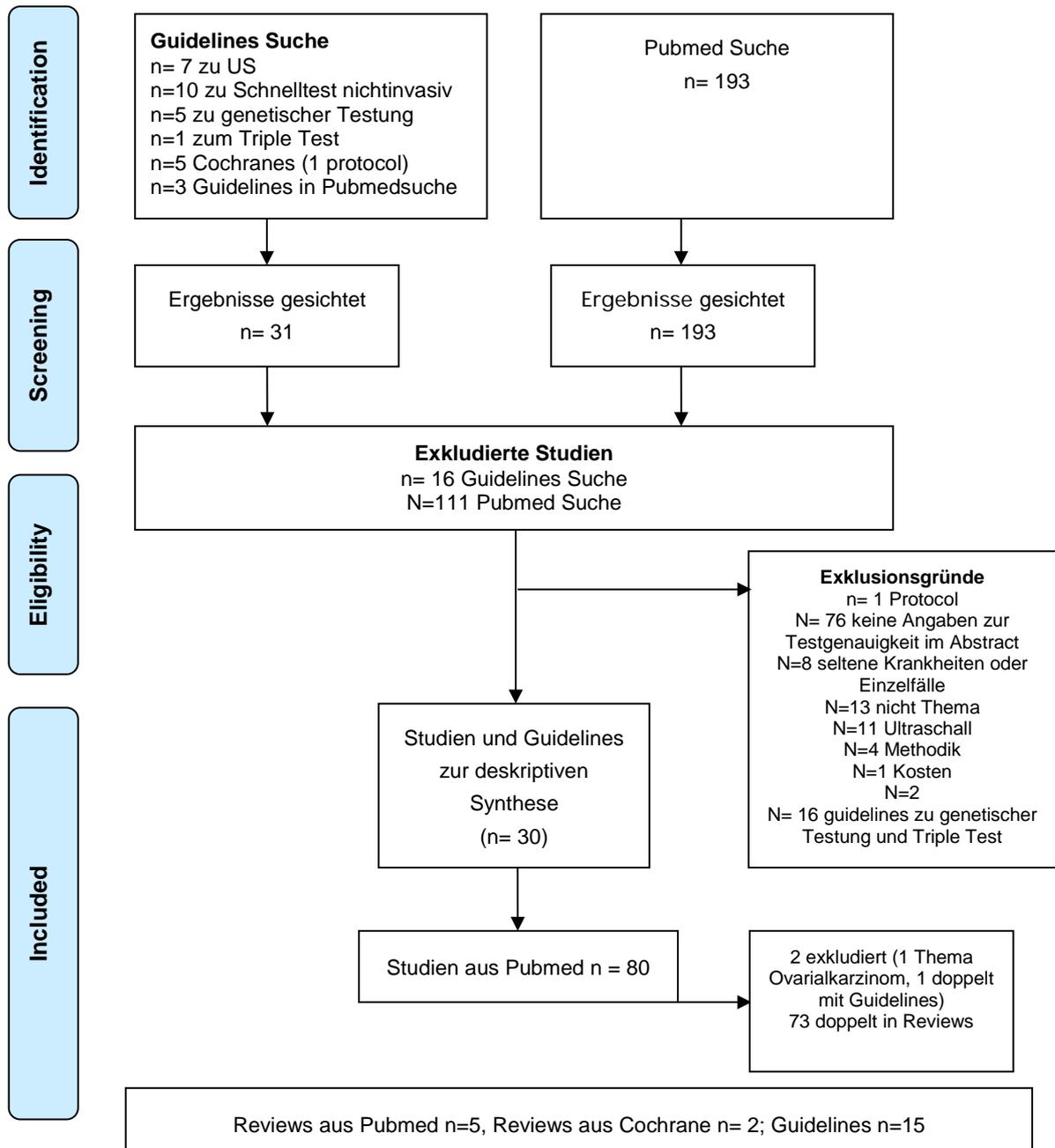
### 11.1.1 Suchstrategie PUBMED History

Download history Clear history 12.4.2017 um 12.00h

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	Add	Search <b>(non invasive prenatal testing) AND ((((((sensitivity specificity diagnostic) OR specificity) OR test sensitivity) OR sensitivity specificity) OR sensitivity) OR test accuracy) OR diagnostic accuracy)</b>	193	05:59:03
#9	Add	Search <b>non invasive prenatal testing</b>	644	05:57:47
#8	Add	Search <b>(((sensitivity specificity diagnostic) OR specificity) OR test sensitivity) OR sensitivity specificity) OR sensitivity) OR test accuracy) OR diagnostic accuracy</b>	1715814	05:57:06
#7	Add	Search <b>sensitivity specificity diagnostic</b>	446675	05:56:36
#6	Add	Search <b>specificity</b>	1084231	05:56:29
#5	Add	Search <b>test sensitivity</b>	232937	05:56:02
#4	Add	Search <b>sensitivity specificity</b>	585747	05:55:52
#3	Add	Search <b>sensitivity</b>	1104385	05:55:45
#2	Add	Search <b>test accuracy</b>	64824	05:55:24
#1	Add	Search <b>diagnostic accuracy</b>	169751	05:55:15

## 1.1.2 Flow chart der Studienauswahl



**Tabelle 10: Charakteristika der inkludierten Übersichtsarbeiten**

Checklist item	Allred 2012	Allred 2015	Metcalf e 2014	Mackie 2017	Gil 2015	Iwarsso n	Taylor- Phillip s 2016
Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	no	no	no	yes	yes	yes	yes
Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	yes	yes	no	yes	no	yes	no
Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes
Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	yes	yes	no	no	no	yes	yes
State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes
State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes

Bewertet nach PRISMA <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>

## Anhang 2: Checkliste für potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte

<b>1. Ethik</b>	
Beeinflusst der Einsatz oder die Verweigerung der Behandlung mittels Intervention irgendwelche Ethiken oder Traditionen?	Yes
Gibt es Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsanwendung, die ethisch relevant sein können?	Yes
Die einzige Konsequenz einer Diagnostik der Aneuploidie beim Feten ist die Terminierung der Schwangerschaft, da eine Behandlung eines Chromosomenschadens nicht möglich ist.	
<b>2. Organisation</b>	
Führt die Einführung der Intervention oder ihrer potentiellen Nutzung/ Nichtnutzung zu organisatorischen Veränderungen?	Yes
Gibt es organisatorisch relevante Unterschiede zwischen der Intervention und ihrer/n Alternative(n)?	Yes
Die Durchführung des NIPT ist eine Labortestung nach Blutabnahme bei der Schwangeren. Dazu bedarf es keiner gynäkologischen Fachexpertise, und eigentlich auch keines Arztbesuchs, da in den meisten Labors vor Ort Blut entnommen wird.	
<b>3. Soziales</b>	
Wirft die Einführung der Intervention neue soziale Fragen auf?	Yes
Gibt es Unterschiede in sozialen Aspekten zwischen der Intervention und ihren Alternativen?	Yes
Bei privatem Angebot der Vorselektionstests, also Nicht-Übernahme durch die Krankenversicherung, wird die Entscheidung der Schwangeren für oder gegen die Terminierung einer Schwangerschaft mit einem eventuell schwer behinderten Kind auch von monetären Überlegungen (Testkosten) beeinflusst. Dies kann in weiterer Folge dazu führen, dass Kinder mit Chromosomenschäden durch diese Selektion vermehrt in Bevölkerungsgruppen mit schlechterem finanziellem Hintergrund geboren werden. Der Combined Test und der NIPT unterscheiden sich in den Kosten, um wieviel genau ist nicht bekannt, der NIPT ist teurer.	
<b>4. Recht</b>	
Wirft die Einführung der Intervention neue rechtliche Fragen auf?	Yes
Gibt es Unterschiede in rechtlichen Aspekten zwischen der Intervention und	Yes



ihren Alternativen?	
<p>Wenn der NIPT die DNA des Feten testet, so unterliegt er dem Gentechnikgesetz. Das bedeutet, dass vor der Testung eine ausführliche Information mit dem Betroffenen stattzufinden hat, wobei in diesem speziellen Fall der oder die Betroffene noch nicht geboren ist. Vor allem eine weiterführende Analyse als jene auf selektive Chromosomenschäden wird rechtlich bedenklich.</p> <p>Der Unterschied zum Combined Test ist, dass dieser kein DNA Test ist.</p>	