



# Pränatales zytogenetisches Screening

## Übersicht zu Guidelines - Update

Februar 2018

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
1030 Wien, Haidingergasse 1  
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
[ewg@sozialversicherung.at](mailto:ewg@sozialversicherung.at)

## Inhalt

<b>Inhalt</b> .....	<b>i</b>
Tabellenverzeichnis.....	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	ii
<b>1 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Kurzbericht</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Methodik</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>10</b>
5.1 Clinical Practice Guidelines .....	10
5.1.1 USA.....	10
5.1.2 Kanada.....	12
5.1.3 Österreich-Deutschland-Schweiz.....	14
5.2 Consensus and Position Statements .....	14
5.2.1 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists...14	
5.2.2 International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.....16	
5.2.3 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) und Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH).....18	
5.2.4 Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).....18	
5.2.5 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics, Society for Maternal–Fetal Medicine .....	20
5.2.6 American College of Medical Genetics and Genomics .....	21
5.2.1 Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe .....	22
5.3 Zellfreier DNA Test in Public Health Care Systems.....	23
5.3.1 Kanada (British Columbia).....	23
5.3.2 United Kingdom.....	25
5.3.3 Schweiz.....	25
<b>6 Evidenz</b> .....	<b>28</b>
6.1 Empfehlungen der Leitlinien und Konsensus Statements .....	28

6.2 Zellfreier DNA Test in öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen .....	33
<b>7 Diskussion .....</b>	<b>36</b>
7.1 Empfehlungen zur Screeningstrategie .....	36
7.2 Empfehlungen zum zellfreien DNA Screeningtest .....	37
7.3 Empfehlungen zum mütterlichen Alter im Pränatalscreening .....	38
7.4 Voraussetzungen für die Kostenübernahme des zellfreien DNA Tests .....	38
<b>8 Anhang .....</b>	<b>40</b>
8.1 Pränatale zytogenetische Diagnostik .....	40
8.1.1 European Surveillance of congenital anomalies .....	40
8.2 Exkludierte Leitlinie .....	46
8.2.1 Europa .....	46
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>

Sonstige Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Recommendations HGSA/RANZCOG .....	15
Tabelle 2: Summary recommendations SMFM .....	18
Tabelle 3: NIPT .....	22
Tabelle 4: Empfehlungen der Leitlinien und Konsensus Statements .....	28
Tabelle 5: Voraussetzungen für Kostenübernahme des cfDNA Screening Test .....	33
Tabelle 6: Indikation für pränatale zytogenetische Diagnostik [32] .....	41

### Abkürzungsverzeichnis

NIPT	nicht invasiver Pränataltest
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
AFMM	Akademie für fetomaternalen Medizin
EDD	estimated date of delivery
ETD	expected time of delivery
FISH	fluorescence in situ hybridization
FPR	false-positive rate
DR	detection rate

FMF-D	Fetal Medicine Foundation Germany
GUMG	Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
cfDNA	Cell-Free DNA Testing
ffDNA	Freie fetale DNA
NIPS	noninvasive prenatal screening
CNVs	copy-number variants
CVS	chorionic villous sampling
BC	British Columbia
OKP	obligatorische Krankenpflegeversicherung
PND	prenatal diagnosis
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IVF	in vitro fertilization
ICSI	intracytoplasmic sperm injection
SIPS	Serum Integrated Prenatal Screen (SIPS involves measurement of first trimester pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and second trimester quad markers in two separate blood tests. Quad markers include alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol ( $\text{uE}_3$ ), human chorionic gonadotropin (hCG) and inhibin-A.
IPS	Integrated Prenatal Screen (= SIPS in combination with NT ultrasound), (IPS involves measurement of first trimester serum PAPP-A and a nuchal translucency (NT) ultrasound and second trimester serum quad markers (AFP, $\text{uE}_3$ , hCG and inhibin-A)
NT	nuchal translucency
Quad screen	Quadruple screen (Quad screen involves the measurement of second trimester serum quad markers (AFP, $\text{uE}_3$ , hCG and inhibin-A) in one blood test. Quad screen should only be offered to women who present late for prenatal care (2nd trimester) as SIPS / IPS have better screening performance with lower false positive rates)
SSW	Schwangerschaftswoche
SGUM-GG	Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe.
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
AC	amniocentesis
ETT, ETS, FTS	Ersttrimestertest, Ersttrimester Screening, First Trimester Screening
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
hCG	human chorionic gonadotropin

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt.

#### 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

Autorin	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Reviewerin	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD
Reviewer	Dr. Gottfried Endel

Kontakt: [ewg@sozialversicherung.at](mailto:ewg@sozialversicherung.at)

## 1 Fragestellung

Welche Empfehlungen werden für das Pränatalscreening unter besonderer Berücksichtigung von nicht-invasiven zytogenetischen Untersuchungen in Leitlinien und Konsensus Statements aus europäischen Ländern, USA, Kanada, Australien und New Zealand ausgesprochen?

Welchen Stellenwert hat der zellfreie DNA Test als nicht-invasiver zytogenetischer Test im Pränatalscreening?

Welchen Stellenwert hat das mütterliche Alter im Pränatalscreening?

Welche Voraussetzungen werden für die Refundierung des zellfreien DNA Tests durch öffentlich finanzierte Gesundheitssysteme angegeben?

Auf Fragestellungen zur Testgenauigkeit des zellfreien DNA Tests wird in diesem Bericht nicht eingegangen, siehe dazu den Bericht Pränatale Testung - Guidelines und Testgenauigkeit vom Mai 2017 [1] und das Rapid Assessment der EUnetHTA aus 2018 [2].

## 2 Kurzbericht

### Methodik

Es wurde eine Suche nach Leitlinien und Konsensus Statements zum pränatalen zytogenetischen Screening durchgeführt. Weiters wurden die Websites der entsprechenden wissenschaftlichen Gesellschaften besucht, sowie auf der Website der Geneva Foundation for Medical Education and Research Leitlinien zu Pränatalem Screening recherchiert.

### Ergebnisse

Es wurden 13 Leitlinien bzw. Konsensus Statements gefunden, sowie zusätzlich 3 Leitlinien, die Empfehlungen und Voraussetzungen für eine Kostenübernahme des Pränatalscreening inklusive des zellfreien fetalen DNA Tests durch das öffentlich finanzierte Gesundheitssystem beinhalten.

Pränatalscreening wird in diesem Bericht als (nicht-invasive) pränatale Testung in Abgrenzung zur pränatalen Diagnostik verstanden.

In British Columbia, im United Kingdom und der Schweiz werden zwar unterschiedliche Risikowerte als Voraussetzung für die Durchführung des zellfreien DNA Tests angegeben, gemeinsam ist, dass konventionelle Screeningmethoden (Ultraschall Marker/ Alter der Mutter/ biochemische Laborwerte aus dem mütterlichen Serum) als erste Screeningmethode vor einer cfDNA Testung für den Fall einer Kostenübernahme durch das öffentlich finanzierte Gesundheitssystem obligatorisch sind.

Als Voraussetzung zur Durchführung des NIPT nach dem Ersttrimester Screening gilt für die Schweiz ein Risikoscore für Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:1000$ , für das United Kingdom von  $\geq 1:150$  und für British Columbia (Kanada) ein Risikoscore für Trisomie 21 von  $1:300$  (siehe Kapitel 5.3).

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, das American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics, die Society for Maternal-Fetal Medicine, die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, die Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin und die Österreichische Gesellschaft für Humangenetik, die German Society of Ultrasound in Medicine, die Fetal Medicine Foundation Germany und die Swiss Society of Ultrasound in Medicine empfehlen, dass cfDNA-Tests nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall bzw. auf Basis einer individuellen Risikokalkulation und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden sollten.

Die Empfehlungen in den Leitlinien beinhalten folgendes abgestuftes Vorgehen: Nach einem konventionellen Screening (Ultraschall, mütterliches Alter, biochemische Laborwerte) kann entsprechend dem individuellen Risiko entweder kein weiterer Screeningtest erforderlich sein, oder ein cfDNA Screening Test oder eine invasive Diagnostik folgen. Ein paralleles oder simultanes Testen mit mehreren Screening Methoden wird nicht empfohlen.

Der cfDNA Test ist eine Screeningmethode mit falsch positiven und falsch negativen Resultaten und stellt keinen Ersatz für invasive Diagnostik dar. Nach einem abnormalen (positiven) cfDNA

Screening Testergebnis ist eine invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese) incl. einer genetischen Beratung erforderlich.

cfDNA-Tests könnten theoretisch als primäres Screening Verfahren für fetale Trisomien bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe nach der 10. Gestationswoche eingesetzt werden, da sie die sensitivste Aneuploidie Screening Option für das Down, Patau und Edwards Syndrom darstellen. Allerdings wurde das cfDNA Screening nicht eingehend in einer low-risk Population untersucht, in der der positive Vorhersagewert niedriger ist als in einer high-risk Population.

Mehrere Leitlinien sprechen sich dafür aus, dass allen Frauen, unabhängig vom mütterlichen Alter, die Option eines Aneuploidie Screenings angeboten werden sollte. Die Society for Maternal-Fetal Medicine empfiehlt jedoch nicht allen schwangeren Frauen ein cfDNA Aneuploidie Screening anzubieten. Folgende Voraussetzungen werden für ein cfDNA Aneuploidie Screening angegeben: das Alter der Frau über 35 Jahre, erhöhtes Risiko auf Trisomie 13, 18, 21 im Ultraschall (Erst-Trimester-, sequentielles, integriertes oder Zweitsemester-Screening), frühere Schwangerschaft oder Kind mit Trisomie 13, 18, 21, elterliche Robertsonsche Translokation (1B starke Empfehlung).

Der cfDNA Screening Test wird nicht empfohlen für Screening auf Mikrodeletionssyndrome, Aneuploidien der Geschlechtschromosomen, bei Mehrlingsschwangerschaften sowie bei signifikantem Übergewicht der Mutter.

## Schlussfolgerung

Als primäre Screeningmethode wird mehrheitlich ein konventionelles Screening mit Ultraschall und/oder biochemischen Laborwerten aus dem mütterlichen Serum empfohlen.

Widersprüchlich dazu wird in Leitlinien festgestellt, dass cfDNA-Tests auch als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden können.

Wenn ein pränatales Screening auf Aneuploidie verfügbar ist, sollte das Alter der Mutter als alleinige Indikation für eine invasive Diagnostik verlassen werden.

Der cfDNA Test kann als sekundäre Screeningmethode für Trisomien zur Reduktion von invasiver Diagnostik nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test sinnvoll sein. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch eine invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) zu bestätigen, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.

Die Empfehlungen der Länder, die die Kosten des Pränatalscreenings inklusive des zellfreien fetalen DNA Tests durch das öffentliche Gesundheitssystem übernehmen, könnten als Grundlage dienen, Voraussetzungen und Kriterien bzw. Risikoscores für die Durchführung eines cfDNA Screening Tests nach dem konventionellen Screening als Leistung der Sozialversicherung in Österreich zu definieren.



### 3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen

Tests, die gezielt nach Hinweisen auf Fehlbildungen oder Störungen beim Ungeborenen suchen, fasst man unter dem Begriff „Pränataldiagnostik“ zusammen. Dazu zählen bestimmte Ultraschall-Untersuchungen, Bluttests sowie Untersuchungen von frühem Mutterkuchengewebe (Chorionzotten-Biopsie) oder Fruchtwasser.

Unterschieden wird dabei zwischen nicht-invasiven Tests, die eine individuelle Risikoabschätzung ermöglichen und invasiven Verfahren. Diese Tests liefern genauere Ergebnisse über Fehlbildungen oder Auffälligkeiten beim Ungeborenen.

Im amerikanischen Sprachgebrauch wird zwischen pränatalen Screening Tests [3] und pränatalen diagnostischen Testverfahren [4] unterschieden. Screening Tests können ein Risiko oder eine Wahrscheinlichkeit für eine Aneuploidie und einige wenige andere genetische Störungen des Fötus vorhersagen. Diagnostische Testverfahren wie die Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie sagen aus, ob tatsächlich eine Aneuploidie oder eine andere genetische Störung vorliegt. Zu den Screening Tests zählen das "first-trimester" Screening, "second-trimester" Screening, das "combined first- and second-trimester" Screening und der zellfreie DNA Test bzw. nicht-invasiver Pränataltest (NIPT).

Der zellfreie DNA-Test ermöglicht eine Beurteilung des Risikos für häufige Chromosomenstörungen (Trisomie 13, 18, 21) beim Foetus. Der Test beruht auf der Tatsache, dass im mütterlichen Blut genetisches Material (i.e. zellfreie DNA) der Mutter, als auch des Foetus vorhanden ist.

Im mütterlichen Blut beträgt der Anteil der zellfreien fetalen DNA (i.e. die fetale Fraktion) typischerweise 10 bis 15 Prozent der gesamten zellfreien DNA. Beginnend mit ca. 4 Wochen post conceptionem steigt die fetale Fraktion mit zunehmendem Gestationsalter. Neben dem Gestationsalter ist vor allem das mütterliche Gewicht für die fetale Fraktion entscheidend. Dies ist klinisch relevant, da die fetale Fraktion die Sensitivität und Spezifität der auf cfDNA basierenden Tests signifikant beeinflusst [5].

Daten großer Studien zeigten, dass der NIPT eine Detektionsrate für Trisomie 21 von > 99% aufweist, bei einer Falschpositivrate von  $\leq 0,09\%$ . Diese Studien zeigten aber auch, dass der positive prädiktive Wert (PPV) des NIPT für eine Trisomie 21 abhängig vom Ausgangsrisiko war. Bei unselektionierten Schwangeren lag er bei 50 bis 81% und bei «high risk»-Schwangeren (= ETT-Risiko > 1:300, positive Familienanamnese einer Aneuploidie oder vorherige Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie bei 94%. Die Testperformance des NIPT für die Trisomien 18 und 13 ist insgesamt niedriger [6].

Die meisten kommerziell erhältlichen Tests sind ab der SSW 10+0 (SSL 32mm) anwendbar. Eine fetale Fraktion von >4% ist Voraussetzung für ein verlässliches Ergebnis. Die Angabe der fetalen Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen zellfreien DNA-Test. Bei übergewichtigen Patientinnen liegt die fetale Fraktion selbst bei einem Gestationsalter >10+0 häufiger unter <4% [7].

## 4 Methodik

Es wurde am 12.12. und 19.12.2017 eine Suche nach Leitlinien und Konsensus Statements zum pränatalen zytogenetischen Screening in G-I-N, AWMF, SIGN und NICE durchgeführt sowie eine Suche in PubMed. Weiters wurden die Websites der entsprechenden wissenschaftlichen Gesellschaften besucht, sowie auf der Website der Geneva Foundation for Medical Education and Research Leitlinien zum Pränatalen Screening recherchiert [8].

Die Suche wurde auf die englische und deutsche Sprache eingegrenzt, der Suchzeitraum für Leitlinien und Konsensus Statements auf 3 Jahre (2015 – 2017).

Ein Spezialreport zu pränatalen Screeningstrategien in Europa, 2010 publiziert, wird im Anhang präsentiert, diese Empfehlungen bzw. Regulatorien zur pränatalen zytogenetischen Diagnostik beziehen sich auf die invasive Diagnostik, wie Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie und nicht auf den nichtinvasiven zellfreien DNA Screening Test aus dem mütterlichen Blut.

## 5 Ergebnisse

Es wurden 13 Leitlinien bzw. Konsensus Statements gefunden, wobei die Trennung in Leitlinien bzw. Konsensus Statements hauptsächlich aufgrund der im Titel verwendeten Begrifflichkeiten erfolgte. Sowohl Leitlinien als auch Konsensus Statements geben in ihren Empfehlungen teilweise Evidenzgrade an. Die Leitlinien wurden jedoch nicht auf ihre wissenschaftliche Güte überprüft. Empfehlungen wurden aus den Leitlinien bzw. Konsensus Statements übernommen, sofern sie für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind. Eine Leitlinie, European Guidelines for Clinical Practice [9] wurde exkludiert, da nur allgemeine Prinzipien dargestellt werden ohne konkrete Empfehlungen (siehe Anhang 8.2).

Zusätzlich wurden 3 Leitlinien gefunden, die Empfehlungen und Voraussetzungen für eine Kostenübernahme des Pränatalscreening inklusive des zellfreien fetalen DNA Tests durch das öffentliche Gesundheitssystem beinhalten.

### 5.1 Clinical Practice Guidelines

#### 5.1.1 USA

- 1) PRACTICE BULLETIN No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy  
American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-  
Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal–Fetal Medicine [10]

**Summary of Recommendations** (sofern für den Bericht relevant)

#### **Level A (good and consistent scientific evidence)**

Women who have a negative screening test result should not be offered additional screening tests for aneuploidy because this will increase their potential for a false-positive test result.

Because cell-free DNA is a screening test, it has the potential for false-positive and false-negative test results and should not be used as a substitute for diagnostic testing

Women whose cell-free DNA screening test results are not reported, are indeterminate, or are uninterpretable (a no call test result) should receive further genetic counseling and be offered comprehensive ultrasound evaluation and diagnostic testing because of an increased risk of aneuploidy

#### **Level B (limited or inconsistent scientific evidence)**

Cell-free DNA screening tests for microdeletions have not been validated clinically and are not recommended at this time.

#### **Level C (Consensus and expert opinion)**

All women should be offered the option of aneuploidy screening or diagnostic testing for fetal genetic disorders, regardless of maternal age.

Some women who receive a positive test result from traditional screening may prefer to have cell-free DNA screening rather than undergo definitive testing. This approach may delay definitive diagnosis and management and may fail to identify some fetuses with aneuploidy

Parallel or simultaneous testing with multiple screening methodologies for aneuploidy is not cost-effective and should not be performed

- 2) PRACTICE BULLETIN No. 162 Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders  
American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins -  
Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal–Fetal Medicine [11]

### **When should prenatal diagnostic testing be offered?**

All pregnant women should be offered prenatal assessment for aneuploidy by screening or diagnostic testing regardless of maternal age or other risk factors. Genetic testing should be discussed as early as possible in pregnancy, ideally at the first obstetric visit, so that first trimester options are available. Pretest counseling should be a process of shared decision making and should include a discussion of the patient's risk of aneuploidy and other genetic diseases. The differences between screening and diagnostic testing also should be discussed.

### **Which patients are at increased risk of a fetal genetic disorder?**

**Older maternal age** - Although the risk of aneuploidy increases with increasing maternal age, age alone is not an effective screen for aneuploidy. In contrast, structural chromosomal abnormalities, including microdeletions and duplications, do not increase in frequency with maternal age [12].

**Older paternal age** - Currently, there are no recommended screening or diagnostic panels that target the disorders that may be increased with advanced paternal age; pregnancies are managed with standard screening and diagnosis, including an ultrasound examination to evaluate fetal anatomy [13].

**Parental carrier of chromosome rearrangement** - Women or men who carry balanced chromosome rearrangements, such as translocations or inversions, typically have a normal phenotype themselves but are at risk of producing gametes with unbalanced chromosomes that result in genetic abnormalities in offspring. In general, carriers of chromosome rearrangements that are identified after the birth of a child with an abnormality have a 5–30% risk of having offspring with unbalanced chromosomes in the future, whereas those identified for other reasons (eg, during an infertility workup) have a 0–5% risk [14]

**Parental aneuploidy or aneuploidy mosaicism** - Women with trisomy 21, although subfertile, have an increased risk of having offspring with a trisomy [15]. Women with 47,XXX and men with 47,YYY usually are fertile, and although limited data are available, they are not known to have a discernible increased risk of having offspring with a trisomy [16]. The limited available data on men with Klinefelter syndrome (47,XXY) whose partners conceive by in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection do not indicate an increased risk of aneuploidy in the offspring [17].

### **Summary of Recommendations** (soferne für den Bericht relevant)

#### **Level C (Consensus and expert opinion)**

All pregnant women should be offered prenatal assessment for aneuploidy by screening or diagnostic testing regardless of maternal age or other risk factors.

Prenatal genetic testing cannot identify all abnormalities or problems in a fetus, and any testing should be focused on the individual patient's risks, reproductive goals, and preferences.

Genetic testing should be discussed as early as possible in pregnancy, ideally at the first obstetric visit, so that first-trimester options are available.

### 5.1.2 Kanada

- 3) Clinical practice guideline No. 261-Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. [January 2017] [18].

#### Recommendations

1. All pregnant women in Canada, regardless of age, should be offered, through an informed counselling process, the option of a prenatal screening test for the most common clinically significant fetal aneuploidies in addition to a second trimester ultrasound for dating, assessment of fetal anatomy, and detection of multiples (I-A).
  2. Counselling must be non-directive and must respect a woman's right to accept or decline any or all of the testing or options offered at any point in the process (III-A).
  3. Maternal age alone is a poor minimum standard for prenatal screening for aneuploidy, and it should not be used a basis for recommending invasive testing when non-invasive prenatal screening for aneuploidy is available (II-2A).
  4. Invasive prenatal diagnosis for cytogenetic analysis should not be performed without multiple marker screening results except for women who are at increased risk of fetal aneuploidy (a) because of ultrasound findings, (b) because the pregnancy was conceived by in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection, or (c) because the woman or her partner has a history of a previous child or fetus with a chromosomal abnormality or is a carrier of a chromosome rearrangement that increases the risk of having a fetus with a chromosomal abnormality (II-2E).
- 4) Clinical Practice Guideline: No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes [September 2017] [19].

#### Summary Statements

1. Where available with documented expertise, the first trimester ultrasound (11 to 14 weeks' gestation) offers many advantages including accurate dating, determination of twin chorionicity, early detection of major structural abnormalities, and aneuploidy screening (II-2A).
2. In women with a low risk of aneuploidy following first trimester aneuploidy screening, the presence of specific ultrasound "soft markers" associated with fetal trisomy 21 (echogenic intracardiac focus) or trisomy 18 (choroid plexus cysts) identified during the second trimester ultrasound (18 to 22 weeks) are not clinically relevant due to poor predictive value and do not warrant further testing (II-2A).
3. Second trimester serum alpha fetoprotein screening to rule out open neural tube defects is no longer necessary unless there is a barrier to good quality ultrasound examination (II-2A).

4. In twin pregnancies, fetal nuchal translucency (NT) combined with maternal age is an acceptable first trimester screening test for aneuploidies (II-2A). First trimester serum screening combined with NT may also be considered and improves the screening accuracy (II-3B). Integrated screening with NT plus first and second trimester serum screening is also an option. Further prospective studies are required in this area because this protocol has not been validated in large prospective studies in twins (III-C).
5. Maternal plasma cell-free DNA is a highly effective form of early prenatal screening of common trisomies (21, 18, 13) after 10weeks' gestation (II-2A).
6. Currently, offering maternal plasma cell-free DNA to all women as a primary screening method is not fiscally feasible in most provinces. Offering cell-free DNA in a contingent model is an affordable option that has the potential to achieve improved performance while maintaining the benefits of conventional screening serum analyte and early ultrasound (III).

### Recommendations

All pregnant women in Canada, regardless of age, should be offered, through an informed counselling process, the option of a prenatal screening test for the most common fetal aneuploidies (II-A)

First trimester nuchal translucency should be interpreted for risk assessment only when measured by sonographers or sonologists trained and accredited for this fetal screening service and when there is ongoing quality assurance (II-2A). For aneuploidy, it should be offered as a screen with maternal serum biochemical markers in singleton pregnancies (II-2B).

Maternal age alone is a poor minimum standard for prenatal screening for aneuploidy, and it should not be used as a basis for recommending invasive fetal diagnostic testing when prenatal screening for aneuploidy is available (II-2D)

Regardless of aneuploidy screening choice, all women should be offered a fetal ultrasound (optimally between 11 and 14 weeks) to confirm viability, gestational age, number of fetuses, chorionicity in multiples, early anatomic assessment, and nuchal translucency (NT) evaluation where available. The NT measurement for aneuploidy risk estimation (combined with maternal serum) should not be performed if cell-free DNA screening has been used. Every effort should be made to improve access to high-quality first trimester ultrasound for all Canadian women. In areas where NT assessment is not available, a first trimester dating ultrasound improves the accuracy of maternal serum screening and the management of pregnancy (II-1A).

Women who are considering undergoing maternal plasma cell-free DNA (cfDNA) screening should be informed that:

- It is a highly effective screening test for the common fetal trisomies (21, 18, 13), performed after 10 weeks' gestation (II-1A).
- There is a possibility of a failed test (no result available), false negative or positive fetal result, and an unexpected fetal or maternal result (II-1A).
- All positive cfDNA screening results should be confirmed with invasive fetal diagnostic testing prior to any irrevocable decision (II-1B).
- Management decisions, including termination of pregnancy, require diagnostic testing and should not be based on maternal plasma cfDNA results alone because it is not a diagnostic test (II-2B).

- If a fetal structural abnormality is identified in a woman regardless of previous screening test results, the woman should undergo genetic counselling and be offered invasive diagnostic testing with rapid aneuploidy detection and reflex to microarray analysis if rapid aneuploidy detection is normal or inconclusive (II-2B).
- Although cfDNA screening for aneuploidy in twin pregnancy is available, there is less validation data than for a singleton pregnancy and it should be undertaken with caution (II-2C).
- Routine cfDNA screening for fetal microdeletions is not currently recommended (II-2B).

### 5.1.3 Österreich-Deutschland-Schweiz

- 5) Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT) [20]

#### Recommendations – overview

1. cfDNA testing should be offered only after, or in conjunction with, a qualified ultrasound and following appropriate counseling about the nature, scope and significance of the test.
2. cfDNA tests are screening tests. A high-risk cfDNA testing result should always be confirmed by an invasive diagnostic test (Chorionic villous sampling, amniocentesis), before a clinical consequence is drawn from the findings.
3. cfDNA testing can be used as secondary screening test for trisomy 21 (Down syndrome) for the reduction of invasive procedures after a high or intermediate risk result from First-trimester combined test (1 in 1,000 or > 1: 500 (FMF-D)). It should be noted that, even when cfDNA testing is used as a secondary screening, invasive diagnostic testing (Chorionic villous sampling, amniocentesis) is still the method of choice when the adjusted risk for trisomy 21 after the combined test is > 1:10 or the fetal nuchal translucency thickness is > 3.5mm or a fetal malformation is present.
4. cfDNA tests can also be used as a primary screening method for fetal trisomy 21 in pregnant women of every age and risk group.
5. In general, it should be noted that the performance of cfDNA screening for trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau syndrome) is lower than that for trisomy 21.
6. Based on the available evidence the use of cfDNA tests to screen for aneuploidy of sex chromosomes and microdeletion syndroms can currently not be recommended without reservation.

## 5.2 Consensus and Position Statements

### 5.2.1 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

- 6) Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic abnormalities in the fetus in pregnancy [21]

Tabelle 1: Recommendations HGSA/RANZCOG

Prenatal tests for chromosome aneuploidies	
Recommendation 1	Grade and supporting references
<p>All pregnant women* should be provided with information and offered the opportunity to have a discussion about the range of aneuploidies that can be detected and the characteristics of the available prenatal screening and diagnostic tests.</p> <p>* and their partners, or support person if appropriate</p>	Level III-3 Grade C
Recommendation 2	Grade and supporting references
<p>Women should have timely access to tests for assessment of aneuploidies with adequate sensitivity and specificity (defined in table 1). Prenatal screening options should be discussed in the first trimester whenever possible in order to maximise screening options.</p>	Consensus-based recommendation
<p>Good practice notes for maternal plasma cell free DNA (cfDNA) based testing for fetal aneuploidy</p>	Grade and supporting references
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Accurate dating, confirmation of viability and determination of the number of embryos by ultrasound is recommended prior to cfDNA testing.</li> <li>– cfDNA based screening for fetal aneuploidy is not diagnostic. The chance of having an affected fetus following a cfDNA result reported as high risk (ie the positive predictive value, PPV) may be &lt; 50%, depending on the specific chromosome involved and the background risk of the woman. Confirmatory diagnostic testing is strongly recommended after an abnormal cfDNA result.</li> <li>– If a woman has received a cfDNA reported as normal/low risk, an additional calculation for aneuploidy (e.g. by combined first trimester or second trimester serum screening) is not recommended as this will increase the false positive rate without substantially improving the detection rate.</li> <li>– The presence of a fetal structural anomaly remains an important indication for invasive prenatal testing, even in the presence of a prior cfDNA result reported as normal/low risk.</li> <li>– Pre-test counselling should include informed decision making regarding testing for fetal sex and sex chromosome aneuploidy. Women should be</li> </ul>	Consensus-based recommendation



given the choice to opt out of receiving this information.	
Recommendation 3	Grade and supporting references
If a result is obtained indicating a greater probability of an aneuploidy, the woman should have access to genetic counselling services for support during decision-making and follow-up.  The option of prenatal diagnosis should be discussed and offered.	Consensus-based recommendation
Multiple pregnancies	
Recommendation 4	Grade and supporting references
In twin pregnancies, combined first trimester screening is the recommended modality for screening for aneuploidies.  First trimester ultrasound assessment of chorionicity is recommended for interpretation of screening results and triaging to appropriate models of antenatal care.	Consensus-based recommendation
Good practice notes	Grade and supporting references
Aneuploidy screening for triplet and higher order pregnancies should be performed with first trimester ultrasound markers (ie. nuchal translucency thickness and nasal bone assessment +/- additional markers at 11-13 weeks)	Good practice notes (consensus-based)

### 5.2.2 International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

- 7) ISUOG Consensus Statement on the Impact of Non-invasive Prenatal Testing (NIPT) on Prenatal Ultrasound Practice [22]
  - All women should first be offered a first-trimester ultrasound scan according to ISUOG guidelines [23], regardless of their intention to undergo NIPT.
  - Pre-test counseling is essential. Various options should be explained clearly to women, discussing the pros and cons of each, including the expected test performance and potential adverse effects.
  - Following a normal early pregnancy scan, as defined by ISUOG guidelines<sup>1</sup>, three options should be considered for women who wish to have a further risk assessment for trisomy 21 and, to a lesser extent, trisomies 13 and 18:

(1) Screening strategies based on individual risk calculated from maternal age and nuchal translucency measurement and/or maternal serum markers and/or other ultrasound markers in the first trimester (defined by the conventional crown – rump length range of 45–84 mm). At the moment, ISUOG endorses this strategy. Following such screening, women can be offered a choice, according to their calculated individual risk, of having no further testing, undergoing NIPT, or undergoing invasive testing. Cut-offs should be defined on a local/national basis and will be affected by public health priorities and available resources.

(2) Invasive testing based on background risk (including, for example, maternal age and history of aneuploidy), with no other individual risk calculation.

(3) NIPT as a first-line screening test. Most current guidelines endorse NIPT only for high-risk populations for which adequate data exist. Using NIPT on intermediate- or low-risk patients might be endorsed as a widely available option only when new data emerge and NIPT costs decrease.

- NIPT is not a diagnostic test and confirmatory invasive testing is required in the presence of any abnormal results.
- NIPT has not been evaluated extensively in low-risk populations, in which its positive predictive value is lower than in high-risk populations.
- First-trimester risk estimates for trisomies 21, 18 and 13 based on nuchal translucency measurements and maternal biochemistry should not be computed in a woman who has already received a normal NIPT result for these trisomies
- NIPT may be discussed as an alternative to invasive testing following an abnormal result on combined screening or offered to patients who are not sufficiently reassured by an 'intermediate risk' result.
- The role of NIPT as an alternative to standard invasive testing in women considered to be at very high risk (> 1:10) after combined screening but with no ultrasound anomaly should be evaluated in prospective studies. Expert opinion currently suggests that NIPT should not replace invasive testing in this group. This is based on the fact that only 70% of chromosomal abnormalities in this population are trisomy 21, 18 or 13. Furthermore, emerging microarray techniques may provide additional, clinically relevant information in some cases.
- In the presence of a fetal structural anomaly, the indications for fetal karyotyping and/or microarray testing should not be modified by a normal NIPT result obtained previously.
- Accuracy of NIPT in twin pregnancies should be investigated further.
- Variations in NIPT performance by different providers should be investigated further.
- The so-called 'genetic sonogram', which includes looking for soft markers of trisomy 21, should not be performed in women with a normal NIPT result due to its high false-positive rate and poor positive predictive value.
- It is becoming technically feasible to test non-invasively, not only for trisomies but also for other genetic syndromes. Both healthcare providers and women should therefore be clearly aware of the tests being performed and of their performance, as having multiple tests may increase the false-positive rate.
- Prospective, publicly-funded studies assessing the cost-effectiveness of various screening strategies should be performed as a matter of urgency.

### 5.2.3 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) und Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH).

- 8) Konsensus Empfehlung: Einsatz von nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis [24]

#### Empfehlungen - Überblick

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.
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.
3. cfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test (>1:1000) eingesetzt werden. Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test >1:10, einer fetalen Nackentransparenz >3,5mm oder fetalen Fehlbildungen eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.
4. cfDNA-Tests können auch 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.
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.

### 5.2.4 Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

- 9) #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA [25]

Tabelle 2: Summary recommendations SMFM

Summary recommendations		
No.	Recommendations	GRADE
1	Optimal candidates for routine cfDNA aneuploidy screening are women with: <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Maternal age 35 years at delivery.</li> <li>– Fetal ultrasound finding that indicates an increased risk of aneuploidy, specifically for</li> </ul>	1B: Strong recommendation, moderate quality evidence

	<p>trisomies 13, 18, or 21.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>– History of previous pregnancy with a trisomy detectable by cfDNA screening (trisomies 13, 18, or 21)</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Positive screening results for aneuploidy that include a first-trimester, sequential, integrated, or quadruple screen.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Parental balanced Robertsonian translocation with increased risk of fetal trisomy 13 or 21.</li> </ul>		
2	Routine screening for microdeletions with cfDNA is not recommended.	1B:	Strong recommendation, moderate quality evidence
3	For women who desire comprehensive testing for chromosomal disorders, diagnostic testing should be offered.	1B:	Strong recommendation, moderate quality evidence
4	For women who undergo cfDNA aneuploidy screening, maternal serum alpha-fetoprotein, and/or second-trimester anatomy ultrasound scan should also be performed.		Best practice
5	Formal genetic counseling by maternal-fetal medicine subspecialist, geneticist, or genetic counselor after a positive cfDNA test is recommended		Best practice
6	Chorionic villous sampling or amniocentesis should be offered after a positive cfDNA screen to confirm the diagnosis.		Best practice
7	Traditional aneuploidy screening and cfDNA aneuploidy screening should not be performed at the same time.		Best practice
8	After a failed cfDNA test, genetic counseling should be performed that includes offering diagnostic testing (chorionic villous sampling or amniocentesis) and repeat cfDNA screening.		Best practice

- 10) SMFM Statement: clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening [26]

The purpose of this statement is to clarify that the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) does not recommend that cell-free DNA aneuploidy screening be offered to all pregnant women, nor does it suggest a requirement for insurance coverage for cell-free DNA screening in women at low risk of aneuploidy. However, SMFM believes, due to the ethics of patient autonomy, that the option should be available to women who request additional testing beyond what is currently recommended by professional societies.

### 5.2.5 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics, Society for Maternal–Fetal Medicine

- 11) Committee Opinion Number 640. September 2015. Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy [27]

#### Recommendations

- A discussion of the risks, benefits, and alternatives of various methods of prenatal screening and diagnostic testing, including the option of no testing, should occur with all patients.
- Given the performance of conventional screening methods, the limitations of cell-free DNA screening performance, and the limited data on cost-effectiveness in the low-risk obstetric population, conventional screening methods remain the most appropriate choice for first-line screening for most women in the general obstetric population.
- Although any patient may choose cell-free DNA analysis as a screening strategy for common aneuploidies regardless of her risk status, the patient choosing this testing should understand the limitations and benefits of this screening paradigm in the context of alternative screening and diagnostic options.
- The cell-free DNA test will screen for only the common trisomies and, if requested, sex chromosome composition.
- Given the potential for inaccurate results and to understand the type of trisomy for recurrence-risk counseling, a diagnostic test should be recommended for a patient who has a positive cell-free DNA test result.
- Parallel or simultaneous testing with multiple screening methodologies for aneuploidy is not cost-effective and should not be performed.
- Management decisions, including termination of the pregnancy, should not be based on the results of the cell-free DNA screening alone.
- Women whose results are not reported, indeterminate, or uninterpretable (a “no call” test result) from cell-free DNA screening should receive further genetic counseling and be offered comprehensive ultrasound evaluation and diagnostic testing because of an increased risk of aneuploidy.
- Routine cell-free DNA screening for microdeletion syndromes should not be performed.
- Cell-free DNA screening is not recommended for women with multiple gestations.
- If a fetal structural anomaly is identified on ultrasound examination, diagnostic testing should be offered rather than cell-free DNA screening.
- Patients should be counseled that a negative cell-free DNA test result does not ensure an unaffected pregnancy.
- Cell-free DNA screening does not assess risk of fetal anomalies such as neural tube defects or ventral wall defects; patients who are undergoing cell-free DNA screening should be

- offered maternal serum alpha-fetoprotein screening or ultrasound evaluation for risk assessment.
- Patients may decline all screening or diagnostic testing for aneuploidy.

### 5.2.6 American College of Medical Genetics and Genomics

- 12) Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [28]

We emphasize that all genetic screening has residual risk (i.e., risk of having a genetic condition even after receiving a negative or “normal” result). This concept is independent of the screening modality, condition screened, or number of conditions screened. The concept of residual risk supports our use of the acronym NIPS, where the “S” represents screening. It is important to emphasize what noninvasive prenatal screening (NIPS) does not provide to patients. NIPS is not used clinically to screen for single-gene disorders (e.g., variation in the genome caused by relatively small changes in nucleotide sequence). NIPS is not used to predict late pregnancy complications. NIPS does not screen for open neural tube defects; therefore, maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein testing to screen for open neural tube defects should still be offered at 15–20 weeks of gestation. NIPS does not replace routine fetal anatomic screening using ultrasound.

#### **ACMG recommends:**

- Allowing patients to select diagnostic or screening approaches for the detection of fetal aneuploidy and/or genomic changes that are consistent with their personal goals and preferences.
- Informing all pregnant women that diagnostic testing (CVS or amniocentesis) is an option for the detection of chromosome abnormalities and clinically significant CNVs.
- Informing all pregnant women that NIPS is the most sensitive screening option for traditionally screened aneuploidies (i.e., Patau, Edwards, and Down syndromes).
- Referring patients to a trained genetics professional when an increased risk of aneuploidy is reported after NIPS.
- Offering diagnostic testing when a positive screening test result is reported after NIPS.
- Offering diagnostic testing for a no-call NIPS result due to low fetal fraction if maternal blood for NIPS was drawn at an appropriate gestational age. A repeat blood draw is NOT appropriate.
- Offering aneuploidy screening other than NIPS in cases of significant obesity.
- In pregnancies with multiple gestations and/or donor oocytes, testing laboratories should be contacted regarding the validity of NIPS before it is offered to the patient as a screening option.

#### **ACMG does not recommend:**

- NIPS to screen for autosomal aneuploidies other than those involving chromosomes 13, 18, and 21

### 5.2.1 Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

- 13) Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Arbeitsgruppe der Akademie für feto-maternale Medizin und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik  
Expertenbrief No 52 Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien [6]

Nicht invasiver Pränataltest (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

Tabelle 3: NIPT

	Evidenzlevel
<p>beim NIPT handelt es sich um ein Screeningverfahren und nicht um einen diagnostischen Test.</p> <p>Der NIPT ist bei Einlingsschwangerschaften das beste nicht-invasive Verfahren, um eine der häufigsten Trisomien (Trisomie 21, 18 und 13) zu erfassen. Daten großer Studien zeigten, dass der NIPT eine Detektionsrate für Trisomie 21 von &gt;99% aufweist bei einer Falsch-Positiv-Rate von <math>\leq 0.09\%</math>. Diese Studien zeigten aber auch, dass der positive prädiktive Wert (PPV) des NIPTs für eine Trisomie 21 abhängig vom Ausgangsrisiko war. Bei unselektionierten Schwangeren lag er bei 50-81% und bei «high risk» Schwangeren (ETT-Risiko &gt;1:300, positive Familienanamnese einer Aneuploidie oder vorherige Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie) bei 94%. Die Testperformance des NIPT für die Trisomien 18 und Trisomie 13 liegt insgesamt niedriger.</p>	IIa
<p>Aneuploidien der Geschlechtschromosomen können mittels NIPT ebenfalls erkannt werden mit einer allerdings höheren Falsch-Positiv-Rate von ca. 1% bei ca. 90% Detektionsrate. Der PPV in dieser Gruppe liegt gesamthaft bei etwa 47% (30-67%). Insbesondere bei 45,X und 47,XXX Befunden ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass das Ergebnis des NIPT plazentare Mosaikbefunde oder den mütterlichen Chromosomensatz repräsentiert. Sämtliche auffällige NIPT-Resultate müssen daher durch eine invasive Diagnostik verifiziert werden.</p>	IIb
<p>Zudem ist ein NIPT auch für Deletionen/Duplikationen technisch möglich. Aufgrund ungenügender Datenlage wird ein solches Screening derzeit jedoch nicht empfohlen.</p>	IIb
<p>Auch bei Zwillingschwangerschaften ist ein NIPT für die Trisomie 21 durchführbar, wenn der Anteil an freier fetaler DNA ausreichend ist, wobei die Fallzahlen in entsprechenden Studien gegenwärtig niedriger als bei Einlingsschwangerschaften liegen, da Zwillingschwangerschaften seltener vorkommen.</p>	IIb
<p>Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier «fetaler» DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren</p>	

(im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren). Zum empfohlenen Zeitpunkt der Durchführung eines NIPT (11+0-13+6 SSW) kann von einem genügenden Anteil an ffDNA ausgegangen werden.

## 5.3 Zellfreier DNA Test in Public Health Care Systems

### 5.3.1 Kanada (British Columbia)

#### 14) British Columbia Perinatal Services BC Obstetric Guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects [29]

This guideline refers to screening options that are available in the public health care system. In BC, Serum Integrated Prenatal Screen (SIPS) is available and should be offered to all pregnant women. The following women are eligible for NT ultrasound as a component of Integrated Prenatal Screen (IPS = SIPS in combination with NT):

- a) Women  $\geq 35$  years old at expected date of delivery (EDD)<sup>a</sup>
- b) Women with twin pregnancies;
- c) Women who have a history of a previous child or fetus with Down syndrome, trisomy 18 or trisomy 13;
- d) Women who are HIV positive;
- e) Women pregnant following in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection (IVF with ICSI).

Certified (Fetal Medicine Foundation – UK) nuchal translucency ultrasound sites are established in all BC health authorities. For women 40 years or older with a singleton pregnancy, or 35 years or older with a multiple gestation pregnancy, amniocentesis is also an option.

Provincially funded NIPT is available for the following eligible women:

- a) Women with a positive screen result from IPS, SIPS, or Quad;
- b) Women who have a documented history of a previous child or fetus with Down syndrome, trisomy 18, or trisomy 13;
- c) Women whose risk of Down syndrome is equal to or greater than  $1/300$  based on the finding of ultrasound marker(s) and results of SIPS /IPS /Quad.

The purpose of prenatal genetic screening is to identify pregnancies at increased risk of chromosome disorders or structural anomalies. Serum integrated prenatal screen (SIPS), integrated

<sup>a</sup> In order to ensure quality NT ultrasounds, every certified sonographer must annually perform a minimum number of ultrasounds. As such, pregnant women 30 years and older in Northern Health Authority and the East Kootenay Boundary Region of Interior Health Authority are also eligible for NT ultrasounds as part of IPS.



prenatal screen (IPS), quad marker screen (Quad), and a detailed second trimester ultrasound<sup>a</sup> are some of the options available for prenatal genetic screening. The risks for fetal Down syndrome, trisomy 18, and open neural tube defects (ONTDs) are calculated using a combination of variables which may include: biochemical serum markers collected from blood work, maternal age, maternal ethnicity, maternal weight, maternal diabetic status, maternal smoking, and, if available, nuchal translucency (NT) ultrasound measurement. There are four different screening tests: SIPS, IPS, Quad (Table 1) and NIPT. The screening tests offered will vary according to the woman's pregnancy history, the gestational age at the time of presentation, maternal age at the time of delivery, and whether the pregnancy is a singleton or twin gestation (Table 2). Depending on the results of the screening tests, other more accurate tests may also be offered (such as NIPT<sup>b</sup> and amniocentesis).

#### SIPS, IPS, Quad, NIPT

SIPS involves measurement of first trimester pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and second trimester quad markers in two separate blood tests. Quad markers include alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE<sub>3</sub>), human chorionic gonadotropin (hCG) and inhibin-A. The first blood test is collected between 9 – 13+6 weeks (best at 10 – 11+6 weeks) and the second between 15 – 20+6 weeks (best at 15+2 – 16 weeks). Test results are available within 10 days after the second blood test. Both blood tests can be collected in the woman's local community with samples being sent to the Prenatal Biochemistry Laboratory at Children's and Women's Health Centre (C&W) for analysis.

IPS involves measurement of first trimester serum PAPP-A and a nuchal translucency (NT) ultrasound and second trimester serum quad markers (AFP, uE<sub>3</sub>, hCG and inhibin-A). The blood tests are collected as per the timing for SIPS and the NT measurement is done between 11 – 13+6 weeks (best at 12 – 13+3 weeks). Given that NT must be performed by a certified sonographer or sonologist, this test is available only in a select number of publicly funded centres<sup>c</sup> located around BC and use of the service is prioritized to serve those at higher risk of having a fetus with Down syndrome or trisomy 18 and women with multiple gestations. IPS test results are available within 10 days after the second blood test. If the NT measurement is high and results in a positive screen, counselling and further testing is offered (such as NIPT or amniocentesis) in the first trimester prior to completing the second blood test.

The Quad screen involves the measurement of second trimester serum quad markers (AFP, uE<sub>3</sub>, hCG and inhibin-A) in one blood test. Blood is collected in the woman's local community between 15 – 20+6 weeks (best at 15+2 – 16+6 weeks). The blood sample is sent to the Prenatal Biochemistry Laboratory at C&W for analysis. Test results are available within 10 days after the blood test. Quad screen should only be offered to women who present late for prenatal care (2nd trimester) as SIPS / IPS have better screening performance with lower false positive rates.

NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) is a blood test which analyzes cell free fetal DNA circulating in maternal blood, with a detection rate of Down syndrome in singleton pregnancies approaching 100%, and 97% for trisomy 18.

---

<sup>a</sup> An accurate gestational age, determined by first trimester dating ultrasound, is important for accurate screening results. A dating ultrasound has additional benefits for obstetrical management.

<sup>b</sup> NIPT (non-invasive prenatal testing) is a blood test which analyzes cell free fetal DNA circulating in maternal blood with a detection rate of Down syndrome in singleton pregnancies approaching 100%, and 97% for trisomy 18.

<sup>c</sup> For a list of BC certified NT ultrasound centres, go to [www.bcprenatalscreening.ca](http://www.bcprenatalscreening.ca). If an NT ultrasound is done in a private clinic or a centre outside BC by a Fetal Medicine Foundation (FMF) certified sonographer or sonologist, these results can still be used in the risk calculation.

### 5.3.2 United Kingdom

#### 15) UK National Screening Committee (UK NSC) Non-invasive prenatal testing (NIPT) recommendation [30]

Pregnant women are already offered a screening test for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome from 10-14 weeks of pregnancy (the combined test, involving an ultrasound scan and blood test), or a screening test for Down's syndrome only (the quadruple test, involving a blood test alone) if booking between 14-20 weeks.

If the screening test shows that the chance of having a baby with Down's, Edwards' and Patau's syndromes is higher than 1 in 150, this is called a higher-risk result. Currently, women who have a higher risk result have the option of having an invasive diagnostic test (amniocentesis or CVS).

The proposed change is for Non-Invasive Prenatal Testing to be offered to women who are deemed at higher risk following the current primary screen. NIPT is not diagnostic and an invasive diagnostic test is still required to receive a definitive diagnosis.

Key findings supporting the UK NSC recommendation

- an invasive diagnostic test carries a small risk of miscarriage. The evidence suggests that NIPT will reduce the number of women being offered an invasive test
- however, while we know that the accuracy of NIPT is very good, we don't yet know how it will perform in an NHS screening programme pathway
- for women who choose to have NIPT, this will add in an extra step in the screening programme. The impact of this, and the choices women make at different points in the pathway, is something that we hope to gain a better understanding of through further research
- a recommendation has therefore been made to evaluate the introduction of non-invasive prenatal testing (NIPT) to Down's syndrome screening. This will include scientific, ethical and user input to better understand the impact on women, their partners and the screening programme around the offer of cfDNA or invasive testing following a screening test result where:

»» the screening test risk score for trisomy 21 (T<sub>21</sub>) is greater than or equal to 1 in 150

»» the combined test risk score for trisomy 18 (T<sub>18</sub>) and trisomy 13 (T<sub>13</sub>) is greater than or equal to 1 in 150

### 5.3.3 Schweiz

#### 16) Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Arbeitsgruppe der Akademie für feto-maternale Medizin und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik Expertenbrief No 52 Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien [6]

Nicht invasiver Pränataltest (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

Die Bedingungen zur Kostenübernahme des NIPT durch die obligatorische Krankenversicherung (Klärung, ob Trisomien 21, 18 und 13 vorliegen) werden bei Einlingsschwangerschaften mit einem Risiko  $\geq 1:1000$  vorgenommen. (z.B. 1: 520)

## Zusammenfassung der Voraussetzungen zur Durchführung des NIPT

1. Falls die Schwangere ein Trisomie-Screening (Trisomie 21, 18 und 13) wünscht und dieses zu Lasten der Grundversicherung erfolgen soll, muss als erstes ein Ersttrimester-US entsprechend der Vorgaben der SGUM-GG (s. <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>) durchgeführt werden.
2. Bei spontan konzipierten Einlingsschwangerschaften und unauffälligem Ersttrimester-US erfolgt als nächstes die Risikokalkulation mittels des ETT. Bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:1000$  und unauffälligem Ultraschallbefund werden die Kosten des NIPT von der OKP erstattet. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:380$  am Termin, besteht weiterhin eine Leistungspflicht der OKP für die invasive Diagnostik (CVS, AC). Beträgt das Risiko  $\geq 1/10$  wird eine Expert opinion empfohlen zum Ausschluss von Fehlbildungen vor dem NIPT. Aufgrund des hohen Risikos wird allerdings primär eine invasive Abklärung empfohlen.
3. Eine Ausnahme bilden Schwangerschaften nach assistierter Reproduktionstechnik (ART) und Zwillingsschwangerschaften: Aufgrund erhöhter Fehlerquote der PAPP-A und beta-HCG Werte im ETT und erhöhter Fehlbildungsraten müssen im Ersttrimester-US Fehlbildungen vor der Durchführung eines NIPTs ausgeschlossen und eine Risikokalkulation mittels Alter + NT für die Trisomie 21, 18 und 13 durchgeführt werden. Ergibt diese einen Risikowert für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:1000$  bei normalem Ultraschallbefund wird ein NIPT empfohlen. Die Kosten hierfür werden bei Einlingsschwangerschaften nach ART von der OKP erstattet, jedoch bei Zwillingen vorerst nicht - eine Kostenübernahme ab 2018 wird beantragt<sup>a</sup>. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:380$  am Termin, ist die OKP auch bei Zwillingen zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) verpflichtet.
4. Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen oder nicht-chromosomale genetische Erkrankungen, welche nicht von einem NIPT erfasst werden, besteht. Eine Zweitmeinung bei einem Experten (=Schwerpunkttitelträger der Akademie für fetomaternalen Medizin (AFMM) oder Tutor/Kursleiter der SGUMGG) ist indiziert. In diesen Fällen muss primär die Indikation zu einer diagnostischen invasiven Abklärung mit Microarray-Analyse diskutiert werden.
5. Ein NIPT für strukturelle Chromosomenanomalien (Deletionen, Duplikationen) ist technisch möglich, wird aber aktuell von der OKP nicht erstattet. Die bisher vorliegenden Daten weisen auf höhere Falsch-Positiv-Raten sowie niedrige positiv prädiktive Werte hin (modellierete PPV-Werte im Mittel 18 %). Daher wird ein Screening auf strukturelle Chromosomenanomalien momentan nicht empfohlen.
6. Jeder auffällige NIPT Befund muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, bevor z. B. ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert wird. Wird eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt, müssen Zellen des Zottenmesenchyms (auch im pränatalen Schnelltest) untersucht werden.
7. Die Labors müssen die Fraktion der cfDNA im Vergleich zum testspezifischen Grenzwert angeben.
8. Falsch positive NIPT-Testresultate (auffälliger NIPT und normaler Karyotyp) bedürfen einer gesonderten Betrachtung, da sie auf einem Mosaizismus in der fetoplazentaren Einheit, einem vanishing twin oder anderen seltenen Ursachen (z. B. Mosaizismus bei der Mutter, Tumore, Transplantationen) beruhen können. Biologisch und/oder technisch bedingt sind falsch-positive

---

<sup>a</sup> Diese Kostenübernahme für den NIPT bei Zwillingen ist noch nicht beschlossen oder garantiert.

Befunde häufiger, wenn seltene Chromosomenanomalien (z. B. Deletionen/Duplikationen) oder numerische Anomalien der Geschlechtschromosomen in die Untersuchung eingeschlossen werden.

9. Falls der NIPT kein Resultat nach einmaliger Wiederholung ergeben hat und ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien besteht, sollte eine diagnostische invasive Abklärung angeboten und diskutiert werden.

10. Der die Untersuchungen veranlassende Arzt muss die Schwangere nicht direktiv und entsprechend den Vorgaben des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen (GUMG) beim Menschen beraten [31]. Jede Schwangere muss vor Durchführung einer pränatalen Diagnostik umfassend über die Möglichkeiten, Vor- und Nachteile der verschiedenen Testverfahren (ETT, NIPT, diagnostische invasive Abklärungen inklusive Microarray-Analyse) und deren Testperformance informiert werden sowie eine angemessene (d. h. den konkreten Umständen angepasste) Bedenkzeit erhalten. Die Aufklärung muss auch die Möglichkeit unerwarteter Befunde sowie eine Vereinbarung über deren Mitteilung enthalten. Dieses Gespräch ist zu dokumentieren. Die Schwangere ist vor wie auch nach der Untersuchung explizit über ihr Selbstbestimmungsrecht zu informieren. Nicht zulässig ist, für die Durchführung bereits das vorgängige Einverständnis für allfällige Folgemaßnahmen zu verlangen.

11. Die Zustimmung zum NIPT muss schriftlich erfolgen und kann jederzeit widerrufen werden.

12. Die Schwangere hat ein Recht auf Nichtwissen, d.h. sie kann die Kenntnisnahme von Informationen über das Erbgut des Embryos/Fötus verweigern. Nicht jedoch, falls unmittelbar Gefahr für Schwangere/Embryo/Fötus droht.

## 6 Evidenz

### 6.1 Empfehlungen der Leitlinien und Konsensus Statements

Tabelle 4: Empfehlungen der Leitlinien und Konsensus Statements

Empfehlungen und weiteres Vorgehen	Anmerkung	Referenz
Screeningstrategie basierend auf einer individuellen Risikokalkulation aus mütterlichem Alter und Messung der fetalen Nackentransparenz und/oder biochemischen Laborwerten aus dem mütterlichen Serum und/oder anderen Ultraschall Markern im 1. Trimester wird der Vorzug gegeben (ISUOG). Nach einem solchen Screening kann entsprechend dem individuellen Risiko kein weiterer Screeningtest, ein cfDNA Screening Test oder eine invasive Diagnostik folgen.	Konventionelle Screeningmethoden bleiben die zweckmäßigsten Mittel der ersten Wahl für die meisten Frauen [27]	[22]
Allen Frauen sollte ein Ultraschall zwischen der 11. und der 14. Woche angeboten werden.		[19]
Positives Screening Testergebnis (biochemische Laborwerten und/ oder Ultraschalluntersuchung =traditionelles oder konventionelles Screening)	Beratung und cfDNA Screening Test	2%iges Risiko einer Chromosomenanomalie nach abnormalem konventionellem Screening Testresultat und normalem cfDNA Testresultat [32]
	Bei hohem Risiko invasive Diagnostik	
		[10], [22], [25]
		[20, 22], [24]

Empfehlungen und weiteres Vorgehen		Anmerkung	Referenz
	(CVS oder Amniozentese)		
Negatives Screening Testergebnis (biochemische Laborwerten und/ oder Ultraschalluntersuchung =traditionelles oder konventionelles Screening)	Keine zusätzlichen Screening Tests	Erhöhung falsch positiver Testergebnisse	[10], [22]
Eine Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung des Geburtstermins, der Lebensfähigkeit und der Anzahl der Embryonen wird vor dem cfDNA Screening Test empfohlen			[21], [22]
Kein paralleles oder simultanes Testen mit mehreren Screening Methoden. Konventionelles Aneuploidie Screening und cfDNA Screening Test sollten nicht gleichzeitig durchgeführt werden	Messung der fetalen Nackentransparenz in Kombination mit biochemische Laborwerten aus dem mütterlichen Serum zur Aneuploidie Risikoabschätzung sollte nicht durchgeführt werden, wenn cfDNA Screening Test gemacht wurde		[10], [19], [25], [27]
cfDNA Screening Test sollte nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach einer entsprechenden Beratung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.	Ultraschalluntersuchung im 1. Trimester zur Erkennung von fetalen Missbildungen und der Größe des Foetus		[20], [24]
cfDNA Test kann als sekundäres Screening für Trisomie 21 zur Reduktion von invasiver Diagnostik nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test (>1:1000) eingesetzt werden.			[20], [24]

Empfehlungen und weiteres Vorgehen		Anmerkung	Referenz
Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test >1:10, einer fetalen Nackentransparenz >3,5mm oder fetalen Fehlbildungen eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.	Expertenmeinung: wenn das Risiko für Trisomie 21 nach First-trimester Combined Testergebnis > 1:10 (hohes Risiko) ist ohne Missbildung im Ultraschall sollte cfDNA Screening Test nicht eine invasive Diagnostik ersetzen [22]		[20], [24]
cfDNA ist ein Screening Test und kein Ersatz für invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese)		Falsch positive und falsch negative Resultate	[6], [10], [20], [21], [22], [24]
cfDNA Screening Test nicht interpretierbar (no call test result) oder unklar	Genetische Beratung, Ultraschalluntersuchung, invasive Diagnostik		[10], [27], [28]
	Genetische Beratung mit Angebot von invasiver Diagnostik und einer Wiederholung von cfDNA Screening		[25]
cfDNA Screening Test nicht empfohlen	für Screening auf Mikrodeletionssyndrome		[10], [19], [25], [27]
	für Screening auf Mikrodeletionssyndrome und Aneuploidien der Geschlechtschromosomen		[20], [24], [28]
	Bei Mehrlingsschwangerschaften	Validität des Tests sollte vor der Testung mit dem Labor abgeklärt werden [28]	[27]
	Bei signifikantem Übergewicht		[28]

Empfehlungen und weiteres Vorgehen		Anmerkung	Referenz
	für Screening auf Deletionen/Duplikationen aufgrund ungenügender Datenlage		[6]
Nach einem abnormalen (positiven) cfDNA Screening Testergebnis	Invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese) erforderlich		[19], [20], [21], [22], [24], [25], [27]
	Genetische Beratung		[25], [28]
cfDNA Screening Test ist eine effektive Form des frühen Pränatalscreenings auf häufige Trisomien (21, 18, 13) nach der 10. Gestationswoche			[19]
Negatives cfDNA Screening Testresultat	Beratung, dass ein Risiko für eine Chromosomenanomalie bestehen bleibt		[27]
	Bei Verdacht auf Vorliegen einer fetalen Missbildung ist eine invasive Diagnostik erforderlich, auch bei negativem cfDNA Screening Testergebnis (normales/niedriges Risiko).		[21], [22], [27]
cfDNA-Tests können auch als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.	Mütterliches Serum Alpha- Fetoprotein, und/oder Second-Trimester Ultraschall sollte auch durchgeführt werden [25]		[20], [24]
cfDNA Screening Test wurde nicht eingehend in einer low-risk Population untersucht, in der der positive Vorhersagewert niedriger ist als in einer high-risk Population.	cfDNA Screening Test bei intermediärem oder niedrigem Risiko könnte eine Option sein, wenn neue Daten vorliegen und die Kosten des Tests sinken [22].		[6], [22]



Empfehlungen und weiteres Vorgehen		Anmerkung	Referenz
Sensitivität und Spezifität des cfDNA ist für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) geringer als für Trisomie 21.			[6], [20], [24]
Frauen, die eine umfassende Untersuchung auf Chromosomenanomalien wünschen, sollte eine invasive Diagnostik angeboten werden			[25]
cfDNA Aneuploidie Screening wird empfohlen	Mütterliches Alter von 35 Jahren bei der Geburt		[25]
	Erhöhtes Aneuploidie Risiko im Ultraschall insbes. für Trisomie 13, 18 oder 21		
	Positives Screeningergebnis im ETS, integrierten, sequenziellen oder Quadruple Screen		
	Frühere Schwangerschaft mit Trisomie 13, 18, oder 21		
	Eltern mit balancierter Robertson-Translokation mit einem erhöhten Risiko für fetale Trisomie 13 oder 21.		
Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) empfiehlt nicht allen schwangeren Frauen cfDNA Aneuploidie Screening anzubieten			[26]
cfDNA Screening Test ist die sensitivste Aneuploidie Screening Option für Patau,			[28]

Empfehlungen und weiteres Vorgehen		Anmerkung	Referenz
Edwards, und Down Syndrom			
Alter der Mutter	Allen Frauen, unabhängig vom mütterlichen Alter, sollte die Option eines Aneuploidie Screenings oder invasiver Diagnostik angeboten werden	Das Alter alleine ist keine effektive Entscheidungsgrundlage für Aneuploidie Screening	[10], [11], [19], [21]
	Alter als alleinige Indikation für invasive Diagnostik sollte verlassen werden, wenn pränatales Screening auf Aneuploidie verfügbar ist		[18],[33]
	Frauen $\geq 40$ Jahren sollte keine invasive Diagnostik ohne vorangegangene Screening angeboten werden	Das Risiko einer signifikanten Chromosomenanomalie bei negativem Screening Testergebnis liegt $<1/200$	[18]
Höheres Alter des Vaters	Keine Screening Empfehlung		[11]

## 6.2 Zellfreier DNA Test in öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen

Tabelle 5: Voraussetzungen für Kostenübernahme des cfDNA Screening Test

Land	Screening Untersuchungen vor cfDNA Screening Test	Voraussetzungen für cfDNA Screening Test	Anmerkung
Kanada (British Columbia)	Frauen mit einem erhöhten Risiko für Down Syndrom, Trisomie 18 oder Trisomie 13  SIPS sollte allen schwangeren Frauen angeboten werden. Folgende Frauen sind qualifiziert für NT Ultraschall als Teil des Integrated Prenatal Screen (IPS = SIPS in	Frauen mit einem positiven Screeningergebnis von IPS, SIPS, oder Quad	
		Frauen mit einem Kind oder vorheriger Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie (Down Syndrom, Trisomie 18	

Land	Screening Untersuchungen vor cfDNA Screening Test	Voraussetzungen für cfDNA Screening Test	Anmerkung
	Kombination mit NT: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Frauen <math>\geq 35</math> Jahre zum Zeitpunkt der Geburt</li> <li>– Frauen mit Zwillingsschwangerschaft</li> <li>– Frauen mit einem Kind oder Fetus mit Down Syndrom, Trisomie 18 oder 13</li> <li>– Frauen, die HIV positive sind</li> <li>– Schwangere Frauen mit IVF mit ICSI</li> </ul>	oder 13) Frauen mit einem Risiko für Down Syndrom größer oder gleich 1/300 basierend auf dem Ergebnis von Ultraschall Markern und Resultaten von SIPS / IPS / Quad.	
United Kingdom	Frauen wird ein Screening Test Down Syndrom, Trisomie 18 und 13 in der 10.-14. SSW (Combined Test, Ultraschall und Bluttest) oder ein Screening Test auf Down Syndrom (Quadruple Test) in der 14.-20. SSW.	Der Screening Test Score für Trisomie 21 größer oder gleich 1 in 150 Der Combined Test Risikoscore für Trisomie 18 und Trisomie 13 größer oder gleich 1 in 150	
Schweiz	Ersttrimester-US entsprechend der Vorgaben der SGUM-GG Risikokalkulation mittels des ETT	Bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:1000$ und unauffälligem Ultraschallbefund	Bei Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:380$ am Termin, Leistungspflicht der OKP für die invasive Diagnostik (CVS, AC).

Land	Screening Untersuchungen vor cfDNA Screening Test	Voraussetzungen für cfDNA Screening Test	Anmerkung
		<p>Bei Risiko <math>\geq 1/10</math> wird eine Expert opinion empfohlen zum Ausschluss von Fehlbildungen vor dem NIPT. Aufgrund des hohen Risikos wird allerdings primär eine invasive Abklärung empfohlen.</p>	<p>Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen oder nicht-chromosomale genetische Erkrankungen, welche nicht von einem NIPT erfasst werden, besteht. Eine Zweitmeinung bei einem Experten ist indiziert.</p>

## 7 Diskussion

### 7.1 Empfehlungen zur Screeningstrategie

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology [22] empfiehlt eine Screeningstrategie basierend auf einer individuellen Risikokalkulation aus mütterlichem Alter und Messung der fetalen Nackentransparenz und/ oder biochemischen Laborwerten aus dem mütterlichen Serum und/oder anderen Ultraschall Markern im 1. Trimester.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine [27] sieht konventionelle Screeningmethoden auf Aneuploidie als das zweckmäßigste Mittel der ersten Wahl für die meisten Frauen.

Die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada empfiehlt, dass allen Frauen ein Ultraschall zwischen der 11. und der 14. Woche angeboten werden sollte [19].

Die Österreich-Deutsch-Schweizer Empfehlungen für nicht invasive pränatale Tests [19] sowie die gleichlautenden Empfehlungen 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) [24] sprechen sich dafür aus, dass cfDNA-Tests nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden sollten.

Eine Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung des Geburtstermins, der Lebensfähigkeit und der Anzahl der Embryonen wird vor dem cfDNA Screening Test empfohlen [21], [22].

Nach einem konventionellen Screening kann entsprechend dem individuellen Risiko entweder kein weiterer Screeningtest erforderlich sein, oder ein cfDNA Screening Test oder eine invasive Diagnostik folgen [22].

Nach einem positiven Testergebnis im konventionellen Screening wird eine genetische Beratung und cfDNA Screening Test empfohlen [10], [22], [25]. Bei hohem Risiko kann auch eine invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese) in Betracht gezogen werden [22]. Nach einem positiven Testergebnis im konventionellen Screening und normalem cfDNA Testresultat [32] besteht ein 2%iges Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie.

Nach einem negativen Testergebnis im konventionellen Screening sollten keine zusätzlichen Screening Tests gemacht werden, das es dann zu einer Erhöhung falsch positiver Testergebnisse kommt [10], [22]. Ein paralleles oder simultanes Testen mit mehreren Screening Methoden wird nicht empfohlen [10], [19], [25], [27]. Konventionelles Screening (Messung der fetalen Nackentransparenz in Kombination mit biochemischen Laborwerten aus dem mütterlichen Serum zur Aneuploidie Risikoabschätzung) und cfDNA Screening Test sollten nicht gleichzeitig durchgeführt werden.

Frauen, die eine umfassende Untersuchung auf Chromosomenanomalien wünschen, sollte eine invasive Diagnostik angeboten werden [25].

## 7.2 Empfehlungen zum zellfreien DNA Screeningtest

cfDNA Screening Test ist eine effektive Form des frühen Pränatalscreenings auf häufige Trisomien (21, 18, 13) nach der 10. Gestationswoche [19] und ist die sensitivste Aneuploidie Screening Option für das Patau, Edwards, und Down Syndrom [28]. Die Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) empfiehlt allerdings nicht allen schwangeren Frauen ein cfDNA Aneuploidie Screening anzubieten [26].

cfDNA-Tests können als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden [20], [24]. Eine Bestimmung des mütterlichen Serum Alpha- Fetoprotein, und/oder Second-Trimester Ultraschall sollte ebenfalls durchgeführt werden [25].

cfDNA Test kann als sekundäres Screening für Trisomie 21 zur Reduktion von invasiver Diagnostik nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test ( $>1:1000$ ) eingesetzt werden [20], [24]. Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test  $>1:10$ , einer fetalen Nackentransparenz  $>3,5\text{mm}$  oder fetalen Fehlbildungen eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist [20], [24]. Wenn der First-trimester Combined Test ein hohes Risiko für eine Trisomie 21 ergibt ( $> 1:10$ ), ohne Missbildung im Ultraschall, sollte der cfDNA Screening Test nicht eine invasive Diagnostik ersetzen [22].

cfDNA ist ein Screening Test mit falsch positiven und falsch negativen Resultaten und kein Ersatz für invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese) [6], [10], [20], [21], [22], [24].

Falls der cfDNA Screening Test nicht interpretierbar (no call test result) oder unklar ist, wird eine genetische Beratung, Ultraschalluntersuchung und invasive Diagnostik empfohlen [10], [27], [28] bzw. eine genetische Beratung mit dem Angebot einer invasiver Diagnostik bzw. einer Wiederholung des cfDNA Screening Tests [25].

Nach einem abnormalen (positiven) cfDNA Screening Testergebnis ist eine invasive Diagnostik (CVS oder Amniozentese) erforderlich [19], [20], [21], [22], [24], [25], [27] incl. einer genetischer Beratung [25], [28].

Einem negativen cfDNA Screening Testresultat sollte eine Beratung folgen, dass ein Risiko für eine Chromosomenanomalie bestehen bleibt [27]. Bei Verdacht auf Vorliegen einer fetalen Missbildung ist eine invasive Diagnostik erforderlich, auch bei negativem cfDNA Screening Testergebnis mit einem normalen/niedrigen Risiko [21], [22], [27].

cfDNA Screening wurde nicht eingehend in einer low-risk Population untersucht, in der der positive Vorhersagewert niedriger ist als in einer high-risk Population [6], [22]. Das cfDNA Screening könnte bei intermediärem oder niedrigem Risiko eine Option sein, wenn neue Daten vorliegen und die Kosten des Tests sinken [22].

Die Sensitivität und Spezifität des cfDNA ist für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) geringer als für Trisomie 21 [6], [20], [24].

Der cfDNA Screening Test wird **nicht** empfohlen für Screening auf Mikrodeletionssyndrome [10], [19], [25], [27], für Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen [20], [24], [28] bzw. für Screening auf Deletionen/ Duplikationen aufgrund ungenügender Datenlage [6] sowie bei signifikantem Übergewicht [28]. Bei Mehrlingsschwangerschaften [27] bzw. vor der Testung sollte mit dem Labor die Validität des Tests abgeklärt werden [28].

Ein cfDNA Aneuploidie Screening wird von der Society for Maternal-Fetal Medicine unter folgenden Voraussetzungen empfohlen: Mütterliches Alter von 35 Jahren bei der Geburt, frühere Schwangerschaft mit Trisomie 13, 18, oder 21, Eltern mit balancierter Robertson-Translokation mit einem erhöhten Risiko für fetale Trisomie 13 oder 21 [25].

### 7.3 Empfehlungen zum mütterlichen Alter im Pränatalscreening

Obwohl das Risiko für Aneuploidie mit höherem Alter der Mutter ansteigt, ist das Alter der Mutter als alleiniges Kriterium keine effektive Entscheidungsgrundlage für ein Aneuploidie Screening [10], [11], [12] [19].

Im Rahmen des konventionellen Screenings wird eine individuelle Risikokalkulation aus mütterlichem Alter und Messung der fetalen Nackentransparenz und/oder biochemischen Laborwerten aus dem mütterlichen Serum und/oder anderen Ultraschall Markern im 1. Trimester empfohlen [6, 22, 29, 30]. Abhängig von diesem Ergebnis wird bei einem erhöhten Risiko für das Vorliegen einer Aneuploidie ein cfDNA Screeningtest als sekundäre Screeningmethode oder eine invasive Diagnostik empfohlen [10], [20, 22], [24], [25].

In British Columbia wird im Rahmen des öffentlichen Gesundheitssystems allen Frauen der sog. Serum Integrated Prenatal Screen angeboten, eines der Kriterien für eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung mit Messung der Nackentransparenz (=IPS) ist das Alter der Mutter  $\geq 35$  Jahre zum Zeitpunkt der Geburt [29].

Die Society for Maternal-Fetal Medicine nennt als ein Kriterium für die routinemäßige Durchführung eines cfDNA Tests u.a. das mütterliche Alter von 35 Jahren [25]. In einer Klarstellung der Empfehlungen [25] empfiehlt die SMFM nicht allen schwangeren Frauen ein cfDNA Aneuploidie Screening anzubieten.

Mehrere Leitlinien sprechen sich dafür aus, dass allen Frauen, unabhängig vom mütterlichen Alter, die Option eines Aneuploidie Screenings angeboten werden sollte [10], [11], [19], [21].

Ein höheres Alter des Vaters ist nicht mit einem erhöhten Aneuploidie Risiko verbunden; daher wird keine Empfehlung für ein Aneuploidie Screening ausgesprochen [11]. Strukturelle Chromosomenanomalien stehen im Gegensatz zu numerischen Chromosomenaberrationen in keinem Zusammenhang mit einem höheren mütterlichen Alter [12].

Wenn pränatales Screening auf Aneuploidie verfügbar ist, sollte das Alter der Mutter als alleinige Indikation für eine invasive Diagnostik verlassen werden [33], [18]. Frauen  $\geq 40$  Jahren sollte keine invasive Diagnostik ohne vorangegangenes Screening angeboten werden [18].

### 7.4 Voraussetzungen für die Kostenübernahme des zellfreien DNA Tests

In British Columbia (Kanada) sollte SIPS allen schwangeren Frauen angeboten werden. Eines der Kriterien für eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung mit Messung der Nackentransparenz (=IPS) ist das Alter der Mutter  $\geq 35$  Jahre zum Zeitpunkt der Geburt. Der cfDNA Test wird nach einem positiven Screeningergebnis im konventionellen Screening (von IPS, SIPS, oder Quad), Frauen mit einem Kind oder vorheriger Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie (Down Syndrom, Trisomie 18 oder 13) oder Frauen mit einem Risiko für Down Syndrom größer oder

gleich  $1/300$  basierend auf dem Ergebnis von Ultraschall Markern und Resultaten von SIPS / IPS / Quad refundiert.

Im United Kingdom wird der cfDNA Test refundiert, wenn der Screening Test Score für Trisomie 21 größer oder gleich  $1$  in  $150$  bzw. der Combined Test Risikoscore für Trisomie 18 und Trisomie 13 größer oder gleich  $1$  in  $150$  ist.

In der Schweiz besteht nach einem Ersttrimester-US entsprechend der Vorgaben der SGUM-GG und Risikokalkulation mittels des ETT bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:1000$  und unauffälligem Ultraschallbefund Leistungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für den cfDNA Test. Bei einem Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:380$  besteht eine Leistungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für eine invasive Diagnostik (CVS, AC). Bei einem Risiko  $\geq 1/10$  wird eine Expert opinion empfohlen zum Ausschluss von Fehlbildungen vor dem NIPT. Aufgrund des hohen Risikos wird allerdings primär eine invasive Abklärung empfohlen. Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen oder nicht-chromosomale genetische Erkrankungen, welche nicht von einem NIPT erfasst werden, besteht. Eine Zweitmeinung bei einem Experten ist indiziert.



## 8 Anhang

### 8.1 Pränatale zytogenetische Diagnostik

#### 8.1.1 European Surveillance of congenital anomalies

Im Jahr 2010 wurde von EUROCAT [34] (European Surveillance of congenital anomalies) ein Spezialreport zu pränatalen Screeningstrategien in Europa publiziert. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass sich die Empfehlungen bzw. Regulatorien zur pränatalen zytogenetischen Diagnostik auf die invasive Diagnostik, wie Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie beziehen und nicht auf den nichtinvasiven zellfreien DNA Screening Test aus dem mütterlichen Blut.

Von 14 europäischen Ländern wird in 9 Ländern (Österreich, Belgien, Kroatien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, Schweiz, UK) das mütterliche Alter größer als 35 oder 36 bzw. 40 Jahre als eine Indikation für eine pränatale Diagnostik genannt. Außer in Österreich und Schweden wird als weitere Indikation ein erhöhtes Risiko auf Basis vorangegangener Ultraschalluntersuchungen und biochemischer Laborwerte angegeben.

Dänemark und Schweden haben als Indikation für eine pränatale Diagnostik nicht das mütterliche Alter, sondern eine Risikoangabe basierend auf vorangegangenen Ultraschalluntersuchungen und biochemischen Laborwerten.

In 2 Ländern (Irland und Malta) wird weder pränatales Screening noch pränatale Diagnostik angeboten.

Tabelle 6: Indikation für pränatale zytogenetische Diagnostik [34]

Land	Anmerkung	Alter	Risiko	Familienanamnese		Ultraschall Untersuchungen	Sonstiges
Austria		Pregnant women 35 years or older on EDD		Genetic disorders in parents and relatives	Previous child with genetic disorder or metabolic defect	Signs of developmental disorder in previous ultrasound examination	Serological suspicion or sign of aneuploidy Intake of teratogens or high-dose radiation Extreme anxiety of pregnant women
Belgium		36 years and older at ETD	calculated risk higher than 1/250 on the basis of nuchal translucency between 11 and 13 weeks of gestation, first trimester serum test at 8-15 weeks of gestation	Who have, or their partners have, a chromosomal abnormality (e.g. translocation) Have a family history (mother or father's family) of DNA abnormality or metabolic disorder	Who have a previous child with chromosomal abnormality Have a previous child with a congenital abnormality	Have ultrasound scan abnormalities suggestive of a chromosomal abnormality	
Croatia	no official recommendations for prenatal cytogenetic diagnosis	Advanced maternal age (35 and over)	increased risk at maternal serum screening, abnormal foetal ultrasound etc.	Parental chromosome rearrangement	Previous child (livebirth or stillbirth) with a chromosomal anomaly	abnormal foetal ultrasound	Exposure to radiation/chemotherapy Paternal age above 42 Maternal anxiety are occasionally considered Sex determination in X-linked disorders

Land	Anmerkung	Alter	Risiko	Familienanamnese		Ultraschall Untersuchungen	Sonstiges
Denmark			Women who have a calculated risk > 1:300 for Down Syndrome (on the time of screening), based on the combined first trimester test (serum test and Nuchal Translucency)	If a close family member has a monogenetic disease	Previous child with a chromosomal anomaly, or if one of the parents is a carrier of such. previous child with a monogenetic disease, or if one of the parents is a carrier of such	If an ultrasound scan has shown structural anomalies giving suspicion of a chromosomal anomaly	
Finland		Maternal age of 40 years or more (optional in some municipalities)	A higher calculated risk for Down's syndrome / chromosomal defects in prenatal screening tests		Previous child or foetus with a chromosomal anomaly or a monogenetic disease, or one of the parents a carrier for such	Foetal major structural anomalies or soft markers or their combinations detected by prenatal ultrasound giving suspicion of a chromosomal or monogenetic defect	Maternal wish for foetal chromosomal testing without other indications is only possible in private clinics and at own expense.
France	offer of invasive diagnostic testing to all women aged 38 years and older without prior screening is no longer justified		calculated risk is greater than 1/250	significant family history (paternal or maternal translocation, previous sibling with Down's syndrome		ultrasound abnormalities suggestive of a chromosomal anomaly	

Land	Anmerkung	Alter	Risiko	Familienanamnese	Ultraschall Untersuchungen	Sonstiges
Ireland	Pre-natal cytogenic diagnosis (amniocentesis or chorionic villus sampling) is not routinely offered, it is available if requested on an individual basis					
Italy		Aged 35 years or more at time of delivery	Who have a 1st trimester nuchal translucency, or a "double test", or a 2nd trimester triple test results 1:350 or higher (at time of delivery)	Who have, or their parents have, a chromosomal abnormality Who have DNA abnormality or metabolic disorders in their or their spouse's family	previous child with chromosomal abnormality	Evidence of structural anomaly in fetal ultrasound scan
Malta	Pre-natal cytogenic diagnosis (amniocentesis or chorionic villus sampling) is not performed					
Netherlands		36 years and older in the 18th week of pregnancy	With a risk higher than 1/200 from screening	That have, or their partners have, a chromosomal abnormality (eg. translocation)	previous pregnancy/child with chromosomal abnormality additional risk to have a child with: an autosomal recessive disorder, autosomal dominant disorder or a X-chromosomal disorder With a detectable mitochondrial	Have ultrasound scan anomalies suggestive for a chromosomal abnormality  Who became pregnant by an ICSI- procedure Who became pregnant by PGD-procedure

Land	Anmerkung	Alter	Risiko	Familienanamnese		Ultraschall Untersuchungen	Sonstiges
					hereditary disease		
Spain (Barcelona/Catalunia)			Calculated risk of $\geq 250$	Mother or father carrier of balanced translocation als Indikation für eine pränatale Diagnostik als Indikation für eine pränatale Diagnostik Family history of genetic disorder with available prenatal diagnostic	Previous pregnancy with chromosomal anomaly	Birth defect detected by obstetric ultrasound (this indication is not well defined)	
Sweden	Prenatal diagnosis of Down syndrome is based on offering amniocentesis (or chorionic villus sampling)	women 35 years of age or older		significant family history (paternal or maternal translocation, previous sibling with Down syndrome)		abnormal screening results	woman < 35 years of age, but very worried of having a child with Down syndrome

Land	Anmerkung	Alter	Risiko	Familienanamnese		Ultraschall Untersuchungen	Sonstiges
Switzerland	only for parental anxiety, the test is not reimbursed	women over 35 years	1st trimester screening with a risk over 1/300 or 2nd trimester screening with a risk over 1/380			ultrasound scanning suggestive for an anomaly	
UK		Maternal age (usually over 35 years)	high risk Down's syndrome screening test result	family history of chromosome anomaly, translocation carrier		ultrasound malformations	

## 8.2 Exkludierte Leitlinie

### 8.2.1 Europa

Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [9]

The guidelines are presented in three sections: general principles, logistical considerations (process) and principles related to the content of the counselling

Although new technologies may change the way in which samples for PND are obtained and tested, the underpinning principle of informed consent remains unchanged. These guidelines include the need for pre- and post-test counselling by an appropriate health professional to ensure that the woman (and her partner, if relevant) is able to access the information required to enable her to make an autonomous decision and to use the results as she wishes, within the context of the local ethical and legal guidelines.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pränatale Testung – Guidelines und Testgenauigkeit Mai 2017 [Accessed 2.12.2017]. Available from: <http://www.hauptverband.at/portal27/hvbportal/content?contentid=10007.782268&viewmode=content>.
- [2] Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L. Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing (Screening mit nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPTs) auf fetale Trisomien T21,18, 13). Rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA03. 2018. Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1153/1/HTA-Projektbericht\\_Nr.103.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1153/1/HTA-Projektbericht_Nr.103.pdf).
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. FAQ165 JPGST. [Accessed 10.12.2017]. Available from: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Prenatal-Genetic-Screening-Tests>.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists. FAQ164 SPGDT. [Accessed 10.12.2017]. Available from: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Prenatal-Genetic-Diagnostic-Tests>.
- [5] Schmid Maximilian, Pertl Barbara, Duba Christoph, Speicher Michael. Der Nicht - Invasive pränatale Trisomie Test (NIPT) - Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening für fetale Aneuploidien 2015 [Accessed 28.12.2017]. Available from: [http://www.oegum.at/fileadmin/redaktion/Poster/NIPT\\_allgemein\\_18012015-2.pdf](http://www.oegum.at/fileadmin/redaktion/Poster/NIPT_allgemein_18012015-2.pdf).
- [6] Art.13 Nicht-invasiver pränataler Test (NIPT), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), Expertenbrief Nr. 52 vom 12.04.2017 [Accessed 17.12.2017]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/suche.html#Pr%C3%A4natale%20nicht%20invasive>.
- [7] Chan KC, Zhang J, Hui AB, Wong N, Lau TK, Leung TN, et al. Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):88-92.
- [8] Geneva Foundation for Medical Education and Research. Obstetrics and gynecology guidelines. Pränatales Screening und pränatale Diagnostik -Leitlinien [Accessed 2.12.2017]. Available from: [https://www.gfmer.ch/Guidelines/Praenatales\\_Screening\\_d/Praenatales\\_Screening\\_mt.htm#Pränatales](https://www.gfmer.ch/Guidelines/Praenatales_Screening_d/Praenatales_Screening_mt.htm#Pränatales).
- [9] Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *European journal of human genetics* : EJHG. 2014;22(5):580-6.
- [10] Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(5):e123-37.
- [11] Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(5):e108-22.
- [12] Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2015;35(8):801-9.
- [13] Toriello HV, Meck JM. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genetics in medicine* : official journal of the American College of Medical Genetics. 2008;10(6):457-60.
- [14] Gardner RJ, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. New York (NY): Oxford University Press; 2012.
- [15] Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, Montacuti V, Bacchetta M. Reproduction in Down syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1982;59(6 Suppl):135-75.
- [16] Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:8.



- [17] Madureira C, Cunha M, Sousa M, Neto AP, Pinho MJ, Viana P, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology*. 2014;2(4):623-31.
- [18] Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. No. 261-Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2017;39(9):e380-e94.
- [19] Audibert F, De Bie I, Johnson JA, Okun N, Wilson RD, Armour C, et al. No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2017;39(9):805-17.
- [20] Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Hausler M, et al. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2015;36(5):507-10.
- [21] HGSA/RANZCOG Joint Committee on Prenatal Diagnosis and Screening. Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic conditions in the fetus in pregnancy 2016 [Accessed 27.12.2017]. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-screening-and-diagnosis-of-chromosomal-and-genetic-conditions-\(C-Obs-59\)-Amended-May-2016.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-screening-and-diagnosis-of-chromosomal-and-genetic-conditions-(C-Obs-59)-Amended-May-2016.pdf?ext=.pdf).
- [22] Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2014;218(6):242-3.
- [23] Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(1):102-13.
- [24] 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). Konsensempfehlung Einsatz von nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis 2015 [Accessed 21.12.2017]. Available from: <https://www.oeggg.at/leitlinien-stellungnahmen/geburtshilfe/>.
- [25] #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(6):711-6.
- [26] SMFM Statement: clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(6):753-4.
- [27] Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(3):e31-7.
- [28] Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(10):1056-65.
- [29] Provincial Health Services Authority. BC Prenatal Genetic Screening Program 2016 [Accessed 17.12.2017]. Available from: <http://www.perinatalervicesbc.ca/our-services/screening-programs/prenatal-genetic-screening-program>.
- [30] UK National Screening Committee (UK NSC) non-invasive prenatal testing (NIPT) recommendation [Accessed 21.12.2017]. Available from: <https://legacyscreening.phe.org.uk/downloads>.
- [31] Schweizerische Eidgenossenschaft. Der Bundesrat. Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen [Accessed 19.2.2018]. Available from: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/index.html>.

- [32] Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(5):979-86.
- [33] Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *American journal of medical genetics Part A*. 2005;133a(1):31-6.
- [34] EUROCAT Special Report. Prenatal Screening Policies in Europe 2010 [Accessed 1.12.2017]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>.