

**Nicht invasive
Pränataldiagnostik (NIPD)
zur Bestimmung des Risikos
autosomaler Trisomien 13, 18
und 21 bei
Risikoschwangerschaften**

Vorbericht (vorläufige Bewertung)

Auftrag: S16-06
Version: 1.0
Stand: 11.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.02.2017

Interne Auftragsnummer:

S16-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Bewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Pränatale Diagnostik, Chromosomenstörungen, Schwangerschaft, Systematische Übersicht

Keywords: Prenatal Diagnosis, Chromosome Disorders, Pregnancy, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Die dem Bericht zugrundeliegende Fragestellung lautet entsprechend der Konkretisierung des G-BA:

- „Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.
 - Die Prüflintervention soll aus NIPD mittels eines molekulargenetischen Tests zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bestehen.
 - Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden.

Durch zusätzliche Berechnung von verschiedenen Szenarien (quantitative Modellierung) soll abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch Ersttrimester-Test) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positiv Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate an invasiven Eingriffen) beeinflusst.“

Fazit

Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,07 % (95 %-KI: [97,15 %; 99,70 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,98 %]). Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.

Diese Ergebnisse stützen sich auf insgesamt 19 Studien zu diagnostischen Eigenschaften, von denen 14 ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Die Ergebnisse der niedrig verzerrten Studien unterscheiden sich bei der Erkennung der Trisomie 21 jedoch kaum von den Ergebnissen der potenziell hoch verzerrten Studien.

Die Berechnung von Szenarien der Anwendung einer NIPD zur Erkennung einer Trisomie 21 bezieht sich auf eine Strategie zur Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach bisherigem Vorgehen ohne NIPD, eine Erstlinien- und eine Zweitlinienstrategie. Wenn der Test nur bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko angewendet wird (Zweitlinienstrategie), lässt sich die Zahl der invasiven Folgeuntersuchungen und damit das Fehlgeburtsrisiko gegenüber dem Status quo erheblich reduzieren. Bei diesem Vorgehen wird allerdings ein Teil der Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt, nämlich bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko. Die Anwendung des Tests bei allen schwangeren Frauen würde fast alle Feten mit Trisomie 21 erkennen. Bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko würden zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe aber unter realistischen Szenarien unterhalb des Status quo.

Die Berechnungen vermitteln einen groben Eindruck zu den Auswirkungen. Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit nach QUADAS-2 auf die Fragestellung des Berichts	7
4.5 Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften	8
4.5.1 Sensitivität und Spezifität.....	8
4.5.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13.....	8
4.5.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18.....	9
4.5.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21.....	9
4.5.2 Sensitivitätsanalysen.....	9
4.5.3 Subgruppenanalysen.....	11
4.6 Ergebnisse der berechneten hypothetischen Szenarien	11
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	17
6 Fazit	21
Details des Berichts	22
A1 Projektverlauf	22
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	22
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	22
A2 Methodik gemäß Berichtsplan	24
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	24
A2.1.1 Population.....	24
A2.1.2 Indextest.....	24
A2.1.3 Referenztests.....	24
A2.1.4 Zielgrößen.....	24

A2.1.5	Studientypen	24
A2.1.6	Studiendauer	24
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien.....	25
A2.2	Informationsbeschaffung.....	25
A2.2.1	Primäre Suchquellen.....	25
A2.2.1.1	Bibliografische Recherche	25
A2.2.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	25
A2.2.2	Weitere Suchquellen.....	26
A2.2.2.1	Systematische Übersichten	26
A2.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	26
A2.2.2.3	Anhörung	26
A2.2.2.4	Autorenanfragen.....	26
A2.2.3	Selektion relevanter Studien.....	26
A2.3	Informationsbewertung	27
A2.4	Informationssynthese und -analyse	27
A2.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	28
A2.4.2	Metaanalysen	28
A2.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	29
A2.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren	29
A2.5	Berechnung hypothetischer Szenarien.....	30
A2.5.1	Berechnung hypothetischer Szenarien.....	30
A2.5.2	Datenquellen.....	30
A3	Details der Ergebnisse	32
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	32
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	32
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	32
A3.1.1.2	Studienregister	33
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	34
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	34
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	34
A3.1.2.3	Anhörung	34
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	34
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	35
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	36
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	36
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	36
A3.2.2	Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2.....	59

A3.2.3	Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2.....	59
A3.3	Diagnostische Eigenschaften	60
A3.3.1	Sensitivität und Spezifität.....	60
A3.3.1.1	Ergebnisse zu Trisomie 13.....	60
A3.3.1.2	Ergebnisse zu Trisomie 18.....	63
A3.3.1.3	Ergebnisse zu Trisomie 21	66
A3.3.2	Sensitivitätsanalysen.....	69
A3.3.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
A3.4	Berechnung hypothetischer Szenarien	71
A4	Kommentare	76
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	76
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	76
A5	Literatur	78
A6	Studienlisten	85
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	85
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	88
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	89
A7	Suchstrategien	102
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	102
A7.2	Suche in Studienregistern.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen	14
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien	25
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	34
Tabelle 4: Studienpool der Bewertung	35
Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	36
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	37
Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft.....	43
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation.....	45
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2	59
Tabelle 10: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts	60
Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13	61
Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18	64
Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21	67
Tabelle 14: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.....	70
Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen.....	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anzahl invasiver Diagnostiken bezogen auf 100 000 Schwangerschaften abhängig von der Inanspruchnahme des ETS und invasiver Diagnostik im Vergleich zu einer Inanspruchnahme von NIPD und invasiver Diagnostik von 100 %.....	19
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	33
Abbildung 3: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 13.....	63
Abbildung 4: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 18.....	66
Abbildung 5: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 21.....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Amniocentesis (Amniozentese)
β-hCG	β-Untereinheit des Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
cffDNA	Cell-free fetal DNA (zellfreie fetale DNS)
CVS	Chorionic Villus Sampling (Chorionzottenbiopsie)
DANSR	Digital Analysis of selected Regions (computergestützte Analyse bestimmter, vorselektierter genetischer Abschnitte)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ETS	Ersttrimesterscreening
EUROCAT	European Surveillance of congenital Anomalies (Organisation)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinien
NIPD	nicht invasive Pränataldiagnostik
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A (schwangerschaftsassoziertes Protein A)
p. m.	post menstruationem (nach der [letzten] Menstruation)
rMPS	Random massively parallel Sequencing (paralleles Sequenzieren von jeweils zufällig ausgewählten DNS-Sequenzen)
SchKG	Schwangerschaftskonfliktgesetz
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SSW	Schwangerschaftswoche
SÜ	systematische Übersicht
Vortestrisiko	Risiko für das Vorliegen autosomaler Trisomien vor der NIPD

1 Hintergrund

Die Trisomien 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom) gehören zu den autosomalen Aneuploidien. Sie zeichnen sich durch eine numerische Abweichung des normalerweise doppelten Chromosomensatzes aus. Die Ausprägung der Symptomatik und der Fehlbildungen ist bei diesen 3 Aneuploidien unterschiedlich.

Für die Trisomien 13 und 18 berichtet beispielsweise die Organisation EUROCAT (European Surveillance of congenital Anomalies) eine Inzidenz von 2,09 respektive 5,67 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015 [1]. Lebend geborene Kinder haben eine ungünstige Prognose. Eine kanadische Studie berichtet von einer medianen Überlebenszeit von 12,5 Tagen für Kinder mit Trisomie 13 und von 9 Tagen für Kinder mit Trisomie 18. Knapp 19,8 % der in dieser Studie beobachteten Kinder mit Trisomie 13 erreichten das 1. Lebensjahr und 12,9 % das 10. Lebensjahr. Für Kinder mit Trisomie 18 werden in dieser Studie die 1-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 12,6 % und 9,8 % angegeben [2]. Für das Down-Syndrom berichtet die EUROCAT eine Inzidenz von 23,88 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015 [1]. Die Prognose ist deutlich besser als diejenige bei den Trisomien 13 und 18. Die mediane Lebenserwartung liegt bei über 50 Jahren [3]. Im Ausprägungsgrad weisen die Symptomatik und die Fehlbildungen starke Unterschiede auf [4]. Die freie Trisomie ist die häufigste Form der Trisomie 21 mit etwa 95 % der Fälle, daneben stehen die Formen Translokationstrisomie und Mosaiktrisomie [5,6].

Aneuploidien sind bereits pränatal durch die Chromosomenanalyse kindlicher Zellen diagnostizierbar. Dazu können mittels invasiver Verfahren Proben kindlichen Gewebes gewonnen werden. Die gebräuchlichsten Verfahren hierzu sind die Amniozentese (AC) und die Chorionzottenbiopsie (CVS), die ab der 16. respektive 12. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) durchgeführt werden können [7]. Mütterliche Komplikationen werden als sehr selten beschrieben. Die häufigste fetale Komplikation ist die eingriffsbedingte Fehlgeburt. Ihre Rate wird zum Beispiel im Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit 0,5 bis 2 % angegeben [8]; die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) geht von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % aus [7].

Die invasive Testung (auch) auf Aneuploidien ist seit der Erstfassung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge [9]. In diesem Rahmen ist die Durchführung invasiver Diagnostik an das Vorliegen einer Risikoschwangerschaft gebunden [10]. Die Risikoschwangerschaft als Voraussetzung für eine Indikation (auch) für invasive pränatale Diagnostik ist nicht abschließend definiert; ausschlaggebend sind anamnestische wie auch diagnostische Merkmale.

Außerhalb der Schwangerschaftsvorsorge gemäß den Mu-RL wird als Test auf die Trisomien 13, 18 und 21 insbesondere das sogenannte Ersttrimesterscreening (ETS) angewendet. Das ist ein kombinierter Test, bei dem eine Blutuntersuchung auf die β -Untereinheit des

Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin (β -hCG) und das schwangerschaftsassozierte Protein A (PAPP-A) stattfindet, mittels Ultraschall die Nackentransparenz des Fetus gemessen wird und das Alter der Mutter wie auch die SSW herangezogen werden, um das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Aneuploidie zu bestimmen. Dieser Test wird zwischen der 11. und 14. SSW p. m. durchgeführt. Er wird derzeit als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten [11].

Ebenfalls als IGeL ist die sogenannte nicht invasive pränatale Diagnostik (NIPD) erhältlich. Hierbei handelt es sich um Tests, bei denen durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut (unter anderem, wie z. B. Mikrodeletion 22q11, Triploidie oder Aberrationen der Geschlechtschromosomen) das Risiko der fetalen Trisomien 13, 18 und 21 bestimmt werden kann. Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel der PraenaTest (Random massively parallel Sequencing, rMPS) [12], der Harmony-Test (Digital Analysis of selected Regions, DANSR) [13] und der Panorama-Test (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [14]. Laut Herstellerbeschreibung kann die NIPD ab der 10. SSW p. m. eingesetzt werden [12].

Für die Trisomien 13, 18 und 21 gibt es keine kurativen Therapien. Für körperliche Fehlbildungen besteht zum Teil die Möglichkeit operativer Korrekturen, im Übrigen erfolgt die Therapie symptomatisch; für Kinder mit Down-Syndrom haben sich spezifische (Früh-)Förderangebote etabliert [15].

2 Fragestellung

Die dem Bericht zugrundeliegende Fragestellung lautet entsprechend der Konkretisierung des G-BA:

- „Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.
 - Die Prüfindervention soll aus NIPD mittels eines molekulargenetischen Tests zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bestehen.
 - Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden.

Durch zusätzliche Berechnung von verschiedenen Szenarien (quantitative Modellierung) soll abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch Ersttrimester-Test) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positiv Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate an invasiven Eingriffen) beeinflusst.“

3 Methoden

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften wurden Studien mit schwangeren Frauen herangezogen. Den Indextest bildete die NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für die Trisomien 13, 18 und 21. Als Referenztest galten die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Gewebeentnahme durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese beziehungsweise postnatal) oder die postnatale klinische Untersuchung.

Für die Untersuchung wurden Studien betrachtet, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar waren. Studiendaten ohne beobachtetes Ereignis wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Vierfeldertafel ist das übliche Instrument zur Bewertung diagnostischer Eigenschaften eines medizinischen Tests. Hier werden die Ergebnisse von Tests den Ergebnissen des Referenztests gegenübergestellt, um daraus weitere Berechnungen, wie zum Beispiel der Sensitivität und Spezifität, anzustellen. Dabei werden die Testergebnisse entsprechend dem Abgleich mit dem zugrunde liegenden Sachverhalt, der „Wahrheit“, wie folgt bezeichnet:

- richtig-positiv (rp): Das Testergebnis ist auffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch vor.
- falsch-positiv (fp): Das Testergebnis ist auffällig, aber die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit nicht vor.
- falsch-negativ (fn): Das Testergebnis ist unauffällig, die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit aber vor.
- richtig-negativ (rn): Das Testergebnis ist unauffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch nicht vor.

Die Begriffe „positiv“ und „negativ“ beziehen sich ausschließlich auf diese Beschreibung der Testergebnisse, damit ist keine Wertung verbunden.

Es wurden prospektive diagnostische Kohortenstudien in die Bewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Auswahl relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Für jede eingeschlossene Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Basis des QUADAS-2-Instruments bewertet und in niedrig oder hoch eingestuft. Das QUADAS-2-Instrument beinhaltet technische Begriffe wie Patientenfluss oder Patientenselektion. Diese wurden in diesem Bericht nicht verwendet, da sie nicht zutreffend sind.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von bivariaten Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die gepoolten Schätzungen der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sowie die gepoolten Schätzungen der Studien, in denen nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, den gepoolten Schätzungen aller Studien gegenübergestellt.

Für jede der 3 Trisomieformen wurde eine separate Aussage zu den jeweiligen diagnostischen Eigenschaften getroffen.

Basierend auf dem Ergebnis der Bewertung erfolgte eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien zur Abschätzung des Einflusses der möglichen Anwendung der NIPD z. B. auf die falsch-positive Rate des NIPD-Tests oder die Anzahl invasiver Eingriffe. Es wurden abhängig vom hypothetischen Szenario verschiedene Gruppen betrachtet (Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS, NIPD als Zweitlinienstrategie: Anwendung bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach vorgeschaltetem ETS und NIPD als Erstlinienstrategie: Anwendung von NIPD in einer Population mit und ohne erhöhtem Risiko für eine Trisomie).

Die Datenquellen der für die Berechnung der hypothetischen Szenarien erforderlichen Schätzungen (Inzidenzen) und Annahmen wurden mit einer orientierenden Recherche identifiziert.

Die Quellen wurden insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 20 prospektive diagnostische Kohortenstudien (24 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD. Es wurden 8 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 3 abgeschlossene Studien und 1 Studie mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 12.04.2017 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die 20 eingeschlossenen prospektiven diagnostischen Kohortenstudien wurden (sofern ein Zeitraum angegeben ist) zwischen September 2009 und August 2015 durchgeführt. Sie schlossen jeweils zwischen 87 und 18 955 schwangere Frauen ein. 14 der 20 Studien untersuchten explizit Frauen mit Einlingsschwangerschaften, 2 Studien (Bevilacqua 2015 und Huang 2014) betrachteten ausschließlich Frauen mit Zwillingschwangerschaften. 1 Studie (Wang 2015) machte hierzu keine Angaben. Insgesamt 3 Studien (Benachi 2015, Lee 2015 und Sarno 2016) schlossen sowohl Frauen mit Einlings- als auch Frauen mit Zwillingschwangerschaften ein, jedoch wurden nur in 1 dieser Studien (Sarno 2016) die Ergebnisse getrennt voneinander berichtet.

8 der 20 Studien betrachteten Studienteilnehmerinnen mit erhöhtem und ohne erhöhtes Risiko für eine Trisomie 13, 18 und / oder 21, 1 Studie (Sarno 2016) dagegen ausnahmslos schwangere Frauen ohne erhöhtes Risiko (Nichtrisikoschwangerschaft). Die übrigen 11 Studien berücksichtigten insbesondere schwangere Frauen im Alter ab 35 Jahren, teils mit auffälligen Befunden aus einem ETS, vorangegangenen Serumtests oder sonografischen Untersuchungen sowie mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer Trisomie oder anderer Chromosomenaberrationen (Risikoschwangerschaften). In vielen Studien wurden jedoch keine Grenzwerte genannt, und die Kriterien zur Definition einer Risikoschwangerschaft variierten zwischen den einzelnen Studien. Das Alter der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der NIPD-Blutentnahme lag studienübergreifend, sofern angegeben, zwischen 18 und knapp 52 Jahren und das Gestationsalter zwischen der 8. und der 40. SSW. Angaben zu den familiären Risiken chromosomaler Anomalien fanden sich nur in wenigen Publikationen.

Als Indextest wurden in einigen Studien am Markt erhältliche nicht invasive Pränataltests verwendet, während in den übrigen Studien lediglich die angewendeten Desoxyribonukleinsäure(DNS)-analytischen Verfahren genannt wurden. Teils konnten über die Nennung des Studiensponsors und der angewandten Verfahren auch Rückschlüsse auf den zugehörigen Pränataltest gezogen werden. In 4 Erhebungen war die Studienteilnahme bereits ab der 8. (Bianchi 2014 und Lee 2015) beziehungsweise 9. SSW (Comas 2015 und Porreco 2014) möglich, obwohl die Hersteller der am Markt erhältlichen Tests die Durchführung zumeist erst ab der 10. SSW empfehlen (siehe Kapitel 1).

Als Referenztest wurde in allen Studien – in manchen nur nach auffälliger NIPD – pränatal eine invasive zytogenetische Diagnostik mittels AC, CVS oder auch mittels Chordozentese durchgeführt. Diese erfolgten zumeist erst nach der Blutentnahme zur cfDNA-Analyse. Bei Studienteilnehmerinnen, die die invasive pränatale Diagnostik nicht durchliefen, wurde beim Neugeborenen eine zytogenetische Untersuchung mittels Blutentnahme oder eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des Phänotyps durchgeführt.

4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD hinsichtlich der Trisomien 13, 18 und 21 wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Für 1 (Bevilacqua 2015) der 20 eingeschlossenen Studien wurde keine Sensitivität und Spezifität berechnet, da in dieser Studie weniger als 70 % der Studienteilnehmerinnen einen Referenztest absolviert hatten und die Daten daher als nicht verwertbar eingestuft wurden. Somit waren nur die Ergebnisse aus 19 der 20 eingeschlossenen Studien verwertbar.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit nach QUADAS-2 auf die Fragestellung des Berichts

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 5 (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2014, Persico 2016 und Stumm 2014) der 19 verwertbaren Studien als niedrig und für 14 Studien als hoch eingestuft.

Für 14 der 19 Studien blieb unklar, ob die Auswahl der einzuschließenden Studienteilnehmerinnen konsekutiv beziehungsweise als zufällige Stichprobe oder aber selektiv erfolgte. Für 1 Studie (Lee 2015) zeigte sich für diesen Aspekt ein hohes Verzerrungspotenzial, da Studienteilnehmerinnen, die keinen invasiven Referenztest erhalten hatten, in der Auswertung unberücksichtigt blieben.

In alle Studien war der Grenzwert prospektiv festgelegt. Bei 1 Studie (Wang 2015) blieb unklar, ob zum Zeitpunkt der Durchführung des Indextests die Ergebnisse des Referenztests bekannt oder verblindet waren. In der Bewertung der Referenztestdurchführung blieb die Verblindung gegenüber den Indextestergebnissen für 5 Studien unklar. In 5 Studien erhielten lediglich die Studienteilnehmerinnen mit auffälliger NIPD eine invasive Diagnostik, sodass bei Durchführung des Referenztests keine Verblindung der Ergebnisse des Indextests vorlag. Zudem konnte für 9 Studien nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob die Option einer alleinigen klinischen Untersuchung des Phänotyps unmittelbar nach Geburt (anstelle einer prä- oder postnatalen zytogenetischen Untersuchung) geeignet ist, um als Referenztest eine fehlerfreie und zuverlässige Bestimmung (Trisomie – ja oder nein) zu gewährleisten. Bei gleichzeitig fehlender Verblindung gegenüber den Ergebnissen des Indextests führte dies für 5 Studien (Comas 2015, Quezada 2015, Sarno 2016, Song 2013 und Wang 2015) in der Bewertung des Referenzstandards zu einem hohen Verzerrungspotenzial, andernfalls zu einer Bewertung des Verzerrungspotenzial mit unklar.

Hinsichtlich des Teilnehmerflusses wiesen 4 Studien (Norton 2012, Norton 2015, Porreco 2014 und Verweij 2013) ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da jeweils > 15 % der zu Beginn eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen in der Auswertung unberücksichtigt blieben. Für 5 Studien wurde dieser Aspekt mit einem unklaren Verzerrungspotenzial bewertet, da sich keine Angaben zur Anzahl an ursprünglich eingeschlossenen beziehungsweise nicht ausgewerteten Studienteilnehmerinnen fanden (Calabrese 2016, Lee 2015, Wang 2015 und Zhang 2016) oder unklar blieb, ob alle Studienteilnehmerinnen (irgend-)einen Referenztest erhielten (Gil 2016).

Übertragbarkeit

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des Berichts war für alle verwertbaren 19 Studien gewährleistet.

4.5 Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften

Aus 19 der 20 eingeschlossenen Studien konnten Angaben zur Erstellung einer Vierfeldertafel extrahiert werden. Die Daten aus Bevilacqua 2015 blieben unberücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3).

4.5.1 Sensitivität und Spezifität

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität zur Identifikation der Trisomie 21 wurden die Ergebnisse aus allen 19 Studien, die verwertbar waren, herangezogen. Die Identifikation der Trisomien 13 und 18 hingegen wurde nicht in allen Studien untersucht. Zudem wurden in 3 Studien für die Trisomie 13 (Lee 2015) beziehungsweise die Trisomien 13 und 18 (Comas 2015 und Stumm 2014) keine Ereignisse respektive keine verwertbaren Ergebnisse berichtet, sodass diese Ergebnisse nicht dargestellt und die jeweilige Sensitivität und Spezifität nicht berechnet wurde. Insgesamt konnten daher Daten aus 16 Studien zur Identifikation der Trisomie 18 und aus 10 Studien zur Identifikation der Trisomie 13 herangezogen werden.

4.5.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13

Über alle 10 verwertbaren Studien hinweg lag die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der Trisomie 13 zwischen 0 und 100 % und die der Spezifität zwischen 99,8 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 40 (mit 3 falsch-negativen Testergebnissen bei insgesamt 5 Feten mit Trisomie 13) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %. Nur 1 Studie (Sarno 2016) berichtete separate Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften. Hierbei lag die Sensitivität (bei 1 falsch-negativem Testergebnis) bei 0 %, die Spezifität (bei 1 falsch-positivem Testergebnis) bei 99,8 %.

Die aus allen 10 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 84,06 % (95 %-KI: [54,81 %; 95,82 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,96 % (95 %-KI: [99,86 %; 99,99 %]).

4.5.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18

Zur Identifikation der Trisomie 18 lag die Punktschätzung der Sensitivität innerhalb der 16 verwertbaren Studien zwischen 50 und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 89,1 (mit 5 falsch-negativen Testergebnissen bei insgesamt 46 Feten mit Trisomie 18) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %. In 2 Studien (Huang 2014 und Sarno 2016) wurden verwertbare Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften berichtet. Hierbei lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 50 und 75 %, die der Spezifität zwischen 99,8 und 100 %.

Die aus allen 16 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 93,25 % (95 %-KI: [88,32 %; 96,19 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).

4.5.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21

Die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der Trisomie 21 lag über alle 19 verwertbaren Studien hinweg zwischen 80 und 100 %. Die der Spezifität lag zwischen 99,7 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 80 (mit 1 falsch-negativem Testergebnis bei insgesamt 5 Feten mit Trisomie 21) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,7 und 100 %. In 2 Studien (Huang 2014 und Sarno 2016) wurden verwertbare Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften berichtet. In beiden Studien lag die Punktschätzung der Sensitivität bei 100 %, die der Spezifität variierte zwischen 99,8 und 100 %.

Die aus allen 19 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 99,07 % (95 %-KI: [97,15 %; 99,70 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,95 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,98 %]).

4.5.2 Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Schätzer aus allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Studien anhand ihres Verzerrungspotenzials und des Risikogrades der Schwangerschaft gruppiert zusammengefasst wurden.

Trisomie 13

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial liefert keine präzise Schätzung für die Sensitivität und Spezifität, die Konfidenzgrenzen lagen jeweils bei 0 und 100.

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt für die Spezifität (99,99 %; 95 %-KI: [95,36 %; 100 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, keine präzise Schätzung (95,48 %; 95 %-KI: [38,45 %; 99,86 %]).

In Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls (KI) der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen ist die Schätzung der diagnostischen Eigenschaften (auch aus allen Studien) als nicht robust zu bewerten.

Trisomie 18

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigt für die Spezifität (99,98 %; 95 %-KI: [67,96 %; 100 %]) eine vergleichbare Punktschätzung mit breiterem Konfidenzintervall im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial eine Punktschätzung von 93,68 % (95 %-KI: [22,66 %; 99,87 %]).

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt für die Spezifität (99,97 %; 95 %-KI: [99,85 %; 99,99 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, eine Punktschätzung von 92,61 % (95 %-KI: [83,01 %; 96,98 %]).

In Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen ist die Schätzung der diagnostischen Eigenschaften (auch aus allen Studien) ebenfalls als nicht robust zu bewerten.

Trisomie 21

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigen für die Spezifität (99,99 %; 95 %-KI: [94,07 %; 100 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich eine Punktschätzung von 98,74 % (95 %-KI: [84,24 %; 99,91 %]), also eine vergleichbare Punktschätzung mit breiterem Konfidenzintervall.

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt sowohl für die Sensitivität (99,18 %; 95 %-KI: [95,01 %; 99,87 %]) als auch für die Spezifität (99,98 %; 95 %-KI: [99,70 %; 99,99 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien.

Aufgrund der präzisen Schätzung für Sensitivität und Spezifität aus der Primäranalyse und auch auf Basis der Sensitivitätsanalysen, die dem Ergebnis nicht entgegenstehen, können die gepoolten Schätzer aus allen Studien als robust angesehen werden und als eine präzise Schätzung der diagnostischen Eigenschaften herangezogen werden.

4.5.3 Subgruppenanalysen

Bezüglich Mehrlingsschwangerschaften liegen Daten aus nur 2 Studien vor [16,17], in denen Ergebnisse zu Zwillingsschwangerschaften separat berichtet werden. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung wird daher verzichtet. Das Vortestrisiko, das über die Studien hinweg sehr verschieden erfasst wurde, wurde bereits im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Zu weiteren Faktoren (mütterliches Alter, Gestationsalter bei Testdurchführung) konnten die Studien nicht in Subgruppen eingeteilt werden.

4.6 Ergebnisse der berechneten hypothetischen Szenarien

Für die Berechnung der hypothetischen Szenarien wurden die Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften (Sensitivität und Spezifität als Punktschätzer sowie anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle) bezogen auf die Erkennung von Trisomie 21 beim Fetus herangezogen. Mangels robuster Ergebnisse für die Trisomien 13 und 18 (siehe Abschnitt 4.5) wurde für diese beiden Trisomien auf die Berechnung von Szenarien verzichtet. Für die Generierung von Annahmen wurden für die Inzidenz Kennzahlen aus EUROCAT [1] herangezogen. Die Schätzungen zur Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten beruhen auf der Publikation „Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie“ [7]. Für die Einteilung der Risikogruppen wurde exemplarisch eine Risikoeinteilung nach ETS herangezogen. Die Kennzahlen zur Testgüte des ETS beruhen auf Alldred 2017 [18].

Es erfolgten Abschätzungen der Testausgänge und deren Konsequenzen (Fehlgeburtenrate; nicht erkannte Trisomien) für 3 Szenarien: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS, NIPD als Zweitlinien- und als Erstlinienstrategie. Bei der Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen nehmen alle schwangeren Frauen einen Test zur Risikoermittlung in Anspruch, der nicht NIPD ist. Bei der Zweitlinienstrategie nehmen schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko nach einer solchen Risikoeinstufung NIPD in Anspruch. Bei der Erstlinienstrategie nehmen alle schwangeren Frauen NIPD in Anspruch. Die Risikogrenzwerte wurden auf ein Risiko ab 1:100 (Sensitivität: 75,13 %, 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %]); Spezifität: 98,35 % [95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), ab 1:200 (Sensitivität: 81,45 % [95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %]; Spezifität: 96,52 % [95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) und ab 1:300 (Sensitivität: 87,26 % [95

%-KI: [KI: 85,18 %; 89,09 %]; Spezifität: 95,50 % [95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) festgelegt. Es handelt sich dabei um Daten zum ETS (eigene Berechnung aus den Daten von Allred 2017 [18]). Die Angaben in den Klammern beschreiben den Bereich möglicher Werte bei Berücksichtigung der Schätzunsicherheit der Sensitivität und Spezifität von NIPD und ggf. ETS.

Szenario 1: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)

Bei Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD, hier beispielhaft durch den Einsatz von ETS, nehmen alle schwangeren Frauen die Risikoermittlung in Anspruch. Bei einer Inzidenz von 0,24 % sind in dieser Gruppe 240 schwangere Frauen, deren Fetus eine Trisomie 21 hat. Diese Inzidenz entspricht einem Risiko von 1:417.

Abhängig von dem Risikogrenzwert des ETS – ab 1:100, ab 1:200 oder ab 1:300 - würden unter den getroffenen Annahmen bei 100 000 schwangeren Frauen 1830 (1634 bis 2046), 3671 (3108 bis 4329) beziehungsweise 4704 (4142 bis 5340) Frauen ein auffälliges Testergebnis erhalten. In diesen 3 Gruppen wären 181 (168 bis 191), 196 (184 bis 205) respektive 209 (204 bis 214) schwangere Frauen zu erwarten, deren Fetus eine Trisomie 21 hat.

Szenario 2: NIPD als Zweitlinienstrategie

Bei dem Einsatz von NIPD in einer Zweitlinienstrategie nehmen nur schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach vorgeschaltetem ETS als Vortest wie in Szenario 1 dargestellt (siehe oben), NIPD in Anspruch

Wenn schwangere Frauen mit einem Trisomie-Risiko ab 1:100 eine NIPD durchführen lassen, würden bei 1830 (1634 bis 2046) Tests 180 (163 bis 193) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 179 (163 bis 191) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 1 (0 bis 2) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den insgesamt unauffälligen Testergebnissen würden 1648 (1464 bis 1854) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 5) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären hierdurch keine (0) bis 2 Fehlgeburten zu erwarten. Bei 61 (49 bis 77) Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Bezogen auf die Gruppe schwangerer Frauen mit einem Trisomie-Risiko ab 1:200, würden bei 3671 (3108 bis 4329) Tests 196 (179 bis 210) schwangere Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 194 (179 bis 204) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 3473 (2921 bis 4124) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn wiederum alle schwangeren Frauen

mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären auch in diesem Szenario keine (0) bis 2 methodeninduzierte Fehlgeburten zu erwarten. Bei 46 (36 bis 61) Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Schließlich, bezogen auf die Gruppe schwangerer Frauen mit einem Trisomie-Risiko ab 1:300, würden bei 4704 (4142 bis 5340) Tests 209 (199 bis 220) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 207 (199 bis 213) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 2 (1 bis 7) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 4492 (3933 bis 5125) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären auch in diesem Szenario keine (0) bis 2 methodeninduzierte Fehlgeburten zu erwarten. Bei 33 (27 bis 41) Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was wiederum im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Szenario 3: NIPD als Erstlinienstrategie

Bei dem Einsatz von NIPD in einer Erstlinienstrategie nehmen von 100 000 schwangeren Frauen alle NIPD in Anspruch, und zwar unabhängig von einem erhöhten Risiko für eine fetale Trisomie. Bei einer Inzidenz von 0,24 % sind in dieser Gruppe 240 schwangere Frauen, deren Fetus eine Trisomie 21 hat.

Von 100 000 Frauen würden unter den getroffenen Annahmen 291 (254 bis 372) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 238 (233 bis 239) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 53 (21 bis 133) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 99 707 (99 627 bis 99 739) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 7) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären hierdurch 1 bis 4 Fehlgeburten zu erwarten. Bei 2 (1 bis 7) Frauen würde die Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt.

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.)

Szenario Berechnung	Anzahl durchgeführter NIPD (entspricht der NIPD-Testpopulation)	Anzahl Feten mit Trisomie-21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)^c										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	0	240	180	1649	60	98 111	1829	4	18	60
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	168 bis 191	1466 bis 1855	49 bis 72	97 905 bis 98 294	1634 bis 2046	3 bis 20		49 bis 72
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	0	240	195	3475	45	96 285	3670	7	37	45
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	184 bis 205	2925 bis 4124	35 bis 56	95636 bis 96 835	3109 bis 4329	6 bis 43		35 bis 56
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	0	240	209	4495	31	95 265	4704	9	47	31
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	204 bis 214	3938 bis 5126	26 bis 36	94 634 bis 95 822	4142 bis 5340	8 bis 53		26 bis 36

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

Szenario Berechnung	Anzahl durchgeführter NIPD (entspricht der NIPD- Testpopulation)	Anzahl Feten mit Trisomie-21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Zweitlinienstrategie^d										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	1830 ^f	181	179	1	2	1648	180	0	2	61
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	1634 bis 2046 ^f	168 bis 191	163 bis 191	0 bis 2	1 bis 5	1464 bis 1854	163 bis 193	0 bis 2		49 bis 77
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	3671 ^f	196	194	2	2	3473	196	0	2	46
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	3108 bis 4329 ^f	184 bis 205	179 bis 204	1 bis 6	1 bis 6	2921 bis 4124	180 bis 210	0 bis 2		36 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	4704 ^f	209	207	2	2	4492	209	0	2	33
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	4142 bis 5340 ^f	204 bis 214	199 bis 213	1 bis 7	1 bis 6	3933 bis 5125	200 bis 220	0 bis 2		27 bis 41
Erstlinienstrategie^g										
NIPD für alle Schwangeren	100 000	240	238	53	2	99 707	291	1	3	2
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenze der Konfidenzintervalle	100 000	240	233 bis 239	21 bis 133	1 bis 7	99 627 bis 99 739	254 bis 372	1 bis 4		1 bis 7

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

a: Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie

b: untere und obere Grenze für das verfahrensinduzierte Fehlgeburtenrisiko, vgl. [7]

c: Anwendung in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1]); berechnet nach der Testgüte von ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [18])

d: Anwendung von NIPD nach vorgeschaltetem Ersttrimesterscreening (ETS, kombinierter Test: humanes Choriongonadotropin (β -hCG), schwangerschaftsassoziertes Protein A (PAPP-A), Messung der Nackentransparenz des Fetus, mütterliches Alter) zur Ermittlung des Risikos für das Vorliegen von Trisomie 21

e: Testgüte ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [18])

f: entspricht der Anzahl ETS-positiver Testergebnisse zum entsprechenden Risikogrenzwert (Annahme: alle ETS-positiv getesteten Frauen nehmen NIPD in Anspruch)

g: Anwendung von NIPD in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1])

ETS: Ersttrimesterscreening FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; NIPD: nicht invasive Pränataldiagnostik; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Bewertung der diagnostischen Eigenschaften

Die diagnostischen Eigenschaften Sensitivität und Spezifität von NIPD zur Erkennung der Trisomien 13, 18 und 21 wurden im vorliegenden Bericht übergreifend für Schwangerschaften mit und ohne erhöhtem Risiko bewertet. Die beiden Parameter werden als unabhängig von der zugrunde liegenden Inzidenz einer fetalen Chromosomenanomalie angesehen und sind damit unabhängig vom jeweiligen Trisomie-Risiko gültig. Diese Annahme wird insbesondere durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Trisomie 21 gestützt. Darin wichen die Punktschätzungen zur Sensitivität und Spezifität aus Studien, in die ausschließlich Frauen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer Trisomie beim Fetus eingeschlossen worden waren, nicht von den Schätzern des gesamten Studienpools ab (siehe Abschnitt 4.5.2).

Die Berechnung der studienbezogenen Sensitivität und Spezifität erfolgte auf Basis der Ergebnisse der auswertbaren cffDNA-Blutproben mit Bestätigung durch einen Referenztest. Die in den Studien berichtete Anzahl an nicht auswertbaren cffDNA-Proben blieb hierbei unberücksichtigt, da nur ein Teil der Studien, die von nicht auswertbaren Tests berichten, die Gründe der Nichtauswertbarkeit benennen. Unklar bleibt damit, inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer der 3 Trisomieformen und der Nichtauswertbarkeit der cffDNA-Proben bestehen könnte (vgl. z. B Mackie 2017 [19]). Sollte das Vorliegen einer Trisomie tatsächlich zu einer höheren Rate an nicht auswertbaren cffDNA-Tests führen, könnte daraus resultieren, dass die berechneten Ergebnisse zur Sensitivität auf Studienebene und auch die gepoolte Sensitivität zu hoch beziffert wären und die diagnostischen Eigenschaften der NIPD überschätzen würden.

Die vorliegenden Informationen geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

Mögliche Auswirkungen einer Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen in Deutschland

Die präsentierten Berechnungen dienen dem Vergleich verschiedener hypothetischer Szenarien einer möglichen Einbindung von NIPD in die Schwangerenvorsorge. Für folgende Parameter wurden dabei Annahmen getroffen:

Für eine *Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)*; hier exemplarisch ETS:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, denen ein Test zur Risikoermittlung angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die den Test zur Risikoermittlung durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälligem Test zur Risikoermittlung invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Für den Einsatz von NIPD in einer *Zweitlinienstrategie*:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, die eine Risikobestimmung z. B. durch ETS durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, denen nach auffälligem Vortest, z. B. ETS, NIPD angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälligem Vortest, z. B. ETS, NIPD durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälliger NIPD invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Für den Einsatz von NIPD als *Erstlinienstrategie*:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, denen NIPD angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die NIPD durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälliger NIPD invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Die in die Berechnungen als Annahmen eingestellten Zahlen z. B. zur Inanspruchnahme der verschiedenen Tests zur Risikobestimmung und zur Inanspruchnahme der invasiven Diagnostik von jeweils 100 % beruhen nicht auf tatsächlichen Zahlen. Daten für eine realistische Darstellung im deutschen Versorgungssystem standen für die Berechnungen nicht zur Verfügung. Jedoch wird durch den Einsatz von NIPD die Anzahl invasiver Diagnostiken unter realistischen Szenarien reduziert. Genauere Aussagen über die quantitativen Auswirkungen waren jedoch nicht möglich.

In folgender Abbildung ist dargestellt, wie sich die Inanspruchnahme der Tests zur Risikobestimmung (angegeben in %) auf die Anzahl invasiver Diagnostiken auswirkt.

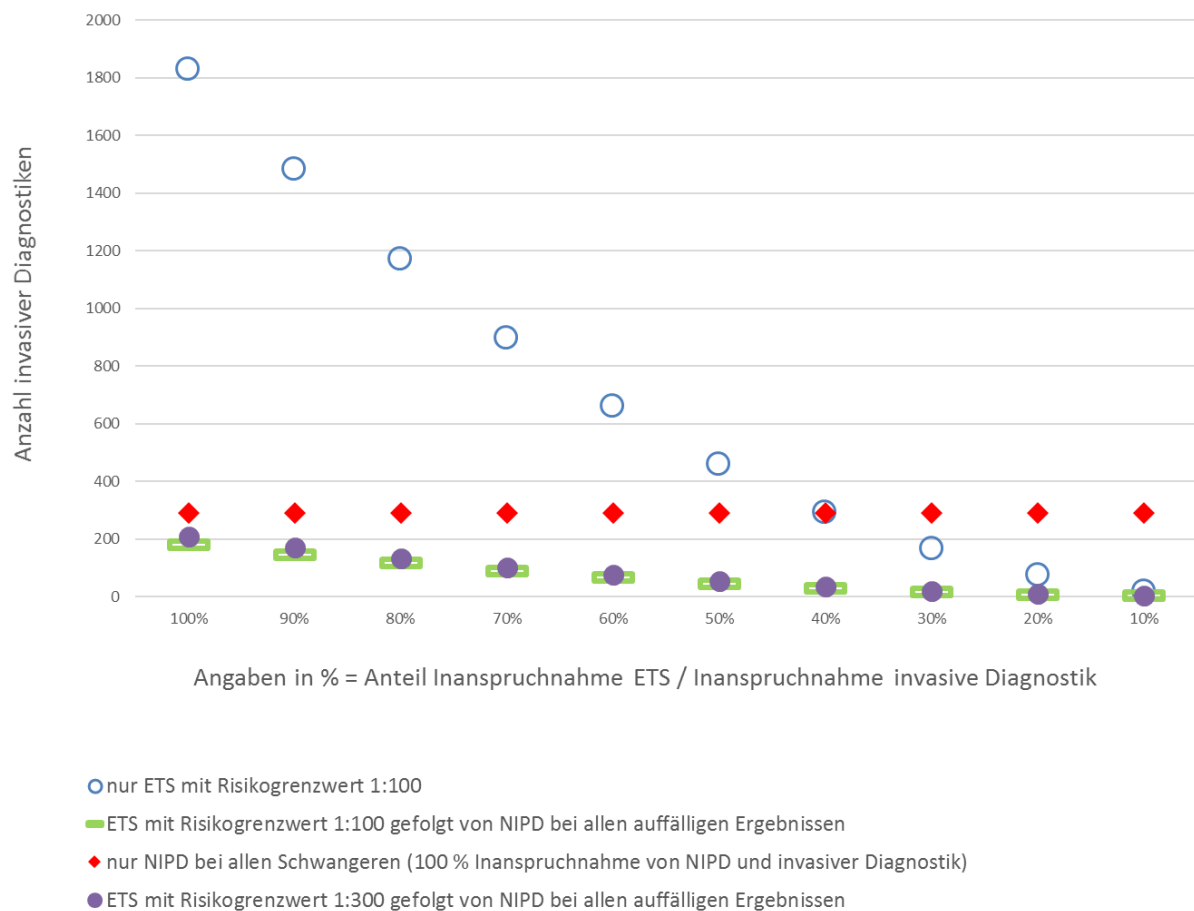


Abbildung 1: Anzahl invasiver Diagnostiken bezogen auf 100 000 Schwangerschaften abhängig von der Inanspruchnahme des ETS und invasiver Diagnostik im Vergleich zu einer Inanspruchnahme von NIPD und invasiver Diagnostik von 100 %

In Abbildung 1 bedeutet 50 % auf der X-Achse beispielsweise, dass 50 % aller schwangeren Frauen eine Risikoermittlung mittels ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 in Anspruch nehmen und dass von den schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis wiederum 50 % eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen (offener Kreis).

Bei einer Implementierung von NIPD in die Schwangerschaftsvorsorge sind in erster Linie die möglichen Implikationen zu beachten, die ein auffälliger Befund für eine schwangere Frau, ihren Partner und den weiteren Verlauf der Schwangerschaft birgt. Vor diesem Hintergrund wurde seitens des G-BA der Bedarf gesehen, Frauen und Paare über die in Deutschland bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu informieren und damit in ihrer selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen. Die Erstellung einer Versicherteninformation soll dem nachkommen [20].

Hervorzuheben ist ferner, dass NIPD eine genetische Untersuchung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) ist. Mit ihrer Anwendung verbunden – auch bereits vor Durchführung des Tests – sind also zwingend die Aufklärungs- und Beratungspflichten

gemäß GenDG mit ihren besonderen Anforderungen an die durchführenden, aufklärenden und beratenden Personen. Bei auffälligem Befund gelten zusätzlich die Vorgaben an eine Beratung gemäß § 2a Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG).

Für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft ist zudem relevant, zu welchem Zeitpunkt NIPD in Anspruch genommen werden kann. Nach Herstellerangaben ist NIPD ab der 10. SSW möglich; in den eingeschlossenen Studien wurde teilweise auch in früherem Gestationsalter getestet. Von Bedeutung ist dies vor dem Hintergrund des geltenden Schwangerschaftsabbruchsrechts in Deutschland, wonach bis zur 12. SSW die Beratungsregelung im Sinne des § 218a Absatz 1 des Strafgesetzbuches gilt. Somit könnten die Vorgaben des Strafgesetzbuches bei der Entscheidung über eine Inanspruchnahme abklärender invasiver Diagnostik zu Zeitdruck führen. Gleiches gilt bei einer Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch, sofern ein Abbruch nach Beratungsregelung einem nach medizinischer Indikation vorgezogen wird.

Gegen die Etablierung von NIPD werden in Deutschland insbesondere ethische Bedenken erhoben. Im Rahmen dieses Berichts wird hierauf nicht eingegangen, da diese Problemfelder dem G-BA als Beschlussgremium bekannt sind [21].

Im europäischen Ausland (siehe auch die Übersicht in [21] mit weiteren Angaben) erfolgt eine vollständige Kostenübernahme derzeit offenbar nur in der Schweiz (für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:1000 [22]). In Belgien und den Niederlanden können seit 2017 schwangere Frauen den Test risikounabhängig und zu einem subventionierten Preis durchführen lassen [23,24]. Im Vereinigten Königreich wird der Test für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:150 z. B. aus ETS empfohlen [25].

6 Fazit

Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,07 % (95 %-KI: [97,15 %; 99,70 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,98 %]). Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.

Diese Ergebnisse stützen sich auf insgesamt 19 Studien zu diagnostischen Eigenschaften, von denen 14 ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Die Ergebnisse der niedrig verzerrten Studien unterscheiden sich bei der Erkennung der Trisomie 21 jedoch kaum von den Ergebnissen der potenziell hoch verzerrten Studien.

Die Berechnung von Szenarien der Anwendung einer NIPD zur Erkennung einer Trisomie 21 bezieht sich auf eine Strategie zur Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach bisherigem Vorgehen ohne NIPD, eine Erstlinien- und eine Zweitlinienstrategie. Wenn der Test nur bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko angewendet wird (Zweitlinienstrategie), lässt sich die Zahl der invasiven Folgeuntersuchungen und damit das Fehlgeburtsrisiko gegenüber dem Status quo erheblich reduzieren. Bei diesem Vorgehen wird allerdings ein Teil der Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt, nämlich bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko. Die Anwendung des Tests bei allen schwangeren Frauen würde fast alle Feten mit Trisomie 21 erkennen. Bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko würden zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe aber unter realistischen Szenarien unterhalb des Status quo.

Die Berechnungen vermitteln einen groben Eindruck zu den Auswirkungen. Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.02.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der nicht invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde 1 externer Sachverständiger eingebunden.

Im Rahmen von Nutzenbewertungen ist während der Erstellung des Berichtsplans eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von relevanten Endpunkten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und relevanten Subgruppen vorgesehen. Vorliegend wurde eine Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD beauftragt, nicht jedoch eine Nutzenbewertung. Ziel der Bewertung ist daher nicht die Bewertung des Einflusses der NIPD auf relevante Endpunkte der Studienteilnehmerinnen, sondern ausschließlich die Bewertung der diagnostischen Eigenschaften. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung einer Betroffenenkonsultation verzichtet. Davon unabhängig haben Betroffene im Rahmen der Anhörungsverfahren die Möglichkeit, sich in die Berichtserstellung einzubringen.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.03.2017 wurde am 30.03.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.04.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 07.06.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichtserstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergeben sich im Vorbericht Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.4.2 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.4.4 der Methodik gemäß Berichtsplan).

Darüber hinaus ergab sich neben redaktionellen Änderungen folgende Spezifizierung:

- Über die Bewertung des Verzerrungspotenzials hinaus erfolgte keine Bewertung der Ergebnissicherheit, da ausschließlich die diagnostischen Eigenschaften der NIPD dargestellt werden (betrifft Abschnitte A2.3 und A2.4.3).
- Eine Erläuterung der Verwendung der Begriffe „positiv“ und „negativ“ im Zusammenhang mit der Vierfeldertafel wurde eingefügt (betrifft Abschnitt A2.1.4 der Methodik gemäß Berichtsplan):

„Die Vierfeldertafel ist das übliche Instrument zur Bewertung diagnostischer Eigenschaften eines medizinischen Tests. Hier werden die Ergebnisse von Tests den Ergebnissen des Referenztests gegenübergestellt, um daraus weitere Berechnungen, wie zum Beispiel Sensitivität und Spezifität, anzustellen. Dabei werden die Testergebnisse entsprechend dem Abgleich mit dem zugrunde liegenden Sachverhalt, der „Wahrheit“, wie folgt bezeichnet:

- richtig-positiv (rp): Das Testergebnis ist auffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch vor.
- falsch-positiv (fp): Das Testergebnis ist auffällig, aber die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit nicht vor.
- falsch-negativ (fn): Das Testergebnis ist unauffällig, die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit aber vor.
- richtig-negativ (rn): Das Testergebnis ist unauffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch nicht vor.

Die Begriffe „positiv“ und „negativ“ beziehen sich ausschließlich auf diese Beschreibung der Testergebnisse, damit ist keine Wertung in jedweder Hinsicht verbunden.“

A2 Methodik gemäß Berichtsplan

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit schwangeren Frauen aufgenommen.

A2.1.2 Indextest

Der Indextest ist die NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cffDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

A2.1.3 Referenztests

Referenztests sind die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder die postnatale klinische Untersuchung.

A2.1.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar sind. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.5 Studientypen

Um die diagnostischen Eigenschaften des Indextests zur Bestimmung der Trisomien 13, 18 und 21 möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen prospektive diagnostische Kohortenstudien ein. Dabei wird eine Gruppe von schwangeren Frauen zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert, mittels NIPD getestet (Diagnosestudien der Phase 3: Anwendungssituationen bei unbekanntem Krankheitsstatus [26]) und das Ergebnis mittels Referenztest verifiziert. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver, Einschluss der schwangeren Frauen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

A2.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien

Einschlusskriterien	
E1	schwängere Frauen (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cffDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21 (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder postnatale klinische Untersuchung (siehe auch Abschnitt A2.1.3)
E4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
E5	prospektive diagnostische Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des STARD- [27] oder STROBE-Statements [28] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Primäre Suchquellen

A2.2.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A2.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A2.2.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten (SÜ) werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet. Es werden nur systematische Übersichten berücksichtigt, die 2013 oder später publiziert wurden.

A2.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.2.2.3 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Bewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Bewertung berücksichtigt.

A2.2.2.4 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Bewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Bewertung nicht berücksichtigt.

A2.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Bewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zu den diagnostischen Eigenschaften erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [29]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien nicht in die Bewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Bewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden genannt sind.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [32] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die diagnostischen Eigenschaften eine bivariate Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt [33]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [34,35]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [36].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit der beobachteten diagnostischen Eigenschaften bewertet wird. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die aus den beobachteten Zielgrößen abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Bei Studien zu diagnostischen Eigenschaften können 95 %-Prädiktionsregionen für den Erwartungswert einer neuen Studie bestimmt werden, um Ausreißer zu identifizieren. Sensitivitätsanalysen nach dem Leave-one-out-Prinzip können durchgeführt werden, um den Einfluss jeder einzelnen Studie auf das Ergebnis zu bewerten.

A2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Modifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die diagnostischen Eigenschaften beeinflussen, untersucht. Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG [37], siehe Abschnitt A1.2. Dies können direkte Charakteristika der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der eingesetzten Tests sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Unterschiede in den diagnostischen Eigenschaften zwischen Patientinnen- bzw. Studienteilnehmerinnen-Gruppen und Testspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis von Unterschieden in den diagnostischen Eigenschaften ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Modifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Modifikation in die Analysen einzubeziehen:

- mütterliches Alter,
- Gestationsalter bei Testdurchführung,
- Vortestrisiko z. B. nach ETS,
- Mehrlingsschwangerschaft.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Modifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Modifikatoren erfolgt eine Berücksichtigung des Modifikators in der Berechnung hypothetischer Szenarien bei Anwendung der NIPD.

A2.5 Berechnung hypothetischer Szenarien

A2.5.1 Berechnung hypothetischer Szenarien

Basierend auf dem Ergebnis der Evidenzbewertung soll durch eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch z. B. ETS) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positive Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate invasiver Eingriffe) hypothetisch beeinflusst.

Als Szenarien können zum Beispiel der Einsatz der NIPD im Rahmen einer Erstlinien- oder einer Zweitlinienstrategie in Betracht kommen (Erstlinienstrategie: Anwendung von NIPD in einer Population mit durchschnittlichem Risiko für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21; Zweitlinienstrategie: Anwendung von NIPD bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21 (z. B. nach vorgeschaltetem ETS).

Neben den Ergebnissen aus der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD werden aus den Daten (siehe Abschnitt A2.5.2) Annahmen generiert, die in die Berechnungen einfließen. Solche Annahmen betreffen zum Beispiel die Inzidenzen der Aneuploidien oder auch die Inanspruchnahme der vorgeschalteten Diagnostik, der NIPD und der invasiven Diagnostik.

In der Berechnung der hypothetischen Szenarien werden neben der Schätzunsicherheit der Sensitivität und Spezifität der NIPD auch die Schätzunsicherheiten der Inzidenzen sowie gegebenenfalls weiterer in die Berechnung einfließender Annahmen berücksichtigt.

A2.5.2 Datenquellen

Für die Berechnung hypothetischer Szenarien werden Schätzungen für die jeweiligen Prävalenzen zum Vorkommen der Trisomien 13, 18 und 21 sowie für die weiteren Annahmen in Deutschland benötigt (siehe Abschnitt A2.5.1). Mit einer orientierenden Recherche wird nach geeigneten Daten aus öffentlichen Datensammlungen gesucht und geprüft, ob diese in

geeigneter Form erhältlich sind. Darüber hinaus wird geprüft, ob sich Kennzahlen aus Registerdaten ermitteln lassen. Die Suche nach und die Auswahl der Daten finden durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgt durch eine 2. Person. Die Dokumentation im Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

Können mit der orientierenden Recherche keine geeigneten Daten ermittelt werden, findet eine fokussierte Informationsbeschaffung statt [37].

Die Bewertung der Quellen erfolgt insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 11.04.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

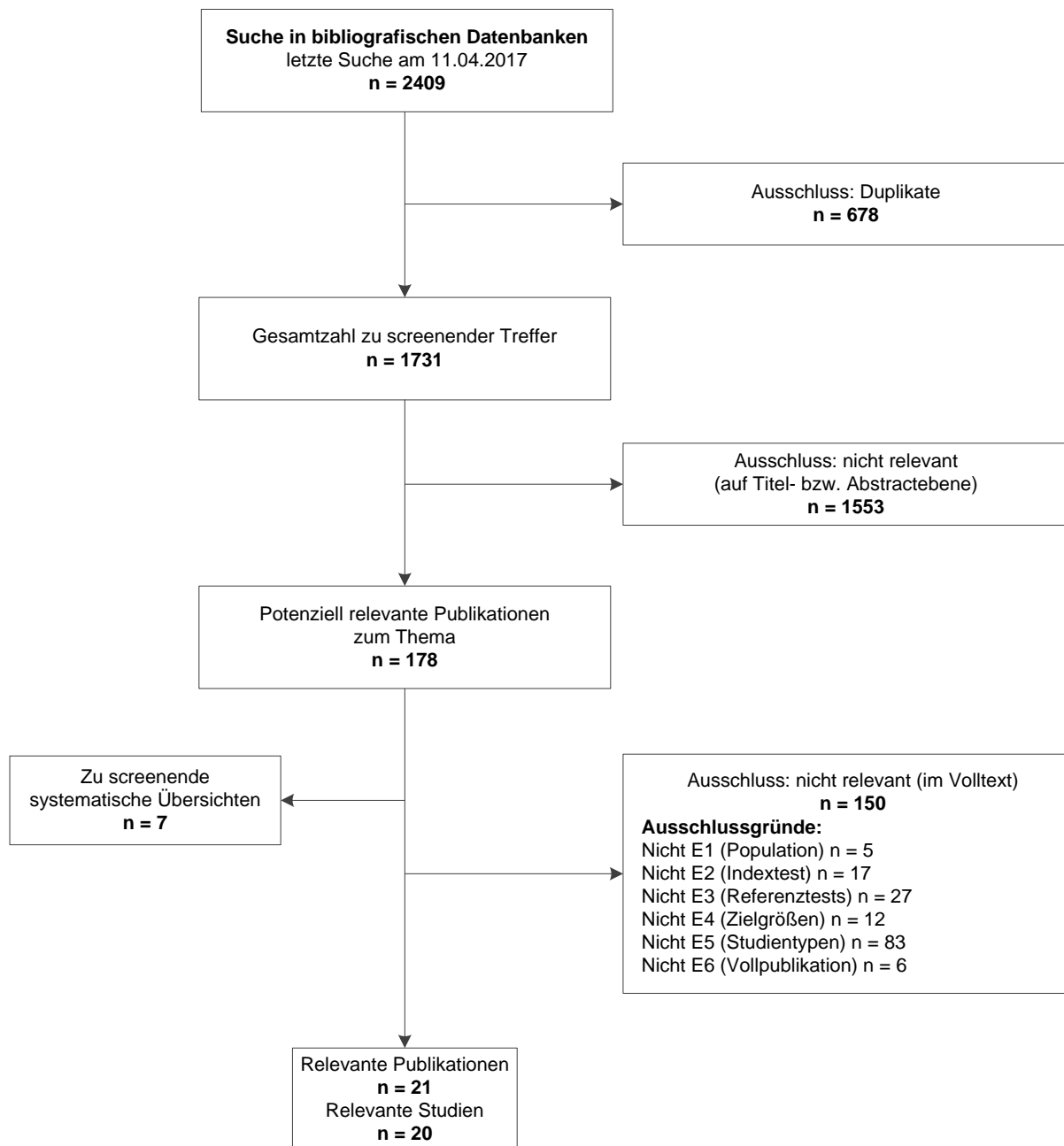


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01663350	Bianchi 2014	ClinicalTrials.gov [38]	nein
NCT01511458	Norton 2015	ClinicalTrials.gov [39]	nein
NCT00847990	Porreco 2014	ClinicalTrials.gov [40]	nein

In den Studienregistern wurden 8 laufende und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Der Status einer weiteren Studie ohne berichtete Ergebnisse ist unklar (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 12.04.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser SÜ wurden gesichtet. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 20 relevante Studien (24 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 4: Studienpool der Bewertung

Studie	verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregistereintrag	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Benachi 2015	[41]	nein	nein
Bevilacqua 2015^a	[42]	nein	nein
Bianchi 2014	[43]	ja [38]	nein
Calabrese 2016	[44]	nein	nein
Comas 2015	[45]	nein	nein
Gil 2016	[46]	nein	nein
Huang 2014	[16]	nein	nein
Lee 2015	[47]	nein	nein
Ma 2016	[48]	nein	nein
Norton 2012	[49]	nein	nein
Norton 2015	[50]	ja [39]	nein
Persico 2016	[51]	nein	nein
Porreco 2014	[52]	ja [40]	nein
Quezada 2015	[53]	nein	nein
Sarno 2016	[17,54]	nein	nein
Song 2013	[55]	nein	nein
Stumm 2014	[56]	nein	nein
Verweij 2013	[57]	nein	nein
Wang 2015	[58]	nein	nein
Zhang 2016	[59]	nein	nein
a: Ergebnisse werden nicht dargestellt			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 5 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status ^a (ggf. geplantes Studienende)
SQNM-T21-303	NCT01597063 [60]	prospektive Kohortenstudie	3333	abgeschlossen (Dezember 2015)
SQNM-T21-304	NCT01555346 [61]	prospektive Kohortenstudie	3062	abgeschlossen (Dezember 2015)
DEPOSA	NCT02424474 [62]	prospektive Kohortenstudie	933	abgeschlossen (Februar 2017)
SAFE 21	NCT02127515 [63]	prospektive Kohortenstudie	2450	laufend (Dezember 2016)
PEGASUS	NCT01925742 [64]	prospektive Kohortenstudie	3819	laufend (Dezember 2017)
PreNATUS	NCT01545674 [65]	prospektive Kohortenstudie	1000	laufend (Dezember 2017)
PRO-100	NCT02317965 [66]	prospektive Kohortenstudie	340	laufend (Mai 2018)
ENIGMA	NCT02787486 [67]	prospektive Kohortenstudie	2500	laufend (Juni 2018)
13-016-NPT	NCT02278536 [68]	prospektive Kohortenstudie	200	laufend (Dezember 2018)
13-016B-NPT	NCT02278874 [69]	prospektive Kohortenstudie	400	laufend (Dezember 2018)
IONA	NCT01472523 [70]	prospektive Kohortenstudie	600	laufend (Juli 2019)
DBS & CFF	NCT01837979 [71]	prospektive Kohortenstudie	2000	unklar ^b (Januar 2015)

a: Statusangaben gemäß Studienregistereintrag
 b: Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate in der Vergangenheit.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 6 werden die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin sind auch Angaben zu den relevanten Einschlusskriterien sowie zu den durchgeführten Index- und Referenztests enthalten. Aufgrund fehlender Angaben in den Publikationen ist unklar, ob die Angaben zum Schwangerschaftsalter post menstruationem oder post conceptionem erfolgten.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Benachi 2015	prospektive Kohorten- studie	900 ▪ Ein- oder Mehrlings- schwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: > 10 . SSW	13, 18, 21	▪ 29 Studienzentren in Frankreich ▪ 12/2012–10/2013	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Bevilacqua 2015^a	prospektive Kohorten- studie	515 ^b ▪ Zwillingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	13, 18, 21	▪ mehrere Studien- zentren in Belgien ▪ 05/2013–09/2014	▪ Harmony Prenatal Test ▪ selektive Chromosomen- Sequenzierung ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Bianchi 2014	prospektive Kohorten- studie	2052 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 8 . SSW	13, 18, 21	▪ 21 Studienzentren in den USA ▪ 07/2012–01/2013	▪ k. A. ^d ▪ MPS	▪ zytogenetische Untersuchung pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Calabrese 2016	prospektive Kohorten- studie	172 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	18, 21	▪ Studienzentrum in Italien ▪ Zeitraum: k. A.	▪ k. A. ▪ FISH	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Comas 2015	prospektive Kohorten- studie	333 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 9 . SSW (Panorama Test) bzw. ≥ 10 . SSW (Harmony Prenatal Test)	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in Spanien ▪ 01/2013–12/2013	▪ Panorama Test, Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^{c, e}	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Gil 2016	prospektive Kohorten- studie	11 921 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 11 und 13	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in England ▪ 10/2013–02/2015	▪ Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Huang 2014	prospektive Kohorten- studie	189 ▪ Zwillingschwangerschaft ▪ Schwangerschaft mit Indikation für invasive pränatale zytogenetische Diagnostik ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	18, 21	▪ 7 Studienzentren in China ▪ Zeitraum: k. A.	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Lee 2015	prospektive Kohorten- studie	93 ▪ Ein- oder Zwillings- schwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: > 8 . SSW	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in Südkorea ▪ 08/2014–02/2015	▪ k. A. ▪ rMPSS (Momguard- Testprotokoll zur Erstellung der DNS- Bibliothek)	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Ma 2016	prospektive Kohorten- studie	2439 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 12 . SSW	13, 18, 21	▪ 18 Studienzentren in China ▪ 02/2014–05/2014	▪ k. A. ▪ cPAL-Sequenzierung	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal
Norton 2012	prospektive Kohorten- studie	4002 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	18, 21	▪ Studienzentren in USA, Niederlande und Schweden ▪ 08/2010–11/2011	▪ k. A. ^f ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Norton 2015	prospektive Kohorten- studie	18 955 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 10 und 14,3 (zum Zeitpunkt der Blutentnahme)	13, 18, 21	▪ 35 Studienzentren in 6 Ländern in den USA, Kanada und Europa ▪ 03/2012–04/2013	▪ Harmony Prenatal Test ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Persico 2016	prospektive Kohorten- studie	259 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ 4 Studienzentren in Italien ▪ 03/2014–12/2014	▪ k. A. ^g ▪ SNP-Analyse	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Porreco 2014	prospektive Kohortenstudie	4170 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 9. SSW	13, 18, 21	▪ 31 Studienzentren in den USA ▪ 09/2009–04/2011	▪ k. A. ^h ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Quezada 2015	prospektive Kohortenstudie	2905 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 11 und 13	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in England ▪ 10/2012–01/2014	▪ Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Sarno 2016	prospektive Kohortenstudie	10 963 ⁱ (Einlingsschwangerschaft) bzw. 467 (Zwillingschwangerschaft) ▪ Ein- oder Zwillingschwangerschaft ▪ Nichtrisikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ab SSW 11 und vor SSW 14	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in England ▪ 10/2012–08/2015	▪ k. A. ^f ▪ DANSR	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Song 2013	prospektive Kohortenstudie	1916 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: < 35 Jahre ▪ Gestationsalter: Trimenon 2	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in China ▪ 04/2011–12/2011	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Stumm 2014	prospektive Kohorten- studie	522 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ 5 Studienzentren in Deutschland und in der Schweiz ▪ Zeitraum: k. A.	▪ k. A. ^j ▪ rMPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Verweij 2013	prospektive Kohorten- studie	595 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	21	▪ 3 Studienzentren in den Niederlanden und Schweden ▪ 05/2011–03/2012	▪ k. A. ^f ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Wang 2015	prospektive Kohorten- studie	917 ▪ k. A. bzgl. Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 14 und 26	18, 21	▪ Studienzentrum in China ▪ 01/2012–12/2013	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Zhang 2016	prospektive Kohorten- studie	87 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 35 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 12 . SSW	18, 21	▪ Studienzentrum in China ▪ 01/2012–12/2013	▪ k. A. ▪ Hochdurchsatz- sequenzierung der 2. Generation	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

<p>a: Ergebnisse werden nicht dargestellt</p> <p>b: In der Studie wurden auch Studienteilnehmerinnen mit Einlingsschwangerschaft eingeschlossen. Da in der Studie Ergebnisse nur für die Zwillingsschwangerschaften berichtet werden, bleiben die Angaben zu den Einlingsschwangerschaften unberücksichtigt.</p> <p>c: Der Harmony Prenatal Test wertet die Blutprobe mittels DANSR und FORTE aus.</p> <p>d: Der Hersteller des Verifi Prenatal Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>e: Der Panorama Test wertet die Blutprobe mittels NGS und NATUS-Algorithmus aus.</p> <p>f: Der Hersteller des Harmony Prenatal Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>g: Der Hersteller des Panorama Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>h: Der Hersteller des MaterniT21 Plus Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>i: Die Ergebnisse der Einlingsschwangerschaften wurden zusätzlich in einer weiteren Publikation [54] veröffentlicht. Daraus wurden Angaben zu den Studienabbrechern entnommen.</p> <p>j: Der Hersteller des Praena Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>cPAL: kombinatorische Probe-Anker-Ligation; DANSR: computergestützte Analyse bestimmter, vorselektierter genetischer Abschnitte; DNS: Desoxyribonukleinsäure; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FORTE: mittels Fetalfraktion optimiertes Risiko der Trisomiebewertung; k. A.: keine Angabe; MPS: massive parallele DNS-Sequenzierung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen mit Ereignis; NATUSaneuploidie-Testung der nächsten Generation unter Verwendung von Einzelnukleotid-Polymorphismen; NCV: normalisierter Chromosomenwert; NGS: DNS-Sequenzierung der nächsten Generation; rMP(S)Paralleles Sequenzieren von jeweils zufällig ausgewählten DNS-Sequenzen; SNPEinzelnukleotid-Polymorphismus; SSW: Schwangerschaftswoche</p>
--

Tabelle 7 zeigt die in den Studien herangezogenen Kriterien zur Einstufung einer Studienteilnehmerin als Risikoschwangerschaft hinsichtlich des Risikos einer fetalen Aneuploidie.

Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft

Studie	Kriterien
Benachi 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren > 38 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ vorangegangene Schwangerschaft mit Trisomie ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Bevilacqua 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Bianchi 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- und / oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes
Calabrese 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ familiäre balancierte Translokation ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening (Grenzwert erhöhtes Risiko: 1:31 bis 1:899; Grenzwert Hochrisiko: 1:30)
Comas 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten (fetale strukturelle Anomalien oder Nackentransparenz mit einer Dicke über der 99. Perzentile)
Gil 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (Grenzwert: 1:100)
Huang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Serum-Screening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Lee 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Serum-Screening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ persönliche/familiäre Vorgeschichte mit fetalen Aneuploidien
Ma 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittenes Alter der Schwangeren (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ erhöhtes Risiko nach Serum-Screening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ unerwünschte Vorgeschichte in vorangegangenen Schwangerschaften
Norton 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Norton 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ getrennte Ergebnisdarstellung nach Vortestrisiko (Grenzwert: 1:170)
Persico 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, fetaler Nackentransparenz, fetaler Herzrate und freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) mit einem Schwellenwert von \geq 1:250
Porreco 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren zum errechneten Entbindungstermin \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten (inklusive der Nackentransparenz) ▪ persönliche oder familiäre Vorgeschichte mit Trisomie 21 oder anderen Chromosomenaberrationen

(Fortsetzung)

Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft (Fortsetzung)

Studie	Kriterien
Quezada 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus mütterlichem Alter, fetaler SSL, fetaler Nackentransparenz sowie freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) mit einem Grenzwert von $\geq 1:100$
Sarno 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoabschätzung nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, Gewicht, Ethnie, Raucherstatus, Parität und Chorionizität sowie Art der Konzeption, fetaler SSL, fetaler Nackentransparenz sowie freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) – ohne Nennung eines Grenzwertes
Song 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Serum-Screening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ Vorgeschichte mit Trisomie in vorangegangenen Schwangerschaften
Stumm 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren ≥ 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Serum-Screening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ familiäre Vorgeschichte mit pränatal diagnostizierbaren Erkrankungen ▪ elterliche Chromosomenaberrationen ▪ andere Risikofaktoren (ohne weitere Spezifizierung)
Verweij 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Serum-Screening, fetaler Nackentransparenz und / oder Alter der Mutter) – ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Wang 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Screening des AFP und des freien β-HCG im Serum der Schwangeren ▪ Alter der Schwangeren ≥ 35 Jahre ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ Abweichungen der Fruchtwassermenge ▪ unerwünschte Vorgeschichte in vorangegangenen Schwangerschaften ▪ Fehlen einer 2. Nabelschnurarterie
Zhang 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren zum errechneten Entbindungstermin ≥ 35 Jahre ▪ auffällige fetale Nackentransparenz im frühen Schwangerschaftsstadium ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten in der Herzstruktur im 2. Trimenon
AFP: Alpha-1-Fetoprotein; β -HCG: humanes Choriongonadotropin; ETS: Ersttrimesterscreening; k. A.: keine Angabe; PAPP-A: schwangerschaftsassoziertes Protein A; SSL: Scheitel-Steiß-Länge	

In der nachfolgenden Tabelle 8 werden die Populationen der eingeschlossenen Studien charakterisiert.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Benachi 2015	886	Median [Q1; Q3]: 35 [30; 39]	Median [Q1; Q3]: 15,1 [10,2; 34,6]	1: 35,1 2: 60,6 3: 4,3	0,78 ^d	k. A. (> 38)	k. A.	k. A.	MW ca. 11	14 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein fetaler Karyotyp: 8 ▪ keine auswertbare cffDNA-Probe: 6
Bevi- lacqua 2015^e	499	k. A.	Median [Min; Max] 13,0 [10,0; 28,0]	1: 68,5 2 und 3: k. A.	100	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Min; Max] 8,7 [4,1; 30,0]	16 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Ergebnis aus 1. cfDNA-Test (ohne 2. Testung): 3 ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA-Test: 13

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Bianchi 2014	1914 ^f	MW (SD) [Min; Max]: 29,6 (5,54) [18; 48,6]	MW (SD) [Min; Max]: 20,3 (8,6) [8,0; 39,4]	1: 39,7 2: 31,9 3: 28,5	0	k. A.	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MW: 11,3 (bei Schwangeren mit hohem Risiko) ▪ MW: 11,6 (bei Schwangeren mit vermeintlich niedrigem Risiko) ▪ MW: 24,6 (bei Schwangeren im 3. Trimenon) 	138 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutprobe nicht geeignet: 10 ▪ LTFU: 48 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 17 ▪ kein Ergebnis aus Vortest: 39 ▪ kein Karyotyp (keine Lebendgeburt): 24

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Calabrese 2016	172	MW [Min; Max]: 36,1 [24; 45]	MW [Min; Max]: 12,5 [10; 18]	k. A.	0	13,95 ^d (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Comas 2015	315	MW [Min; Max]: 37 [21; 46]	MW [Min; Max]: 14,6 [9,5; 23,5]	k. A.	0	k. A.	k. A.	11,4	MW [Min; Max] 12,7 [4,2; 27,9]	18 ^d ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA-Test: 4 ▪ kein Ergebnis aus Referenztest: 14 ^g
Gil 2016^h	3633	Median [Q ₁ ; Q ₃]: hohes Risiko: 36,1 [32,1; 39,5] mittleres Risiko: 34,8 [30,8; 38,4]	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	hohes Risiko (größer 1:100): n = 460 mittleres Risiko (1:101 bis 1:2500): n = 3552	k. A.	65 (zzgl. der nicht genannten Anzahl an Studienteilnehmerin- nen mit Schwanger- schaftsabbruch, Fehl- geburt oder Totgeburt mit unbekanntem Karyotyp sowie Lost to Follow-up) ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA-Test: 65 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Huang 2014	189	Median [Min; Max]: 31 [22; 44]	Median [Min; Max]: 19 [11; 36]	1: 2,1 ^d 2 und 3: 97,9 ^d	100%	33,9 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	0
Lee 2015	92	Median [Min; Max]: 32 [21; 43]	Median [Min; Max]: 21,1 [8,2; 31,1]	1: 8,7 2: 83,7 3: 7,6	2,2%	29,3 (≥ 35)	2,2	k. A.	k. A.	1 ▪ keine cffDNA- Sequenzierung möglich: 1 (SSW 8,6)
Ma 2016	2425	Median: 32	Median: 19	k. A.	0	k. A. (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	14 ^d ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 4 ▪ kein Ergebnis aus invasiver Diagnostik: 10

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Norton 2012	3080 ^d	MW (SD) [Min; Max]: 34,3 (6,4) [18; 50]	MW (SD) [Min; Max]: 16,9 (4,1) [10; 38,7]	k. A.	0	k. A.	k. A.	k. A.	MW (SD) 11 (4,5)	922 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Entwicklung der Analyse- methode herangezogen: 433 ▪ gegen Ein- / Ausschlusskriterien verstoßen: 237 ▪ unzureichendes Probenvolumen: 84 ▪ falsch etikettierte Proben: 20 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 57 ▪ Probenfehler: 91

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Norton 2015	15 841	MW [Min; Max]: 31 [18; 48]	MW [Min; Max]: 12,5 [10,0; 14,3]	k. A.	0	k. A.	k. A.	5,6 (T13: ≥ 1:150 T18: ≥ 1:150 T21: ≥ 1:270)	k. A.	3114 <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen Ein- / Ausschlusskriterien verstoßen: 229 ▪ Zwillingschwangerschaft: 31 ▪ unbekannter Eizellenspende-status: 121 ▪ Abbruch der Studienteilnahme (durch Studienteilnehmerin oder durch Studienleitung): 64 ▪ Fehler im Umgang mit der Probe: 384 ▪ kein ETS-Ergebnis: 308 ▪ kein cffDNA-Testergebnis: 488 ▪ LTFU: 1489

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studie- teilnehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Persico 2016	249	Median [Min; Max]: 36 [20; 46]	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	100 ($\geq 1:250$)	k. A.	10 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test (da fetale Fraktion < 4 %): 8 ▪ Probe verfehlte interne Qualitäts- kontrolle: 2

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehmer- innen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Porreco 2014	3322	MW (SD) [Min; Max]: 35,1 (5,6) [18; 50]	MW (SD) [Min; Max]: 16,3 (3,5) [9; 37]	1: 8,3 2 und 3: 91,7	0	64,1 (≥ 35)	0,3	k. A.	k. A.	848 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichendes Probenvolumen: 320 ▪ Probenauswertung überschritt Zeitfenster von 6 Stunden: 120 ▪ Probe verfehlte Qualitätskontrolle: 270 ▪ unvollständige Auswertung: 24 ▪ kein Ergebnis aus invasiver Diagnostik: 6 ▪ Probe nicht auswertbar (bspw. wegen zu geringer fetaler Fraktion): 54 ▪ komplexe Karyotypen aus Analyse ausgeschlossen: 54

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Quezada 2015	2785	Median [Min; Max]: 36,9 [20,4; 51,9]	Median [Min; Max]: 10+4 [10+0; 11+6]	1:100	0	67,4 (≥ 35)	k. A.	≥ 1/100	Median [Min; Max] 11 [4; 40]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Probe ging im Versand verloren: 1 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 38 ▪ Probenfehler: 15 ▪ Schwangerschaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 45 ▪ LTFU: 21

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Sarno 2016ⁱ	417	Median [Q1; Q3]: 37,3 [34,6; 40,0]	Median [Q1; Q3]: 11,7 [10,4; 12,9]	k. A.	100	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Q1; Q3]: 8,0 [6,0; 10,4]	50 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwanger- schaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 23 ▪ LTFU: 4 ▪ andere chromoso- male Anomalien als Trisomie 21, 18 oder 13: 2 ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cfDNA-Test: 21

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Sarno 2016^j	10 530	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 36,3 [33,2; 39,3]	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 11,9 [10,6; 12,9]	k. A.	0	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 11,0 [8,3; 14,4]	433 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwanger- schaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 155 ▪ LTFU: 85 ▪ andere chromosomale Anomalien als Trisomie 21, 18 oder 13: 25 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 168^d

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehmer- innen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehmer- innen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Song 2013	1741	MW (SD) [Min; Max]: 29,03 (2,70) [20; 34]	MW (SD) [Min; Max]: 16,57 (1,56) [11; 21+6]	1: k. A. 2: ≥ 96,6 3: 0	0	0 (> 35)	k. A.	k. A.	k. A.	175 ^k <ul style="list-style-type: none"> ▪ LTFU: 111 ▪ cffDNA-Probe verfehlte Qualitäts- kriterien: 73
Stumm 2014	472	MW [Min; Max]: 36,0 [19; 47]	MW [Min; Max]: 15,6 [11+0; 32+1]	k. A.	0	69,5 ^d (> 35)	2,11 ^d	k. A.	k. A.	50 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Einwilli- gung zur Studien- teilnahme: 9 ▪ unbekannter Karyotyp: 8 ▪ vorherige DNA- Analyse: 1 ▪ Probe verfehlte Qualitätskriterien: 14 ▪ Anlegen der Genbank fehlgeschlagen: 18

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerin- nen mit Alters- risiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studie- teilnehmerin- nen mit familiärem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Verweij 2013	504	MW [Min; Max]: 36,4 [20; 47]	MW [Min; Max]: 14 [10; 28]	k. A.	0	47,7 (≥ 35)	12,3	k. A.	MW (SD) 11,1 % (4,1)	91 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen Ein- / Aus- schlusskriterien verstoßen: 21 ▪ falsch etikettierte Proben bzw. Versand in Labor überschritt 5 Tage: 11 ▪ andere Trisomien als 13/18/21: 24 ▪ zu geringe Plasmamenge: 19 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 7 ▪ Probenfehler: 9
Wang 2015	917	MW [Min; Max]: k. A. [18; 46]	k. A.	k. A.	k. A.	32,72 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zhang 2016	87	MW (SD): 37,48 (2,17)	Median [Min; Max]: 19,0 [12,4; 32,5]	k. A.	0	100 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Indextest und Referenztest

b: Dies umfasst Studienteilnehmerinnen mit Familienangehörigen oder eigenen Kindern, die mindestens 1 Chromosomenanomalie aufweisen.

c: Differenz zwischen den eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und den Studienteilnehmerinnen mit Ergebnissen des Index- und Referenztests

d: eigene Berechnung

e: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die in die Studie eingeschlossenen Zwillingsschwangerschaften.

f: Für Trisomie 21 waren nur die Ergebnisse von 1909 und für Trisomie 18 waren nur die Ergebnisse von 1905 Studienteilnehmerinnen auswertbar.

g: Hierbei handelte es sich um die bei Studienende noch bestehenden Schwangerschaften, sodass keine postnatale klinische Untersuchung (Referenztest) möglich war.

h: Da die Studienteilnehmerinnen ohne Risikoschwangerschaft keinen cffDNA-Test erhielten, werden ausschließlich die Angaben zu den Studienteilnehmerinnen mit einem (mittleren und hohen) Trisomierisiko dargestellt.

i: Angaben zu den Mehrlingsschwangerschaften

j: Angaben zu den Einlingsschwangerschaften

k: 9 Studienteilnehmerinnen wiesen eine nicht auswertbare cffDNA-Probe auf und wurden nicht nachbeobachtet.

cffDNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure; DNS: Desoxyribonukleinsäure; ETS: Ersttrimesterscreening; k. A.: keine Angabe; LTFU: Lost-to-follow-up; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SSW: Schwangerschaftswoche; T13: Trisomie 13; T18: Trisomie 18; T21: Trisomie 21

A3.2.2 Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach QUADAS 2 ist in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Auswahl der Studienteilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Teilnehmerinnenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Benachi 2015	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Bevilacqua 2015^a	entfällt ^a				
Bianchi 2014	unklar	niedrig	unklar	niedrig	hoch
Calabrese 2016	niedrig	niedrig	unklar	unklar	hoch
Comas 2015	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Gil 2016	unklar	niedrig	unklar	unklar	hoch
Huang 2014	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Lee 2015	hoch	niedrig	unklar	unklar	hoch
Ma 2016	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Norton 2012	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Norton 2015	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Persico 2016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Porreco 2014	unklar	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Quezada 2015	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Sarno 2016	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Song 2013	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Stumm 2014	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Verweij 2013	niedrig	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Wang 2015	unklar	unklar	hoch	unklar	hoch
Zhang 2016	unklar	niedrig	niedrig	unklar	hoch

a: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A3.2.3 Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Die Einschätzung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts ist in der folgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts

Studie	Auswahl der Studienteilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Benachi 2015	gering	gering	gering	gering
Bevilacqua 2015	entfällt ^a			
Bianchi 2014	gering	gering	gering	gering
Calabrese 2016	gering	gering	gering	gering
Comas 2015	gering	gering	gering	gering
Gil 2016	gering	gering	gering	gering
Huang 2014	gering	gering	gering	gering
Lee 2015	gering	gering	gering	gering
Ma 2016	gering	gering	gering	gering
Norton 2012	gering	gering	gering	gering
Norton 2015	gering	gering	gering	gering
Persico 2016	gering	gering	gering	gering
Porreco 2014	gering	gering	gering	gering
Quezada 2015	gering	gering	gering	gering
Sarno 2016	gering	gering	gering	gering
Song 2013	gering	gering	gering	gering
Stumm 2014	gering	gering	gering	gering
Verweij 2013	gering	gering	gering	gering
Wang 2015	gering	gering	gering	gering
Zhang 2016	unklar	gering	gering	gering
a: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Darstellung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse.				

A3.3 Diagnostische Eigenschaften

A3.3.1 Sensitivität und Spezifität

In den nachfolgenden Tabellen finden sich für alle 3 Trisomieformen die personenbezogenen Daten aus den eingeschlossenen Studien zur Vierfeldertafel sowie die jeweilige Sensitivität und Spezifität und zugehörige Metaanalysen.

A3.3.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13

Zu Trisomie 13 konnte für insgesamt 10 Studien die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13

Studie	n	RP	FN	FP	RN ^a	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	886	12	0	1	873	100 [73,5; 100]	99,9 [99,4; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse						
Bianchi 2014	1914	1	0	3	1910	100 [2,5; 100]	99,8 [99,5; 100]
Calabrese 2016	keine verwertbaren Ergebnisse						
Comas 2015^b	keine verwertbaren Ergebnisse						
Gil 2016	3633	2	2	4	3625	50,0 [6,8; 93,2]	99,9 [99,7; 100]
Huang 2014	keine verwertbaren Ergebnisse						
Lee 2015^c	keine verwertbaren Ergebnisse						
Ma 2016	2425	1	0	0	2424	100 [2,5; 100]	100 [99,8; 100]
Norton 2012	keine verwertbaren Ergebnisse						
Norton 2015	11 185	2	0	1	11 182	100 [15,8; 100]	100 [100; 100]
Persico 2016	249	5	0	0	244	100 [47,8; 100]	100 [98,5; 100]
Porreco 2014	3322	14	2	0	3306	87,5 [61,7; 98,4]	100 [99,9; 100]
Quezada 2015	2785	2	3	2	2778	40,0 [5,3; 85,3]	99,9 [99,7; 100]
Sarno 2016 (Zwillingschwangerschaften)	417	0	1	1	415	0,0 [0,0; 97,5]	99,8 [98,7; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	10 530	8	7	23	10 492	53,3 [26,6; 78,7]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	1741	1	0	0	1740	100 [2,5; 100]	100 [99,8; 100]
Stumm 2014^d	keine verwertbaren Ergebnisse						
Verweij 2013	keine verwertbaren Ergebnisse						
Wang 2015	keine verwertbaren Ergebnisse						
Zhang 2016	keine verwertbaren Ergebnisse						

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Zu den Trisomien 13 und 18 wurden keine Ereignisse berichtet. Daher erfolgt keine Ergebnisdarstellung oder Berechnung von Sensitivität und Spezifität.

c: Die Angaben zu Trisomie 13 werden nicht dargestellt, da in der Studie kein Ereignis berichtet wurde, das den Schwellenwert für ein positives Testergebnis überschritt, lediglich 1 Ereignis wurde berichtet, das nicht eindeutig interpretierbar war.

d: Anders als für die Trisomie 21 wurden die Analysealgorithmen zu den Trisomien 13 und 18 als experimentell ohne vorab festgelegten Schwellenwert beschrieben. Daher werden die Ergebnisse zu den Trisomien 13 und 18 nicht dargestellt und keine Sensitivität und Spezifität berechnet.

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 13

Abbildung 3 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 13.

Trisomie 13

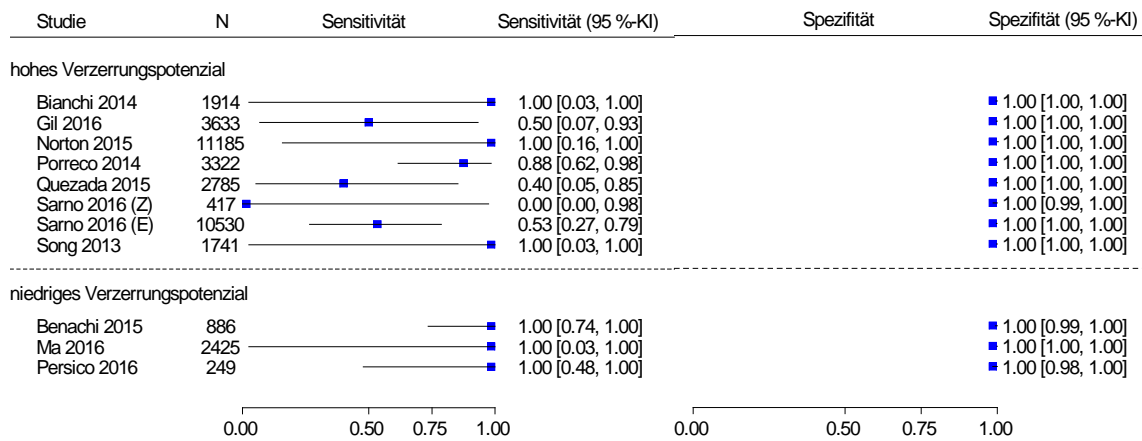


Abbildung 3: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 13

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 84,06 % (95 %-KI: [54,81 %; 95,82 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,96 % (95 %-KI: [99,86 %; 99,99 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18

Zu Trisomie 18 konnte für insgesamt 16 Studien die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	886	22	3	1	860 ^a	88,0 [68,8; 97,5]	99,9 [99,4; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse						
Bianchi 2014	1905	2	0	3	1900 ^a	100 [15,8; 100]	99,8 [99,5; 100]
Calabrese 2016	172	2	0	0	170 ^a	100 [15,8; 100]	100 [97,9; 100]
Comas 2015^b	keine verwertbaren Ergebnisse						
Gil 2016	3633	21	0	4	3608 ^a	100 [83,9; 100]	99,9 [99,7; 100]
Huang 2014	189	1	1	0	187 ^a	50,0 [1,3; 98,7]	100 [98,0; 100]
Lee 2015	92	2	0	0	90 ^a	100 [15,8; 100]	100 [96,0; 100]
Ma 2016	2425	8	0	0	2417 ^a	100 [63,1; 100]	100 [99,8; 100]
Norton 2012	3080	37	1	2	3040 ^a	97,4 [86,2; 99,9]	99,9 [99,8; 100]
Norton 2015	15 841	9	1	1	15 830 ^a	90,0 [55,5; 99,7]	100 [100; 100]
Persico 2016	249	13	0	0	236 ^a	100 [75,3; 100]	100 [98,4; 100]
Porreco 2014	3322	36	3	0	3283 ^a	92,3 [79,1; 98,4]	100 [99,9; 100]
Quezada 2015	2785	9	1	5	2770 ^a	90,0 [55,5; 99,7]	99,8 [99,6; 99,9]
Sarno 2016 (Zwillingschwangerschaften)	417	3	1	1 ^c	412 ^a	75,0 [19,4; 99,4]	99,8 [98,7; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	10 530	41	5	23 ^c	10 461 ^a	89,1 [76,4; 96,4]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	1741	2	0	1	1738 ^a	100 [15,8; 100]	99,9 [99,7; 100]
Stumm 2014^d	keine verwertbaren Ergebnisse						
Verweij 2013	keine verwertbaren Ergebnisse						
Wang 2015	917	3	0	1	913 ^a	100 [29,2; 100]	99,9 [99,4; 100]
Zhang 2016	87	1	0	0	86	100 [2,5; 100]	100 [95,8; 100]

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Zu den Trisomien 13 und 18 wurden keine Ereignisse berichtet. Daher erfolgt keine Ergebnisdarstellung oder Berechnung von Sensitivität und Spezifität.

c: Es ist nicht eindeutig beschrieben, ob sich die berichteten falsch-positiven Ergebnisse nur auf Trisomie 13 oder alle 3 ausgewerteten Trisomien beziehen. In dieser Untersuchung wurde entsprechend der 2. Möglichkeit ausgewertet.

d: Anders als für die Trisomie 21 wurden die Analysealgorithmen zu den Trisomien 13 und 18 als experimentell ohne vorab festgelegten Schwellenwert beschrieben. Daher werden die Ergebnisse zu den Trisomien 13 und 18 nicht dargestellt und keine Sensitivität und Spezifität berechnet.

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 18

Abbildung 4 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 18.

Trisomie 18

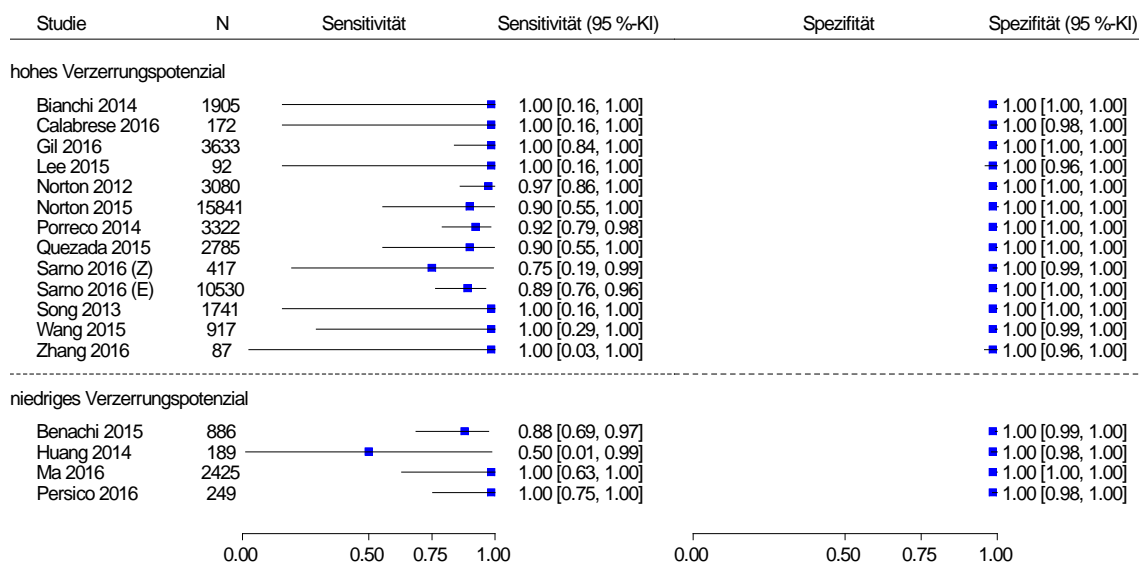


Abbildung 4: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 18

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 93,25 % (95 %-KI: [88,32 %; 96,19 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21

Zu Trisomie 21 konnte für alle 19 Studien mit verwertbaren Ergebnissen die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 13). Für 2 Studien (Norton 2015 und Sarno 2016) wurden separate Subgruppenergebnisse berichtet.

Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21

Studie	Subgruppen	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	-	886	76	0	1	809 ^a	100 [95,3; 100]	99,9 [99,3; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse							
Bianchi 2014	-	1909	5	0	6	1898 ^a	100 [47,8; 100]	99,7 [99,3; 99,9]
Calabrese 2016	-	172	4	1	0	167 ^a	80,0 [28,4; 99,5]	100 [97,8; 100]
Comas 2015	-	315	4	0	0	311 ^a	100 [39,8; 100]	100 [98,8; 100]
Gil 2016	-	3633	43	1	1	3588 ^a	97,7 [88,0; 99,9]	100 [99,8; 100]
Huang 2014	-	189	9	0	0	180 ^a	100 [66,4; 100]	100 [98,0; 100]
Lee 2015	-	92	5	0	0	87 ^a	100 [47,8; 100]	100 [95,8; 100]
Ma 2016	-	2425	38	0	0	2387 ^a	100 [90,7; 100]	100 [99,8; 100]
Norton 2012	-	3080	81	0	1	2998 ^a	100 [95,5; 100]	100 [99,8; 100]
Norton 2015	alle	15 841	38	0	9	15 794	100 [90,7; 100]	100 [99,9; 100]
	< 35 Jahre	11 994	19	0	6	11 969 ^a	100 [82,4; 100]	99,9 [99,9; 100]
	≥ 35Jahre	3847 ^a	19 ^a	0	3 ^a	3825 ^a	100 [82,4; 100]	99,9 [99,8; 100]
	Vortestrisiko (ETS) < 1:170	14 957	8	0	8	14 941 ^a	100 [63,1; 100]	99,9 [99,9; 100]
	Vortestrisiko (ETS) ≥ 1:170	884 ^a	30 ^a	0	1 ^a	853 ^a	100 [88,4; 100]	99,9 [99,3; 100]
Persico 2016	-	249	35	1	0	213 ^a	97,2 [85,5; 99,9]	100 [98,3; 100]
Porreco 2014	-	3322	137	0	3	3182 ^a	100 [97,3; 100]	99,9 [99,7; 100]
Quezada 2015	-	2785	32	0	1	2752 ^a	100 [89,1; 100]	100 [99,8; 100]
Sarno 2016 (Zwillingsschwangerschaften)	-	417	8	0	1 ^b	408 ^a	100 [63,1; 100]	99,8 [98,6; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	-	10 530	156	2	23 ^b	10 349 ^a	98,7 [95,5; 99,8]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	-	1741	8	0	0	1733 ^a	100 [63,1; 100]	100 [99,8; 100]
Stumm 2014	-	472	40	2	0	430	95,2 [83,8; 99,4]	100 [99,1; 100]
Verweij 2013	-	504	17	1	0	486 ^a	94,4 [72,7; 99,9]	100 [99,2; 100]
Wang 2015	-	917	25	0	0	892 ^a	100 [86,3; 100]	100 [99,6; 100]
Zhang 2016	-	87	3	0	0	84	100 [29,2; 100]	100 [95,7; 100]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Es ist nicht eindeutig beschrieben, ob sich die berichteten falsch-positiven Ergebnisse nur auf Trisomie 13 oder alle 3 ausgewerteten Trisomien beziehen. In dieser Untersuchung wurde entsprechend der 2. Möglichkeit ausgewertet.

ETS: Ersttrimesterscreening; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 21

Abbildung 5 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 21.

Trisomie 21

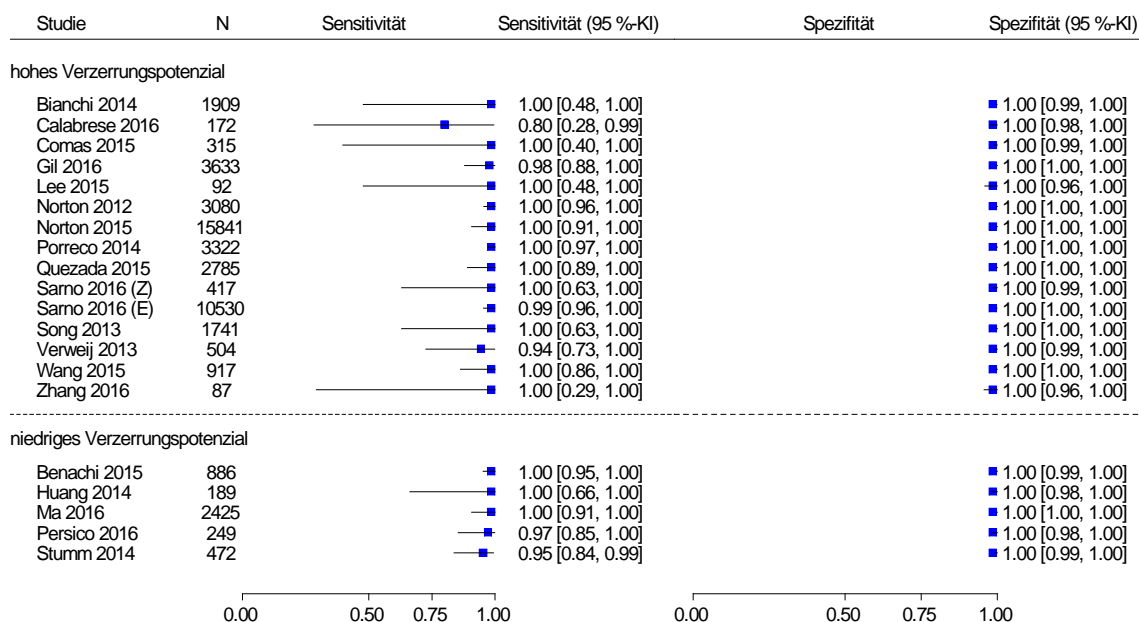


Abbildung 5: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 21

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 99,07 % (95 %-KI: [97,15 %; 99,70 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,95 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,98 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.2 Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzung aus allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die gepoolten Schätzungen der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sowie die gepoolten Schätzungen der Studien, in denen nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, den gepoolten Schätzungen aller Studien gegenübergestellt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Kriterium	Anzahl der Studien	Sensitivität [95 %-KI] (in %)	Spezifität [95 %-KI] (in %)
Trisomie 13			
bivariate Metaanalyse aller Studien	10	84,06 [54,81; 95,82]	99,96 [99,86; 99,99]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Ma 2016, Persico 2016)	3	100 [0; 100]	99,97 [0; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Ma 2016, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013)	5	95,48 [38,45; 99,86]	99,99 [95,36; 100]
Trisomie 18			
bivariate Metaanalyse aller Studien	16	93,25 [88,32; 96,19]	99,94 [99,87; 99,97]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2016, Persico 2016)	4	93,68 [22,66; 99,87]	99,98 [67,96; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Huang 2014, Lee 2015, Ma 2016, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013, Wang 2015, Zhang 2016)	9	92,61 [83,01; 96,98]	99,97 [99,85; 99,99]
Trisomie 21			
bivariate Metaanalyse aller Studien	19	99,07 [97,15; 99,70]	99,95 [99,87; 99,98]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2016, Persico 2016, Stumm 2014)	5	98,74 [84,24; 99,91]	99,99 [94,07; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Huang 2014, Lee 2015, Ma 2016, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013, Stumm 2014, Verweij 2013, Wang 2015, Zhang 2016)	11	99,18 [95,01; 99,87]	99,98 [99,70; 99,99]
KI: Konfidenzintervall; VzP: Verzerrungspotenzial			

Sowohl zur Trisomie 13 als auch zur Trisomie 18 ergaben sich in Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen keine robusten Schätzungen der diagnostischen Eigenschaften.

Zur Trisomie 21 können aufgrund der präzisen Schätzung für Sensitivität und Spezifität aus der Primäranalyse und auch auf Basis der Sensitivitätsanalysen, die dem Ergebnis nicht entgegenstehen, die gepoolten Schätzer aus allen Studien als robust angesehen werden und als eine präzise Schätzung der diagnostischen Eigenschaften herangezogen werden.

A3.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Bezüglich Mehrlingsschwangerschaften liegen Daten aus nur 2 Studien vor [16,17], in denen Ergebnisse zu Zwillingschwangerschaften separat berichtet werden. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung wird daher verzichtet. Das Vortestrisiko, das über die Studien hinweg sehr verschieden erfasst wurde, wurde bereits im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Zu weiteren Faktoren (mütterliches Alter, Gestationsalter bei Testdurchführung) konnten die Studien nicht in Subgruppen eingeteilt werden.

A3.4 Berechnung hypothetischer Szenarien

Berechnung hypothetischer Szenarien

Die nachfolgende Tabelle beinhaltet eine Berechnung hypothetischer Szenarien für 3 Szenarien: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS unter Zugrundelegung verschiedener Risikogrenzwerte für das Vorliegen einer fetalen Trisomie 21, NIPD als Zweitlinien- (unter Zugrundelegung verschiedener Risikogrenzwerte für das Vorliegen einer fetalen Trisomie 21) und als Erstlinienstrategie. Bei der Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen nehmen alle schwangeren Frauen (n = 100 000) einen Test zur Risikoermittlung in Anspruch, der nicht NIPD ist. Bei der Zweitlinienstrategie nehmen schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko nach einer solchen Risikoeinstufung NIPD in Anspruch. Bei der Erstlinienstrategie nehmen alle schwangeren Frauen (n = 100 000) NIPD in Anspruch.

Mit Darstellung der Ergebnisse, die sich bei Berücksichtigung der Ober- und Untergrenze der Konfidenzintervalle berechnen, ist die Spanne sichtbar, innerhalb derer unter allen getroffenen Annahmen der wahre Wert für die Schätzung mit großer Wahrscheinlichkeit zu finden ist. Diese Darstellung ist der Berücksichtigung der Schätzunsicherheiten geschuldet, die sowohl hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften der NIPD als auch des ETS bestehen. Weitere Unsicherheiten z. B. bezüglich der Schätzung der Inzidenz, der natürlichen Fehlgeburten im Verlauf der Schwangerschaft oder der Inanspruchnahme von invasiver Diagnostik bleiben in diesem Modell unberücksichtigt.

Für die Trisomien 13 und 18 wurde auf die Betrachtung hypothetischer Szenarien verzichtet, weil sich die diagnostischen Eigenschaften der NIPD für diese beiden Trisomien nicht robust schätzen ließen.

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.)

Szenario Berechnung	Anzahl durchgeführter NIPD (entspricht der NIPD- Testpopulation)	Anzahl Feten mit Trisomie-21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)^c										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	0	240	180	1649	60	98 111	1829	4	18	60
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	168 bis 191	1466 bis 1855	49 bis 72	97 905 bis 98 294	1634 bis 2046	3 bis 20		49 bis 72
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	0	240	195	3475	45	96 285	3670	7	37	45
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	184 bis 205	2925 bis 4124	35 bis 56	95636 bis 96 835	3109 bis 4329	6 bis 43		35 bis 56
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	0	240	209	4495	31	95 265	4704	9	47	31
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	0	240	204 bis 214	3938 bis 5126	26 bis 36	94 634 bis 95 822	4142 bis 5340	8 bis 53		26 bis 36

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

Szenario Berechnung	Anzahl durchgeführter NIPD (entspricht der NIPD-Testpopulation)	Anzahl Feten mit Trisomie-21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Zweitlinienstrategie^d										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	1830 ^f	181	179	1	2	1648	180	0	2	61
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	1634 bis 2046 ^f	168 bis 191	163 bis 191	0 bis 2	1 bis 5	1464 bis 1854	163 bis 193	0 bis 2		49 bis 77
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	3671 ^f	196	194	2	2	3473	196	0	2	46
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	3108 bis 4329 ^f	184 bis 205	179 bis 204	1 bis 6	1 bis 6	2921 bis 4124	180 bis 210	0 bis 2		36 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	4704 ^f	209	207	2	2	4492	209	0	2	33
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	4142 bis 5340 ^f	204 bis 214	199 bis 213	1 bis 7	1 bis 6	3933 bis 5125	200 bis 220	0 bis 2		27 bis 41
Erstlinienstrategie^g										
NIPD für alle Schwangeren	100 000	240	238	53	2	99 707	291	1	3	2
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenze der Konfidenzintervalle	100 000	240	233 bis 239	21 bis 133	1 bis 7	99 627 bis 99 739	254 bis 372	1 bis 4		1 bis 7

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

a: Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie

b: untere und obere Grenze für das verfahrensinduzierte Fehlgeburtenrisiko, vgl. [7]

c: Anwendung in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1]); berechnet nach der Testgüte von ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [18])

d: Anwendung von NIPD nach vorgeschaltetem Ersttrimesterscreening (ETS, kombinierter Test: humanes Choriongonadotropin (β -hCG), schwangerschaftsassoziertes Protein A (PAPP-A), Messung der Nackentransparenz des Fetus, mütterliches Alter) zur Ermittlung des Risikos für das Vorliegen von Trisomie 21

e: Testgüte ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [18])

f: entspricht der Anzahl ETS-positiver Testergebnisse zum entsprechenden Risikogrenzwert (Annahme: alle ETS-positiv getesteten Frauen nehmen NIPD in Anspruch)

g: Anwendung von NIPD in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1])

ETS: Ersttrimesterscreening FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; NIPD: nicht invasive Pränataldiagnostik; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Datenquellen

Für die Generierung von Annahmen im Rahmen der Berechnung hypothetischer Szenarien wurden für Inzidenz Kennzahlen aus EUROCAT [1] herangezogen. Die Schätzungen zur Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten beruhen auf Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie [7]. Die Kennzahlen zur Testgüte des ETS basieren auf Alldred 2017 [18].

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Die Punktschätzer zur Sensitivität und Spezifität der 7 SÜ, die im Rahmen der bibliografischen Recherche gesichtet wurden (siehe Abschnitt A6.2), stimmen insbesondere mit den Ergebnissen zur Trisomie 21 der vorliegenden Bewertung überein. Auch zur Trisomie 18 sind die Ergebnisse der SÜs mit den hier vorliegenden Ergebnissen weitestgehend vergleichbar, wohingegen die Punktschätzer der SÜs zur Trisomie 13 größtenteils deutlich darüberlagen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die Punktschätzer zur Sensitivität für diese beiden Trisomien im vorliegenden Bericht als wenig robust erwiesen haben (siehe Abschnitt A3.3.2). Grundsätzlich können die Unterschiede zwischen den einzelnen Übersichten und im Vergleich zum vorliegenden Bericht durch abweichende Studienpools aufgrund abweichender Recherchezeiträume und Einschlusskriterien erklärt werden. So wurden für die vorliegende Bewertung – anders als beispielsweise für die aktuellsten SÜs Mackie 2017 [19] und Taylor-Phillips 2016 [72] – einzig prospektive Kohortenstudien herangezogen, in denen eine konsekutive Rekrutierung erfolgte und vor Studienbeginn ein prospektiv festgelegter Schwellenwert zur NIPD-Auswertung vorlag. Somit blieben u. a. frühe Studien zur Testvalidierung unberücksichtigt.

2 der gesichteten SÜs [19,73] sowie weitere Publikationen (insbesondere Arbeiten zur Kosteneffektivität von NIPD: Hulstaert 2014 [74]; Neyt 2014 [75], Kagan 2015 [76], Benn 2015 [77], Morris 2014 [78], zu Vor- und Nachteilen verschiedener Screening-Strategien: Mersy 2015 [79]) präsentieren Modellierungen zum Einsatz von NIPD in unterschiedlichen Anwendungsstrategien. Wie auch vorliegend führen die Schätzungen dieser Modelle zu der Vorhersage, dass bei Anwendung von NIPD als Erstlinienstrategie (im Vergleich zur herkömmlichen Versorgung ohne NIPD, insbesondere im Vergleich zum Einsatz des ETS) häufiger Trisomie 21 bei Feten erkannt wird. Bei Anwendung als Zweitlinienstrategie stützen auch diese Modelle die Vorhersage, dass der Einsatz von NIPD die Anzahl invasiver Diagnostiken verringert im Vergleich zu einer Strategie ohne der invasiven Diagnostik vorgeschaltete NIPD.

Abweichend von den vorliegend berechneten hypothetischen Szenarien wurde in einigen dieser Modelle als weitere Zielgröße die Lebendgeburt率 von Kindern mit Trisomie 21 ermittelt (Mackie 2017 [19], Hulstaert 2014 [74], Neyt 2014 [75]). Dem liegt als Annahme eine Rate von Schwangerschaftsabbrüchen nach der Diagnose von Trisomie 21 zugrunde, die in den unterschiedlichen Modellen zwischen 50 % (Mackie 2017 [19]) und 95 % (Neyt 2014 [75]) liegt.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Aufgrund fehlender (robuster) und nicht seriös schätzbarer Daten beschränkt sich die Berechnung hypothetischer Szenarien auf die Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD), Erst- und Zweitlinienstrategie, letztere in 3 Risikogruppen.

Die Berechnung hypothetischer Szenarien für die Trisomien 13 und 18 war nicht möglich, da wesentliche Kenngrößen nicht bekannt und nur sehr unsicher bestimmbar sind (siehe Abschnitt 4.5.2).

Mit den Risikogrenzwerten ab 1:100, ab 1:200 und ab 1:300 werden nicht alle praxisrelevanten Risikogrenzwerte wie zum Beispiel 1:150 oder 1:1000 abgedeckt, wohl aber die wesentlichen Varianten.

Ferner ist nicht zu erwarten, dass die Annahme zutrifft, dass alle schwangere Frauen mit erhöhtem Trisomie-Risiko eine NIPD und schwangere Frauen mit positivem Ergebnis einer NIPD eine invasive Diagnostik durchführen werden.

Unberücksichtigt bleibt schließlich, dass sich die Anzahl schwangerer Frauen wegen natürlicher Fehlgeburten über den Zeitraum zwischen nicht invasiver und invasiver Diagnostik verringert, was in der Versorgungsrealität Einfluss auf die Anzahl invasiver Diagnostiken nimmt.

A5 Literatur

1. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT prevalence data tables: cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2011 - 2015 [online]. 04.07.2017 [Zugriff: 27.09.2017]. URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
2. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann A. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. JAMA 2016; 316(4): 420-428.
3. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish down syndrome population. Am J Med Genet 2013; 161A(4): 642-649.
4. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. Braz J Biol 2008; 68(2): 447-452.
5. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome: genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. Rocznik Panstw Zakl Hig 2015; 66(3): 189-194.
6. Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, Vitale L, Caracausi M, Piovesan A et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. Hum Mol Genet 2016; 25(12): 2525-2538.
7. Kahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Ultraschall Med 2013; 34(5): 435-440.
8. Bundeszentrale für Gesellschaftliche Aufklärung. Pränataldiagnostik: Informationen über Beratung und Hilfen bei Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen [online]. 04.2008 [Zugriff: 06.03.2017]. URL: http://www.bzga.de/botmed_13625300.html.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) [online]. 10.12.1985 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-38/RL_Mutter-1885-12-10.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf.
11. Willruth AM. Genetische Diagnostik in der Frühschwangerschaft. Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie 2014; 10(1): 34-47.
12. LifeCodexx. PraenaTest [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://lifecodexx.com/fuer-aerzte/praenatest>.
13. Ariosa Diagnostics. Harmony Prenatal Test: technology [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.ariosadx.com/healthcare-professionals/technology>.

14. Natera. Panorama: about [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.natera.com/panorama-test>.
15. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter: konsensbasierte Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen [online]. 07.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0511_S2k_Down-Syndrom-Kinder-Jugendliche_2016-09.pdf.
16. Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2014; 34(4): 335-340.
17. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 705-711.
18. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD012600.
19. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag P17-01 [online]. 23.03.2017 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/P17-01_Versicherteninformation-zur-Praenataldiagnostik_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekular-genetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 SGB V [online]. 04.07.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3933/2016-08-18_Einleitung-Beratungsverf_nicht-invasive-Praenataldiagnostik_Antrag.pdf.
22. Schweizerische Eidgenossenschaft. Pränatalscreening für Trisomie 21, 18 und 13: Faktenblatt [online]. 20.06.2017 [Zugriff: 18.10.2017]. URL: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/leistungen-und-tarife/leistungen-bei-mutterschaft/faktenblatt-pr%C3%A4natal-screening-f%C3%BCr-trisomie.pdf.download.pdf/Faktenblatt%20Pr%C3%A4natal%20Screening%20f%C3%BCr%20Trisomie.pdf>.
23. UZ Leuven. Non-invasive prenatal test (NIPT) [online]. 27.09.2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://www.uzleuven.be/en/nipt>.

24. Niederlande erlaubt Pränataltest für alle Schwangeren. Ärzteblatt [online] 31.03.2017. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/73893/Niederlande-erlaubt-Pranataltest-fuer-alle-Schwangeren>.
25. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on fetal anomaly screening in pregnancy [online]. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://legacyscreening.phe.org.uk/fetalanomalies>.
26. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.
27. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44.
28. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.
29. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
31. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
32. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. Am Stat 1996; 50(1): 63-68.
33. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005; 58(10): 982-990.
34. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. J Clin Epidemiol 2006; 59(12): 1331-1332.
35. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. Methods Inf Med 2010; 49(1): 54-64.
36. Hotelling H. The generalization of student's ratio. Ann Math Stat 1931; 2(3): 360-378.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
38. Verinata Health. Comparison of aneuploidy risk evaluations: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.07.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01663350>.

39. Roche Sequencing Solutions. Non-invasive chromosomal examination of trisomy study (NEXT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511458>.
40. Sequenom. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00847990>.
41. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1330-1337.
42. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 61-66.
43. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 799-808.
44. Calabrese G, Fantasia D, Alfonsi M, Morizio E, Celentano C, Guanciali Franchi P et al. Aneuploidy screening using circulating fetal cells in maternal blood by dual-probe FISH protocol: a prospective feasibility study on a series of 172 pregnant women. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(6): 634-640.
45. Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(10): 1196-1201.
46. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 45-52.
47. Lee MY, Cho DY, Won HS, Hwang AR, Jeong B, Kim J et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58(5): 340-345.
48. Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 01.07.2016.
49. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2): 137.e1-e8.
50. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1589-1597.

51. Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 232-236.
52. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Van den Boom D et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 365.e1-e12.
53. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 36-41.
54. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 698-704.
55. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 700-706.
56. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 185-191.
57. Verweij EJ, Jacobsson B, Van Scheltema PA, De Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(10): 996-1001.
58. Wang L, Meng Q, Tang X, Yin T, Zhang J, Yang S et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(5): 527-531.
59. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep* 2016; 4(6): 715-718.
60. Sequenom. Clinical evaluation of the SEQuereDx trisomy test in low risk pregnancies: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01597063>.
61. Sequenom. Clinical evaluation of the SEQuereDx T21 test in high risk pregnancies: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01555346>.
62. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. T21,18 and 13 screening by cell free fetal DNA in low risk patients (DEPOSA): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.08.2017 [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02424474>.

63. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Non invasive prenatal testing of Down syndrome: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.11.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02127515>.
64. Centre Hospitalier Universitaire de Québec. Study of the efficacy of new non-invasive prenatal tests for screening for fetal trisomies using maternal blood: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01925742>.
65. Natera. Prenatal non-invasive aneuploidy test utilizing SNPs trial (PreNATUS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01545674>.
66. Progenity. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2017 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02317965>.
67. Progenity. Expanded noninvasive genomic medical assessment: the Enigma study; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02787486>.
68. Natera. Multiple gestation study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02278536>.
69. Natera. High risk multiple gestation study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02278874>.
70. Premaitha Health. A safer pre-natal diagnosis using free DNA in maternal blood (IONA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2017 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01472523>.
71. Peking Union Medical College Hospital. Down syndrome screening based on dried blood spots and cell-free fetal DNA (DBS&CFF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01837979>.
72. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002.
73. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 156-173.
74. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects [online]. 22.05.2014 [Zugriff: 02.11.2017]. (KCE Reports; Band 222). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf.

75. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014; 4(11): e005922.
76. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 42-47.
77. Benn P, Curnow KJ, Chapman S, Michalopoulos SN, Hornberger J, Rabinowitz M. An economic analysis of cell-free DNA non-invasive prenatal testing in the US general pregnancy population. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132313.
78. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One* 2014; 9(4): e93559.
79. Mersy E, De Die-Smulders CE, Coumans AB, Smits LJ, De Wert GM, Frints SG et al. Advantages and disadvantages of different implementation strategies of non-invasive prenatal testing in Down Syndrome screening programmes. *Public Health Genomics* 2015; 18(5): 260-271.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Benachi 2015

Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1330-1337.

Bevilacqua 2015

Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 61-66.

Bianchi 2014

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 799-808.

Verinata Health. Comparison of aneuploidy risk evaluations: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.07.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01663350>.

Calabrese 2016

Calabrese G, Fantasia D, Alfonsi M, Morizio E, Celentano C, Guanciali Franchi P et al. Aneuploidy screening using circulating fetal cells in maternal blood by dual-probe FISH protocol: a prospective feasibility study on a series of 172 pregnant women. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(6): 634-640.

Comas 2015

Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(10): 1196-1201.

Gil 2016

Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 45-52.

Huang 2014

Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2014; 34(4): 335-340.

Lee 2015

Lee MY, Cho DY, Won HS, Hwang AR, Jeong B, Kim J et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58(5): 340-345.

Ma 2016

Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 01.07.2016.

Norton 2012

Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2): 137.e1-e8.

Norton 2015

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1589-1597.

Roche Sequencing Solutions. Non-invasive chromosomal examination of trisomy study (NEXT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511458>.

Persico 2016

Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 232-236.

Porreco 2014

Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Van den Boom D et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 365.e1-e12.

Sequenom. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.09.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00847990>.

Quezada 2015

Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 36-41.

Sarno 2016

Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 698-704.

Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 705-711.

Song 2013

Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 700-706.

Stumm 2014

Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 185-191.

Verweij 2013

Verweij EJ, Jacobsson B, Van Scheltema PA, De Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(10): 996-1001.

Wang 2015

Wang L, Meng Q, Tang X, Yin T, Zhang J, Yang S et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(5): 527-531.

Zhang 2016

Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep* 2016; 4(6): 715-718.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 156-173.
2. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 249-266.
3. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabe E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(1): 7-18.
4. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
5. Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M, Johnson JA. Beyond trisomy 21: additional chromosomal anomalies detected through routine aneuploidy screening. *J Clin Med* 2014; 3(2): 388-415.
6. Swedish Council on Health Technology Assessment. Non-invasive prenatal test for Down's syndrome [Schwedisch] [online]. 23.06.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: http://www.sbu.se/contentassets/0dcc05c3977b45bcb598a20909f2d07b/analys_foster-dna_kvinnans_blood_icke-invasiv_fosterdiagnostik_nipt_201503.pdf.
7. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E1 (Population)

1. Clark-Ganheart CA, Fries MH, Leifheit KM, Jensen TJ, Moreno-Ruiz NL, Ye PP et al. Use of cell-free DNA in the investigation of intrauterine fetal demise and miscarriage. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1321-1329.
2. Ellison CK, Sun Y, Hogg G, Fox J, Tao H, McCarthy E et al. Using targeted sequencing of paralogous sequences for noninvasive detection of selected fetal aneuploidies. *Clin Chem* 2016; 62(12): 1621-1629.
3. Emad A, Bouchard EF, Lamoureux J, Ouellet A, Dutta A, Klingbeil U et al. Validation of automatic scanning of microscope slides in recovering rare cellular events: application for detection of fetal cells in maternal blood. *Prenat Diagn* 2014; 34(6): 538-546.
4. Li PQ, Zhang J, Fan JH, Zhang YZ, Hou HY. Development of noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by RT-MLPA with a new set of SNP markers. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(1): 67-73.
5. Wells D, Kaur K, Grifo J, Glassner M, Taylor JC, Fragouli E et al. Clinical utilisation of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *J Med Genet* 2014; 51(8): 553-562.

E2 (Indextest)

1. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 609-615.
2. Dhallan R, Guo X, Emche S, Damewood M, Bayliss P, Cronin M et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007; 369(9560): 474-481.
3. El Khattabi LA, Rouillac-le Sciellour C, Le Tessier D, Luscan A, Coustier A, Porcher R et al. Could digital PCR be an alternative as a non-invasive prenatal test for trisomy 21: a proof of concept study. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155009.
4. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42): 16266-16271.
5. Fang Y, Wang G, Wang C, Suo F, Gu M, Xia Y. The diagnosis pattern of mid-trimester fetal chromosomal aneuploidy in Xuzhou and the clinical applications. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73(2): 267-270.
6. Ghanta S, Mitchell ME, Ames M, Hidestrand M, Simpson P, Goetsch M et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 21 using tandem single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2010; 5(10): e13184.

7. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, Guo Q, Chen J, Quan S et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One* 2014; 9(10): e110240.
8. Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(9): 955-960.
9. Lau TK, Cheung SW, Lo PS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(3): 254-264.
10. Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J* 2015; 56(1): 47-52.
11. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 41-50.
12. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 210-218.
13. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(7): 769-774.
14. Robson SC, Chitty LS, Morris S, Verhoef T, Ambler G, Wellesley DG et al. Evaluation of array comparative genomic hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genomic hybridisation. *Efficacy and Mechanism Evaluation* 2017; 4(1): v-xx, 1-103.
15. Sehnert AJ, Rhee B, Comstock D, De Feo E, Heilek G, Burke J et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011; 57(7): 1042-1049.
16. Stumm M, Entezami M, Trunk N, Beck M, Locherbach J, Wegner RD et al. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. *Prenat Diagn* 2012; 32(6): 569-577.
17. Tu S, Rosenthal M, Wang D, Huang J, Chen Y. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123(Suppl 3): 12-22.

E3 (Referenztests)

1. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ* 2016; 354: i3426.
2. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1225-1232.
3. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(5): 527.e1-e17.
4. Eiben B, Krapp M, Borth H, Kutur N, Kreiselmaier P, Glaubitz R et al. Single nucleotide polymorphism-based analysis of cell-free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. *Ultrasound Int Open* 2015; 1(1): E8-E11.
5. Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(4): 470-477.
6. Hu H, Liu H, Peng C, Deng T, Fu X, Chung C et al. Clinical experience of non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing in 190,277 patient samples. *Curr Mol Med* 2016; 16(8): 759-766.
7. Jin Y, Miao Z, Ge J, Zhang W, Li S, Liu X. Prenatal diagnosis of fetal chromosome aneuploidy by massively parallel genomic sequencing [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94(23): 1788-1790.
8. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 9525-9530.
9. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(Suppl 1): 13-16.
10. Lau TK, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8): 1370-1374.
11. Li B, Sahota DS, Lao TT, Xu J, Hu SQ, Zhang L et al. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG* 2016; 123(Suppl 3): 23-29.
12. Liu J, Wang H, Xi H, Jia Z, Zhou Y, Wu L. Application of next-generation DNA sequencing for prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2015; 32(4): 533-537.

13. Manotaya S, Xu H, Uerpaiojkit B, Chen F, Charoenvidhya D, Liu H et al. Clinical experience from Thailand: noninvasive prenatal testing as screening tests for trisomies 21, 18 and 13 in 4736 pregnancies. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 224-231.
14. McCullough RM, Almasri EA, Guan X, Geis JA, Hicks SC, Mazloom AR et al. Non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing: clinical experience; 100,000 clinical samples. *PLoS One* 2014; 9(10): e109173.
15. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing; part I: clinical impact. *Prenat Diagn* 2016; 36(12): 1083-1090.
16. Perez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernandez LC, Izquierdo Lopez L, Cabrillo Rodriguez E, Hurtado Caballero IV et al. Non-invasive prenatal screening for aneuploidy through analysis of cell-free fetal DNA from maternal blood [Spanisch]. *Progresos de Obstetricia y Ginecologia* 2015; 58(3): 113-117.
17. Sago H, Sekizawa A. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn* 2015; 35(4): 331-336.
18. Shi WL, Zhang H, Wu D, Chu Y, Liao SX. Non-invasive prenatal testing (NIPT) detected chromosome aneuploidies and beyond in a clinical setting. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(9): 18250-18254.
19. Strah D, Ovnicek P, Bernik J. Non-invasive prenatal cell-free fetal DNA testing for down syndrome and other chromosomal abnormalities. *Zdravniski Vestnik* 2015; 84(11): 727-733.
20. Tan Y, Gao Y, Lin G, Fu M, Li X, Yin X et al. Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center. *Prenat Diagn* 2016; 36(7): 672-679.
21. Wang S, Gao Z, Lu Y, Li Y, Jiang S, Wang L et al. Detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women at advanced maternal age during the first trimester [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(5): 655-658.
22. Wang SJ, Gao ZY, Lu YP, Li YL, You YQ, Zhang LW et al. Value of detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma in the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47(11): 808-812.
23. Wang T, He Q, Li H, Ding J, Wen P, Zhang Q et al. An optimized method for accurate fetal sex prediction and sex chromosome aneuploidy detection in non-invasive prenatal testing. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159648.
24. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; 6(1): 7-12.

25. Yao H, Jiang F, Hu H, Gao Y, Zhu Z, Zhang H et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(1): 17-24.
26. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 530-538.
27. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn* 2014; 34(11): 1061-1065.

E4 (Zielgrößen)

1. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Performance and indications of noninvasive prenatal testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for the detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45(6): 633-640.
2. Del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 204-211.
3. Dheedene A, Sante T, De Smet M, Vanbellinghen JF, Grisart B, Vergult S et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn* 2016; 36(8): 699-707.
4. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 580-583.
5. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 34-40.
6. Kim S, Jung H, Han SH, Lee S, Kwon J, Kim MG et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics* 2016; 9(1): 22.
7. Liao C, Yin AH, Peng CF, Fu F, Yang JX, Li R et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(20): 7415-7420.
8. McLennan A, Palma-Dias R, Da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice: an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(1): 22-28.

9. Oneda B, Steindl K, Masood R, Reshetnikova I, Krejci P, Baldinger R et al. Noninvasive prenatal testing: more caution in counseling is needed in high risk pregnancies with ultrasound abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 72-75.
10. Shi X, Zhang Z, Cram DS, Liu C. Feasibility of noninvasive prenatal testing for common fetal aneuploidies in an early gestational window. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 24-28.
11. Wang S, Huang S, Ma L, Liang L, Zhang J, Zhang J et al. Maternal X chromosome copy number variations are associated with discordant fetal sex chromosome aneuploidies detected by noninvasive prenatal testing. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 113-116.
12. Zhou X, Sui L, Xu Y, Song Y, Qi Q, Zhang J et al. Contribution of maternal copy number variations to false-positive fetal trisomies detected by noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2017; 37(4): 318-322.

E5 (Studientypen)

1. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussieres L, Goupil S et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn* 2015; 35(5): 471-476.
2. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 322.e1-e5.
3. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 21-25.
4. Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M et al. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(10): 1286-1293.
5. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med* 2014; 16(9): 681-687.
6. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5): 890-901.
7. Bianchi DW, Prosen T, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Rava RP et al. Massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in 113 cases of fetal nuchal cystic hygroma. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5): 1057-1062.
8. Bijok J, Gorzelnik K, Massalska D, Ilnicka A, Pawlowska B, Zimowski JG et al. Non-invasive prenatal diagnosis of the most common aneuploidies with cell-free fetal DNA in maternal serum: preliminary results [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(3): 208-213.

9. Bischoff FZ, Sinacori MK, Dang DD, Marquez-Do D, Horne C, Lewis DE et al. Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 493-500.
10. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, Van den Boom D et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012; 32(8): 730-734.
11. Chaveeva P, Yankova M, Stratieva V, Dimitrov I, Shterev A. Clinical implementation of cell-free DNA analysis in maternal blood in screening for aneuploidies in singleton pregnancies [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2016; 55(2): 10-15.
12. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; 6(7): e21791.
13. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(11): 637-639.
14. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011; 342: c7401.
15. Crea F, Forman M, Hulme R, Old RW, Ryan D, Mazey R et al. The IONA test: development of an automated cell-free DNA-based screening test for fetal trisomies 13, 18, and 21 that employs the Ion Proton semiconductor sequencing platform. *Fetal Diagn Ther* 08.02.2017 [Epub ahead of print].
16. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 636-642.
17. Davis C, Cuckle H, Yaron Y. Screening for Down syndrome: incidental diagnosis of other aneuploidies. *Prenat Diagn* 2014; 34(11): 1044-1048.
18. Deng YH, Yin AH, He Q, Chen JC, He YS, Wang HQ et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(4): 641-646.
19. Dey M, Agarwal S, Sharma S. Non-invasive prenatal diagnosis: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(4): 1348-1355.
20. Dondorp W, De Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P et al. Correction: "Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening" (*Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1438-1450). *Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1592.

21. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 205.e1-e11.
22. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(6): 342-344.
23. Faas BH, De Ligt J, Janssen I, Eggink AJ, Wijnberger LD, Van Vugt JM et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies using massively parallel sequencing-by-ligation and evidence that cell-free fetal DNA in the maternal plasma originates from cytotrophoblastic cells. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(Suppl 1): S19-S26.
24. Feenstra H, Dunn T, Lewis D, Herrera K, Foroutan J, Calabio R et al. Complexity of noninvasive prenatal screening and diagnostic testing for an unbalanced translocation involving chromosomes 5 and 18. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 195-198.
25. Futch T, Spinosa J, Bhatt S, De Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 569-574.
26. Gerundino F, Giachini C, Contini E, Benelli M, Marseglia G, Giuliani C et al. Validation of a method for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies risk and considerations for its introduction in the Public Health System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(6): 710-716.
27. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(5): 275-276.
28. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, Deluen C, Pescia G, Nicolaides KH et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 707-710.
29. Hall GK, Mackie FL, Hamilton S, Evans A, McMullan DJ, Williams D et al. Chromosomal microarray analysis allows prenatal detection of low level mosaic autosomal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2014; 34(5): 505-507.
30. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, Westemeyer M, Saucier J et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS One* 2014; 9(5): e96677.
31. Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy [Niederländisch]. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2013. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201335NIPT_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf.

32. Hu H, Jiang Y, Zhang M, Liu S, Hao N, Zhou J et al. A prospective clinical trial to compare the performance of dried blood spots prenatal screening for Down's syndrome with conventional non-invasive testing technology. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(5): 547-553.
33. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects [online]. 22.05.2014 [Zugriff: 02.11.2017]. (KCE Reports; Band 222). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf.
34. Hyett J. Non-invasive prenatal testing for Down syndrome. *Aust Prescr* 2014; 37(2): 51-55.
35. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, Dzakula Z, Kim SK, Mazloom AR et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One* 2013; 8(3): e57381.
36. Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 57.
37. Johansen P, Richter SR, Balslev-Harder M, Miltoft CB, Tabor A, Duno M et al. Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. *Prenat Diagn* 2016; 36(6): 530-536.
38. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, Homfray T, Papageorghiou A, Bhide A et al. Estimation of detection rates of aneuploidy in high-risk pregnancy using an approach based on nuchal translucency and non-invasive prenatal testing: a cohort study. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38(4): 254-261.
39. Kim S, Jung H, Han SH, Lee S, Kwon J, Kim MG et al. An adaptive detection method for fetal chromosomal aneuploidy using cell-free DNA from 447 Korean women. *BMC Med Genomics* 2016; 9(1): 61.
40. Kou KO, Poon CF, Kwok SL, Chan KY, Tang MH, Kan AS et al. Effect of non-invasive prenatal testing as a contingent approach on the indications for invasive prenatal diagnosis and prenatal detection rate of Down's syndrome. *Hong Kong Med J* 2016; 22(3): 223-230.
41. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M et al. Cell-free DNA analysis of targeted genomic regions in maternal plasma for non-invasive prenatal testing of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and fetal sex. *Clin Chem* 2016; 62(6): 848-855.
42. Laczmanska I, Stembalska A. Non-invasive fetal trisomy (NIFTY) test in prenatal diagnosis [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(4): 300-303.
43. Langlois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J et al. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(2): 177-183.

44. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013; 33(5): 409-415.
45. Lo KK, Karampetsou E, Boustred C, McKay F, Mason S, Hill M et al. Limited clinical utility of non-invasive prenatal testing for subchromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 2016; 98(1): 34-44.
46. Lo YMD. Noninvasive prenatal diagnosis: from dream to reality. *Clin Chem* 2015; 61(1): 32-37.
47. Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L, Aviram A, Trunca C, Pineda-Alvarez D et al. Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(2): 214.e1-e5.
48. Mersy E, Smits LJ, Van Winden LA, De Die-Smulders CE, Paulussen AD, Macville MV et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4): 318-329.
49. Mundy L, Hiller JE. Non-invasive prenatal diagnostic test for trisomy-21 (Down's syndrome): Horizon scanning technology prioritising summary [online]. 11.2009 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: <http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/%24File/PS%20Update%20NIPD%20for%20Down%27s%20syndrome.pdf>.
50. Mundy L, Hiller JE. Non-invasive prenatal diagnostic test for Down's syndrome: Horizon scanning technology prioritising summary [online]. 08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: <http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA2575AD0080F351/%24File/Volume%2021%20Aug%202008%20No-invasive%20prenatal%20diagnostic%20test%20for%20Down%27s%20Syndrome.pdf>.
51. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(5): 374.e1-e6.
52. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(3): 173-175.
53. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 575-579.
54. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 185-192.

55. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6): 727.e1-e6.
56. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(10): 576-578.
57. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14(3): 296-305.
58. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011; 13(11): 913-920.
59. Papageorghiou AT, Khalil A, Forman M, Hulme R, Mazey R, Mousa HA et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 188-193.
60. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 483-490.
61. Platt LD, Janicki MB, Prosen T, Goldberg JD, Adashek J, Figueroa R et al. Impact of noninvasive prenatal testing in regionally dispersed medical centers in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 368.e1-e7.
62. Qi G, Yi J, Han B, Liu H, Guo W, Shi C et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: experience from a center. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(41): e5126.
63. Sekiguchi M, Sasaki A, Wada S, Ozawa N, Sago H. Impact of the introduction of non-invasive prenatal genetic testing on invasive tests: a single-center study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017; 57(1): 35-36.
64. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY, Ren Y, Tian F, Tsai C et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 13-17.
65. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 55-60.
66. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 319.e1-e9.

67. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015; 35(12): 1243-1246.
68. Strom CM, Anderson B, Tsao D, Zhang K, Liu Y, Livingston K et al. Improving the positive predictive value of Non-Invasive Prenatal Screening (NIPS). *PLoS One* 2017; 12(3): e0167130.
69. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 174-184.
70. Taneja PA, Prosen TL, De Feo E, Kruglyak KM, Halks-Miller M, Curnow KJ et al. Fetal aneuploidy screening with cell-free DNA in late gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(3): 338-342.
71. Taneja PA, Snyder HL, De Feo E, Kruglyak KM, Halks-Miller M, Curnow KJ et al. Noninvasive prenatal testing in the general obstetric population: clinical performance and counseling considerations in over 85000 cases. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 237-243.
72. Tong YK, Jin S, Chiu RW, Ding C, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal detection of trisomy 21 by an epigenetic-genetic chromosome-dosage approach. *Clin Chem* 2010; 56(1): 90-98.
73. Van den Oever JM, Balkassmi S, Johansson LF, Adama van Scheltema PN, Suijkerbuijk RF, Hoffer MJ et al. Successful noninvasive trisomy 18 detection using single molecule sequencing. *Clin Chem* 2013; 59(4): 705-709.
74. Van den Oever JM, Balkassmi S, Verweij EJ, Van Iterson M, Adama van Scheltema PN, Oepkes D et al. Single molecule sequencing of free DNA from maternal plasma for noninvasive trisomy 21 detection. *Clin Chem* 2012; 58(4): 699-706.
75. Verweij EJ, Van den Oever JM, De Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(2): 81-86.
76. Verweij EJ, Van den Oever JME, De Boer MA, Boon EMJ, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(2): 81-86.
77. Walsh JM, Goldberg JD. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing: a technology assessment. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 514-520.
78. Wang T, Duan C, Shen C, Xiang J, He Q, Ding J et al. Detection of complex deletions in chromosomes 13 and 21 in a fetus by noninvasive prenatal testing. *Mol Cytogenet* 2016; 9: 3.

79. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound* 2015; 43(1): 1-6.
80. Xu C, Wang T, Liu C, Li H, Chen X, Zhu H et al. Noninvasive prenatal screening of fetal aneuploidy without massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2017; 63(4): 861-869.
81. Yang H, Xu HB, Liu TT, He XL. Systematic review of noninvasive prenatal diagnosis for abnormal chromosome genetic diseases using free fetal DNA in maternal plasma. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 10603-10608.
82. Yu SC, Chan KC, Zheng YW, Jiang P, Liao GJ, Sun H et al. Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(23): 8583-8588.
83. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1233-1241.

E6 (Vollpublikation)

1. Blue Cross Blue Shield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2013; 27(10): 1-6.
2. Blue Cross Blue Shield Association. Sequencing-based tests to determine fetal down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. Chicago: BCBS; 2012. (BCBS Tec Assessments; Band 27(10)).
3. Blue Cross Blue Shield Association. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. Chicago: BCBS; 2013.
4. Blue Cross Blue Shield Association. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2014; 29(7): 1-7.
5. Hayes. Noninvasive prenatal testing (NIPT) for fetal aneuploidy. Landsdale: Hayes; 2013.
6. Hayes. *MaterniT21 noninvasive prenatal test for trisomy 21 (Down syndrome)*. Landsdale: Hayes; 2011.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 April 10

#	Searches
1	exp trisomy/ or *aneuploidy/
2	Down syndrome/
3	((down adj1 syndrome) or (trisom* adj1 ("13" or "18" or "21"))).ti,ab.
4	(fetal* and trisom*).ti,ab.
5	(fetal* adj3 (aneuploid* or chromosom* or karyotyp*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	high throughput sequencing/ or maternal serum screening test/
8	DNA/ and (prenatal diagnosis/ or prenatal screening/)
9	((massively parallel or (cell-free adj3 DNA) or cfDNA) adj3 (sequenc* or analysis)).ti,ab.
10	(maternal* adj3 (blood* or plasma*) adj3 (detect* or test* or sequenc*)).ti,ab.
11	((noninvasive* or non-invasive*) adj3 (prenatal* or fetal*) adj3 (test* or diagnosis* or detect*)).ti,ab.
12	or/7-11
13	6 and 12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp humans/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 10, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 5 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 10, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print April 10, 2017

#	Searches
1	Down Syndrome/
2	Trisomy/

#	Searches
3	exp Aneuploidy/
4	Chromosomes, Human, Pair 13/
5	Chromosomes, Human, Pair 18/
6	Chromosomes, Human, Pair 21/
7	(fetal* and trisom*).ti,ab.
8	((down adj1 syndrome) or (trisom* adj1 ("13" or "18" or "21"))).ti,ab.
9	(fetal* adj3 (aneuploid* or chromosom* or karyotyp*)).ti,ab.
10	or/1-9
11	Maternal Serum Screening Tests/
12	High-Throughput Nucleotide Sequencing/
13	exp Prenatal Diagnosis/ and (DNA/ or Sequence Analysis, DNA/)
14	((massively parallel or (cell-free adj3 DNA) or cfDNA) adj3 (sequenc* or analysis)).ti,ab.
15	(maternal* adj3 (blood* or plasma*) adj3 (detect* or test* or sequenc*)).ti,ab.
16	((noninvasive* or non-invasive*) adj3 (prenatal* or fetal*) adj3 (test* or diagnosis* or detect*)).ti,ab.
17	or/11-16
18	10 and 17
19	18 not (exp animals/ not humans/)
20	19 not (comment or editorial).pt.
23	21 not 22

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (fetal*[TIAB] AND trisom*[TIAB])
#2	Search (down syndrome[TIAB] OR trisom* 13[TIAB] OR trisom* 18[TIAB] OR trisom* 21[TIAB])
#3	Search (fetal*[TIAB] AND (aneuploid*[TIAB] OR chromosom*[TIAB] OR karyotyp*[TIAB]))
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search ((massively parallel[TIAB] OR (cell-free[TIAB] AND DNA[TIAB])) OR

Search	Query
	cfDNA[TIAB] AND (sequenc*[TIAB] OR analysis[TIAB]))
#6	Search (maternal*[TIAB] AND (blood*[TIAB] OR plasma*[TIAB]) AND (detect*[TIAB] OR test*[TIAB] OR sequenc*[TIAB]))
#7	Search ((noninvasive*[TIAB] OR non-invasive*[TIAB]) AND (prenatal*[TIAB] OR fetal*[TIAB]) AND (test*[TIAB] OR diagnosis*[TIAB] OR detect*[TIAB]))
#8	Search (#5 OR #6 OR #7)
#9	Search (#4 AND #8)
#10	Search (#9 NOT medline [SB])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2017

ID	Search
#1	[mh ^"Down Syndrome"]
#2	[mh ^Trisomy]
#3	[mh ^Aneuploidy [mj]]
#4	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"]
#5	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"]
#6	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"]
#7	(fetal* and trisom*):ti,ab
#8	((down near/1 syndrome) or (trisom* near/1 (13or 18 or 21))):ti,ab
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Maternal Serum Screening Tests"]
#11	[mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"]
#12	[mh ^"Prenatal Diagnosis"]
#13	[mh ^DNA]
#14	[mh ^"Sequence Analysis, DNA"]
#15	#12 and (#13 or #14)
#16	((massively parallel or (cell-free near/3 DNA) or cfDNA) near/3 (sequenc* or analysis)):ti,ab
#17	(maternal* near/3 (blood* or plasma*) near/3 (detect* or test* or sequenc*)):ti,ab
#18	((noninvasive* or non-invasive*) near/3 (prenatal* or fetal*) near/3 (test* or diagnosis* or detect*)):ti,ab
#19	#10 or #11 or #15 or #16 or #17 or #18

ID	Search
#20	#9 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#21	#9 and #19 in Trials

- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Down Syndrome"]
#2	[mh ^Trisomy]
#3	[mh ^Aneuploidy [mj]]
#4	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"]
#5	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"]
#6	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"]
#7	fetal* and trisom*
#8	(down near/1 syndrome) or (trisom* near/1 (13or 18 or 21))
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Maternal Serum Screening Tests"]
#11	[mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"]
#12	[mh ^"Prenatal Diagnosis"]
#13	[mh ^DNA]
#14	[mh ^"Sequence Analysis, DNA"]
#15	#12 and (#13 or #14)
#16	(massively parallel or (cell-free near/3 DNA) or cfDNA) near/3 (sequenc* or analysis)
#17	maternal* near/3 (blood* or plasma*) near/3 (detect* or test* or sequenc*)
#18	(noninvasive* or non-invasive*) near/3 (prenatal* or fetal*) near/3 (test* or diagnosis* or detect*)
#19	#10 or #11 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#9 and #19 in Other Reviews
#21	#9 and #19 in Technology Assessments

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(trisomy OR down syndrome OR aneuploidy) AND (cell-free OR cfDNA OR noninvasive OR non-invasive OR blood OR plasma)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
trisomy OR down syndrome OR aneuploidy