

# Empfehlungen der DEGUM zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin

## DEGUM Recommendations on Diagnostic Puncture in Prenatal Medicine

### Autorinnen/Autoren

Christiane Kähler<sup>1</sup>, Renaldo Faber<sup>2</sup> , Annegret Geipel<sup>3</sup>, Kai-Sven Heling<sup>4</sup>, Karl-Oliver Kagan<sup>5</sup>, Peter Kozlowski<sup>6</sup>, Thomas Schramm<sup>7</sup>

### Institute

- 1 Obst Gyn, Prenatal Medicine Erfurt, Erfurt, Germany
- 2 Leipzig, Center of Prenatal Medicine, Leipzig, Germany
- 3 Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
- 4 Obst Gyn, Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany
- 5 Prenatal Medicine, University Hospital Tuebingen, Tübingen, Germany
- 6 Prenatal Medicine and Human Genetics, praenatal.de, Duesseldorf, Germany
- 7 Ultrasound, Prenatal Medicine Munich, Muenchen, Germany

### Key words

amniocentesis, chorionic villus sampling, fetal blood sampling, prenatal ultrasound

eingereicht 30.11.2022

akzeptiert nach Revision 20.12.2022

published online 07.03.2023

### Bibliografie

Ultraschall in Med 2023; 44: 269–279

DOI 10.1055/a-2014-4505

ISSN 0172-4614

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Christiane Kähler

Obst Gyn, Prenatal Medicine Erfurt, Anger 81, 99084 Erfurt, Germany

kaehler@praenatalmedizin-erfurt.de

 English version at: <https://doi.org/10.1055/a-2014-4505>.

### ZUSAMMENFASSUNG

Diagnostische Punktionen (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Fetalblutentnahme) sind ein wesentlicher Bestandteil der Pränataldiagnostik und die einzige etablierte

und wissenschaftlich ausreichend evaluierte Möglichkeit der Diagnostik genetischer Erkrankungen aus schwangerschaftsspezifischen Zellen. Die Anzahl diagnostischer Punktionen in Deutschland ist, wie in anderen Ländern, deutlich gesunken. Dies ist maßgeblich auf die Einführung des Ersttrimester-Screenings mit weiterführender detaillierter Ultraschalluntersuchung des Fetus und die Analyse von cf-DNA (cell-free DNA) aus maternalem Blut (sogenannter „Nicht Invasiver Pränataler Test“ – NIPT) zurückzuführen. Andererseits sind die Erkenntnisse über die Inzidenz und das Erscheinungsbild genetischer Erkrankungen gestiegen. Die Entwicklung moderner molekulargenetischer Techniken (Mikroarray- und Exom-Analyse) macht eine differenzierte Untersuchung dieser Erkrankungen mehr und mehr möglich. Die Anforderungen an Aufklärung und Beratung über diese komplexen Zusammenhänge sind dadurch wesentlich höher geworden. Die Studien der letzten Jahre machen deutlich, dass diagnostische Punktionen, die in Expertenzentren durchgeführt werden, mit einem niedrigen Risiko für Komplikationen assoziiert sind. Insbesondere der eingriffsbedingte Abort unterscheidet sich kaum vom Hintergrundrisiko für einen Spontanabort. Die Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat im Jahr 2013 Empfehlungen zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin publiziert [1]. Die oben geschilderten Entwicklungen und neuen Erkenntnisse der letzten Jahre machen eine Revision und Neuformulierung dieser Empfehlungen nötig. Ziel dieser Übersicht ist eine Zusammenstellung wichtiger und aktueller Fakten zu pränatalmedizinischen Punktionen (u. a. Technik, Komplikationen, genetische Untersuchungen). Sie soll der grundlegenden umfassenden und aktuellen Information über diagnostische Punktionen in der Pränatalmedizin dienen. Sie ersetzt die Publikation von 2013 [1].

### ABSTRACT

Diagnostic puncture (amniocentesis, chorionic villus sampling, and fetal blood sampling) is an essential part of prenatal diagnostics and the only established and sufficiently scientifically evaluated possibility of diagnosing genetic diseases from pregnancy-specific cells. The number of diagnostic punctures in Germany, as in other countries, has fallen significantly. This is largely due to the introduction of first-trimester screening

with further detailed ultrasound examination of the fetus and the analysis of cf-DNA (cell-free DNA) from maternal blood (noninvasive prenatal test – NIPT). On the other hand, knowledge about the incidence and appearance of genetic diseases has increased. The development of modern molecular genetic techniques (microarray and exome analysis) makes a differentiated investigation of these diseases increasingly possible. The requirements for education and counseling regarding these complex correlations have thus increased. The studies performed in recent years make it clear that diagnostic puncture performed in expert centers is associated with a low risk of complications. In particular, the procedure-related miscarriage risk hardly differs from the background risk for sponta-

neous abortion. In 2013, the Section of Gynecology and Obstetrics of the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM) published recommendations on diagnostic puncture in prenatal medicine [1]. The developments described above and new findings in recent years make it necessary to revise and reformulate these recommendations. The aim of this review is to compile important and current facts regarding prenatal medical puncture (including technique, complications, genetic examinations). It is intended to provide basic, comprehensive, and up-to-date information on diagnostic puncture in prenatal medicine. It replaces the publication from 2013 [1].

## Einleitung

Diagnostische Punktionen sind ein wesentlicher Bestandteil der Pränataldiagnostik und ermöglichen die Gewinnung fetaler und plazentarer Zellen, um diese entsprechend der Fragestellung (mikroskopische und molekulare Karyotypisierung, molekulargenetische Analyse monogener Erkrankungen, Infektionen, hämatologische Diagnostik u. a.) zu untersuchen. Sie sind derzeit die einzige etablierte und wissenschaftlich ausreichend evaluierte Möglichkeit der Diagnostik genetischer Erkrankungen aus schwangerschaftsspezifischen Zellen.

Die Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat im Jahr 2013 Empfehlungen zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin publiziert [1].

Die Entwicklungen und neuen Erkenntnisse der letzten Jahre machen eine Revision und Neuformulierung dieser Empfehlungen nötig. Insbesondere nach der Einführung der Ersttrimester-Screenings (ETS) sowie der Analyse von cf-DNA (cell-free DNA) aus maternalem Blut (sog. „nicht invasiver Pränataler Test“ – NIPT) ist die Akzeptanz und die Zahl diagnostischer Punktionen in Deutschland, wie in anderen Ländern, deutlich gesunken (► **Tab. 1**). Mitteilungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zeigen, dass die Summe der Amniozentesen (AZ) und Chorionzottenbiopsien (CVS) in Deutschland im Zeitraum von 2003–2020 im

kassenärztlichen Bereich in Bezug auf die Zahl der Geburten von 8,3 auf 1,5% gesunken ist. Dabei ist die Anzahl der Amniozentesen wesentlich stärker gesunken als die der Chorionzottenbiopsien. Fetalblutentnahmen – Fetal Blood Sampling (FBS) – machen nur einen sehr geringen Teil der Punktionen aus (326 im Jahr 2019).

Die gesunkene Inanspruchnahme von diagnostischen Punktionen ist durch den Wandel der diagnostischen Möglichkeiten verursacht. Gründe für eine Punktion sind heute überwiegend auffällige sonografische Befunde im ersten, zweiten und dritten Trimenon sowie abklärungsbedürftige Ergebnisse aus ETS und cf-DNA-Analyse.

Andererseits konnte durch zahlreiche Studien und Metaanalysen angezeigt werden, dass in Expertenzentren das Risiko von Aborten nach diagnostischen Punktionen sehr niedrig und nicht vom natürlichen Abortrisiko zu unterscheiden ist [2, 3, 4, 5].

Zudem sind die Erkenntnisse über die Inzidenz und das Erscheinungsbild genetischer Erkrankungen, die nach Punktionen durch molekulargenetische Techniken (Mikroarray- und Exom-Analyse) und Karyotypisierung diagnostiziert werden können, in den letzten Jahren exponentiell angestiegen: Viele dieser Erkrankungen fallen weder sonografisch noch bei den derzeit verfügbaren cf-DNA-Tests auf. Die Anforderungen an Aufklärung und Beratung über diese komplexen Zusammenhänge sind dadurch wesentlich höher geworden.

► **Tab. 1** Entwicklung der Zahlen der nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) abgerechneten pränataldiagnostischen Punktionen und Lebendgeborenen pro Jahr in Deutschland (Quelle: Abrechnungsstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des Statistischen Bundesamts).

GOP	2003	2013	2015	2017	2019	2020
01781 – AZ –	54393	17809	12330	9265	7163	7182
01787 – CVS –	4493	4611	4101	4112	4084	4284
<b>Summe</b>	58886	22420	16431	13377	11247	11466
<b>Geburten</b>	706721	682069	737575	784901	778100	773100
<b>Anteil AZ + CVS pro Geburten</b>	8,3%	3,3%	2,3%	1,7%	1,4%	1,5%

Der Begriff „Invasive Diagnostik“, welcher lange Zeit die übliche Bezeichnung für AZ, CVS und FBS war, ist seit einigen Jahren negativ besetzt. Im Folgenden wird dieser durch „diagnostische Punktionen“ ersetzt und damit bewusst dem Begriff „NIPT“ (nicht invasiver Pränataltest) gegenübergestellt. NIPT werden in diesem Text als cf-DNA-Analyse (cell-free DNA-Analyse) bezeichnet [6].

Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen sollen über alle relevanten Aspekte diagnostischer Punktionen in der Pränatalmedizin informieren.

Ziel dieser Übersicht ist eine Zusammenstellung wichtiger und aktueller Fakten zu pränatalmedizinischen Punktionen (u. a. Technik, Komplikationen, genetische Untersuchungen). Sie soll der grundlegenden umfassenden und aktuellen Information über diagnostische Punktionen in der Pränatalmedizin dienen und richtet sich an Ärztinnen, Ärzte und andere Personen, die professionell Schwangere betreuen und keine eigene Punktionserfahrung haben.

Für in Punktionsausbildung befindliche Kolleginnen und Kollegen gibt es aus Sicht der Autorinnen und Autoren dieser Arbeit kein ähnliches aktuelles Kompendium zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin.

Ärztinnen und Ärzte mit Punktionserfahrung finden hier die zurzeit geltenden Regeln für Punktionen, aktuelle Zahlen zu Komplikationen und eine Übersicht zu Möglichkeiten der genetischen Diagnostik.

Diese Empfehlung zu diagnostischen Punktionen in der Pränatalmedizin ersetzt die Version von 2013 [1].

## Gestationsalter

**Chorionzottenbiopsie:** ab 11 + 0 Wochen p.m. **Amniozentese:** ab 15 + 0 Wochen p.m. (bzw. nur bei sicher fusioniertem Amnion und Chorion, also ggf. auch erst später). **Nabelschnurpunktion:** ab 20 + 0 SSW, in Ausnahmefällen auch früher [7].

Alle Techniken können ab den o. g. Zeitpunkten über die gesamte Schwangerschaftsdauer eingesetzt werden. Zu beachten sind dabei folgende Aspekte:

Bei einer Punktion der Plazenta im zweiten und dritten Trimenon (Plazentazentese) werden meist weniger Zotten als im ersten Trimenon aspiriert und weniger Mitosen in den einzelnen Zotten gefunden. Die Auswertung ist somit wegen der veränderten Differenzierung der Zotten schwieriger [8]. Jenseits von 20 + 0 Wochen sollte daher eine Nabelschnurpunktion erwogen werden.

Allerdings sollte immer beachtet werden, dass die Wahl der Punktionsmethode je nach Indikation variieren kann. Es ist deshalb sinnvoll, diese im Zweifelsfall in einem humangenetischen Konsilium abzustimmen.

## Potenzielle Indikationen und mögliche Laboratoriumsuntersuchungen

Die Indikationen für AC und CVS sind im Wesentlichen gleich (► **Tab. 2**). Mit einer FBS können zusätzlich hämatologische Merkmale des Fetus (z. B. Hämoglobin und Thrombozytenzahl) untersucht werden.

Heute ist es möglich, etwa die Hälfte der komplexen Fehlbildungen zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche zu erkennen [11, 12].

► **Tab. 2** Mögliche Indikationen für diagnostische Punktionen nach [6] und [1] \* Erläuterung siehe unten.

1. erhöhtes Risiko für eine fetale Chromosomenaberration oder monogene Erkrankung

- fetale Fehlbildungen
- Wachstumsrestriktion (vor allem frühe)
- erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening (ETS)
- erhöhte Nackentransparenz\*
- auffällige biochemische Befunde im ETS: PAPP-A <0,2 MoM oder f-βHCG <0,2 oder >5 MoM [9, 10]
- auffällige Befunde des cf-DNA-Screenings
- Chromosomenaberrationen der Eltern

2. erhöhtes Risiko für eine familiär bekannte genetische Erkrankung

- familiäre Erbkrankheiten mit bekannten Mutationen
- genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen
- vorausgegangene Schwangerschaften mit genetischen Aberrationen
- Carrier-Status der Schwangeren für eine Erkrankung mit X-chromosomalem Erbgang
- Carrier-Status beider Eltern für eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung

3. Infektionsdiagnostik

- Nachweis viraler, bakterieller und parasitärer Erkrankungen

4. Wunsch der Schwangeren

- Angst vor fetaler genetischer Erkrankung

Aufgrund der starken Assoziation von fetalen Fehlbildungen zu genetischen Erkrankungen, werden zahlreiche Anstrengungen unternommen, diese früher und häufiger zu erkennen.

Bei fetalen Fehlbildungen sowie intrauteriner Wachstumsrestriktion mit Fehlbildungen werden mittels konventioneller zytogenetischer Untersuchung je nach Indikation in 9 bis 30 % pathologische Karyogramme gefunden [13, 14]. Auch wenn die klassischen Trisomien 21, 18 und 13 einen Großteil ausmachen, sind auch die anderen Chromosomenstörungen zu berücksichtigen.

So wurden in einer großen Studie an etwa 130000 Schwangerschaften mit sonografisch unauffälligen Feten nach CVS bzw. AZ in 1,6 % pathologische Karyogramme nachgewiesen, die in 49 % Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 waren, in 51 % jedoch andere Chromosomen betrafen [15].

Die alleinige zytogenetische Diagnostik wird in den letzten Jahren zunehmend durch sich rasch entwickelnde molekulargenetische Methoden ergänzt und teilweise ersetzt.

Während die Auflösung der mikroskopischen Karyotypisierung bei 5–10 Megabasen (Mb) liegt, ist sie bei der Mikroarray-Analyse (vergleichende genomische Hybridisierung) unter 100 Kilobasen (Kb). Auf diese Weise ist neben der Diagnose numerischer Aberrationen (außer Triploidie) die Erfassung submikroskopischer chromosomaler Imbalancen (Mikrodeletionen und -duplikationen; sogenannte pathologische copy number variations [CNV]) möglich.

Obwohl in zahlreichen Ländern empfohlen wird, nach pränataldiagnostischer Punktion die Mikroarray-Analyse als erste Untersuchung (First Tier Test) einzusetzen [16] muss in Deutschland sequenziell vorgegangen werden (Karyogramm vor Mikroarray-Analyse).

Postnatal werden bei mentaler Retardierung, Autismus, Epilepsie, Dysmorphiesyndromen und anderen auffälligen Befunden

durch Mikroarrays in bis zu 15 % pathologische CNV (Mikrodeletionen- und duplikationen) gefunden.

Bei sonografisch auffälligen Feten mit normalem Karyogramm sind die Befunde der Mikroarray-Analyse in 6–8 % auffällig, bei sonografisch unauffälligen Feten immerhin noch in etwa 1 % [17, 18, 19, 20].

Eine CNV stellt nicht in jedem Fall eine pathologische Veränderung dar. CNV werden in „benigne CNV“ (benigne Polymorphismen), „wahrscheinlich benigne CNV“, „pathologische CNV“, „CNV unklarer klinischer Relevanz“ und „wahrscheinlich pathogene CNV“ eingeteilt. Zur Differenzierung einer CNV dienen u. a. folgende Methoden: Bewertung der in der Region enthaltenen Gene, Abgleich mit Datenbanken, in denen eine Kartierung von bekannten CNV enthalten ist, Elternuntersuchung zur Frage einer „de-novo“-Veränderung und der Vergleich mit dem fetalen Phänotyp.

Die Danish Fetal Medicine Study Group zeigte, dass bei Indikationsstellung zur diagnostischen Punktion bei Risiken für Trisomie 21 von  $\geq 1:300$  und  $\geq 1:150$  für Trisomie 13 und 18 etwa 5 % der Schwangeren die Punktion angeboten und eine Erkennungsrate von >90–95 % für alle chromosomalen Aberrationen erreicht würde. In Analysen von Subgruppen zeigte sich, dass insbesondere bei isoliert auffälligen biochemischen Werten im ETS (s. ► **Tab. 2**) die Rate pathologischer Karyogramme und CNV erhöht ist [21, 22].

Bei einer Nackentransparenz > 3,5 mm und normalem Karyogramm werden mittels Mikroarray in 5–13 % pathologische CNV gefunden [23, 24].

Maya et al. fanden in Abhängigkeit von der Höhe der Nackentransparenz (bis 2,9 mm, 3,0–3,4 mm und >3,4 mm) eine zunehmende Zahl von pathologischen CNV (1,7 %, 6,5 % und 13,8 %) [25].

Die Ursache zahlreicher komplexer Fehlbildungen können monogene Erkrankungen bzw. Einzelgen-Mutationen sein, z. B. bei Skelettdysplasien und anderen syndromalen Entitäten wie Meckel-Gruber-Syndrom. In diesen Fällen kann die entsprechende molekulargenetische Diagnostik mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) erfolgen. NGS-Panel sind Zusammenstellungen klinisch relevanter Gene für ein bestimmtes Krankheitsbild, die im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (NGS) parallel untersucht werden. Es werden kleine Multi-Gen-Panels von großen Multi-Gen-Panels (Klinisches Exom – Clinical Exome Sequencing), die Exomsequenzierung (Whole-exome Sequencing), sowie die Sequenzierung des gesamten Genoms (Whole-genome Sequencing) unterschieden.

Hier vollzieht sich derzeit ein Wandel von der Mikroarray-Analyse hin zur Exom-Diagnostik.

Diese Untersuchungen sind in Deutschland zunehmend Bestandteil in der Abklärung auffälliger sonografischer Befunde. Der Indikationskatalog befindet sich derzeit im Wandel, sodass im Einzelfall die Methode und der Umfang der genetischen Analyse mit der auswertenden humangenetischen Einrichtung abgesprochen werden sollte.

Eine methodenspezifische Besonderheit des genetischen Ergebnisses nach CVS besteht in der Tatsache, dass 1–2 % Mosaik diagnostiziert werden, die in etwa 80 % auf das extraembryonale Gewebe begrenzt sind (Confined Placental Mosaicism: CPM) [26]. Die klinischen Auswirkungen eines CPM bezüglich plazentarer Funktionsminderung, Auftreten einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und ungünstigem Schwangerschaftsausgang, wie sie

in einigen Studien beschrieben [27, 28, 29], in anderen aber nicht [30, 31] oder nur für die Trisomie 16 [32] gefunden wurden, können derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Echte fetale Mosaik werden in 20 % gefunden [33].

In einigen Fällen, wie z. B. bei Mosaiken, müssen Ergebnisse nach CVS durch weitere diagnostische Tests, Ultraschalluntersuchungen oder auch eine Amniozentese (AZ) überprüft werden, um das Ergebnis zu verifizieren und auch um eine zusätzliche Diagnostik zu ermöglichen, z. B. Festlegung des exakten Loss/Gain bei Deletionen/Duplikationen mittels Mikroarray-Analyse; Diagnostik einer uniparentalen Disomie, z. B. bei plazentarer Trisomie 15 aus Trophoblastzellen (Direktpräparation). Die Möglichkeit klärungsbedürftiger Ergebnisse nach CVS sollte bei der Aufklärung der Schwangeren vor der Untersuchung grundsätzlich besprochen werden. Ähnliche Befunde nach AZ sind seltener, müssen aber ebenfalls geklärt werden.

## Vorbereitung

Vor der Punktion ist eine Anamnese zu erheben, die Schwangere ist auf Risikofaktoren für die Punktion zu untersuchen, eine Aufklärung und genetische Beratung im Rahmen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) und des Schwangerenkonfliktgesetzes sind vorzunehmen und die Schwangerschaft sonografisch zu beurteilen.

Durch eine Ultraschalluntersuchung werden folgende Bedingungen geprüft: Vitalität des Fetus (fetale Herzfrequenz), fetale Biometrie (Sicherung des Gestationsalters), Plazentalokalisation, Fruchtwassermenge, Festlegung der geeigneten Einstichstelle, bei einer AZ: Amnion-Chorion-Fusion bzw. -Separation.

Soweit diese noch nicht durchgeführt wurde, sollte eine dem Gestationsalter angepasste differenzierte sonomorphologische Untersuchung (Feindiagnostik) erfolgen.

Zusätzliche Faktoren, die vor diagnostischen Punktionen berücksichtigt werden müssen:

- Rhesusstatus: bei RhD-negativer Schwangerer und durch cf-DNA-Analyse nachgewiesenem RhD-positivem Fetus bzw. nicht erfolgtem fetalem cf-DNA-Rhesustest muss entsprechend der zum Zeitpunkt der Publikation geltenden Bestimmungen nach dem Eingriff eine Anti-D-Prophylaxe erfolgen.
- Eine generelle Kontrolle von HIV-, HBV- und HBC-Status wird vor Punktionen nicht empfohlen und sollte nur in Risikogruppen oder bei Verdachtsfällen Anwendung finden. Das Risiko einer vertikalen Transmission bei HIV-Infektion durch AZ kann durch eine HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) gesenkt werden.
- Die Transmission von HBV scheint bei HBsAg-negativen Schwangeren nicht erhöht. Für HBC-Infektionen liegen nur wenige Daten vor, die tendenziell zeigen, dass das Transmissionsrisiko durch AZ nicht steigt. Für die CVS existieren keine korrespondierenden Daten [7].
- Diagnostische Punktionen bei Schwangeren mit Infektionen, bei denen eine vertikale Transmission durch die Punktion möglich ist, sollten nur in Expertenzentren mit Erfahrung in der Betreuung solcher Infektionen in der Schwangerschaft vorgenommen werden.

- Eine punktionsbezogene Antibiotikaphyaxe wird aktuell nicht empfohlen [7].

### Allgemeine Prinzipien (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelschnurpunktion)

1. Großzügige Hautdesinfektion des Eingriffsgebiets und steriles Vorgehen.
2. Eine Lokalanästhesie bei AZ ist nicht erforderlich [7]. Eine Lokalanästhesie bei CVS kann wegen des größeren Nadelumfanges appliziert werden, ist aber nach der Erfahrung der Autorinnen und Autoren dieser Publikation nicht zwingend notwendig.
3. CVS, AZ und FBS werden unter kontinuierlicher Ultraschallsicht und in der Regel „frei Hand“, d. h. ohne Punktionshilfen, durchgeführt. Die Nadel wird in Längsrichtung im Schallfenster geführt. Die gesamte Nadel sollte während des Punktionsvorgangs sonografisch dargestellt werden.

### Chorionzottenbiopsie

Die Chorionzottenbiopsie wird überwiegend transabdominal durchgeführt, kann aber abhängig von der Plazentalage oder der anatomischen Lage des Uterus (Retroflexio uteri) auch transzervikal vorgenommen werden. Die Komplikationsrate ist bei transzervikalem Zugang gegenüber einer transabdominalen Punktion nicht signifikant erhöht [34]. Die transzervikale Chorionzottenbiopsie ist allerdings technisch anspruchsvoller und schwieriger zu erlernen. Deshalb ist die transabdominale Chorionzottenbiopsie die Methode der Wahl.

Für die transabdominale CVS können verschiedene Nadeln eingesetzt werden: -Gauge-Nadeln in Größe 18 bis 21, oder seltener 18/21-Gauge-Doppelnadeln.

Für die transzervikale CVS können durch den Zervikalkanal eingeführte Biopsiezangen oder Biopsiekatheter mit Führungsdraht verwendet werden [7].

Mit einer auf die Nadel aufgesetzten Spritze, die mit Kulturmedium gefüllt ist, wird ein Sog aufgebaut. Sodann bewegt man die Nadel unter sonografischer Kontrolle im Chorion langsam vor und zurück, wodurch Chorionzotten aspiriert werden. Es ist darauf zu achten, dass die choriale Deckplatte nicht verletzt wird, da dadurch Aborte ausgelöst werden können. Die Zotten müssen bei der Punktion in ein mit Natrium-Heparin versetztes Medium aufgenommen werden, um eine Blutkoagulation an den Zotten zu vermeiden.

### Amniozentese

Die Punktionsnadel wird unter sonografischer Kontrolle durch die mütterliche Bauchdecke und den Uterus in die Amnionhöhle vorgeschoben und Fruchtwasser aspiriert. Der erste Milliliter des gewonnenen Fruchtwassers wird verworfen, um die Gefahr einer Kontamination mit mütterlichen Zellen zu reduzieren. Der paraplazentare Zugang ist die Methode der Wahl. Bei kompletter Vorderwandplazenta und transplazentarer Punktion sind der plazentare Nabelschnuransatz oder Deckplattengefäße nicht zu verletzen.

Bei nicht fusioniertem Amnion und Chorion (Chorion-Amnion-Dissoziation) wird empfohlen, die AZ entweder auf einen späteren

Zeitpunkt, zu dem Amnion und Chorion fusioniert sind, zu verschieben, oder alternativ eine Plazentazentese zu wählen.

Für die AZ wird die Verwendung einer 20–22-Gauge-Nadel empfohlen.

### Cordozentese

Diese wird transabdominal, unter kontinuierlicher sonografischer Kontrolle, vorzugsweise mit einer 20–22-G-Nadel durchgeführt. Dabei wird die Nadel durch die mütterliche Bauchdecke und Uteruswand in die Nabelvene vorgeschoben. Der transplazentare Zugang in die Nabelvene bei Vorder- oder Seitenwandplazenta ist technisch am einfachsten. Die Punktion des fetalen Nabelschnuransatzes, des intrahepatischen Teils der Umbilikalvene oder einer freien Nabelschnurschlinge ist ebenfalls möglich, technisch aber anspruchsvoller, unter anderem wegen des Einflusses fetaler Bewegungen. Nach Punktion einer freien Schlinge treten häufiger und länger Nabelschnurblutungen auf [35].

Im Vergleich fanden sich signifikant kürzere Punktionszeiten bei Punktion der plazentaren Nabelschnurinsertion, dagegen aber eine signifikant geringere Rate an maternaler Blutkontamination bei Punktion einer freien Nabelschnurschlinge [36].

Ob der Nabelschnuransatz, der intrahepatischen Teils der Vena umbilicalis oder eine freie Nabelschnurschlinge punktiert wird, hängt maßgeblich von der Plazentalokalisation, der Lage des Fetus und damit verbunden von einer günstigen Erreichbarkeit der Nabelvene ab.

Bei Punktion der plazentaren Nabelschnurinsertion wird empfohlen, die fetale Herkunft des Blutes nachzuweisen. Dies erfolgt durch Nachweis der Konzentration des fetalen Hämoglobins (HbF) oder mittels der Bestimmung des mittleren korpuskulären Erythrozytenvolumens (MCV).

### Diagnostische Punktions bei Mehrlingen

Punktions bei Mehrlingen sollten Experten, Expertinnen und Zentren mit besonders hoher Erfahrung vorbehalten bleiben.

Ein Vorteil der CVS gegenüber der AZ bei Mehrlingen ist der frühere Zeitpunkt des Eingriffs. Somit kann im Falle eines pathologischen Ergebnisses mit Indikation für eine selektive Mehrlingsreduktion diese auch zu einem früheren Zeitpunkt und mit geringerer Abortrisiko erfolgen [37].

Für die Planung von diagnostischen Punktions bei Mehrlingen ist die Bestimmung von Chorionizität und Amnionizität Voraussetzung.

Dabei ist die genaue Zuordnung der Plazenten zu den entsprechenden Feten essenziell. Die gewonnene Probe soll dem jeweiligen Fetus klar zugeordnet werden können und entsprechend beschriftet sein.

Die AZ bei dichorialen Mehrlingen kann als singuläre oder Mehrfachpunktion durchgeführt werden. Bei der singulären Punktion wird die Nadel nach Punktion und Fruchtwasseraspiration der ersten Amnionhöhle durch die Trennwand in den zweiten Fruchtraum geschoben, wo die zweite Fruchtwasserentnahme in eine zweite Spritze erfolgt. Bei der Mehrfachpunktion werden 2 (oder entsprechend eine dem Mehrlingsgrad entsprechende Anzahl) Nadeln verwendet und die Fruchträume getrennt punktiert. Die Entscheidung, welche Methode zum Einsatz kommt, obliegt

der Erfahrung des Operateurs und hängt zudem von den anatomischen Gegebenheiten ab.

Bei monochorial-diamnialen Zwillingen kann die Punktion eines Fruchtsacks ausreichend sein. Bei biometrischer oder sonoanatomischer Diskordanz wird die Punktion beider Fruchtsäcke empfohlen [7].

Bei der CVS dichorialis Mehrlinge ist darauf zu achten, dass Chorionzotten aus jeder Plazenta gewonnen werden. Die Punktionsstellen sollten eindeutig dem jeweiligen Chorion zuzuordnen sein.

Bei monochorialen Mehrlingen kann die CVS als eine singuläre Punktion des gemeinsamen Chorions ausgeführt werden. Bei biometrischer oder anatomischer Diskordanz kann eine AZ mit separater Punktion beider Fruchtsäcke angeboten werden. Alternativ kann in solchen Fällen die CVS als Mehrfachpunktion des Chorions in der Nähe der placentaren Nabelschnurinsertionen durchgeführt werden.

### Nach der Punktion (AZ, CVS, FBS)

Die fetale Herzfrequenz und die Fruchtwassermenge wird überprüft und dokumentiert. Diese Untersuchung kann einige Tage nach der Punktion wiederholt werden.

Die Empfehlung zur körperlichen Schonung für 24–48 Stunden ist üblich, aber nicht evidenzbasiert. Die Gabe von tokolytischen Substanzen nach der Punktion zeigt keinen eindeutigen Benefit für die Vermeidung von Komplikationen [7].

Die Schwangere sollte darauf hingewiesen werden, sich bei Beschwerden wie Unterbauchschmerzen, Fruchtwasserabgang und Fieber in ärztliche Betreuung zu begeben.

## Komplikationen

### Maternale Komplikationen

Maternale Komplikationen nach diagnostischen Punktionen sind extrem selten und beschränken sich meist auf Schmerzen an der Einstichstelle, kleinere Hämatome in der Bauchdecke oder Kreislaufdysregulation [38, 39].

Schwere maternale Komplikationen (Sepsis) werden in Einzelfällen berichtet und können durch eine Punktion des maternalen Darmes verursacht werden [7].

### Verletzungen des Fetus

Durch die kontinuierliche Ultraschallüberwachung während des Eingriffs sind Verletzungen des Fetus sehr selten [40]. Diese sind jedoch bei nicht vollständig einsehbarer Nadel prinzipiell möglich. Deshalb ist es essenziell, dass während der Punktion darauf geachtet wird, dass die Nadel vollständig und nicht nur in einem Teilschnitt dargestellt wird.

Ein Kontakt des Fetus mit der Nadel ist bei sachgerechter Durchführung des Eingriffs unter kontinuierlicher Ultraschallsicht möglich, wird aber nur in Einzelfallberichten als leichte oberflächliche Hautläsion beschrieben [7, 41, 42, 43].

### Leakage

Eine Folge der AZ kann der transiente Abgang von Amnionflüssigkeit sein (Leakage). Dieser ist meist passager und sistiert spontan.

Ein exspektatives Management führt zu einer Lebendgeburtenrate von über 90 % und hat insofern eine wesentlich bessere Prognose als ein spontan auftretender vorzeitiger Blasensprung [44, 45].

Da eine Leakage sehr selten vorkommt, gibt es keine dem spontanen vorzeitigen Blasensprung entsprechenden Empfehlungen zum Management. Klinische Praxis ist ein dem spontanen vorzeitigen Blasensprung angepasstes Vorgehen. Allerdings gibt es hierfür keine Evidenz.

### Punktionsassoziierter Abort

Die Berechnung des Risikos für einen Abort nach diagnostischer Punktion basiert auf der Wahrscheinlichkeit eines natürlichen Verlustes einer Schwangerschaft, des Spontanaborts (Hintergrundrisiko). Die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanabort ist primär abhängig vom Gestationsalter. Weitere Faktoren, welche das Risiko für Spontanaborte erhöhen, sind mütterliche Charakteristika, wie z. B. das maternale Alter, Vorerkrankungen oder Adipositas [46]. Auch schwangerschaftsbedingte Faktoren wie fetale Fehlbildungen und genetische Aberrationen des Fetus erhöhen das Risiko für einen Abort. Einige Laborparameter sind hinweisend auf eine erhöhte Fehlgeburtsrate. Eine verringerte Konzentration von PAPP-A ist mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte assoziiert [41, 46, 47, 48, 49, 50], (► **Tab. 3**).

Das individuelle Hintergrundrisiko beeinflusst die Möglichkeit für einen Abort nach diagnostischer Punktion maßgeblich. Bei der Beurteilung des punktionsbezogenen Abortrisikos muss daher das a-priori-Risiko für einen Spontanabort berücksichtigt werden. Idealerweise werden Kohorten mit und ohne diagnostische Punktion miteinander verglichen, bei denen das a-priori-Risiko vergleichbar ist.

Die in Studien ermittelte Angabe von Aborten nach AZ, CVS und FBS variiert wegen dieses individuellen Hintergrundrisikos, aber auch wegen studienspezifischer Faktoren (u. a. Vollständigkeit der Daten zum weiteren Verlauf der Schwangerschaft, Vorhandensein von Kontrollgruppen, Randomisierung, Dauer der

► **Tab. 3** Risikofaktoren für einen Abort [7, 43, 46, 49, 51].

#### Maternal

- vaginale Blutung vor oder zum Zeitpunkt der Punktion/Hämatom (Kontraindikation für eine Punktion)\*
- symptomatische vaginale Infektion (Kontraindikation für eine Punktion)
- hypertensive Erkrankung
- Adipositas
- Multiparität (mehr als 3 Geburten)
- Vorgeschichte von 3 oder mehr Aborten
- Nikotinabusus

#### Schwangerschaftsspezifisch

- auffälliger sonografischer Befund (verbreiterte NT, fetale Fehlbildung, Wachstumsretardierung)
- Chromosomenaberration
- auffälliges Serumscreening (erhöhtes AFP, erniedrigtes PAPP-A)

\* Bei akuter oder kurzfristig vorangegangener vaginaler Blutung oder vaginaler Infektion sollte die Punktion in Abhängigkeit vom Verlauf um 2–4 Wochen verschoben werden.

Nachbeobachtung, Zeitpunkt des Eingriffs, Vergleich von Niedrig- und Hochrisikogruppen für chromosomale Aberrationen und andere genetische Erkrankungen, Einbeziehung bzw. Vernachlässigung des Hintergrundrisikos).

## Amniozentese und Chorionzottenbiopsie

Aktuelle Publikationen seit 2015 zeigen, dass in Expertenzentren das Abortrisiko nach AZ und CVS gegenüber der spontanen Abortrate nicht statistisch signifikant erhöht ist [2, 3, 5].

In der dänischen nationalen Kohortenstudie von Wulff et al. 2016 [3] wurden bei insgesamt 147987 Schwangeren nach Ersttrimester-Screening 5072 CVS und 1809 AZ mittels Propensity-Score-Matching analysiert. Im Ergebnis fand sich gegenüber den Kontrollgruppen kein erhöhtes Abortrisiko nach diagnostischer Punktion.

Ein ähnliches Ergebnis findet sich in einer Metaanalyse von Akolekar et al. (2015) [2], in die 21 Studien (14 AZ- und 7 CVS-Studien) mit jeweils mindestens 1000 Punktionen, die nach dem Jahr 2000 publiziert, eingeschlossen wurden. Das eingriffsbedingte gewichtete Abortrisiko betrug 0,11 % für AZ und 0,22 % für CVS.

In einer aktualisierten Metaanalyse – ein Update zur Publikation von Akolekar 2015 [2] – wurden 12 kontrollierte Studien mit insgesamt 63723 AZ (Kontrollgruppe 330469 ohne AZ) und 7 mit insgesamt 13011 CVS (Kontrollgruppe 232680 ohne CVS) analysiert [5]. Die gewichtete Abortrate lag bei 0,3 % (AZ) und 0,2 % (CVS). Die Analyse von Studien an Schwangeren mit vergleichbarem Risikoprofil erbrachte eine eingriffsbedingte Abortrate von 0,12 % (AZ) und 0,11 % (CVS). Diese Arbeit verdeutlicht den Einfluss des Vergleichs von inhomogenen Studiengruppen auf die Bezifferung der Fehlgeburtsrate nach AZ und CVS.

Das ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) hat die Ergebnisse der aktuellen Studien zu den Fehlgeburtsraten nach AZ und CVS (0,11 % für AZ, 0,22 % für CVS) im 2016 erschienenen „Practice Bulletin“ übernommen [51].

Eine retrospektive Studie von Gil et al. [50] analysiert das eingriffsbedingte Abortrisiko nach CVS mit Propensity-Score-Matching. Die Autoren schlussfolgern, dass im Niedrigrisikokollektiv für Aneuploidien das eingriffsbedingte Risiko gering und vergleichbar mit der Gruppe ohne CVS ist. Da schwangerschaftsbedingte und demografische Charakteristika das eingriffsbedingte Risiko beeinflussen, sollte dies in der Beratung der Schwangeren berücksichtigt werden (s. ► **Tab. 3**).

Ältere Untersuchungen aus den 1970er- und 80er-Jahren, die ein Abortrisiko von 0,5–1 % angeben [52, 53, 54, 55], entsprechen nicht mehr den heutigen Gegebenheiten.

Heute werden diagnostische Punktionen in der Pränatalmedizin unter kontinuierlicher sonografischer Überwachung durchgeführt. Dadurch ist die Rate eingriffsbedingter Aborte deutlich reduziert [40], ebenso die Rate fetaler Verletzungen und blutiger Punktate.

Die Abbildungsqualität der heutigen Ultraschallgeräte hat sich deutlich verbessert. Dadurch ist die Punktion mit höherer Präzision möglich.

Zudem sind die Kriterien für einen aktuellen Ausschluss von einer Punktion, wie z. B. eine Blutung, heute strenger definiert.

Zusammenfassend kann aus den Daten der neueren Literatur zur Abortrate nach AZ bzw. CVS konstatiert werden:

- In Zentren mit hoher Punktionserfahrung unterscheidet sich das eingriffsbedingte Abortrisiko nach diagnostischen Punktionen statistisch nicht signifikant von der Rate von Spontanaborten (0,11 % für AZ, 0,22 % für CVS).
- Die Ergebnisse der neueren Literatur müssen korrekterweise in die Beratung der Schwangeren über pränatale Diagnostik aufgenommen werden, um eine autonome Entscheidung zu ermöglichen.
- Untersucherinnen und Untersucher, die diagnostische Punktionen durchführen, sollten einen Überblick über den weiteren Verlauf und den Ausgang der Schwangerschaft haben („Follow-up“), um dieses als Grundlage für die Beratung der Schwangeren zu nutzen (s. Abschnitt „Qualitätskontrolle“)
- In der Aufklärung der Schwangeren sollten besondere Einflussfaktoren wie fetale Anomalien, Amnion-Chorion-Dissoziation, noch bestehende Blutungen und retrochoriale Hämatome und andere Risikofaktoren (s. ► **Tab. 3**) berücksichtigt werden.

## Fetalblutentnahme

Das Abortrisiko nach FBS wurde in mehreren Studien untersucht. Es besteht möglicherweise ein höheres Abortrisiko als nach AZ oder CVS. Die publizierten Abortraten liegen zwischen 0,4 % und 1,4 % [56, 57, 58, 59].

Eine aktuelle Studie analysiert 6290 FBS retrospektiv und zeigt eine eingriffsbedingte Erhöhung der Abortrate um 0,6 % im Vergleich mit einer Kontrollgruppe (1,6 vs. 1,0 %). Die Autoren dieser Untersuchung definieren als Risikofaktoren für einen Abort die Plazentapassage, eine prolongierte Blutung (> 1 Minute) und fetale Bradykardie (fetale Herzfrequenz < 100/min, > 1 Minute) [60].

Weitere Folgen einer FBS können Nabelschnurblutungen und fetale Bradykardien sein. Beide Komplikationen sistieren meist spontan [56].

Die Vergleichbarkeit von Studien zu Komplikationen nach FBS wird aber durch eine geringere Fallzahl und die Heterogenität der Studienkollektive und der Indikationen limitiert.

Da FBS in Deutschland nur auf einige Zentren begrenzt sind, werden Schwangere, die sich einer FBS unterziehen müssen, auch entsprechend dem zentrenspezifischen Outcome informiert. Nach Erfahrung der Autorinnen und Autoren dieser Arbeit ist die Komplikationsrate nach FBS geringer als in der Literatur angegeben.

## Mehrlinge

Studien zu Abortraten bei Mehrlingen zeigen entgegen den aktuellen Studien für Einlingsschwangerschaften ein inhomogenes Ergebnis. Zudem gibt es wenige Daten, die das eingriffsbedingte Abortrisiko im Kontext des Hintergrundrisikos untersuchen. Allerdings weisen die Ergebnisse der aktuellen Studien darauf hin, dass das eingriffsbedingte Abortrisiko gegenüber dem Hintergrundrisiko nicht oder nur gering erhöht ist [61, 62, 63, 64].

Mehrere randomisierte Studien postulieren, dass Punktionen bei Mehrlingen nicht mit einer höheren Abortrate assoziiert sind [65, 66, 67].

Eine Metaanalyse von 16 Studien über 3419 Zwillingschwangerschaften mit AZ und 2517 ohne AZ zeigte keinen signifikanten Unterschied von Schwangerschaften mit und ohne AZ. Die gepoolte Abortrate lag in beiden Gruppen bei 2,4% [62].

Eine Multizenterstudie, die mittels multivariater Regression den Zusammenhang von CVS und Abort bei Zwillingschwangerschaften untersuchte, ergab ein 2-fach erhöhtes Risiko für einen Abort in der Gruppe mit CVS im Vergleich zu der Gruppe ohne CVS [68]. Die Autoren führen die Erhöhung des Abortrisikos nach CVS maßgeblich auf den Einfluss von verschiedenen Faktoren und nicht auf den Eingriff selbst zurück. Diese Faktoren sind: maternale Adipositas, Monochorionizität, biometrische Diskordanz der Zwillinge und verbreiterte NT.

Eine Studie an 8581 Zwillingschwangerschaften mit 445 CVS mittels Propensity-Score-Matching weist ebenfalls nach, dass das eingriffsbedingte Abortrisiko im Wesentlichen von Risikofaktoren abhängig ist. Dies sind hauptsächlich die Faktoren, die auch die Indikation zur CVS darstellen [69]. Im Vergleich der Gruppen mit niedrigem Risiko für einen Spontanabort fanden die Autoren dieser Multizenterstudie einen Anstieg der Aborte von 3,5% nach CVS.

Die Wahl der Punktionsmethode (singuläre oder Mehrfachpunktion) scheint keinen Einfluss auf die Abortrate zu haben [70, 71].

### Alloimmunisierung

Eine fetomaternale Blutung kann nach AZ und CVS nach älteren Studien in ca. 1% eine Alloimmunisierung gegen fetale Blutgruppenantigene auslösen [55, 72].

In einer dänischen Kohortenstudie wurden Rh-negative Schwangere mit RhD-positiven Feten untersucht, die keine Anti-D-Prophylaxe erhielten. Es zeigte sich eine sehr geringe Rate an Immunisierung (keine bei 189 AZ und eine bei 543 CVS) [73].

Trotzdem wird aktuell die Anti-D-Prophylaxe nach Punktion empfohlen, wenn der fetale RhD-Status positiv oder nicht bekannt ist.

Einzig bei einem RhD-negativen Partner und glaubhaft versicherter Vaterschaft kann auf die Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden. In diesen Fällen sollte der Blutgruppenausweis des Partners dokumentiert werden.

### Frustrane Punktion

Bei erfolgloser AZ („Dry Tap“) kann eine erneute Punktion an einer anderen Lokalisation durchgeführt werden, wobei mehr als 2 Eingriffe pro Sitzung wegen des deutlich ansteigenden Abortrisikos nicht empfohlen werden [74]. Es ist ratsam, den Eingriff nach 2 frustrierten Punktionsversuchen abzubrechen und die Schwangere einer Einrichtung mit hoher Punktionserfahrung zuzuweisen.

### Weitere Komplikationen

Zu weiteren extrem seltenen Komplikationen zählen Amnionablösung, Blutung in die Fruchthöhle und die Ausbildung eines retrochorialen Hämatoms.

## Aufklärung

Die aktuell geltenden rechtlichen Vorgaben sind zu beachten. Punktionen mit dem Ziel der Analyse genetischer Eigenschaften des Fetus unterliegen dem Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31.7.2009.

Die Schwangere hat nach dem 2013 in Kraft getretenen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (Patientenrechtegesetz) ein Recht auf umfassende Informationen über alle zur Verfügung stehenden und erforderlichen Untersuchungen, Diagnosen und Therapien. Der Inhalt des Gesetzes zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten (Schwangerschaftskonfliktgesetz – SchKG) ist zu berücksichtigen.

## Dokumentation

Die Dokumentation im Rahmen von diagnostischen Punktionen sollte folgende Punkte umfassen:

- Befunde, aus denen die Indikation zur diagnostischen Punktion hervorgeht
- Dokumentation der Aufklärung vor der Punktion, einschließlich der schriftlichen Einwilligung der Schwangeren in die Untersuchung
- Dokumentation der Ultraschalluntersuchung vor dem Eingriff (s. o.)
- Dokumentation des Eingriffs: verwendetes Instrument, Einstichstelle, Zahl der Einstiche, Menge der Probe, Aussehen der Fruchtwasserprobe
- Dokumentation der Vitalität des Fetus und der Fruchtwassermenge nach dem Eingriff und evtl. Hinweise auf Frühkomplikationen (s. o.)
- Dokumentation einer Anti-D-Prophylaxe (inkl. der Chargennummer des applizierten Präparats)
- Dokumentation des Eingriffs im Mutterpass
- Dokumentation der Einwilligung in eine genetische Untersuchung nach dem Gendiagnostikgesetz.

## Qualitätskontrolle

Ziel einer jeden diagnostischen Punktion in der Pränatalmedizin ist die Gewinnung einer adäquaten Menge des für die jeweilige Fragestellung erforderlichen Materials und die Vermeidung von Komplikationen. Dies ist nur bei einer hohen Qualifikation der Untersucherin bzw. des Untersuchers zu gewährleisten.

Es gibt eine Assoziation zwischen der Komplikationsrate nach pränataldiagnostischer Punktion und der Erfahrung der Untersucher, gemessen an der Zahl der jährlich durchgeführten Eingriffe [75]. Allerdings wird die für eine adäquate Qualität erforderliche Zahl an Eingriffen in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Es ist derzeit nicht möglich, eine evidenzgesicherte Mindestzahl an jährlich durchzuführenden Eingriffen zur Qualitätssicherung zu nennen, da die Angaben in der Literatur hierzu weit gestreut sind [76, 77, 78, 79, 80]. In den Empfehlungen des RCOG werden mindestens 30 Eingriffe pro Jahr mit kontinuierlichem Audit gefordert. Das RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecolo-

gists) definiert die Kriterien für erfahrene Untersucher ab 100 Eingriffen pro Jahr [81].

## Aus- und Weiterbildung

Die Ausbildung für diagnostische Punktionen sollte mit einem Training an einem Modell/Simulator beginnen, an dem die Führung der Nadel im Ultraschallfenster so erlernt wird, dass die gesamte Nadel bis zur Spitze sichtbar bleibt und der anvisierte Punkt sicher getroffen wird.

Erst wenn das Training am Modell sicher beherrscht wird, sollte die klinische Ausbildung mit „einfachen“ Amniozentesen beginnen.

Hierzu zählen Eingriffe im fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter (z. B. Amniondrainagen), Eingriffe bei Hinterwandplazenta und bei ausreichender Fruchtwassermenge.

Die Zahl der Eingriffe, die nötig ist, um den Eingriff sicher zu beherrschen, wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 30 und 400 Eingriffen, wobei nach 100 Eingriffen keine Verbesserung mehr zu erkennen sei [78, 80, 81].

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Kähler C, Gembruch U, Heling KS et al. Guidelines for Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 435–440
- [2] Akolekar R, Beta J, Picciarelli G et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26
- [3] Wulff CB, Gerds TA, Rode L et al. and the Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44
- [4] Beta J, Zhang W, Geris S et al. Procedure-related risk of miscarriage following chorionic villus sampling and amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 452–457
- [5] Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442–451
- [6] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany. Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall in Med* 2019; 40: 176–193
- [7] ISUOG Practice Guidelines. invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268
- [8] Tabor A, Alfirevic Z. Update on Procedure Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1–7
- [9] Vogel I, Tabor A, Ekelund C et al. The Danish Fetal Medicine Study Group, and the Danish Cytogenetic Study Group. Population-Based Screening for Trisomies and Atypical Chromosomal Abnormalities: Improving Efficacy using the Combined First Trimester Screening Algorithm as well as Individual Risk Parameters. *Fetal Diagn Ther* 2018; 10: 1–6
- [10] Bornstein E, Gulersen M, Krantz D et al. Microarray analysis: First-trimester maternal serum free  $\beta$ -hCG and the risk of significant copy number variants. *Prenat Diagn* 2018; 38: 971–978
- [11] Von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M et al. Quality Requirements for early Fetal Ultrasound Assessment at 11–13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall in Med* 2016; 37: 297–302
- [12] Karim J, Roberts NW, Salomon LJ et al. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 429–441
- [13] Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012; 32: 986–995
- [14] Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 83–90
- [15] Ferreira JC, Grati FR, Bajaj K et al. Frequency of fetal karyotype abnormalities in women undergoing invasive testing in the absence of ultrasound and other high-risk indications. *Prenat Diagn* 2016; 36: 1146–1155
- [16] The American College of Obstetricians and Gynecologists. Microarrays and next-generation sequencing technologies: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Committee Opinion No. 682. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e262–e268
- [17] Wapner RJ, Martin CL, Levy B et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175–2184
- [18] Held KR, Zahn S. Pränataler ARRAY – Indikationen, Bewertung. *Med Gen* 2014; 26: 398–340
- [19] The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine: The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. Committee Opinion No 581 2013: 1374–1377. doi:10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1
- [20] Callaway J, Shaffer LG, Chitty LS et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013; 33: 1119–1123
- [21] Petersen O, Vogel I, Ekelund C et al. Potenzial diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265–271
- [22] Tørring N, Petersen OB, Ulbjerg N. Ten years of experience with first trimester screening for fetal aneuploidy employing biochemistry from gestational weeks 6+0 to 13+6. *Fetal Diagn Ther* 2015; 37: 51–57
- [23] Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 650–658
- [24] Lund CN, Christensen RPetersen O et al. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 95–100
- [25] Maya I, Yacobson S, Kahana S et al. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 332–335
- [26] Gosden C, Tabor A, Leck I et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling. In: Wald N, Leck I, (eds.) *Antenatal and Neonatal Screening*. London: Oxford University Press; 2000: 470–517
- [27] Fryburg JS, Dimairo MS, Yang-Feng TL et al. Follow-up of pregnancies complicated by placental mosaicism diagnosed by chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis* 1993; 13: 481–494
- [28] Tyson RW. Chromosomal abnormalities in stillbirth and neonatal death. In: Dimmick JE, Kalousek DK, (eds.) *Developmental pathology of the embryo and fetus*. Philadelphia: Lippincott; 1992: 103–109
- [29] Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006; 26: 28–32

- [30] Amor DJ, Neo WT, Waters E et al. Health and developmental outcome of children following prenatal diagnosis of confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 2006; 26: 443–448
- [31] Miura K, Yoshiura K, Miura S et al. Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A* 2006; 17: 1827–1833
- [32] Grati FR, Ferreira J, Benn P et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. *Genet Med* 2020; 22: 309–316
- [33] Grati FR, Malvestiti F, Branca L et al. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 42: 39–52
- [34] Alfrevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 9 (9): CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252.pub2
- [35] Sikovanyecz J, Horvath E, Sallay E et al. Fetomaternal transfusion and pregnancy outcome after cordocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 83–89
- [36] Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W et al. Effect of cord puncture site in cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcomes. *Prenat Diagn* 2011; 31: 861–864
- [37] Vayssière C, Benoist G, Blondel B et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol* 2011; 156: 12–17
- [38] Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003; 110: 392–399
- [39] Homola W, Mariusz Zimmer M. Do lifestyle factors influence the rate of complications after amniocentesis? *Adv Clin Exp Med* 2019; 28: 1339–1334
- [40] Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 608e16. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.078
- [41] Odibo AO, Gray DL, Dicke JM et al. Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis. A Single Center's 16-Year Experience. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 589–595
- [42] Papi L, Farusi F, Teti G et al. Cutaneous foetal injuries related to amniocentesis. *J Wound Care* 2013; 22: 23–26
- [43] Vilar Coromina N, Vicente Villa A, Puigarnau Vallhonrat R et al. Skin dumpling: a complication of amniocentesis. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 407–409
- [44] Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G et al. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: A review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1512–1520
- [45] Borgida AF, Mills AA, Feldman DM et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939
- [46] Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC et al. FASTER Trial Research Consortium. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 290–296
- [47] Kozłowski P, Knippel P, Stressig R. Individual Risk of Fetal Loss Following Routine Second Trimester Amniocentesis: A Controlled Study of 20460 Cases. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 165–172
- [48] Akolekar R, Bower S, Flack N et al. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45
- [49] Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L et al. Pregnancy Loss Rates After Midtrimester Amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1067–1072
- [50] Gil MM, Molina FS, Rodríguez-Fernández M et al. New approach for estimating risk of miscarriage after chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 656–663
- [51] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 976–978
- [52] From the National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Md. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236: 1471–1476
- [53] [Anonym]. An assessment of the hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 1–41
- [54] Simpson NE, Dallaire L, Miller JR et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 739–748
- [55] Tabor A, Philip J, Madsen M et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293
- [56] Berry SM, Stone J, Norton ME et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 170–180
- [57] Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorion villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall in Med* 2012; 33: E75–E79
- [58] Nanal R, Kyle P, Soothill PW. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 2003; 23: 488–492
- [59] Wilson RD, Gagnon A, Audibert F et al. Genetics Committee. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 656–668
- [60] Tanvisut R, Wanapirak C, Piyamongkol W et al. Cordocentesis-associated fetal loss and risk factors: single-center experience with 6650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 664–671
- [61] Lenis-Cordoba N, Sanchez MA, Bello-Munoz JC et al. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1537–1541
- [62] Di Mascio D, Khalil A, Rizzo G et al. Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 647–655
- [63] Dechnunthapiphat R, Sekararithi R, Tongsong T et al. Comparisons of pregnancy outcomes between twin pregnancies with and without second-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 2020; 40: 1330–1337
- [64] Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM et al. Risk of Fetal Loss in Twin Pregnancies Undergoing Second Trimester Amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 231–234
- [65] Agarwal K, Alfrevic Z. Pregnancy Loss after Chorionic Villus Sampling and Genetic Amniocentesis in Twin Pregnancies- a Systematic Review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134
- [66] Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM et al. Pregnancy loss rate after midtrimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 257.e1–257.e6
- [67] Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J et al. Outcome after second trimester amniocentesis and first trimester chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 166–172
- [68] Elger T, Akolekar R, Syngelaki A et al. Fetal loss after chorionic villus sampling in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58: 48–55
- [69] Gil M, Rodríguez-Fernández M, Elger T et al. Risk of fetal loss after chorionic villus sampling in twin pregnancy derived from propensity score matching analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 162–168
- [70] Simonazzi G, Curti A, Farina A et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; a202: 365.e1–5

- [71] Krispin E, Wertheimer A, Trigerman S et al. Single or double needle insertion in twins amniocentesis: Does the technique influence the risk of complication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019; 15: 100051
- [72] Hill LM, Platt LD, Kellogg B. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 459–461
- [73] Kristensen S, Nørgaard LN, Tabor A et al. Do chorionic villus samplings (CVS) or amniocenteses (AC) induce RhD immunisation? An evaluation of a large Danish cohort with no routine administration of anti-D after invasive prenatal testing. *BJOG* 2019; 126: 1476–1480
- [74] Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728–732
- [75] Hui L, Muggli E, Halliday JL. Population-based trends in prenatal screening and diagnosis for aneuploidy: a retrospective analysis of 38 years of state-wide data. *BJOG* 2016; 123: 90–97
- [76] Alfrevic Z. Who should be allowed to perform amniocentesis and chorionic villus sampling? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 12–13
- [77] Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis: assessment in 3,000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 804–807
- [78] Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2000; 20: 241–246
- [79] Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11 – year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24
- [80] Nizard J, Duyme M, Ville Y. Teaching ultrasound- guided invasive procedures in fetal medicine: learning curves with and without an electronic guidance system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 274–277
- [81] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorion Villus Sampling, Green-top Guideline No8; 2010