

# Invasive Pränataldiagnostik: Abortrisiken reevaluiert

A. Scharf<sup>1</sup>, J. Frenzel<sup>2</sup>, R. Axt-Fliedner<sup>3</sup>

**Neuere Daten zu den Eingriffsrisiken von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie führen dazu, dass sich ein Paradigmenwandel der pränatalmedizinischen Aufklärung abzeichnet – mit praktischen Konsequenzen für die Beratungssituation.**

Der Motor des demografischen Wandels der vergangenen 50 Jahre in Deutschland ist das gesellschaftliche Phänomen, dass immer weniger Frauen immer später immer weniger Kinder bekommen. Wenngleich sich die Dynamik dieser Entwicklung in den letzten Jahrzehnten beruhigt und auf niedrigem Niveau stabilisiert hat (zusammengefasste Geburtenrate: etwa 1,4 Kinder pro Frau) (1), wird infolge dessen ohne den Migrationseffekt und die dort zu beobachtenden höheren Reproduktionsziffern die absolute Zahl der Geburten von derzeit 700.000 pro Jahr auf etwa 500.000 im Jahr 2060 unvermindert weiter zurückgehen (2).

Ein zusätzlicher gesellschaftlicher Rahmenparameter ist in der Individualbiografie die Tendenz zum Geburtenaufschub und zu einem Nachholprozess in höherem gebärfähigem Alter (3). Auch hat sich der Anteil der Geburten von nicht miteinander verheirateten Eltern in den letzten 25 Jahren von 15 % im Jahr 1990 auf 35 % im Jahr 2015 mehr als verdoppelt (4) und die Ein-Kind-Partnerschaft ist mit einer Häufigkeit im Jahre 2014 von 26 %, in Großstädten von 30 % mehr zum Regel- als zum Ausnahmefall ge-

worden (5). Diese Trends tragen nicht unerheblich dazu bei, dass sich der Anteil von Risikoschwangerschaften von 34 % im Jahr 1990 auf 73 % im Jahr 2010 erhöht hat (6).

## Aufklärung – ärztliche Kernkompetenz in der Betreuung von Risikoschwangerschaften

Zur Abklärung der kindlichen Seite dieser gesundheitlichen Risiken wurde mit der Ultraschalldiagnostik, den invasiven Verfahren der Amniozentese und der Chorionzottenbiopsie sowie den genetischen Suchtests („Screeningverfahren“, aktuell: kombinierter NT-Test und NIPT) eine differenzierte Auswahl an Untersuchungsmöglichkeiten entwickelt. Diese Verfahren kommen gehäuft in der Gruppe der älteren Erstgebärenden (etwa 25 % aller Schwangeren) zur Anwendung. Dort ist das Niveau psychischer Belastung generell erhöht (7). Beobachtet werden bei Schwangerschaftseintritt gehäuft Ambivalenzkonflikte (8). Ein weiteres intrapsychisches Spannungsfeld ergibt sich zwischen beiden Polen der Angst vor einer möglichen kindlichen Gesundheitsstörung und der Sorge, dass eben die hier zur Entlastung angewandten medizinisch-diagnostische Maßnahmen nachteilige Effekte auf den Fortgang der häufig ersten und nicht selten auch letzten Schwangerschaft bis hin zu einem Abort bewirken könnten (9, 10, 11).

Dem Konzept des selbstbestimmten, mündigen Patienten folgend (12),

besteht ärztlicherseits an dieser Stelle eine Verpflichtung zur individualisierten, angemessenen Aufklärung der Schwangeren über bestehende Schwangerschaftsrisiken sowie Möglichkeiten und Grenzen der vorgeburtlichen Gesundheitsdiagnostik für Mutter und Kind. Kodifiziert ist dies in einem mittlerweile komplexen System mit den Eckpfeilern der Mutterschaftsrichtlinien (13), der Bundesärztekammer(BÄK)-Richtlinie Pränatale Diagnostik (14), des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (15) und des Gendiagnostikgesetzes (16).

Dabei sollte die Aufklärung inhaltlich aktuell, umfassend und korrekt, ergebnisoffen und auf der emotionalen Ebene der Patientin zugewandt-empathisch sein. In der Konsequenz bedeutet dies für die ärztliche Gesprächsführung an dieser Stelle ein hohes Maß an fachlicher und psychologischer Kompetenz, um den skizzierten unterschiedlichen, zum Teil einander entgegenstehenden Ansprüchen (Stichwort: „Recht auf gesundes Kind“ vs. „Recht auf gute Hoffnung“) (17) gerecht zu werden. Ein Kernthema ist dabei die Besprechung der Möglichkeiten und Risiken von invasiver Diagnostik. Hier stehen die Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese, AC) und die Chorionzottenbiopsie (Chorionic Villus Sampling, CVS) als die beiden primären Standard-Diagnoseverfahren mit der Frage nach Komplikationsraten bis hin zum eingriffsbedingten Abort im Zentrum der Beratung.

## Eingriffsrisiken von AC und CVS – Datenlage vor 2010

Die derzeit noch gültige BÄK-Richtlinie Pränatale Diagnostik aus dem Jahr 1998, angepasst im Jahr 2003

<sup>1</sup> Praxis für Pränatalmedizin, Darmstadt

<sup>2</sup> Frauenarztpraxis, Saarbrücken

<sup>3</sup> Bereich für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie, Universitätsklinikum Gießen & Marburg

(14) als in der Bundesrepublik rechtlich verpflichtender ärztlicher Handlungskorridor, gibt hierzu an: „Die genaue Ermittlung eines Kausalzusammenhangs zwischen Eingriff und Abort ist im Einzelfall – auch durch morphologische Untersuchung des Abortmaterials – nur selten möglich, jedoch unabhängig von der Entnahmetechnik (transzervikal und transabdominal) <3%. Eine Amniozentese im 2. Trimenon ist mit einem Abortrisiko von 0,5 bis 1,0% behaftet. [...] Das Abortrisiko durch Chorionzottenbiopsie ist an entsprechend ausgewiesenen Zentren nicht höher als das bei Amniozentese.“

Letzterer Satz ist insoweit bemerkenswert, als dass man selbst im Jahr 2017 in der speziellen pränatalmedizinischen Beratungssituation nicht selten Schwangeren begegnet, die im Internet oder andernorts die CVS als im Vergleich zur AC risikobehafteter dargestellt bekamen. Hier schwingt offenbar die in den 1990er-Jahren auch in Fachkreisen zum Teil sehr emotional geführte, aber dann auch mit einem klaren Ergebnis beendete Diskussion nach, ob die AC oder die CVS sicherer sei (18).

Als Quelle für die oben zitierte Risiko-Einschätzung in der BÄK-Richtlinie Pränatale Diagnostik wird auf den „Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis, Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis, 1993“ verwiesen (19). International gilt bei der Amniozentese für diese Einschätzung die dänische RCT(Randomized Controlled Trial)-Studie von Tabor aus dem Jahr 1986 (20) als Grundlage. Referenzstudien beim Vergleich AC-CVS und vaginale vs. abdominale CVS sind die dänische (21), die US-amerikanische (22) und die italienische Studie (23) der frühen 1990er-Jahre.

Des Weiteren stellt die BÄK-Richtlinie unter Verweis auf die juristische Literatur (24) fest: „Die potentielle Gefährdung des Kindes durch invasive Eingriffe im Rahmen der pränatalen

*Diagnostik erfordert es, die Möglichkeiten einer risikoarmen Diagnostik voll auszuschöpfen“.*

Damit deckt sich die Risikoeinschätzung weitgehend mit der Empfehlung der US-amerikanischen CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Pendant des Robert Koch-Instituts) aus dem Jahr 1995 (25). Die Datengrundlage dort stammt ebenfalls aus den frühen 1990er-Jahren (26, 27). Auch die britische RCOG-Richtlinie von 1996, zuletzt aktualisiert im Jahr 2010, kommt zu einer vergleichbaren Einschätzung (28).

In der praktischen Risikoauflklärung hat sich demzufolge in Deutschland in pränatalmedizinischen Zentren in den vergangenen 20 Jahren als Standardaufklärung etabliert, das eingriffsbedingte Abortrisiko sowohl bei der AC wie auch bei der CVS mit 0,5–1% (= 1:100 bis 1:200) anzugeben, die Frühamniozentese zu verlassen und die Standard-Amniozentese nicht vor der 15+0 sowie die CVS nicht vor der 10+0 SSW anzubieten.

### **Eingriffsrisiken von AC und CVS – Datenlage nach 2010**

Gegen Ende der 2000er-Jahre ließ sich in der wissenschaftlichen Analyse der Risiken von invasiver Pränataldiagnostik ein Trend erkennen, der darauf hindeutete, dass die bisher kommunizierten eingriffsbedingten Abortrisiken bei der AC (29) wie auch der CVS womöglich niedriger liegen könnten als bisher angenommen: So wurden im Jahr 2008 in zwei großen retrospektiven Kohortenstudien für die AC eine eingriffsspezifische Abortrate von 0,13% (1:769) (30) und für die CVS kein messbarer Risikounterschied zu einer eingriffsfreien Kontrollgruppe beobachtet (31). Dieser Trend schlug sich in der im Jahr 2010 revidierten RCOG-Richtlinie in dem Hinweis auf die jüngste Publikation von Tabor et al. (32) nieder, wonach Komplikationsraten bei AC und CVS je nach Untersucher-

erfahrung im Einzelfall deutlich niedriger liegen können, als es die publizierten Daten angeben.

Neue Daten unterstützen nun diese Einschätzung: In einer 2011 aus der Arbeitsgruppe um Nicolaides veröffentlichten Studie an 33.310 Einlings-Schwangerschaften, bei denen ein Ersttrimesterscreening (ETS) nach Nicolaides erfolgte und von denen knapp 2.400 mit CVS punktiert wurden, fand sich weder für Fehlgeburten noch für IUFT-Fälle ein messbarer Unterschied zwischen der CVS-Gruppe und einer punktionsfreien Kontrollgruppe (33).

2015 publizierte Akolekar aus der Arbeitsgruppe um Nicolaides eine Metaanalyse von mehr als 40.000 Fällen von Amniozentese und knapp 9.000 Fällen von CVS: Hier wurden die gewichteten eingriffsbezogenen Fehlgeburtsrisiken auf 0,11% (1:909) für die AC und 0,22% (1:454) für die CVS berechnet. Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass die tatsächlichen eingriffsbezogenen Fehlgeburtsrisiken bei AC und CVS deutlich niedriger sind als bisher berichtet („much lower than are currently quoted“) (34).

In einer 2016 publizierten monozentrischen Fall-Kontroll-Studie von knapp 2.000 CVS-Untersuchungen wurde nach entsprechender statistischer Adjustierung (Subtraktion des Schwangerschaftsalter-abhängigen natürlichen Fehlgeburts-Hintergrundrisikos) die eingriffsspezifische Fehlgeburtsrate bei der CVS auf 0,17% (1:588) berechnet (35).

Ebenfalls im Jahr 2016 wurden von der dänischen Arbeitsgruppe um Wulff die Ergebnisse einer landesweiten (nationalen) prospektiven multizentrischen Kohortenstudie vorgestellt, durchgeführt über einen Erhebungszeitraum von 3 Jahren an knapp 150.000 Schwangeren, die sich einem kombinierten Ersttrimesterscreening nach Nicolaides unterzogen hatten (36). In Dänemark wird

allen Schwangeren ein ETS angeboten, die Akzeptanzrate liegt dort bei mehr als 90 % (37).

In der Studie von Wulff waren die kalkulierten Risiken für eine Fehlgeburt sowohl in der Gruppe von Schwangeren, die sich nach durchgeführtem ETS einer AC, wie auch bei denjenigen, die sich einer CVS unterzogen, nicht höher als die in einer punktionsfreien Kontrollgruppe. Dabei kalkulierte sich das eingriffsbezogene Risiko für eine Fehlgeburt unabhängig vom Abstand der invasiven Diagnostik zum ETS-Zeitpunkt für die CVS in einen negativen Bereich (Tag 3 nach ETS -0,08 %, Tag 7 nach ETS -0,47 %, -0,40 % am Tag 14 und -0,21 % am Tag 21 nach ETS). Damit lag das CVS-bezogene Fehlgeburtswahrscheinlichkeit kalkulatorisch bei 1 zu unendlich.

Das eingriffsbedingte Fehlgeburtswahrscheinlichkeit bei der AC an den Tagen 28, 35 und 42 nach durchgeführtem ETS kalkulierte sich auf 0,56 %, 0,42 % und 0,52 % und war damit im Vergleich zur natürlichen Abortrate nicht signifikant erhöht. Das eingriffsbedingte IUFT-Risiko bei der AC an den Tagen 28 und 42 nach durchgeführtem ETS kalkulierte sich auf -0,26 % und 0,09 %. Auch dieses war damit im Vergleich zur natürlichen IUFT-Rate nicht signifikant erhöht.

Bereits in der Einführung weisen die Autoren dieser Studie darauf hin, dass sich im Vergleich zu den 1980er- und 1990er-Jahren das Indikationsspektrum, aber auch die Punktionstechnik gewandelt hat und verfeinert wurde. Auch sei eine Tendenz weg von der AC hin zur CVS als Standardmethode zu verzeichnen. Insoweit seien die historischen Daten, welche immer noch als Beratungsgrundlage dienen, zu hinterfragen. In der Diskussion schlussfolgern die Autoren, dass die hier erhobenen Daten sich mit denjenigen der Studien aus 2011 und 2015 deckten (30, 31) und weder AC noch CVS mit einem erhöhten Abort- oder IUFT-Risiko einhergingen.

Diese Risikoreduktion schreiben die Autoren der zunehmenden Zentralisierung invasiver Eingriffe in Expertenhand zu.

### Konsequenzen der geänderten Datenlage für die fachgynäkologische Beratung

Diese oben dargestellte, sich immer weiter verdichtende Datenlage deckt sich mit der in den meisten pränatalmedizinischen Zentren gemachten empirischen Beobachtung, dass insbesondere die CVS in erfahrener Hand einen extrem risikoarmen Eingriff darstellt, was das Risiko einer Fehlgeburt bei einem genetisch gesunden Kind anbelangt.

Vergegenwärtigt man sich den fundamentalen technischen Unterschied zwischen der AC und der CVS (die AC setzt zwingend die Eihautperforation voraus, die technisch korrekt durchgeführte CVS schließt diese Perforation sicher aus), so verwundert es nicht, dass nunmehr auch in den großen internationalen Studien – bei einer bereits extrem niedrigen AC-Fehlgeburtswahrscheinlichkeit – die CVS hier tendenziell noch niedrigere, statistisch nicht mehr messbare Fehlgeburtswahrscheinlichkeiten aufweist. Damit ist die CVS in erfahrener Hand im Hinblick auf eine Fehlgeburtswahrscheinlichkeit als faktisch risikofrei einzustufen.

Der angstbesetzte Begriff „invasive Diagnostik“ als Oberbegriff für diagnostische Probenentnahmen aus dem fetalen Kompartiment sollte im Zusammenhang mit den niedrigen neuen Risikozahlen verlassen werden. Hier bietet es sich an, stattdessen von einer „diagnostischen Punktion“ zu sprechen.

Als praktische Konsequenz bedeutet dies für die Beratungssituation:

- Die Differenzial-Risikoauflärung vor pränatalmedizinischer Diagnostik muss bis hin zu den standardisierten Aufklärungs- und Beratungsbögen neu geschrieben werden.

- Bei Wunsch nach maximal möglicher informationeller Sicherheit zu einem möglichst frühen Schwangerschaftszeitpunkt kann mit der CVS eine in erfahrener Hand praktisch risikofreie Methode einer genetischen Abklärung angeboten werden. Auch eine im klassischen Zeitfenster ab der 15+0 SSW durchgeführte Amniozentese birgt ein extrem geringes Restrisiko für das Erleben einer eingriffsbezogenen Fehlgeburt.
- Das Ausmaß des genetischen Informationsbedarfs der Schwangeren im Hinblick auf die Gesundheit ihres ungeborenen Kindes kann infolgedessen in allen Situationen risiko- und damit angstfrei den jeweiligen individuellen Bedürfnissen gemäß umgesetzt werden.
- Diese Informationen sollten unbedingt sowohl in die Beratungen im G-BA hinsichtlich des Nutzens von NIPT und dessen Aufnahme in die Regelversorgung nach Mutterschaftsrichtlinien als auch in das vom IQWiG zu entwickelnde Informationspapier zur Beratung bei pränataler Diagnostik Einzug halten.

### Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)



#### Für die Autoren

**Prof. Dr. med. Alexander Scharf**  
Praxis für Pränatalmedizin  
Darmstadt  
Ludwigsplatz 1  
64283 Darmstadt

## Literatur

zum Beitrag „Invasive Pränataldiagnostik: Abortrisiken reevaluiert“, FRAUENARZT 1/2018

1. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/AktuellGeburtenentwicklung.html>, Zugriff am 27.3.17.
2. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2015/bevoelkerung/Statement\\_Egeler\\_Bevoelk2060.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2015/bevoelkerung/Statement_Egeler_Bevoelk2060.pdf?__blob=publicationFile), Zugriff am 27.3.17.
3. Quellenzitat aus Pötzsch O: Wie wirkt sich der Geburtenaufschub auf die Kohortenfertilität in West und Ost aus? Statistisches Bundesamt, Wirtschaft und Statistik, Februar 2013, S. 87, siehe dort Stock G, Bertram H, Fürnkranz-Prskawetz A, Holzgreve W, Kohli M, Staudinger UM (Hrsg.): „Zukunft mit Kindern. Fertilität und gesellschaftliche Entwicklung in Deutschland, Österreich und der Schweiz“, Frankfurt 2012, S. 41.
4. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/12/PD16\\_461\\_126.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/12/PD16_461_126.html), Zugriff am 27.3.17.
5. <http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/jedes-vierte-kind-in-deutschland-ist-ein-einzelkind-13810432.html>, Zugriff am 27.3.17.
6. <https://de.wikipedia.org/wiki/Schwangerschaft#Risikoschwangerschaft>, Zugriff am 27.3.17.
7. García-Blanco A, et al.: A preliminary study to assess the impact of maternal age on stress-related variables in healthy nulliparous women. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Apr; 78: 97–104. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.018.
8. Stauber M: Psychosomatische Probleme in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Gynäkologe* 1998; 31: 103–18. doi:10.1007/s001290050232.
9. Tercyak KP, et al.: Psychological response to prenatal genetic counseling and amniocentesis. *Patient Educ Couns*. 2001 Apr; 43(1): 73–84.
10. Sanhal CY, et al.: Comparison of pre-procedural anxiety and depression scores for patients undergoing chorion villus sampling and amniocentesis: An alternative perspective on prenatal invasive techniques. *Pak J Med Sci*. 2015 Sep-Oct; 31(5): 1038–42. doi: 10.12669/pjms.315.7477.
11. Klages K, et al.: Maternal anxiety and its correlation with pain experience during chorion villus sampling and amniocentesis. *J Pain Res*. 2017 Mar 13; 10: 591–600. doi: 10.2147/JPR.S128300. eCollection 2017 Mar 13.
12. Dieterich A: Arzt-Patient-Beziehung im Wandel: Eigenverantwortlich, informiert, anspruchsvoll. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(37): A 2489–91.
13. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf), Zugriff am 27.3.17.
14. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14769/Richtlinien-zur-praenatalen-Diagnostik-von-Krankheiten-und-Krankheitsdispositionen>, Zugriff am 27.3.17.
15. In: *Dtsch Arztebl* 1998; 95(50): A 3236-A 3242, erneut publiziert in *Dtsch Arztebl* 2003; 100(9): A 583, hier Neuformulierung des Abschnitts 8 (Qualifikationsnachweise)
15. <https://www.gesetze-im-internet.de/beratungsg/BJNR113980992.html>, Zugriff am 27.3.17.
16. <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>, Zugriff am 27.3.17.
17. Hilpert K: Recht auf ein eigenes Kind, Recht auf ein gesundes Kind? *MthZ* 2004; 55: 16–27.
18. Alfirevic Z, et al.: Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3): CD003252. Review.
19. Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis, Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis, 1993. In: Carrera JM, Di Renzo GC (eds): Report of the European Association of Perinatal Medicine, p. 32–3 (Barcelona, Dexeus Institut).
20. Tabor A, et al.: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–93.
21. Smidt-Jensen S, et al.: Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237–44.
22. Jackson L, et al.: A randomised comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *New Engl J Med* 1992; 327: 594–8.
23. Brambati B, et al.: Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991; 11: 285–93.
24. Laufs A: *Arztrecht*. 5. Aufl., R.-Nr. 419. C.H. Beck Verlag, München 1993.
25. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038393.htm>, Zugriff am 27.3.17.
26. Verp MS: Prenatal diagnosis of genetic disorders. In: Gleicher N (ed.): Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 2nd ed. Appleton and Lange, Norwalk, CT 1992, 159–70.
27. Schemmer G, Johnson A: Genetic amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 497–521.
28. RCOG Guideline. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_8.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_8.pdf), Zugriff am 27.3.17.
29. Eddleman KA, et al.: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1067–72.
30. Odibo AO, et al.: Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol*. 2008 Mar; 111(3): 589–95.
31. Odibo AO, et al.: Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–19.
32. Tabor A, et al.: Fetal loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 19–24.
33. Akolekar R, et al.: Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*. 2011 Jan; 31(1): 38–45. doi: 10.1002/pd.2644.
34. Akolekar R, et al.: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jan; 45(1): 16–26. doi: 10.1002/uog.14636.
35. Wah YM, et al.: Procedure-related fetal loss following chorionic villus sampling after first-trimester aneuploidy screening. *Fetal Diagn Ther*. 2016 Jul 12. [Epub ahead of print]
36. Wulff CB, et al.: 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.
37. Ekelund CK, et al.: Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2547.