

**Ultraschallscreening in der
Schwangerschaft: Testgüte
hinsichtlich der Entdeckungsrate
fetaler Anomalien**

Berichtsplan

Auftrag S05-03
Version 2.0
Stand: 27.08.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.09.2005

Interne Auftragsnummer:

S05-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Ultraschallscreening, Fetale Anomalien, Fetale Missbildungen, Chromosomenaberrationen, Trisomie, Schwangerschaft, Testgüte, Entdeckungsrate, Sensitivität, Spezifität
Systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien.. Berichtsplan S05-03 (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektablauf	4
3.1 Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	4
4 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1 Population	5
4.2 Interventions- und Vergleichsbehandlung	5
4.3 Zielgrößen	5
4.4 Studientypen	5
4.5 Sonstige Studiencharakteristika	6
4.6 Ein- und Ausschlusskriterien	6
5 Informationsbeschaffung	8
6 Informationsbewertung	9
7 Informationssynthese und –analyse	10
7.1 Meta-Analyse	10
7.2 Sensitivitätsanalyse	10
7.3 Subgruppenanalyse	10
8 Literaturverzeichnis	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDION	Eine Datenbank für diagnostische Studien der Universität Maastricht
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomised controlled trial
sROC	(summary) Receiver Operating Characteristic
SSW	Schwangerschaftswoche

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.09.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Ermittlung der Testgüte des Ultraschall-Screenings in der Schwangerschaft hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte abschließend am 29.05.2006. Der Auftrag bezieht sich auf die Ermittlung der diagnostischen Güte des Schwangerschafts-Ultraschall-Screenings in Abhängigkeit von unterschiedlichen Screeningmodalitäten und mit besonderer Berücksichtigung der so genannten "Nackentransparenz".

Angeborene Fehlbildungen werden in schwerwiegende/große (major) und leichte/kleine (minor) eingeteilt. Die schwerwiegenden/großen Fehlbildungen werden als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe definiert, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind [1]. Des Weiteren können Fehlbildungen je nach Ursache, Zeitpunkt und Ausmaß in die folgenden vier Kategorien eingeteilt werden: Malformationen (mangelnde Gewebsbildung), Deformationen (durch mechanischen Stress auf normales Gewebe), Disruptionen (Destruktion von normalem Gewebe) und Dysplasien (abnorme Zell- oder Gewebstruktur) [2]. Darüber hinaus werden in der Literatur Sequenzen (Muster mehrerer Anomalien, die auf eine Ursache zurückgeführt werden können) von Assoziationen (Muster mehrerer Anomalien ohne erkennbare Ursache) unterschieden [3]. Noch herrschen in unterschiedlichen Studien bzw. Registern verschiedene Definitionen und Abgrenzungen, die eine einheitliche Erfassung erschweren. Zunehmend wird jedoch der Versuch unternommen, die Kodierungssysteme zu vereinheitlichen [4,5].

Bisher gibt es in Deutschland keine flächendeckende systematische Erhebung pränatal diagnostizierter Fehlbildungen. Darüber hinaus existiert seit dem 01.01.1997 keine Meldepflicht für Fehlbildungen mehr [6]. Daher liegen nur Schätzungen über Häufigkeitsverteilungen, differentialdiagnostische Gesichtspunkte und die Prognose angeborener Fehlbildungen vor. Diese gehen je nach Erfassungsverfahren und Berechnungsmethode sehr weit auseinander. Eine Berechnung des Mainzer Registers geht für das Jahr 1998 davon aus, dass von 770.744 Kindern, die in Deutschland zur Welt kamen, etwa 49.000 eine schwerwiegende Fehlbildung aufwiesen (5-7%) [2,4]. Eine Schätzung der Perinatalerhebung Westfalen-Lippe aus demselben Jahr geht von mindestens 3-5% Fehlbildungen aus, von denen lediglich 20% schwerwiegend waren [6]. Der Unterschied lässt sich zumindest teilweise dadurch erklären, dass im Mainzer Register jede Schwangerschaft aktiv nach verfolgt wird (aktives Register), sodass Fehlbildungen genauer erfasst werden können [7]. Bis zum Jahr 2004 hat sich die Anzahl der Lebendgeborenen auf 705.622 reduziert [8]. Aktuelle Angaben über die Zahl der Kinder mit angeborenen Fehlbildungen fehlen jedoch.

Ein Viertel aller kindlichen Todesfälle kann in Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen gebracht werden [2]. Kinder mit Fehlbildungen machen etwa ein Drittel aller stationären pädiatrischen Aufnahmen aus [2]. Von allen Feten mit schwerwiegenden Fehlbildungen, die

im Jahr 2004 im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erfasst wurden, wurden 85,1% lebend geboren, 0,7% tot geboren, 1,7% waren Spontanaborte und 11,2% induzierte Aborte [9]. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erweisen sich die Diagnose oder Prävention schwerwiegender Fehlbildungen, ihre bestmögliche Therapie sowie die Hilfe für betroffene Kinder und Eltern als zentrale Aufgaben des Gesundheitssystems [2].

Seit den 1980er Jahren hat sich die Zahl der Gebärenden über 35 Jahren in Europa von 8% auf 14% erhöht. Zeitgleich erhöhte sich auch die Inzidenz von Chromosomenanomalien [10]. In manchen europäischen Regionen hat sich das durchschnittliche Risiko einer Schwangeren, ein Kind mit einer Trisomie 21 zu gebären, seither verdoppelt. Die Gesamtprävalenz hat jedoch über alle Regionen hinweg tendenziell abgenommen [10,11]. Dies wird auch den verbesserten Screeningverfahren und der Zunahme medizinisch induzierter Aborte zugeschrieben [10,11].

Da ein beträchtlicher Teil der Fehlbildungen nicht aufgrund von Risikofaktoren, sondern im Rahmen der Routinesonographie entdeckt wird, ist eine generelle Untersuchung aller Schwangeren eher indiziert als eine gezielte Ermittlung von Risikoschwangerschaften, gefolgt von diagnostischer Absicherung [12]. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse einiger Studien darauf hin, dass durch die zunehmende Erfahrung der Untersucher und die stetige technische Verbesserung der Ultraschallgeräte immer bessere Detektionsraten erzielt werden können [13]. Man erwartet, dass durch ein verbessertes Ultraschallscreening ein Teil der invasiven Diagnoseverfahren, die mit deutlich höheren Risiken behaftet sind, überflüssig wird [14].

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

Das Ultraschallscreening hat in den vergangenen Jahren einen „zentralen Stellenwert in der Schwangerenvorsorge“ erhalten [14]. In den Mutterschafts-Richtlinien [15] sind drei routinemäßige Ultraschalluntersuchungen vorgesehen. In jedem Trimester (Trimenon oder Drittel) der Schwangerschaft soll eine Untersuchung durchgeführt werden [15,16]. Für das Fehlbildungsscreening ist v.a. die Zweit-Trimester-Untersuchung relevant (19.-22. SSW). Zentrale Bestandteile dieser Untersuchung sind die Erfassung biometrischer Indikatoren, sowie die Überprüfung auf Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen [15].

Unterschiedliche Screeningprogramme

Betrachtet man die Ultraschall-Screening-Programme im internationalen Vergleich, so werden Unterschiede hinsichtlich der folgenden Charakteristika deutlich:

- Anzahl der Routineuntersuchungen
- Zeitpunkte (oder –spannen) der Untersuchungen
- Kombination mit Biomarkern (z.B. Tripletest)
- klinische Erfahrung der durchführenden Personen
- Qualität der apparativen Ausstattung

- Konsequenzen eines positiven Tests

Eine Synopse der unterschiedlichen Programme in elf europäischen Ländern findet sich auf der Homepage des Eurocat-Registers [17]. Insbesondere anhand dieses Registers wird ersichtlich, dass sich die Detektionsraten im regionalen Vergleich deutlich unterscheiden [18]. Beispielsweise liegen die Detektionsraten für schwerwiegende, strukturelle Fehlbildungen in einer Spannbreite zwischen 25% (Zagreb, Kroatien) und 88% (Paris, Frankreich). Da die Verfügbarkeit von Ressourcen, die Rechtsprechung bezüglich des Schwangerschaftsabbruchs und andere soziokulturelle Einflüsse ebenfalls wichtige Einflussfaktoren sind, ist es allerdings nicht möglich, aus diesem Vergleich unmittelbar Rückschlüsse auf die Effektivität der einzelnen Programme abzuleiten [17].

Qualifikation der Untersucher

In einigen Publikationen wird auf die Bedeutung der Qualifikation der Untersucher im Hinblick auf das Erreichen zufrieden stellender Detektionsraten hingewiesen [19-22]. So vergibt beispielsweise die Fetal Medicine Foundation in London Zertifikate für das Ablegen theoretischer und praktischer Prüfungen in unterschiedlichen geburtshilflichen Ultraschalluntersuchungen [23]. In analoger Weise erteilt auch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Zertifikate nach dem so genannten Stufenplan [24]. Diese Anforderungen sind mittlerweile juristisch geläufig, sodass sie auch für gutachterliche Entscheidungen an Relevanz gewinnen [20]. Die Zusammenhänge zwischen der Qualifikation der Untersucher und den Detektionsraten sind jedoch bisher nur vereinzelt empirisch untersucht worden [16,19]. Systematische Zusammenfassungen dieser Ergebnisse sind den Autoren dieses Berichtes nicht bekannt.

Nackentransparenz

Die Begriffe Nackenfalte, Nackenödem, Nackentransparenz werden in diesem Bericht synonym verwendet und beschreiben die maximale Dicke der Unterhautschicht über der zervikalen Wirbelsäule, die sich im Ultraschall als vermehrt schalldurchlässig (transparent) erweist [16,25]. Diese wird zwischen der 11. und der 14. SSW bzw. bei einer Scheitel-Steiß-Länge zwischen 38 und 84 mm gemessen [16,25]. Anhand der gemessenen Nackendicke, des Alters der Mutter, der Scheitelsteißlänge und Schwangerschaftswoche kann ein adjustiertes Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie berechnet werden. Die exakte Messung der Nackentransparenz ist derzeit nicht in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt [15,20]. Diese Maßnahme wird jedoch als so genannte "Individuelle Gesundheitsleistung" (IGeL) angeboten und muss von den Frauen selbst bezahlt werden [20].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Ermittlung der Testgüte des Schwangerschafts-Ultraschall-Screenings hinsichtlich der Detektion fetaler Anomalien
 - in Abhängigkeit von der Qualifikation der Untersucher und
 - der Qualität der eingesetzten Geräte.

Dabei soll insbesondere auch die Messung der Nackentransparenz berücksichtigt werden.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 07.08.2006 publiziert und am 06.07.2007 durch ein Amendment ergänzt. Zum Berichtsplan (inkl. des Amendments) konnten bis zum 03.08.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet ggf. auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Aus dem Amendment und den Stellungnahmen ergaben sich keine Änderungen im methodischen Vorgehen.

4 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1 Population

Als Untersuchungspopulation kommen alle schwangeren Frauen in Betracht. Da davon ausgegangen wird, dass die Güte der diagnostischen Verfahren in den vergangenen zehn Jahren deutlich zugenommen hat, sollen nur Studien ab einem Publikationsdatum 01.01.1994 in den Bericht eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen sind Untersuchungen bei Frauen mit einer spezifischen Indikation (Risikoschwangere). Untersuchungen bei Frauen über 35 Jahren sind in die Bewertung eingeschlossen, auch wenn sie in Deutschland als Risikoschwangere gelten.

4.2 Interventions- und Vergleichsbehandlung

Als Intervention werden die Untersuchungen im 1. und/oder 2. Trimenon betrachtet. Insbesondere soll die Messung der nuchalen Transparenz im 1. Trimenon berücksichtigt werden. Der Goldstandard, mit dem das Screening verglichen werden soll, ist die Befundbestätigung post partum/ post sectionem/ post abortum oder die Amniozentese.

Eingeschlossen sind alle Ultraschalluntersuchungen zur Detektion schwerwiegender/großer (major) fetaler Fehlbildungen. Ausgenommen sind die Dopplersonographie, und Kombinationen mit anderen Tests (z.B. mit Serummarkern). Im Hinblick auf die Erkennung von Chromosomenanomalien soll nur der Softmarker nuchale Transparenz betrachtet werden

4.3 Zielgrößen

Zielgrößen: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädikativer Wert, Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) und das diagnostische Chancenverhältnis (Diagnostic Odds Ratio [DOR]).

4.4 Studientypen

Zur Evaluation diagnostischer Verfahren liefern (Diagnose-)Studien der Phase 3 (Anwendungssituationen bei unbekanntem Krankheitsstatus) [26] die zuverlässigsten Ergebnisse und kommen daher für die Fragestellung dieses Berichts in erster Linie in Betracht.

Darüber hinaus liefern randomisierte klinische Studien (RCTs) für den Vergleich zweier Screeningmodalitäten die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der diagnostischen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.2 genannten Interventionen und alle unter 4.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär (Diagnose-)Studien der Phase 3 und RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in den Bericht einfließen.

4.5 Sonstige Studiencharakteristika

Ausnahme der Nackentransparenz sollen keine Softmarker berücksichtigt werden. Unter Softmarkern versteht man kleinere (anatomische) Veränderungen, die bei Ultraschall-Untersuchungen entdeckt werden. Diese können Hinweise auf Chromosomenanomalien liefern. Häufig verwendete Softmarker für Trisomie 21 sind beispielsweise die parietale Schädelbreite, Verkürzungen von Femur und Humerus, eine Erweiterung der Nierenbecken, die Plexus choroideus Zyste, eine singuläre Nabelschnurarterie, ein echogener kardialer Fokus oder das Fehlen des Nasenbeins.

4.6 Ein- und Ausschlusskriterien

In den Bericht werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Nicht vorselektiertes Screening-Kollektiv von schwangeren Frauen
E2	Untersuchungen im 1. und/oder 2 Trimester: wie unter 4.2 definiert
E3	Goldstandard: endgültiger Befund (wie unter 4.2 definiert)
E4	Alle Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel zur Bestimmung der Testgüte: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädikativer Wert, Likelihood Ratio, DOR sind vorhanden oder können aus vorhandenen Daten errechnet werden.
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3 (wie unter 4.4 definiert)
E6	Publikationsdatum ab dem 01.01.1994

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltext-Publikation verfügbar ^a
A4	Risikokollektiv ^b
A5	Keine Angaben über die Gerätequalitäten (z.B. Alter, technische Daten) ermittelbar
A6	Weder Angaben über die Qualifikation der Untersucher (z.B. Berufsgruppe, Erfahrung) noch Angaben zum Untersuchungssetting (z.B. Zentrum, Doppelbefundung) ^c
A7	Doppleruntersuchungen
A8	Softmarker (außer Nackenödem)
A9	Kombinationen mit biochemischen Markern
A10	Untersuchungen ausschließlich im dritten Trimenon
<p>a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>b: Studien, die Frauen über 35 Jahren einschließen, sind hiervon ausgenommen und werden berücksichtigt.</p> <p>c: Wenn in einer Publikation keine Angabe zur Qualifikation der Untersucher gemacht wird, es sich aber um ein Haus der Versorgungsstufe II oder III handelt, wird eine entsprechende Qualifikation angenommen.</p>	

5 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE • Cochrane CENTRAL • CINAHL • MEDION
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Ultraschallgeräten, die sich zur Screeninguntersuchung eignen, bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu.
Unterlagen des G-BA	Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA werden zur Identifizierung relevanter Literatur berücksichtigt.
Sonstiges	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library (CDSR, DARE, NHS EED, HTA). Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar. Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften. Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u.a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus dieser Anhörung können in den Bericht einfließen.

6 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht ist. Bei Bedarf werden die standardisierten Dokumentationsbögen der aktuellen Studienlage angepasst.

Die Qualitätsbewertung wird mit Hilfe des QUADAS-Instruments erfolgen [28]. Dieses kann bei Bedarf an die Fragestellung angepasst werden. Beispielsweise erübrigen sich Fragen über den Referenzstandard, da dieser in eindeutiger Weise festgestellt und erhoben werden kann.

Zusätzlich zu den methodologischen Faktoren wird die Qualifikation der Untersucher z.B. kategorisiert nach Randall extrahiert [29]. Daten über die Qualität der Geräte und die Art des Screeningprogramms werden extrahiert, sofern sie berichtet werden.

7 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Darüber hinaus erfolgt eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

Für jeden Test soll die Spannweite der Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios (von positiven und negativen Testergebnissen) und das DOR berechnet und diskutiert werden, sowie gegebenenfalls mögliche Spannweiten von positiven und negativen prädiktiven Werten auf der Basis unterschiedlicher Prävalenzschätzungen.

7.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse. Diese wird gemäß den Methoden des Instituts durchgeführt.

Die Heterogenität der Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios und des DOR werden mit Hilfe der Q- bzw. der I^2 -Statistik berechnet. Gravierende Heterogenität wird bei einem I^2 -Wert $> 75\%$ angenommen. Liegt keine gravierende Heterogenität vor, erfolgt eine gepoolte Analyse der o.g. Testgütekriterien, und auf Basis von logarithmierten DOR-Werten wird eine summary-Receiver-Operating-Characteristic (sROC) Kurve, getrennt nach Studientyp, berechnet. Dazu wird jeweils ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Eine mögliche Heterogenität wird gegebenenfalls bei einer ausreichenden Anzahl verfügbarer Daten mit Hilfe einer Metaregression mit zufälligen Effekten weiter untersucht.

7.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere für Studien unterschiedlicher Qualität geplant (s. Kapitel 6).

7.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Gestationsalter
- Gerätequalitäten
- Qualifikation der Untersucher
- Chromosomenveränderungen versus nicht chromosomal bedingte Fehlbildungen

Falls in einer Meta-Analyse eine deutliche Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für diejenigen Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erklären, sinnvoll sein.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr.* 1982; 100(1): 160-165.
- [2] Queißer-Luft A. Epidemiologie von Fehlbildungen. *Der Gynäkologe.* 2005; 38: 8-15.
- [3] Opitz JM. Associations and syndromes: terminology in clinical genetics and birth defects epidemiology: comments on Khoury, Moore, and Evans. *Am J Med Genet.* 1994; 49: 14-20.
- [4] Barisic I, Garne E, Dolk H, editors. EUROCAT Guide 6: Definition and Coding of Syndromes [online]. Northern Ireland: EUROCAT; 2004 [Zugriff am 04.07.2006];
Verfügbar:
<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Ester/EUROCAT%20Guide%206%20Version%203.pdf>.
- [5] Borman B, Harris J, Gatt M, editors. Annual Report 2004 with Data from 2002 [online]. Roma: The International Centre on Birth Defects (ICBDMS); 2006 [Zugriff am 04.07.2006];
Verfügbar: <http://www.icbd.org/document/Report2004.pdf>
- [6] Brand A, Bredehöft J, Brand H, editors. Verbesserung der Vollständigkeit und Validität der Flächendeckenden Dokumentation angeborener Fehlbildungen im Rahmen der Perinatalerhebung [online]. Bielefeld: LÖGD; 1999 [Zugriff am 04.07.2006];
Verfügbar:
http://www.loegd.nrw.de/1pdf_dokumente/1_allgemein-dienste/wissenschaftliche_reihe/wr06_fehlbildung.pdf
- [7] Queißer-Luft A, Wiesel A, Stolz G, Borck G, Schlaefer K, Zabel B et al. Klinisches Neugeborenen-Screening zur Erfassung angeborener Fehlbildungen. Ergebnisse und Perspektiven des Geburtsregisters Mainzer Modell. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001; 149: 1319-1325.
- [8] Statistisches Bundesamt. Eheschließungen, Geborene, Gestorbene in Deutschland [online]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2004 [Zugriff am 04.07.2006];
Verfügbar: http://www.destatis.de/download/d/bevoe/bevoe_1946_2004.xls
- [9] Pöttsch S, Hoyer-Schuschke J, Götz D, Haase M, Köhn A, Vogt C. Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen [online]. Magdeburg: Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2004 [Zugriff am 29.06.2006];
Verfügbar:
<http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zkh/mz/jahresbericht/jahresbericht.pdf>
- [10] Dolk H, Loane M, Garne E, De Walle H, Queißer -Luft A, De Vigan C et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005; 53 Spec No 2: 2S87-2S95.

- [11] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG*. 2004; 111(5): 485-490.
- [12] Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 1996; 4. Art. No.: CD000073.
- [13] Taipale P, Ämmälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(2): 273-278.
- [14] Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche Ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002; 99(39): A2545-A2552.
- [15] BÄK. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). *Bundesanzeiger*. 2003; 126: [Zugriff am 29.06.2006].
Verfügbar: http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/richtlinien/RL_Mutter.pdf
- [16] Vial Y, Tran C, Addor MC, Hohlfeld P. Screening for foetal malformations: performance of routine ultrasonography in the population of the Swiss Canton of Vaud. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131: 490-494.
- [17] Boyd P, De Vigan C, Garne E. Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe [online]. Newtownabbey: EUROCAT; 2005 [Zugriff am 29.06.2006];
Verfügbar: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Special-Report-Prenatal-Diagnosis.pdf>
- [18] Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 6-11.
- [19] Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn*. 1996; 16: 807-811.
- [20] Hackelöer BJ. Sinn und Grenzen der geburtshilflichen Sonographie. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2005; 45: 62-72.
- [21] Jahn A, Razum O, Berle P. Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1999; 59: 97-101.
- [22] Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 1998; 4. Art. No.: CD000182.
- [23] Fetal Medicine Foundation. Certificates of Competence [online]. 2006 [Zugriff am 07.07.2006];
Verfügbar: <http://www.fetalmedicine.com/f-competence.htm>
- [24] DEGUM. DEGUM - Mehrstufenkonzept [online]. Bonn: DEGUM, 2006 [Zugriff am 07.07.2006];
Verfügbar:
http://www.degum.de/fileadmin/user_upload/5_Mehrstufenkonzept_komplett_9.6.6.pdf

- [25] Bäs E, Hecher K, Hackelöer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. *Der Gynäkologe*. 1999; 32: 200-212.
- [26] Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990; 28: 873-879.
- [27] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PG, Irwig LM et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clin Chem* 2003; 49: 1-6.
- [28] Whiting PF. *Quality of Diagnostic Accuracy Studies: The Development, Use and Evaluation of QUADAS*. York: Campus Copy and Print; 2006.
- [29] Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005; 112: 24-30.