

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.06.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines „Screenings auf schwere congenitale Herzfehler mittels Pulsoxymetrie“ beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung des Pulsoxymetrie-Screenings als Ergänzung (Add-on) zum bisherigen diagnostischen Standard (U1- und U2-Screening oder vergleichbare klinische Untersuchungen) im Vergleich zum bisherigen diagnostischen Standard ohne Pulsoxymetrie-Screening. Auch das Pulsoxymetrie-Screening als Add-on im Vergleich mit dem bisherigen diagnostischen Standard mit opportunistischer Anwendung der Pulsoxymetrie soll untersucht werden.

## **Methoden**

Es wurden vergleichende Interventionsstudien eingeschlossen, die das Pulsoxymetrie-Screening als Ergänzung (Add-on) der bisherigen Screenings (U1 und U2) oder vergleichbarer klinischer Untersuchungen, gegebenenfalls mit einer opportunistischen Anwendung der Pulsoxymetrie, im Hinblick auf

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel schwere Herzinsuffizienz, schwere Hypoxie, kardiogener Schock, schwer ausgeprägter Lungenhochdruck),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy-Rating),
- psychosoziale Entwicklung (z. B. kommunikative Fähigkeiten, soziale Integration, Selbstkonzeptentwicklung),
- emotionale Entwicklung (z. B. Verhaltensauffälligkeiten),
- grob- und feinmotorische Entwicklung,
- kognitive und bildungsrelevante Entwicklung (z. B. schulisches Leistungsvermögen, Kindergarten / Schulplatzierung / Beschulungsmodus, Ausbildungsmöglichkeiten),
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache (Anzahl von Operationen; Verweildauer) und
- unerwünschte Ereignisse

untersuchten. Daneben wurden Studien zur diagnostischen Güte des Pulsoxymetrie-Screenings als Add-on-Test im Vergleich zum bisherigen diagnostischen Standard ohne Pulsoxymetrie mit einer Mindestnachbeobachtungsdauer (bei Nachbeobachtung als Referenztest) von 6 Monaten eingeschlossen.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical

Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 25.11.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, durch den G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und durch den G-BA übermittelten Unterlagen von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und bei Interventionsstudien zusätzlich auf Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft; bei Studien zur diagnostischen Güte kam nach QUADAS 2 die Kategorie unklar hinzu. Die Ergebnisse der vergleichenden Interventionsstudie wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Bei Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

### ***Ergebnisse***

Insgesamt wurden 6 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Die Studien untersuchten den Nutzen des Pulsoxymetrie-Screenings als eine den bisherigen diagnostischen Standard ergänzende Untersuchung bei der Erkennung kritischer angeborener Herzfehler zum einen als vergleichende Interventionsstudie (1 Studie) und zum anderen als Studien zur diagnostischen Güte (5 Studien). Studien zur diagnostischen Güte wurden in die Nutzenbewertung einbezogen, weil dem Bericht die Annahme zugrunde gelegt wurde, dass aufgrund der besonderen Konstellation der deutlich positiven Behandlungseffekte von kAHF eine frühere versus eine spätere Diagnose und Therapie mit einer günstigeren Prognose einhergehen.

Das Ergebnis der vergleichenden Interventionsstudie unterstützt die Hypothese, dass ein die klinische Routineuntersuchung ergänzendes Pulsoxymetrie-Screening die krankheits-

spezifische Morbidität bei Neugeborenen mit kAHF verringert (Endpunkt schwere präoperative Azidose; OR: 0,268 [0,110; 0,654],  $p = 0,003$ ). Ein Zusatznutzen des Pulsoxymetrie-Screenings kann aus dieser Studie alleine nicht abgeleitet werden, was im Wesentlichen durch die geringe qualitative Ergebnissicherheit, die unterschiedliche Prävalenz in den Studiengruppen und die inkomplette Nachbeobachtung der gegen Studienende eingeschlossenen Neugeborenen begründet ist.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der 5 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte zu sehen. Aus ihnen ergibt sich, dass mit dem Pulsoxymetrie-Screening zusätzliche Neugeborene mit kAHF entdeckt wurden, die in der klinischen Routineuntersuchung zunächst unauffällig waren.

Mangels ausreichender Datenbasis konnten die Ergebnisse der Studien nicht gepoolt werden, so dass auf die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien zurückzugreifen war. In allen Studien wurden mit dem Pulsoxymetrie-Screening zusätzliche Kinder mit kAHF identifiziert. In 2 Studien lagen auch Informationen zur Prävalenz vor. Diese Studien zeigen, dass zwischen 60 und 78 % der Kinder mit kAHF durch das Pulsoxymetrie-Screening zusätzlich entdeckt werden. Bezogen auf die untersuchten Neugeborenen bedeutet dies eine NNS zwischen 421 und 7100: Um 1 zusätzliches Neugeborenes mit kAHF zu finden, mussten in den Studien jeweils zwischen 421 und 7100 asymptomatische Neugeborene ergänzend zur klinischen Routineuntersuchung pulsoxymetrisch gescreent werden.

Der PPV lag zwischen 25,9 % und 75 %: Ein Viertel bis drei Viertel der im Pulsoxymetrie-Screening auffälligen Neugeborenen hatten tatsächlich einen kAHF. Aus dem PPV folgt umgekehrt, dass ebenfalls ein Viertel bis drei Viertel der im Pulsoxymetrie-Screening auffälligen Neugeborenen keinen kAHF hatten. In diesen Fällen falsch-positiver Befunde sind gegebenenfalls unnötige Therapien möglich. Die Studiendaten zeigen, dass bezogen auf kAHF falsch-positive Befunde in 70 bis 100 % der Fälle auf andere überwiegend neonatologische Erkrankungen zurückzuführen waren. Diese nicht intendierten Befunde werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung als falsch-positiv bewertet, gelten aber gleichwohl häufig als dringend behandlungsbedürftig. Das heißt, dass das Pulsoxymetrie-Screening für je 1 mit kAHF identifiziertes Neugeborenes zwischen 2 und 8 Neugeborene identifiziert, die solche nicht intendierten Befunde aufweisen und die nunmehr bereits im asymptomatischen Stadium weiterer Diagnostik und Therapie zugeführt werden. Die Vor- und Nachteile einer früheren Entdeckung und Behandlung dieser Pathologien können auf Basis der eingeschlossenen Studien jedoch nicht beurteilt werden.

### ***Fazit***

Das Pulsoxymetrie-Screening als ein den bisherigen diagnostischen Standard (U1- und U2-Screening oder vergleichbare klinische Untersuchungen) ergänzendes Screening auf kAHF bei asymptomatischen Neugeborenen zeigt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dieses Ergebnis ist auf 1 vergleichende Interventionsstudie und 5 Studien zur diagnostischen Güte zurückzuführen: Die 5 Studien zur diagnostischen Güte zeigen übereinstimmend, dass mit

dem Pulsoxymetrie-Screening zusätzliche Neugeborene mit kAHF entdeckt wurden, die in der klinischen Routineuntersuchung unauffällig waren. Das Ergebnis der vergleichenden Interventionsstudie unterstützt die Hypothese, dass die krankheitsspezifische Morbidität bei Neugeborenen mit kAHF durch das zusätzliche Pulsoxymetrie-Screening verringert werden kann. Für den Endpunkt schwere präoperative Azidose bei Neugeborenen mit kAHF zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Pulsoxymetrie-Screenings. Für die nicht intendierten Befunde, die mit der Pulsoxymetrie zusätzlich erkannt werden, besteht hinsichtlich einer Nutzen-Schaden-Abwägung keine ausreichende Datenbasis.

**Schlagwörter:** Oxymetrie, Herzfehler – Kongenitale, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Oximetry, Heart Defects – Congenital, Benefit Assessment, Systematic Review