

**„Implementation einer Datenbasis ´Evaluation
medizinischer Verfahren und Technologien´
in der Bundesrepublik Deutschland“**

**Biochemisches Screening
für fetale Chromosomenanomalien
und Neuralrohrdefekte - eine Verfahrensbewertung**

Verfasser:

Sigrid Droste
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie
und Gesundheitssystemforschung (ISEG)

Prof. Dr. med. Angela Brand M.P.H.
Fachhochschule Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

A	Abstrakt.....	1
B	Executive Summary.....	5
C	Hauptdokument.....	13
C.1	Policy Question.....	13
C.2	Einführung / Hintergrund.....	14
C.2.1	Beschreibung der Zielkondition.....	14
C.2.1.1	Down-Syndrom.....	14
C.2.1.2	Edwards-Syndrom.....	26
C.2.1.3	Patau-Syndrom.....	27
C.2.1.4	Turner-Syndrom.....	28
C.2.1.5	Neuralrohrdefekte.....	29
C.2.1.6	Triploidie.....	30
C.2.2	Beschreibung der Technologie.....	32
C.2.2.1	Biochemische Parameter.....	32
C.2.2.2	Weitere nichtinvasive und invasive Methoden zur Entdeckung von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten.....	47
C.2.3	Beschreibung der Intervention.....	59
C.2.4	Ethische Aspekte	77
C.2.5	Entscheidungsunterstützung und psychologische Aspekte.....	85
C.3	Forschungsfragen.....	95
C.4	Methodik.....	96
C.4.1	Zielpopulation.....	96
C.4.2	Ergebnisparameter.....	96
C.4.3	Informationsquellen und Recherchen.....	97
C.4.4	Bewertung der Informationen.....	98
C.5	Ergebnisse.....	100
C.5.1	Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese.....	101
C.5.2	Primärstudien.....	155
C.5.3	Berücksichtigte Übersichtsarbeiten zu spezifischen Einzelaspekten des biochemischen Screenings.....	162

C.5.4	Nicht berücksichtigte Publikationen.....	175
C.6	Diskussion.....	179
C.6.1	Bezugsrahmen.....	179
C.6.2	Methodische Aspekte.....	181
C.6.3	Ergebnisse.....	183
C.7	Schlußfolgerungen.....	194
C.8	Literatur.....	197
C.8.1	Zitierte Literatur.....	197
C.8.2	Nicht berücksichtigte Literatur.....	209

Anhang

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Prävalenz der Trisomie 18 zum Zeitpunkt der Geburt nach maternalem Alter (nach Fenner et al., 1998).....	26
Tabelle 2:	Prävalenz der Trisomie 13 zum Zeitpunkt der Geburt nach maternalem Alter (nach Fenner et al., 1998).....	27
Tabelle 3:	Fetale Störungen, die bei erhöhtem Alpha-Fetoprotein vorliegen können...	36
Tabelle 4:	Indikationen zur Durchführung einer Amniozentese (Crombach et al., 1995).....	48
Tabelle 5:	Meta-Analyse: Frühamniozentese und Chorionzottenbiopsie im Vergleich [Alfirevic, 1998].....	51
Tabelle 6:	Standardamniozentese und Chorionzottenbiopsie - Prozedurale Aspekte und fetale Komplikationen (Crombach et al., 1995)...	53
Tabelle 7:	Pränatale Erkennungsrate bei detektierbaren Anomalien in verschiedenen Organsystemen (Behrens et al., 1999).....	55
Tabelle 8:	Amniozentese - EBM-Ziffern und Leistungsbeschreibung.....	74
Tabelle 9:	Übersicht über die berücksichtigten Publikationen.....	101
Tabelle 10:	Geschätzte Entdeckungsraten bei einer falsch-positiv Rate von 5% für verschiedene Parameterkombinationen des biochemischen Screenings für das Down-Syndrom [Gamlin, 1993].....	103
Tabelle 11:	Von der Canadian Task Force entwickelte Graduierung der Evidenz zur Bewertung der publizierten Literatur [Dick, 1996].....	108
Tabelle 12:	Von der Canadian Task Force entwickelte Graduierung der aus der wissenschaftlichen Evidenz gewonnenen Empfehlungen [Dick, 1996].....	109
Tabelle 13:	Mittels Double- oder Triple-Screening im zweiten Trimenon erhaltene Wertebereiche zur Genauigkeit eines Screeningtests in der berücksichtigten Literatur [USPSTF, 1996].....	114
Tabelle 14:	Ergebnisse des Vergleichs der vier Screeningstrategien für die Steiermark [Häusler et al., 1996].....	123
Tabelle 15:	Ergebnisse der von den Autoren eingeschlossenen Studien zum Triple-Screening für das Down-Syndrom [Conde-Agudelo et al., 1998].....	126
Tabelle 16:	Mediane der prädiktiven Werte für das Triple-Screening im 2. Trimenon differenziert für verschiedene cut-off level-Bereiche [Conde-Agudelo et a., 1998].....	127

Tabelle 17:	Serumwerte (Median MoM) biochemischer Parameter bei Down Syndrom Schwangerschaften in der 15.-22. Schwangerschaftswoche [Wald et al, 1998].....	131
Tabelle 18:	Entdeckungsraten bei einer falsch-positiv Rate von 3% und 5% für verschiedene Parameterkombinationen errechnet nach dem Bart's data set (die Ergebnisse sind korrigiert für das maternale Gewicht) [Wald et al., 1998].....	132
Tabelle 19:	Entdeckungs- und falsch-positiv Raten bei unterschiedlichem cut-off level bei sonographisch gesichertem Schwangerschaftsalter und verschiedenen Parameterkombinationen [Wald et al., 1998].....	133
Tabelle 20:	Serumwerte (Median MoM) biochemischer Parameter bei Down Syndrom-Schwangerschaften in der 10.-14. SSW [Wald et al., 1998].....	134
Tabelle 21:	Entdeckungsraten für verschiedene Parameter in der 8.-14. SSW [Wald et al., 1998].....	135
Tabelle 22:	Entdeckungs- und falsch-positiv Raten bei unterschiedlichem cut-off level [Wald et al., 1998].....	135
Tabelle 23:	Durchschnittliche Screening- und Amniozentese-Inanspruchnahmerate in verschiedenen nationalen und regionalen Screeningprogrammen [Wald et al., 1998].....	137
Tabelle 24:	Verluste von nicht betroffenen Feten in Relation zur Zahl verhinderter Geburten von Kindern mit Down-Syndrom [Wald et al., 1998].....	138
Tabelle 25:	Parameter der Wirksamkeitsanalyse von 6 Screeningstrategien (inkl. Basisszenario) für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms im zweiten Trimenon [CETS, 1999].....	146
Tabelle 26:	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse differenziert für die einzelnen Screeningstrategien bei Schätzung der Faktoren eines Basisszenarios [CETS, 1999].....	147
Tabelle 27:	Sensitivitätsanalyse - differenziert für die einzelnen Screeningstrategien [CETS, 1999].....	148
Tabelle 28:	Geschätzte Entdeckungsraten für das fetale Down-Syndrom bei einer falsch-positiv Rate von 5% differenziert nach Schwangerschaftswoche und Parameterkombination [Cuckle et al., 1999].....	154
Tabelle 29:	Entdeckungsraten (in %) des Integrierten Tests im Vergleich zum Test des Erst- und Zweittrimenon-Screenings [Wald et al., 1999].....	156

Tabelle 30: Entdeckungsraten (in %) und falsch-positiv Raten (in %) für das integrierte Screening im Vergleich zum Erst- und Zweittrimenon-Screening differenziert nach maternalem Alter [Wald et al., 1999].....	157
Tabelle 31: Ergebnisse der in den vorgestellten Studien nicht berücksichtigten Primärstudien 1997 - 1999 zum Screening für fetale Chromosomenanomalien im ersten Trimenon der Schwangerschaft.....	160
Tabelle 32: Ergebnisse der in den vorgestellten Studien nicht berücksichtigten Primärstudien 1995 - 1999 zum Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte im zweiten Trimenon der Schwangerschaft).....	161
Tabelle 33: Verwendetes cut-off level und entdeckte Down-Syndrom-Feten in den eingeschlossenen Studien [Smith et al., 1996].....	163
Tabelle 34: Ergebnisse des biochemischen Screenings für das fetale Down Syndrom bei Schwangeren unter 35 Jahren entweder als Triple- oder Double-Screening [Smith et al., 1996].....	164
Tabelle 35: Sensitivität und Spezifität, die der Berechnung der Entscheidungsanalyse zugrundegelegt sind [Serra-Prat et al., 1998].....	166
Tabelle 36: Ergebnisse der Berechnung der Entdeckungsraten und Raten prozedurbedingter Aborte in Relation zu den entdeckten Fällen - in Abhängigkeit von der Inanspruchnahmerate am Screening-Test und an der Amniozentese [Serra-Prat et al., 1998].....	167

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Individuelles Risiko für ein Down-Syndrom zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter [nach Becker et al., 1995].....	20
Abbildung 2: Alpha-Fetoprotein im maternalen Serum während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft - Referenzbereiche des Konzentrationsverlaufs.....	35
Abbildung 3: Unkonjugiertes Östriol im maternalen Serum während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft - Referenzbereiche des Konzentrationsverlaufs (nach Krapf, 1995).....	44
Abbildung 4: Leistungshäufigkeit für Bestimmungen von Serumparametern und Chromosomenanalysen 1989 - 1996 (in 1.000; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik).....	74
Abbildung 5: Leistungsbedarf für Amniozentesen 1991 - 1996 (in 1.000 DM; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik).....	75
Abbildung 6: Leistungshäufigkeit für Amniozentesen 1991 - 1996 (in 1.000; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik).....	76
Abbildung 7: Entscheidungsbaum für das biochemische Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte [Grayson, 1996].....	86

Verzeichnis der Abkürzungen

-hCG	-Kette des humanen Chorion Gonadotropins	ICBDMS	<i>International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems</i>
Abs.	Absatz	IQ	Intelligenzquotient
ACE	Acetylcholinesterase	IRMA	<i>Immuno-Radiomagnetic Assay</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	IU	<i>International Unit</i>
AFP	Alpha-Fetoprotein	IVF	In-vitro Fertilisation
BCOHTA	<i>British Columbia Office for Health Technology Assessment</i>	LMP	Letzte Menstruationsperiode (<i>last menstruation period</i>)
CAHTA	<i>Catalan Agency for Health Technology Assessment</i>	LR	<i>Likelihood Ratio</i>
CETS	<i>Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Quebec</i>	MoM	<i>Multiple of Median</i>
CTFPHE	<i>Canadian Task Force on the Periodic Health Examination</i>	NCCHTA	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
CI	Konfidenzintervall	NEED	<i>NHS-Economic Database</i>
CVS	Chorionic villus sampling (=Chorionzottenbiopsie)	PAPP-A	<i>Pregnancy associated plasma protein (Schwangerschafts-assoziiertes Plasmaprotein)</i>
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
DHEA	Dihydroepiandrosteron	RIA	Radio-Immunoassay
DM	Deutsche Mark	RNA	<i>Ribonucleinacid (Ribonukleinsäure)</i>
DNA	<i>Desoxynucleinacid</i>	ROC	Receiver-Operator Characteristic
EBM	<i>Evidence based Medicine</i>	RR	Relatives Risiko
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab	SBU	Swedish Council for Technology Assessment
EconLIT	<i>Economical Literature</i>	SFHFÄndG	Schwangeren- und Familienhilfeänderungsgesetz
EIA	<i>Enzyme-linked Assay</i>	SOMED	Sozialmedizinische Datenbank
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>	SP1	Schwangerschaftsprotein 1
EUROCAT	<i>European Registration of Congenital Anomalies and Twins</i>	SSW	Schwangerschaftswoche
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung	StGB	Strafgesetzbuch
FNR	falsch-negativ Rate	TA	Transabdominal
FPR	falsch-positiv Rate	TMS	Triple-Screening maternalen Serums
FSH	Follikel stimulierendes Hormon	TZ	Transzervikal
GBV	Gemeinsamer Bibliothekenverbund	uE ₃	unkonjugiertes Östriol
HCEU	<i>Health Care Evaluation Unit</i>	US	Ultraschall
hCG	Humanes Chorion Gonadotropin	USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
HTA	Health Technology Assessment		
i.d.R	in der Regel		

Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte - eine Verfahrensbewertung

Sigrid Droste, Angela Brand

A Abstrakt

Hintergrund: Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte sind angeborene Fehlbildungen mit einer hohen individuellen Krankheitslast. Es handelt sich um seltene Störungen, die jedoch mit höherem Alter der Schwangeren zunehmen. Um Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte bei Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr möglichst frühzeitig während der Schwangerschaft zu erkennen, wurde bislang die Durchführung einer Amniozentese empfohlen. Seit Beginn der 90er Jahre wird das sog. biochemische Screening (bei Kombination von drei Parameter wird das Screening auch als „Triple-Test“ bezeichnet) als vorgelagerte Maßnahme propagiert: Hier wird durch Kombination verschiedener v.a. biochemischer Parameter die individuelle Risikowahrscheinlichkeit einer Schwangeren für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenanomalie und/oder eines Neuralrohrdefektes berechnet. Besteht ein im Vergleich zur (altersentsprechenden) Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, wird die Diagnose mit invasiven diagnostischen Verfahren (v.a. Amniozentese) gesichert. Die gegenwärtig einzige „präventive“ Intervention besteht in der vorzeitigen Terminierung der Schwangerschaft.

Fragestellung: Läßt sich auf der Basis bestehenden Wissens die Effektivität des biochemischen Screenings bestimmen, kann das biochemische Screening dazu beitragen, die hohe Zahl der durchgeführten Amniozentesen zu reduzieren und ist es sinnvoll, in der Bundesrepublik Deutschland ein Screeningprogramm einzurichten?

Methodik: Zielpopulation sind alle schwangeren Frauen. Primärer Ergebnisparameter ist die Entdeckungsrate. Recherchiert wurden Publikations- und Projektlisten von internationalen Technology Assessment Institutionen. Darüber hinaus wurden systematische Literaturrecherchen in verschiedenen biomedizinischen und HTA-spezifischen Datenbanken durchgeführt. Die Publikationen mußten definierte Kriterien erfüllen. Die methodische Qualität wurde anhand von Checklisten beurteilt. Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurden sechzehn Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen und Entscheidungsanalysen sowie neun Primärstudien herangezogen.

Ergebnisse: Es besteht eine hohe Konsistenz der Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher Kombinationen biochemischer und sonographischer Parameter zu unterschiedlichen Durchführungszeitpunkten. Bei einer falsch-

positiv Rate von 5% beträgt die Entdeckungsrate (Sensitivität) im Zweittrimenon-Screening [15.-18. Schwangerschaftswoche (SSW)] durchschnittlich zwischen 60% und 65%. Die höchsten Entdeckungsraten werden für die Kombination von maternalem Alter mit AFP, hCG und uE3, evtl. ergänzt um das Inhibin A, erzielt. Die Entdeckungsrate beim Ersttrimenon-Screening (10.-14. SSW) liegt durchschnittlich zwischen 70% und 75% (falsch-positiv Rate von 5%). Höchste Entdeckungsraten werden für die Kombination von maternalem Alter mit der fetalen Nackentransparenz, PAPP-A und freiem β -hCG verzeichnet. Die Entdeckungsraten bei jüngeren Schwangeren sind sowohl im Erst- als auch im Zweittrimenon-Screening deutlich geringer. Voraussetzung für diese Entdeckungsraten ist u.a. die exakte (d.h. sonographische) Bestimmung des Schwangerschaftsalters vor Durchführung des biochemischen Screenings.

Die Abklärung auffälliger Screeningbefunde durch Standardamniozentese (16.-18. SSW) ist mit einem prozedurbedingten Spontanabort von 1% verbunden.

Um informierte und qualifizierte Entscheidungen der Schwangeren zu gewährleisten, sind vor der Durchführung des Screenings, bei der Mitteilung des Ergebnisses und bei evtl. sich daraus ergebenden Konsequenzen Aufklärung und Information zentrale Voraussetzungen. Das Zweittrimenon-Screening kann mit ethischen Problemen behaftet sein, da bei Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung eine evtl. von der Schwangeren gewünschte Terminierung in einem relativ weit fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter erfolgt.

Derzeit werden neue gentechnische Verfahren untersucht (z.B. Gewinnung fetaler Zellen aus dem maternalen Blut mit anschließender Bestimmung der häufigsten Chromosomenanomalien, spezifische sonographische Marker), die - ebenfalls als nichtinvasive Methoden - eine erheblich größere Sensitivität versprechen und bei denen zudem die Ergebnisse deutlich schneller vorliegen werden als nach biochemischem Screening.

Schlußfolgerungen

- Das biochemische Screening kann einen Beitrag zur pränatalen Entdeckung von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten leisten. Die Effektivität der untersuchten Parameterkombinationen ist größer als die des Screenings nach ausschließlich maternalem Alter.
- Das biochemische Screening kann - unter Beachtung der Sensitivität - durch Ausschluß von fetalen Störungen die Zahl der invasiven diagnostischen Verfahren (v.a. Amniozentesen) senken, z.B. durch Bestimmung des individuellen Risi-

kos vor einer geplanten Amniozentese und Verzicht auf weitere diagnostische Maßnahmen im Falle eines unauffälligen Ergebnisses.

- Die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters ist für die Validität des Screeningergebnisses von großer Bedeutung. Angezeigt ist eine sonographische Bestimmung vor Durchführung des biochemischen Screenings.
- Die Entdeckungsrate von fetalen Chromosomenanomalien ist durch das biochemische Screening bei älteren Schwangeren größer als bei jüngeren Schwangeren. Unter älteren Schwangeren sind die Ängste bei einem positivem Testergebnis weniger groß, es werden in geringerem Umfang invasive diagnostische Verfahren zur Abklärung in Anspruch genommen und es kommt seltener zum Abbruch einer Schwangerschaft bei Vorliegen einer Chromosomenanomalie oder Neuralrohrdefektes. Eine Altersgrenze von 35 Jahren zur Differenzierung zwischen jüngeren und älteren Schwangeren ist nicht zwingend.
- Die Verfahren zur Diagnosesicherung nach auffälligem Screeningtest sind mit maternalen und fetalen Risiken verbunden. In vielen Fällen - gerade bei jüngeren Schwangeren - ist das Risiko eines durch invasive Abklärungsdiagnostik bedingten Verlustes eines nicht betroffenen Feten um ein Vielfaches größer als das Risiko des Vorliegens einer Chromosomenanomalie oder eines Neuralrohrdefektes.
- Möglich ist ein biochemisches Screening im zweiten oder ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einer jeweils unterschiedlichen Kombination biochemischer oder biochemischer und sonographischer Parameter. Das Screening im zweiten Trimenon [AFP, hCG und uE₃ (und ggf. Inhibin A)] wird vielfach als Standardscreening angesehen und hat den Vorteil, im ambulanten Versorgungssystem der Bundesrepublik mit einer akzeptablen Sensitivität durchführbar zu sein..
- Das Screening im ersten Trimenon [fetale Nackentransparenz, PAPP-A und freies β-hCG (und ggf. uE₃)] weist eine höhere Entdeckungsrate auf und erlaubt eine frühere Diagnose.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Einführung eines biochemischen Screenings in Deutschland kann derzeit nicht gegeben werden, da das Zweittrimenonscreening aus ethischen Gründen - wegen der möglicherweise resultierenden Späterminierungen - keine optimale Lösung darstellt und beim Ersttrimenonscreening die Messung der fetalen Nackentransparenz im ambulanten Versorgungsbereich nicht mit einer ausreichenden Sensitivität möglich ist.
- Ein Screeningprogramm sollte ein Ersttrimenon-Screening mit Ultraschalluntersuchungen in spezialisierten Zentren oder entsprechend qualifizierten Schwerpunktpraxen o.ä. umfassen.

- Im ökonomischen Bereich - z.B. welche Screeningstrategie unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte effizienter ist als andere - bestehen noch Wissenslücken, die durch weitere Analysen gedeckt werden sollten.
- Inwiefern das biochemische Screening angesichts neuer gentechnischer Methoden auch in Zukunft eine Bedeutung hat, wird zurückhaltend eingeschätzt. Deshalb kann die Erstellung eines nationalen Screeningprogramms für die Bundesrepublik Deutschland auf der Basis des biochemischen und sonographischen Screenings nur eine vorübergehende Lösung sein.

B Executive Summary

Beim biochemischen Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte handelt es sich um eine Technologie der Pränataldiagnostik. Es wird seit Beginn der 90er Jahre in unterschiedlicher Kombination eingesetzt. Da die Entstehung der fetalen Chromosomenanomalien mit zunehmendem maternalen Alter deutlich steigt, gewinnt die Technologie bei steigendem durchschnittlichem maternalen Alter in der Bundesrepublik Deutschland weiter an Bedeutung - zumindest so lange, wie keine alternative Technologie für ein Routinescreening zur Verfügung steht.

Allerdings ist das biochemische Screening aus verschiedenen Gründen umstritten. Dies sind u.a.:

- einzige mögliche „Prävention“ eines entdeckten Feten mit Chromosomenstörung oder Neuralrohrdefekt ist der Abbruch der Schwangerschaft,
- i.d.R. so späte Terminierung einer betroffenen Schwangerschaft nach diagnostischer Absicherung des Screeningergebnisses nach einem Screening-Test im zweiten Trimenon der Schwangerschaft, daß sie ethisch nicht mehr vertretbar ist und häufig zu schweren psychischen Beeinträchtigungen bei den Schwangeren führt,
- relativ geringe Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests (relativ hohe falsch-positiv Rate und hohe falsch-negativ Rate),
- schnelle Verbreitung in der Routine der niedergelassenen Gynäkologen trotz vielfacher Verunsicherung der Schwangeren, Defiziten hinsichtlich Mängel und Aussagefähigkeit des Tests und der Interpretation der Test-Ergebnisse bei Ärzten und Schwangeren,
- begrenzte diagnostische Zuverlässigkeit und Sicherheit der Screeningergebnisse,
- vergleichsweise hohes Risiko eines Spontanabortes nach invasiver Diagnostik infolge eines positiven Testergebnisses,
- möglicherweise Terminierung von Schwangerschaften nach Ersttrimenon-Screening, die zu einem späteren Zeitpunkt durch Spontanabort verlorengegangen wären.

Es stellen sich hinsichtlich des biochemischen Screenings z.B. die Fragen:

- reicht die Sensitivität des Screening-Tests aus, um ihn im Rahmen eines Screening-Programms anzuwenden? Wenn ja, welche Screeningstrategie sollte verfolgt werden und wer soll dieses Programm organisieren und wer finanzieren?

- Wie beseitigt man das Informationsdefizit vor dem Screening und bzgl. der Interpretation des Ergebnisses bei Ärzten und Schwangeren?
- Soll der Screening-Test allen Schwangeren angeboten werden oder nur solchen Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Chromosomenanomalie oder einen Neuralrohrdefekt?
- Kann der Einsatz des Screening-Tests dazu beitragen, die große Zahl der Amniozentesen zu reduzieren?
- Soll allen Schwangeren der Screening-Test und möglicherweise die anschließende invasive Diagnostik, d.h. Amniozentese oder CVS, durch die Krankenkasse finanziert werden?

Hintergrund - Technologie/Intervention: Im Rahmen des biochemischen Screenings werden v.a. Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Chorion Gonadotropin (hCG), unkonjugiertes Östriol (uE₃), schwangerschaftsassoziertes Plasmaprotein A (PAPP-A) sowie Inhibin A bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mittels gängiger immunzytochemischer Verfahren.

Die biochemischen Parameter werden dabei nicht als absolute Konzentration, sondern als *Multiple of Median (MoM)* verwendet. Dies ermöglicht die bessere Vergleichbarkeit z.B. von Proben mit unterschiedlichem Gestationsalter oder auch Abweichungen zwischen den Labors. Für die biochemischen Parameter bestehen definierte Referenzwerte bzw. Referenzbereiche. Die Höhe der biochemischen Parameter im maternalen Serum ist von verschiedenen Einflußfaktoren abhängig. Dies sind neben der Art der Bestimmung des Schwangerschaftsalters, Körpergewicht der Schwangeren, ethnische Zugehörigkeit, Vorliegen eines insulin-abhängigen Diabetes, Zwillingsschwangerschaften sowie das Geschlecht des Feten. Sind in einzelnen Labors höhere Anteile von Schwangeren mit diesen Merkmalen vertreten, müssen diese Merkmale bei der Berechnung durch Adjustierung angemessen berücksichtigt werden.

AFP steigt im mütterlichen Serum von der 10. bis 32. Schwangerschaftswoche kontinuierlich an und fällt dann bis zur Geburt wieder auf den Wert der 24. Schwangerschaftswoche ab. Infolge von Chromosomenstörungen oder Neuralrohrdefekten kann es zu Konzentrationen oberhalb des Normbereichs kommen. Über 50% der Feten mit erhöhtem AFP im mütterlichen Serum werden jedoch als gesunde Kinder geboren.

HCG steigt im maternalen Serum bis zur 8. SSW rasch an, verändert sich in der 8.-12. SSW wenig, sinkt bis zur 18. SSW ab, um dann bis zum Zeitpunkt der Geburt etwa konstant zu bleiben. Beim Down-Syndrom ist das hCG erhöht, außerhalb des Re-

ferenzbereiches liegende hCG-Werte sind aber auch ein Hinweis auf Schwangerschaftskomplikationen.

Das unkonjugierte Östriol steigt während des Schwangerschaftsverlaufs im maternalen Serum stetig an, insbesondere im letzten Trimenon findet eine deutliche Konzentrationszunahme statt. Beim Down-Syndrom ist das uE₃ vermindert.

Die Konzentration des PAPP-A im maternalen Serum nimmt parallel zum Wachstum des arbeitenden Trophoblasten zu. Während des 1. Trimenon findet alle 4,9 Tage eine Verdoppelung des gemessenen Wertes statt. Bei allen fetalen Chromosomenanomalien ist die PAPP-A-Konzentration reduziert.

Die Konzentration des Inhibin A im maternalen Serum ist bei vorliegendem fetalen Down-Syndrom erhöht.

Bei allen verwendeten biochemischen Parametern weisen die Konzentrationskurven bei gesunden bzw. betroffenen Feten zumeist große Überschneidungen auf, die eine eindeutige Zuordnung der gemessenen Werte zur Gruppe der nicht betroffenen oder betroffenen erschwert.

Die gebräuchlichen Parameterkombinationen für ein Screening für das Down-Syndrom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl und der Art der verwendeten Parameter. Häufig verwendet werden das *Double-Screening* (AFP und hCG) und das *Triple-Screening*¹ (AFP, hCG und uE₃) jeweils in Kombination mit dem maternalen Alter. Das *Triple-Screening* weist gegenüber dem *Double-Screening* eine höhere Entdeckungsrate (Sensitivität) auf. Die exakte sonographische Bestimmung des Schwangerschaftsalters (Scheitel-Steiß-Länge oder biparietaler Durchmesser) erhöht die Entdeckungsrate gegenüber der Bestimmung des Schwangerschaftsalters nach dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode.

Das Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft wird als kombiniertes Ultraschall- und Serum-Screening durchgeführt. Per Ultraschall wird die fetale Nackentransparenz bestimmt - ergänzt um die Serumparameter PAPP-A und das freie β-hCG unter Berücksichtigung des maternalen Alters. Die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom ist beim Ersttrimenon-Screening höher als beim Screening im zweiten Trimenon.

Ein auffälliges Screeningergebnis muß mit einem (invasiven) diagnostischen Verfahren abgesichert werden. Für diesen Zweck stehen die Amniozentese sowie die Chorionzottenbiopsie (CVS) zur Verfügung. Beide Technologien sind mit verschiedenen

1 Triple-Test: Häufiges Synonym für alle Formen des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte

maternalen und fetalen Komplikationsmöglichkeiten bis hin zum Spontanabort (in 1% der durchgeführten Amniozentesen) behaftet. Maternale Komplikationen treten nach CVS deutlich häufiger auf als nach einer im zweiten Trimenon ausgeführten Standardamniozentese. Die CVS weist jedoch weniger Komplikationen als die im ersten Trimenon ausgeführte Frühamniozentese auf.

Methodik: Zielpopulation sind alle schwangeren Frauen - unabhängig von ihrem Alter. Primärer Ergebnisparameter ist die Entdeckungsrate bei einer gegebenen falsch-positiv Rate. Weitgehend unberücksichtigt bleiben im vorliegenden Bericht die Betrachtung von Mehrlingsschwangerschaften und Schwangerschaften nach in vitro Fertilisation.

Recherchiert wurden Publikations- und Projektlisten von internationalen Technology Assessment Institutionen. Darüber hinaus wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken Biological Abstracts, BIOSIS, Current Contents, Embase, Medline, Bioethicsline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Controlled Trials Registry, DARE, EBM Reviews - Best Evidence (ab 1991), Econlit, NEED, Gemeinsamer Bibliothekenverbund (GBV), HealthSTAR, HSTAT, HTA, SOMED und dem Verzeichnis lieferbarer Bücher durchgeführt. Die Publikationen mußten definierte Kriterien erfüllen. Die methodische Qualität wurde anhand von Checklisten beurteilt. Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurden ein HTA-Review, ein HTA-Report, drei Leitlinien, sechs Meta-Analysen, zwei Entscheidungsanalysen und weitere Primärstudien herangezogen.

Ergebnisse: Es besteht in den berücksichtigten Studien eine hohe Konsistenz der erzielten Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher Kombinationen biochemischer und sonographischer Parameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Durchführung. Bei einer falsch-positiv Rate von 5% liegt die Entdeckungsrate beim Zweittrimenon-Screening (15. - 18. SSW) durchschnittlich zwischen 60% und 65%. Bei jüngeren Schwangeren (in der Literatur zumeist als unter 35jährige definiert) ist diese Entdeckungsrate deutlich geringer. Die höchsten Entdeckungsraten werden für die Kombination des maternalen Alters mit AFP, hCG und uE3, evtl. ergänzt um das Inhibin A, erzielt.

Bei einer falsch-positiv Rate von 5% beträgt die Entdeckungsrate beim Ersttrimenon-Screening durchschnittlich zwischen 70% und 75%. Die höchsten Entdeckungsraten werden für die Kombination der fetalen Nackentransparenz mit PAPP-A und freies β -hCG sowie dem maternalen Alter verzeichnet. Auch hier ist die Entdeckungsrate bei jüngeren Schwangeren deutlich geringer.

Nachteil des Zweittrimenon-Screenings ist die Notwendigkeit einer Diagnosesicherung nach auffälligem Screening-Test, welche zur Folge hat, daß dieses mit nicht zu

unterschätzenden ethischen Problemen behaftet sein kann (z.B. Späterminierung bei Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung). Während das Ersttrimenon-Screening in dieser Hinsicht eindeutig im Vorteil ist, besteht hier ein Nachteil in der Nichtberücksichtigung des Risikos für Neuralrohrdefekte, da das dafür wichtige AFP erst im zweiten Trimenon valide bestimmt werden kann. Zudem steht zur Abklärung eines auffälligen Screeningergebnisses nach dem Ersttrimenon-Screening die CVS zur Verfügung, die zwar mit geringeren fetalen Risiken als die Frühamniozentese verbunden ist, im Vergleich zur Standardamniozentese dennoch komplikationsträchtiger ist. Ein weiteres Problem des Ersttrimenon-Screenings ist der Parameter „fetale Nackentransparenz“, dessen Messung eine gute Geräteausstattung sowie gut ausgebildete Fachkräfte erfordert. Untersuchungen zur Effektivität des Ultraschallscreenings in der Bundesrepublik Deutschland deuten darauf hin, daß unter den gegenwärtigen Bedingungen der Routineversorgung die für das Screening erforderliche hohe Qualität der sonographischen Bestimmung der fetalen Nackentransparenz nicht erreicht werden kann.

Von großer Bedeutung für die Validität des errechneten individuellen Risikos für eine Chromosomenanomalie ist die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters durch Datum der letzten Menstruation (LMP-Methode) und Sonographie. Bei sonographischer Bestimmung des biparietalen Durchmesser oder/und der Scheitel-Steiß-Länge sind die Entdeckungsraten i.d.R. deutlich höher als bei Verwendung des LMP.

Um informierte und qualifizierte Entscheidungen der Schwangeren zu gewährleisten, sind vor der Durchführung des Screenings, bei der Mitteilung des Ergebnisses und sich daraus evtl. ergebenden Konsequenzen Aufklärung und Information zentrale Voraussetzungen. Die Beratung muß dabei u.a. folgende Aspekte thematisieren: *vor Durchführung* des Tests eine Aufklärung der Schwangeren über den Screening-Test selbst wie auch über die Aussagefähigkeit des Tests, die Wertung des Ergebnisses sowie über möglicherweise weitere Schritte zur Diagnosesicherung bis hin zur möglicherweise zur Disposition stehenden Terminierung bei Bestätigung eines positiven Befundes. Bei *vorliegendem positiven Testergebnis* sind zudem in einer genetischen Beratung die mit dem Screening-Test verbundenen Konsequenzen für die Schwangere verständlich darzulegen wie auch ein realistisches Bild dessen darzustellen, was ein Mensch mit einem Down-Syndrom oder einer anderen Chromosomenstörung oder einem Neuralrohrdefekt ist und braucht.

Es liegen ausreichende Hinweise darauf vor, daß sich die durchführenden Ärzte die Konsequenzen des Screening-Tests für die Schwangere vielfach nicht vergegenwärtigen und zudem Probleme mit der Interpretation des Testergebnisses bestehen.

Auch werden den Schwangeren vor dem Testen selten Informationen über die Wahrscheinlichkeit und Konsequenzen möglicher Ergebnisse mitgeteilt. Die mit dem biochemischen Screening verbundenen Aspekte Angst und psychischer Streß werden zwar in relativ wenigen Studien thematisiert, dennoch besteht Einvernehmen darüber, daß das biochemische Screening, (falsch)-positive Ergebnisse sowie zum Teil in erheblichem Umfang bestehende Informationsdefizite bei den Schwangeren Angst erzeugen.

Implementation eines Screeningprogramms

Es stellt sich hinsichtlich eines Screeningprogramms für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte die Frage, ob die Implementation eines solchen Programms evidenzbasiert ist und eine bessere Lösung als die bislang praktizierte Vorgehensweise (überwiegend Durchführung von Amniozentesen ohne vorherige Prüfung, ob tatsächlich ein erhöhtes Risiko für eine Störung vorliegt) darstellt und wenn ja, sollte welche der vorgestellten Screeningstrategien implementiert werden. Die vorliegenden Studien zeigen, daß gegenwärtig aufgrund der künftigen technologischen Entwicklung im Bereich der Pränataldiagnostik ein ungünstiger Zeitpunkt für die Implementation eines Screeningprogramms auf der Basis biochemischer Parameter wäre. So werden derzeit neue gentechnische Verfahren (z.B. Gewinnung fetaler Zellen aus dem maternalen Blut mit anschließender Bestimmung der häufigsten Chromosomenanomalien) oder spezifische sonographische Marker untersucht, die - ebenfalls als nichtinvasive Methoden - eine erheblich größere Sensitivität versprechen und bei denen zudem die Ergebnisse deutlich schneller vorliegen werden als nach biochemischem Screening.

Soll trotzdem ein Screeningprogramm eingeführt werden, sollte die Screeningstrategie so gewählt sein, daß die Schwangere selbst über die Art und Durchführung des Screening-Tests entscheiden und zwischen den Möglichkeiten der höchsten Sicherheit für den Fetus oder die höchstmögliche Entdeckungswahrscheinlichkeit wählen kann. Auch ist eine Entscheidung über den Einsatz neuer Technologien - z.B. der FISH-Technik - die für die Schwangeren mehr Sicherheit und weniger Risiken bedeuten, zu treffen.

Im Rahmen künftiger Forschungsvorhaben wäre es sinnvoll, insbesondere das Ersttrimenon-Screening durch Qualitätssicherungsmaßnahmen zu verbessern.

Schlußfolgerungen

- Das biochemische Screening kann einen Beitrag zur pränatalen Entdeckung von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten leisten. Die Effektivität der un-

tersuchten Parameterkombinationen ist größer als die des Screenings nach ausschließlich maternalem Alter.

- Das biochemische Screening kann - unter Beachtung der Sensitivität - durch Ausschluß von fetalen Störungen die Zahl der invasiven diagnostischen Verfahren (v.a. Amniozentesen) senken, z.B. durch Bestimmung des individuellen Risikos vor einer geplanten Amniozentese und Verzicht auf weitere diagnostische Maßnahmen im Falle eines unauffälligen Ergebnisses.
- Die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters ist für die Validität des Screeningergebnisses von großer Bedeutung. Angezeigt ist eine sonographische Bestimmung vor Durchführung des biochemischen Screenings.
- Die Entdeckungsrate von fetalen Chromosomenanomalien ist durch das biochemische Screening bei älteren Schwangeren größer als bei jüngeren Schwangeren. Unter älteren Schwangeren sind die Ängste bei einem positivem Testergebnis weniger groß, es werden in geringerem Umfang invasive diagnostische Verfahren zur Abklärung in Anspruch genommen und es kommt seltener zum Abbruch einer Schwangerschaft bei Vorliegen einer Chromosomenanomalie oder Neuralrohrdefektes. Eine Altersgrenze von 35 Jahren zur Differenzierung zwischen jüngeren und älteren Schwangeren ist nicht zwingend.
- Die Verfahren zur Diagnosesicherung nach auffälligem Screeningtest sind mit maternalen und fetalen Risiken verbunden. In vielen Fällen - gerade bei jüngeren Schwangeren - ist das Risiko eines durch invasive Abklärungsdiagnostik bedingten Verlustes eines nicht betroffenen Feten um ein Vielfaches größer als das Risiko des Vorliegens einer Chromosomenanomalie oder eines Neuralrohrdefektes.
- Möglich ist ein biochemisches Screening im zweiten oder ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einer jeweils unterschiedlichen Kombination biochemischer oder biochemischer und sonographischer Parameter. Das Screening im zweiten Trimenon [AFP, hCG und uE₃ (und ggf. Inhibin A)] wird vielfach als Standardscreening angesehen und hat den Vorteil, im ambulanten Versorgungssystem der Bundesrepublik mit einer akzeptablen Sensitivität durchführbar zu sein..
- Das Screening im ersten Trimenon [fetale Nackentransparenz, PAPP-A und freies β -hCG (und ggf. uE₃)] weist eine höhere Entdeckungsrate auf und erlaubt eine frühere Diagnose.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Einführung eines biochemischen Screenings in Deutschland kann derzeit nicht gegeben werden, da das Zweittrimenonscreening aus ethischen Gründen - wegen der möglicherweise resultierenden Späterminierungen - keine optimale Lösung darstellt und beim Ersttrimenonscre-

ening die Messung der fetalen Nackentransparenz im ambulanten Versorgungsbereich nicht mit einer ausreichenden Sensitivität möglich ist.

- Ein Screeningprogramm sollte ein Ersttrimenon-Screening mit Ultraschalluntersuchungen in spezialisierten Zentren oder entsprechend qualifizierten Schwerpunktpraxen o.ä. umfassen.
- Im ökonomischen Bereich - z.B. welche Screeningstrategie unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte effizienter ist als andere - bestehen noch Wissenslücken, die durch weitere Analysen gedeckt werden sollten.
- Inwiefern das biochemische Screening angesichts neuer gentechnischer Methoden auch in Zukunft eine Bedeutung hat, wird zurückhaltend eingeschätzt. Deshalb kann die Erstellung eines nationalen Screeningprogramms für die Bundesrepublik Deutschland auf der Basis des biochemischen und sonographischen Screenings nur eine vorübergehende Lösung sein.

C Hauptdokument

C.1 Policy Question

Die fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte weisen zwar im Vergleich z.B. zu den angeborenen Herzfehlbildungen eine relativ geringe Prävalenz unter den Neugeborenen auf, haben jedoch häufig einen hohen Schweregrad hinsichtlich körperlicher und geistiger Retardierung zur Folge - teilweise sind sie mit dem Leben nicht vereinbar. Deshalb sind sie für die Pränataldiagnostik von großer Bedeutung.

Ende des Jahres 1998 wurden von der Bundesärztekammer die bestehenden Mutterschafts-Richtlinien durch die „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ ergänzt [Bundesärztekammer, 1998]. Diese Richtlinien benennen das biochemische Screening - Bestimmung von Alpha-Fetoprotein (AFP), humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) und unkonjugiertem Östriol - als anerkanntes Verfahren der nichtinvasiven pränatalen Risikoermittlung von Chromosomenanomalien.

In der Folge ergibt sich für die behandelnden Ärzte die Verpflichtung, die Schwangeren auf die Möglichkeit der Durchführung dieses Screeningverfahrens hinzuweisen. Führt der behandelnde Arzt diese Diagnosemaßnahme trotz Einwilligung der Mutter nicht durch, können für ihn möglicherweise juristische Konsequenzen nach Geburt eines nicht gesunden Kindes entstehen.

Dennoch ist das biochemische Screening bei den behandelnden Ärzten nach wie vor umstritten. Häufig wird der gegebene Nutzen gegenüber den Folgen und der großen ethischen Bedeutung des Verfahrens – insbesondere angesichts der einzig möglichen präventiven Intervention *Schwangerschaftsabbruch* - als nicht angemessen bewertet.

Ziel des vorliegenden Berichtes ist es deshalb, einen evidenz-basierten Beitrag zu den Fragen zu leisten,

- ob und inwieweit das biochemische Screening zur pränatalen Entdeckung von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten - insbesondere des Down-Syndroms - beitragen kann,
- ob und inwieweit das biochemische Screening für das Vorliegen von fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten - insbesondere eines Down-Syndroms - als Screening-Programm bei allen Schwangeren eingesetzt werden kann/sollte sowie

- ob und inwieweit das biochemische Screening für das Vorliegen von fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten - insbesondere eines Down-Syndroms - geeignet ist, die Zahl der invasiven pränatalen diagnostischen Maßnahmen zu reduzieren.

C.2 Einführung / Hintergrund

Der nachfolgende Abschnitt beschreibt zunächst die Zielkondition - die fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte einschließlich Epidemiologie und Ätiologie - und in der Folge die Technologie - die Pränataldiagnostik in der Bundesrepublik Deutschland und anderen europäischen Staaten sowie die einzelnen Parameter des biochemischen Screening einschließlich ergänzender/alternativer Verfahren.

C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Zielkondition des biochemischen Screenings als Bestandteil der pränatalen Diagnostik sind die fetalen numerischen Chromosomenstörungen sowie Neuralrohrdefekte. Im einzelnen sind dies insbesondere die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom), die Trisomie 13 (Patau-Syndrom), das Turner-Syndrom (Monosomie X), die offenen Neuralrohrdefekte und die Triploidien. Da die Trisomie 21 unter den fetalen Chromosomenanomalien eine dominante Rolle spielt und die vorhandene Literatur aus dem Bereich des *health technology assessment* sich überwiegend auf die Trisomie 21 beschränkt, ist auch der vorliegende Bericht schwerpunktmäßig auf die Trisomie 21 ausgerichtet. Eine Darstellung der übrigen Chromosomenstörungen erfolgt im Anschluß an die Darstellung der fetalen Trisomie 21 in geringerer Differenziertheit und Ausführlichkeit.

C.2.1.1 Down-Syndrom

Erstmals klinisch beschrieben wurde die Trisomie 21 (Synonyme: Down-Syndrom, Morbus Langdon Down, Mongolismus, Mongoloidismus) 1846 von Seguin unter dem Namen „Idiotie furfuraceus“. Die Umbenennung im Jahre 1866 durch Langdon Down [Down, 1866] in „mongolische Idiotie“ wurde für dieses Krankheitsbild bis zur Entdeckung der ursächlich zugrunde liegenden Chromosomenanomalie beibehalten. 1959 wurde das Vorhandensein eines freien, zusätzlichen Chromosoms beim „Down-Syndrom“ durch Lejeune beschrieben, und wenig später als Chromosom 21 identifiziert [Lejeune et al., 1959]. Vor allem wegen der ethnischen Diskriminierung durch den Begriff „mongolische Idiotie“ wird seitdem das Krankheitsbild als „Trisomie 21“ oder auch als „Down-Syndrom“ bezeichnet.

Epidemiologie

Die Trisomie 21 zählt - wie alle angeborenen Fehlbildungen - zu den seltenen Erkrankungen. Nach einem französischen Register wurden in den Jahren 1979 bis 1988 bei rund 2,7% der Neugeborenen Fehlbildungen festgestellt. Die Häufigkeit hat während des Beobachtungszeitraumes zugenommen. Dies ist jedoch nicht auf eine tatsächliche Zunahme kongenitaler Fehlbildungen zurückzuführen. Am häufigsten sind kongenitale Herzfehler zu beobachten. Chromosomenstörungen folgen an 6. Stelle nach den Fehlbildungen der Gliedmaßen, des inneren urogenitalen Bereiches, des Verdauungstraktes und des zentralen Nervensystems [Stoll et al., 1991].

Unter den Chromosomenstörungen nimmt die Trisomie 21 eine dominante Rolle ein: sie stellt etwa fünfzig Prozent aller fetalen Chromosomenstörungen [Binkert, 1989; Hook, 1994] und ist am besten dokumentiert [Snijders et al., 1994]. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken in verschiedenen Staaten bzw. Regionen erheblich. Dies ist aber nicht zwangsläufig auf tatsächlich bestehende regionale Disparitäten zurückzuführen. Vielmehr sind als Ursachen zu betrachten:

- Alter der Schwangeren, d.h. die Häufigkeit der Trisomie 21 korreliert in hohem Maße positiv mit dem mütterlichen Alter (vgl. Abschnitte „Risikofaktoren“ und C.2.2 „Beschreibung der Technologie“),
- demographischer Wandel bzw. Bevölkerungsstruktur eines Staates bzw. einer Region, d.h. in Populationen mit einem höheren durchschnittlichen Alter der Frauen wird die Prävalenz höher sein als in einer jungen Population. Dies gilt gleichermaßen für solche Populationen, in denen das durchschnittliche Alter der Frauen, in welchem Kinder geboren werden, höher ist als in anderen Populationen,
- zunehmend früherer Zeitpunkt der Diagnosesicherung,
- zugrundeliegende Grundgesamtheit, d.h. werden z.B. Totgeburten oder Frühgeburten nicht berücksichtigt oder einzelne Fälle bei Geburt nicht erkannt und somit auch nicht dokumentiert, reduziert sich die beobachtete Prävalenz. Nicht zuletzt ist die Prävalenz der Trisomie 21 auch von der Diagnostik abhängig.
- verbesserte und häufiger eingesetzte prä- und postnatale Diagnostik, die die Prävalenz erhöht [*Centers for Disease Control and Prevention, 1994*],
- Zeitpunkt der Dokumentation, d.h. die Prävalenz der Trisomie 21 ist im ersten Trimenon der Schwangerschaft immer deutlich höher als zum Zeitpunkt der Standard-Amniozentese und zum Zeitpunkt der Geburt. Dies ist auf die relativ hohe Zahl der Spontanaborte sowie auf die regional in unterschiedlichem Ausmaß durchgeführten induzierten Aborte zurückzuführen.

Als prinzipielle Voraussetzung für die Validität der Berechnung der beobachteten Prävalenz der Trisomie 21 und ebenso für andere angeborene Fehlbildungen in einer Region fordern europäische [*European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT)*] und internationale [*The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)*] Fehlbildungsregister ein Minimum von 50.000 Geburten pro Jahr in der entsprechenden Region [Khoury et al., 1987; ICBDMS, 1991]. Diese Voraussetzung wird jedoch von den bestehenden Registern nicht immer erfüllt, so daß auch die Aussagekraft der Registerdaten mitunter eingeschränkt ist.

Für die Bundesrepublik Deutschland wird eine Prävalenz von 0,8 pro 1.000 Geburten für das populationsbezogene Register „Sachsen-Anhalt“ und 1,8 pro 1.000 Geburten für das krankenhausbefugte Register „Mainz“ genannt. Beim Mainzer Register liegt jedoch eine Überschätzung der Prävalenz des fetalen Down-Syndroms in der Schwangerenpopulation vor, da hier fast ausschließlich Risikoschwangerschaften - mit einem überdurchschnittlichen Risiko für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms - erfaßt und dokumentiert werden, die zur weiteren Betreuung in die Universitätsklinik Mainz überwiesen werden.

Auch im Hinblick auf die Altersstruktur der Bevölkerung sind international wie national Unterschiede in den Angaben zur Prävalenz festzuhalten. Anhand der Daten von 19 Populationen, die im ICBDMS zwischen 1980 und 1985 erfaßt und analysiert wurden [ICBDMS, 1993], konnten Kallen und Knudsen eine Differenz von 60% in den Angaben zur Prävalenz der fetalen Trisomie 21 zwischen der Region mit der jüngsten und der Region mit der ältesten Altersstruktur der Schwangeren beobachten [Kallen et al., 1989].

Betrachtet man die Prävalenz für das Vorliegen des fetalen Down-Syndroms differenziert nach maternalem Alter, wird beispielsweise von Fenner das Risiko für ein Kind mit Trisomie 21 bei Geburt für eine 25jährige mit 1:1.352 (0,7 je 1.000 Lebendgeburten), für eine 30jährige mit 1:895 (1,1 je 1.000 Lebendgeburten), für eine 35jährige mit 1:356 (2,8 je 1.000 Lebendgeburten) und für eine 40jährige mit 1:97 (10,3 je 1.000 Lebendgeburten) angegeben [Fenner et al., 1998].

Während die Prävalenz der fetalen Trisomie 21 in westlichen Ländern bis 1980 aufgrund sinkender Geburtenraten zunächst überwiegend abnahm [Adams et al., 1981; Hook, 1982; Huether et al., 1982; Mikkelsen et al., 1983; Baird et al., 1988; Stone et al., 1989; Staples et al., 1991], erreicht sie seitdem bei weitverbreiteter Pränataldiagnostik und induzierten Aborten ein „steady state“ bzw. steigt in einigen Ländern an [Stone et al., 1989; Staples et al., 1991; Lopez et al., 1995, Cuckle et al., 1991].

Das ist zum Teil dadurch zu erklären, daß der Anteil der Schwangeren über 30 Jahre in vielen industrialisierten Ländern in den letzten Jahren deutlich zunimmt [Olsen et al., 1996]. Damit steigt auch die Lebendgeborenenrate in dieser Alterspopulation. So konnte in den USA zwischen 1985 und 1992 eine Zunahme des Anteils aller Geburten in der Altersgruppe der über 35jährigen Schwangeren von 8% auf 13% beobachtet werden. Gleichzeitig nimmt die Rate der Lebendgeborenen bei jüngeren Frauen kontinuierlich ab. Als Folge dieser demographischen Entwicklung ist in den USA der Anteil der Lebendgeborenen mit Trisomie 21 in der Altersgruppe der über 35-jährigen Schwangeren von 27,1 Prozent im Jahr 1983 auf 34,1 Prozent im Jahr 1992 gestiegen. Die Prävalenz der Trisomie 21 wurde mit 1,2 pro 1000 Lebendgeburten beobachtet [Baird et al., 1988; ICBDMs, 1993; Krivchenia et al., 1993].

Die Einführung und quantitative wie qualitative Ausweitung einer Pränataldiagnostik mit anschließendem induziertem Abort in der großen Mehrheit der diagnostizierten Fälle mit numerischen Chromosomenanomalien führt zwar zu einer Abnahme der Prävalenz der Trisomie 21 unter den Lebendgeborenen. Diese Abnahme gleicht jedoch nicht den Effekt der Zunahme der Prävalenz in der Gruppe der älteren Schwangeren aus [Stone et al., 1989; Staples et al., 1991; Cornel et al., 1993; Lopez et al., 1995; Ventura et al., 1995].

Prognosen - basierend auf mathematischen Modellierungen - gehen davon aus, daß die Prävalenz der fetalen Trisomie 21 bis zum Jahr 2000 z.B. in den Niederlanden, in Großbritannien und in den USA aufgrund der deutlichen Zunahme der Population älterer Schwangerer zunehmen wird [Huether, 1983; Nicholson et al., 1992; Cornel et al., 1993].

Nach aktuellen Beobachtungen des „*Monitoring-Zentrums zur Erfassung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Anomalien Sachsen-Anhalt*“ in Magdeburg [Rösch, 1998, persönliche Kommunikation] nimmt die Prävalenz von Lebendgeburten mit Trisomie 21 in Sachsen-Anhalt in den letzten Jahren deutlich zu. Der Anteil von Abortinduktionen aufgrund pränatal diagnostizierter Trisomie 21 nimmt seit 1990 ebenfalls zu. Parallel ist bezüglich des mütterlichen Alters bei Geburt nach 1990 in Sachsen-Anhalt eine Verschiebung des Durchschnittsalters um ca. 2 Jahre von 25 auf 27 Jahre festzustellen. Im Bundesdurchschnitt liegt dies bei 29 Jahren [Statistisches Bundesamt, 2000]. Gleichermaßen verschiebt sich die Alterszeitspanne, in der Frauen am häufigsten Kinder bekommen, um 2 Jahre von 23-27 auf 25-29 Jahre. Dies entspricht einem Alter, das auch für weitere 14 europäische Staaten beobachtet wurde: die Altersspanne, in der am häufigsten Kinder geboren werden, liegt hier zwischen dem 26. und 30. Lebensjahr (38% aller Lebendgeburten) [van der Veen et al., 1997].

Bei der Population der Schwangeren in der Bundesrepublik Deutschland handelt es sich um eine im Vergleich zu beispielsweise Großbritannien und den USA verhältnismäßig alte Population. Bei der Interpretation der Prävalenz der Trisomie 21 in der Bundesrepublik Deutschland und eventuellen prognostischen Schätzungen für die nächsten Jahren müssen daher diese demographischen Trends neben den Konsequenzen der Pränataldiagnostik berücksichtigt werden.

Auch wenn der Anteil der älteren Schwangeren an den Schwangeren insgesamt zunimmt und damit verbunden auch die Häufigkeit der Trisomie 21, wird nach wie vor der weitaus größte Anteil aller Kinder mit Trisomie 21 - nämlich 85% - von Frauen unter 35 Jahren geboren [Holzgreve et al., 1992a]. Im Glasgower Register wurden von 1980 bis 1990 12% aller Schwangerschaften (Geburten und induzierte Aborte) bei unter 20jährigen Frauen, 64% bei 20-29jährigen Frauen, 18% bei 30-34jährigen Frauen sowie 6% bei über 34jährigen Frauen verzeichnet [Lopez et al., 1995].

Sowohl unter den Feten wie auch unter den Lebendgeborenen ist die Zahl der männlichen Down-Syndrom-Träger größer als die der weiblichen. Allerdings ist diese Dominanz nicht so extrem wie sie in früheren Studien - vermutlich aufgrund geringerer Fallzahlen - beobachtet wurde. Weder dem Gestationsalter noch dem mütterliche Alter kann ein Einfluß auf das Verhältnis männlich zu weiblich unter den Feten wie den Lebendgeborenen nachgewiesen werden [Huether et al., 1996].

Ätiologie

Chromosomen sind sichtbare Träger der genetischen Informationen und in jeder Körperzelle vorhanden. Sie enthalten eine Doppelhelix - bestehend aus zwei gegenläufigen DNA-Molekülen -, Histone, Nicht-Histoproteine und RNA in geringen Mengen. Die menschlichen Körperzellen enthalten einen diploiden Satz von $2n = 46$ Chromosomen. Zu unterscheiden sind 22 Autosomenpaare und 1 Heterochromosomenpaar (das homologe XX-Paar im weiblichen und das heterologe XY-Paar im männlichen Karyotyp). In den Zellteilungsphasen der Mitose und Meiose erfolgen identische Verdoppelungen der Chromosomensätze und eine gleichmäßige Verteilung der Tochterchromosomen auf die Tochterzellen. Überwiegend während der Meiose kann es zu numerischen oder strukturellen Abweichungen (Aberrationen) einzelner Chromosomen kommen.

Kommt es zu einer numerischen Aberration des Chromosoms 21, wird dies als Trisomie 21 oder Down-Syndrom bezeichnet. Es ist das beim Menschen am häufigsten vorkommende durch numerische Chromosomenaberrationen verursachte Fehlbildungssyndrom.

Das Risiko für alle Chromosomenaberrationen erhöht sich mit zunehmendem Alter der Eltern und ist kein seltenes Ereignis. Allerdings kommt es häufig zum Abort: un-

gefähr 60 % der befruchteten Eizellen mit Trisomie 21 gehen durch Spontanabort verloren und mindestens 20 % der Kinder tot geboren [nach Murken et al., 1996 und Buselmaier et al., 1999].

Während seit langem bekannt ist, daß die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie 21 mit zunehmendem Alter der Schwangeren steigt, bleibt die eigentliche Ursache dieses Zusammenhangs bis heute unklar [Penrose, 1933; Lilienfeld, 1969; Hook, 1982]. Möglicherweise spielen altersabhängige Faktoren, ionisierende Strahlen, Autoantikörper oder Viren ätiologisch eine Rolle. Es wird vermutet, daß mit steigendem Alter der Mutter die Rate an *non-disjunctions* (d.h. das Nichtauseinanderweichen homologer Chromosomen) als Ursache der sporadisch auftretenden freien Trisomie 21 steigt. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang mögliche Mutationen des Spindelapparates, die eine *non-disjunction* hervorrufen.

Zytogenetisch können drei Formen der Trisomie 21 unterschieden werden (de Grouchy et al., 1990; Witkowski et al., 1995):

- *Freie Trisomie 21*: 92,5-95% aller Betroffenen haben eine freie Trisomie 21. Sie entsteht zumeist durch fehlende Trennung der mütterlichen, bei 20 % der Fälle der väterlichen (Mikkelsen et al., 1980) Chromosomen 21 bei der Reduktionsteilung. Die Chromosomenzahl beträgt 47, da das Chromosom 21 dreifach vorhanden ist. Das überzählige kleine Chromosom 21 läßt sich in der Mitose im Karyogramm frei erkennen. Kinder mit freier Trisomie 21 haben häufiger ältere Mütter. Ob dieser Zusammenhang darauf beruht, daß altersabhängige Faktoren bei der Entstehung meiotischer Verteilungsstörungen eine Rolle spielen oder daß trisome Embryonen und Feten mit zunehmendem Alter der Mutter seltener abgestoßen werden, ist nicht geklärt.
- *Translokation*: 4,8 % aller Trisomien 21 sind auf eine Translokation zurückzuführen [Giraud & Mattei, 1975]. Dabei ist das überzählige Chromosom 21 nicht frei vorhanden, sondern in Form der zentrischen Fusion mit einem anderen akrozentrischen Chromosom verschmolzen bzw. transloziert (Robertson-Translokation), so daß die Gesamtchromosomenzahl 46 beträgt. Die Gesamtzahl der Chromosomen ist somit zwar nicht verändert, das genetische Gleichgewicht ist jedoch durch das zusätzlich vorhandene genetische Material des translozierten Chromosoms 21 gestört (sog. „nichtbalancierte Translokation“). Bei hereditärer Translokation hat ein (phänotypisch) unauffälliges Elternteil nur ein freies Chromosom 21. Das zweite ist auf ein anderes Chromosom transloziert. Die Gesamtzahl der Chromosomen beträgt in diesem Fall daher nur 45. Man spricht auch von einer „balancierten Translokation“, da es nicht zu einem klinisch bedeutsamen Verlust von genetischem Material gekommen ist.

- *Mosaik*: bei 2,7% aller Betroffenen liegt ein sog. „Mosaik“ vor. Beim chromosomalen Mosaik finden sich neben Zelllinien mit normalem Chromosomenbefund auch trisome Zelllinien im Körper eines Menschen, teilweise sogar innerhalb ein- und desselben Gewebes.

Risikofaktor - Alter der Eltern

Die Zunahme der Häufigkeit der fetalen Trisomie 21 mit zunehmendem Alter der Mutter ist schon lange bekannt. Die erste Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen fetaler Trisomie 21 und mütterlichem Alter geht auf Shuttleworth im Jahr 1909 zurück [Shuttleworth, 1909]. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Mehrzahl der Chromosomenstörungen mütterlichen Ursprungs sind und mit höherem mütterlichen Alter exponentiell zunehmen [Hook, 1981; Cuckle et al., 1987].

Im Gegensatz zur freien Trisomie 21 besteht bei der Translokationstrisomie keine Beziehung zum Lebensalter der Mutter. Da es sich jedoch - wie im Abschnitt „Ätiologie“ beschrieben - in über 90% aller beobachteten Trisomie 21-Fälle um eine freie Trisomie 21 handelt, kommt dieser Sachverhalt in der Prävalenz nicht zum Ausdruck.

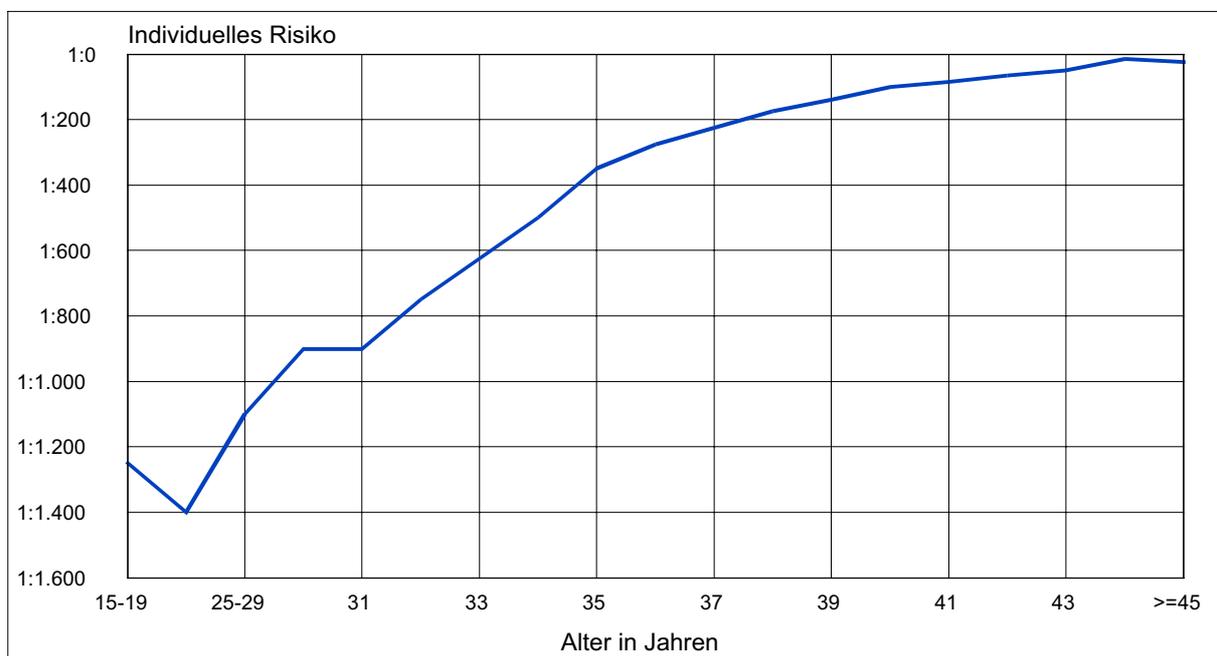


Abbildung 1: *Individuelles Risiko für ein Down-Syndrom zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter [nach Becker et al., 1995]
(Für die Jahre 15-29 liegen Angaben nur in 5-Jahresaltersgruppen vor)*

Die Darstellung des Zusammenhangs von maternalem Alter und Häufigkeit des Vorliegens eines fetalen Down-Syndroms in 1-Jahres-Intervallen zeigt einen kontinuierlichen Verlauf ab dem 20. - 24. Lebensjahr (vgl. Abbildung 1). Ein Wendepunkt im Kurvenverlauf beim maternalen Alter von 35 Jahren liegt nicht vor. Dennoch ist dieses Alter - auf eine früher übliche Darstellung in Fünf-Jahres-Intervallen zurückgehend - auch heute noch eine eingeprägte und anerkannte Risikogrenze, ab dem ein steilerer Anstieg der Prävalenz der Trisomie 21 angenommen wird [Grudzinskas et al., 1994]. Obwohl das überzählige Chromosom bei einem Teil der Kinder mit freier Trisomie 21 väterlichen Ursprungs ist, besteht nach neueren Untersuchungen kein väterlicher Alterseffekt.

Risikofaktor - Umweltfaktoren

In der Vergangenheit konnten keine eindeutigen Beziehungen zwischen endogenen und exogenen Umweltfaktoren und Non-Disjunction-Rate beim Menschen nachgewiesen werden. Dies gilt auch für ionisierende Strahlen, z.B. Röntgenstrahlen, vor der Schwangerschaft. Allerdings konnte beobachtet werden, daß eine erhöhte Strahlenbelastung, z.B. Erhöhung der Luftradioaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption zu einer erhöhten Zahl von Geburten mit Trisomie 21 führt [Becker et al., 1995].

Wiederholungsrisiko

Das Wiederholungsrisiko für eine Trisomie 21 ist in hohem Maße von den vorliegenden zytogenetischen Aberrationstypen abhängig. Für Mütter unter 38 Jahren, die in jungen Jahren ein Kind mit einer freien (*de novo*) Trisomie 21 geboren haben, beträgt das Wiederholungsrisiko 1% bzw. 1:100 und für Mütter über 38 Jahren 2% bis 5% bzw. 1:50 bis 1:20. Das Risiko ist somit deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung. Falls ein zweites Kind aus einer Verbindung eine Trisomie 21 aufweist, ist das Wiederholungsrisiko mit 10% wesentlich höher. Gleiches gilt, wenn bei einem zweiten Kind eine andere numerische Chromosomenstörung (z.B. Trisomie 13 oder Klinefelter-Syndrom) vorliegt.

Bei der Translokationstrisomie hängt das Wiederholungsrisiko von der Art der Translokation ab. Bei der Neumutation ist das Wiederholungsrisiko theoretisch nicht erhöht. Bei der hereditären Form der Trisomie 21 kann jedoch das translozierte Chromosom 21 auf die Nachkommen vererbt werden.

Bei der hereditären partiellen Trisomie 21 beträgt das theoretische Risiko der Wiederholung 25% bzw. 1:4 [Carter & Evans, 1961; Stene, 1970, Murken et al., 1996].

Risikoschwangerschaft

Aus den vorgenannten Risikofaktoren läßt sich ein Profil erstellen, das diejenigen Schwangeren kennzeichnet, die gegenüber der Gesamtheit der Schwangeren ein er-

höhtes Risiko für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung tragen. Dies sind insbesondere folgende Merkmale [nach Fenner et al., 1998]:

- erhöhtes maternales Alter
- vorausgegangene Schwangerschaft mit einer Chromosomenstörung des Kindes
- Vorliegen einer chromosomalen Störung bei einem Elternteil
- Down-Syndrom bei Geschwistern oder das Vorliegen anderer Chromosomenstörungen bei einem Verwandten 1. oder 2. Grades (z.B. Translokation)
- zwei oder mehr vorausgegangene Aborte mit schwerer fetaler Entwicklungsstörung

Liegen mehrere dieser Faktoren gleichzeitig vor, erhöht sich das Risiko erheblich. Weitere Ausführungen zur „Risikoschwangerschaft“ finden sich im Abschnitt C.2.3 „Beschreibung der Intervention“.

Symptomatik

Die Trisomie 21 zählt zu den schwerwiegenderen angeborenen Fehlbildungen und ist für 25-35% aller schweren mentalen Retardierungen verantwortlich [Ferguson-Smith, 1983; Cornel et al., 1993]. Wie bei allen Chromosomenstörungen ist auch bei der Trisomie 21 keines der im folgenden beschriebenen Symptome allein spezifisch für diese Erkrankung.

Aufgrund der Untersuchungsbefunde einer großen Zahl von Kindern mit einer Trisomie 21 sind als äußere morphologische Symptome folgende *zehn Kardinalsymptome*, die weitgehend geschlechts- und altersunabhängig sind, für dieses Krankheitsbild definiert worden (Grosse, 1988):

1. Vierfingerfurche;
2. kurzer, einwärts gekrümmter Kleinfinger (*Klinodaktylie*);
3. kurze und breite Hände;
4. Überstreckbarkeit der Gelenke im Rahmen einer allgemeinen muskulären Hypotonie („Taschenmesserphänomen“);
5. nach oben außen gerichtete Augenlidachsen („mongoloide Lidachsenstellung“);
6. Epikanthus;
7. gefurchte Zunge;
8. Zahnstellungsanomalien;
9. schmaler, hoher Gaumen;

10. Brachycephalus mit kurzem Hals und überschüssiger Nackenhaut.

Weitere kraniofasziale Dismorphien sind: rundes Gesicht mit flachem Profil, weiter Augenabstand (Hypertelorismus), spärliche kurze Augenwimpern, weiße Flecken auf der Iris, flache Nasenwurzel, kurze Nase, evertierte Unterlippe, kleine dysplastische Ohren sowie kleine Füße mit zumeist vergrößertem Abstand zwischen 1. und 2. Zehe („Sandalenlücke“) [Murken et al. 1996]. Menschen mit Down-Syndrom sind i.d.R. kleinwüchsig; die Erwachsenengröße beträgt rund 140 bis 150 cm.

Sind bei einem Kind neben der mentalen Retardierung vier oder mehr der Kardinalsymptome vorhanden, so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Trisomie 21 vor.

Neben diesen äußerlich sichtbaren Anomalien finden sich häufig *Fehlbildungen der inneren Organe*. In rund 40% der Fälle treten angeborene Herzfehler auf. Ferner ist die postoperative Mortalität dieser Kinder höher als in der Normalbevölkerung. Das Risiko für Stenosen und Atresien des Magen-Darm-Kanals (v.a. Duodenal-, Ösophagus- und Analatresie) ist ebenfalls (ca. um den Faktor 300) höher als in der Normalbevölkerung. Eine erhöhte Infektanfälligkeit beruht teilweise auf einer unphysiologischen Mundatmung, ist zum Teil aber auch immunologisch durch eine Verminderung der T-Lymphozyten bedingt. Das Leukämierisiko für Kinder mit Trisomie 21 ist 18fach erhöht, das Knochenalter ist leicht retardiert. Rund 2 - 3% der Menschen mit Down-Syndrom weisen eine atlantoaxiale Instabilität, etwa 3% eine Hypothyreose und ca. 10% epileptische Anfälle auf. Im Gegensatz zu betroffenen Frauen sind Männer infertil. Bei den Nachkommen der Betroffenen liegt eine Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 theoretisch bei 50%, empirisch bei 30-40%.

Verlauf

Ein Teil der Kinder mit Trisomie 21 verstirbt in den ersten Lebensjahren an Herzfehlbildungen und schweren Infektionen [Baird & Sadovnick, 1989]. Ungefähr 10% der Kinder erreichen das 1. Lebensjahr nicht [Buselmaier et al., 1999]. In den übrigen Fällen konnte die Lebenserwartung insbesondere durch allgemein verbesserte Lebensverhältnisse, bessere psychische Betreuung, operative Interventionen sowie den Einsatz von Antibiotika deutlich verlängert werden.

Die Lebenserwartung ist dennoch sehr viel geringer als in der Gesamtbevölkerung. 50% der Betroffenen erreichen das 20. Lebensjahr [Buselmaier et al., 1999] und nur etwa 8% werden älter als 40 Jahre. Bei Neugeborenen ohne Herzfehlbildung beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung 55 bis 60 Jahre [RCOG, 1993]. Überlebende Patienten altern vorzeitig. Dies äußert sich in zunehmender geistiger Stagnation und Regression, in Verhaltensänderungen sowie in neurologischen Ausfällen wie etwa Tremor, Koordinationsstörungen und pathologischen Reflexmustern. Ebenso ist das

Risiko für eine Alzheimererkrankung im Alter deutlich höher als in der Normalbevölkerung.

Schweregrade

Bei der Trisomie 21 können unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsbildes beobachtet werden. Eine pränatale Vorhersagbarkeit des zu erwartenden Schweregrades einer vorliegenden Trisomie 21 besteht jedoch nicht. Allerdings kann die Zytogenetik beim Neugeborenen Hinweise geben.

Beim Vorliegen eines Mosaiks kann die klinische Symptomatik der Trisomie 21 schwächer ausgeprägt sein, wenn der Anteil trisomer Zellen relativ gering ist. Auch bei einer partiellen Trisomie sind die klinischen Merkmale sowie das Ausmaß der geistigen Retardierung in Abhängigkeit vom betroffenen Chromosomenabschnitt unterschiedlich ausgeprägt. Kinder mit einer freien Trisomie 21 oder mit einer Translokation zeigen dagegen kaum Unterschiede in Schweregrad und Anzahl der klinischen Symptome.

Unterschiedliche Schweregrade in der klinischen Ausprägung des Krankheitsbildes sind insbesondere durch den Grad der mentalen Retardierung und durch das Vorhandensein von angeborenen großen Fehlbildungen bedingt.

Der Intelligenzquotient (IQ) der Kinder liegt zumeist zwischen 35 und 50, seltener über 50; es gibt aber auch Kinder mit höherem IQ bis 80. Die Entwicklung gegenüber Gleichaltrigen ist verzögert, in der Adoleszenz geht der mittlere IQ auf etwa 40 zurück. Die Entwicklungsverzögerung ist bei einzelnen Kindern recht unterschiedlich. Hauptsächlich ist das abstrakte Denkvermögen beeinträchtigt. Ein Kind mit Trisomie 21 hat generell einen großen Nachahmungstrieb und ein gutes Gedächtnis. Auf diese Weise kann es bestimmte Dinge „erlernen“. Einfache Vorgänge werden imitiert, komplizierte dagegen nicht erfaßt. Die Sprache der Kinder ist abgehackt und undeutlich, häufig nur für die nächsten Angehörigen verständlich. Die Stimmungslage der Kinder ist heiter und froh, so daß diese Kinder in Pflegeinstitutionen häufig als eine Bereicherung für andere behinderte Kinder empfunden werden. Sie sind anschmiegsam, zärtlich, häufig musikalisch mit einem besonderen Sinn für Rhythmus und motorisch lebhaft. Stimmungslabilität mit Aggressivität kommen vor. Die emotionalen Schwankungen haben jedoch nicht die Ausdauer, Tiefe und Differenziertheit von gesunden Kindern.

Während Menschen mit einem Down-Syndrom die Erwartungen eines durchschnittlich meßbaren Intelligenzquotienten gesunder Menschen kaum erfüllen, ist für sie jedoch eine hohe soziale und kommunikative Intelligenz charakteristisch. Menschen mit einem Down-Syndrom führen i.d.R. ein glückliches und erfülltes Leben, sind ausgeglichene, fröhliche, liebenswerte Menschen, offen und unkompliziert im Umgang

mit anderen Menschen. Trotz bestehender Hilfebedürftigkeit stellen sie für ihre Umgebung, d.h. für ihre Familie, Mitbewohner im Heim usw. zumeist eine Bereicherung dar [z.B. Nickel, 1996]. Zur Situation von Menschen mit Down-Syndrom siehe insbesondere Rondal et al. [1999].

Prävention

Die Prävention einer Trisomie 21 und anderen fetalen Chromosomenanomalien ist entweder durch ein niedrigeres Schwangerschaftsalter oder pränatal lediglich in Form eines Schwangerschaftsabbruch möglich.

Diagnostik

Auf einzelne pränatale diagnostische Möglichkeiten wird im folgenden Abschnitt „Beschreibung der Technologie“ näher eingegangen. Ihre Wertigkeit im Rahmen der Pränataldiagnostik ist Gegenstand des Ergebnisteils dieses Berichtes (Kapitel C.5)

Therapie/Betreuung

Der Verlauf und der Schweregrad der Erkrankung kann bis zu einer bestimmten individuellen Grenze durch Maßnahmen der sekundären und tertiären Prävention positiv beeinflusst werden (Dudenhausen, 1992).

Die therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen haben zum Ziel, die Aussehensauffälligkeiten, das persönliche Leistungsniveau sowie die soziale Integration zu verbessern. Bei behandlungsbedürftigen Fehlbildungen ist beispielsweise eine entsprechende symptomatische Therapie erforderlich. Die statomotorische und psychisch-mentale Entwicklung kann am ehesten durch intensive Zuwendung sowie heilpädagogische und physiotherapeutische Maßnahmen gefördert werden. Die psychomotorische Entwicklung der Kinder mit Trisomie 21 ist entscheidend davon abhängig, wie frühzeitig und intensiv mit einer individuellen Förderung begonnen wird.

Viele Studien haben gezeigt, daß sich Kinder mit Trisomie 21, die während der ersten Lebensjahre im häuslichen Milieu aufwachsen, insgesamt besser entwickeln als Kinder, die von Geburt an in Institutionen untergebracht sind. Dieser Entwicklungsvorsprung bleibt lebenslang erhalten. Zur Verbesserung der sozialen Integration trägt nicht zuletzt eine „normale“ soziale Umwelt, d.h. beispielsweise die Integration in einen Kindergarten/eine Schule, bei. Dies ist besonders wichtig für die Stimulation der mentalen Entwicklung der Kinder mit Trisomie 21.

Das Ausmaß der geistigen und motorischen Behinderung kann - abhängig vom Schweregrad der Ausprägung des Down-Syndroms - durch individuelle Förderung gut beeinflusst werden. Eine soziale Hilfebedürftigkeit bleibt jedoch normalerweise aufgrund der geistigen Behinderung während des gesamten Lebens bestehen [nach Bongard, 1995, Nickel, 1996].

C.2.1.2 Edwards-Syndrom

Das Edwards-Syndrom ist nach dem Down-Syndrom die zweithäufigste numerische Chromosomenaberration - und zwar des Chromosoms 18 - und wird auch als Trisomie 18 bezeichnet.

Die Prävalenz des Edwards-Syndroms beträgt ca. 1 pro 3.000 Neugeborene. Sie ist vom mütterlichen Alter abhängig: für eine 25jährige Mutter beträgt das Risiko einer Trisomie 18 bei Geburt: 1 pro 15.951, für eine 40jährige Mutter 1:1.139 (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1: Prävalenz der Trisomie 18 zum Zeitpunkt der Geburt nach maternalem Alter (nach Fenner et al., 1998)

Maternales Alter	Risiko zum Zeitpunkt der Geburt
25 Jahre	1:15.951
30 Jahre	1:10.554
35 Jahre	1:4.202
40 Jahre	1:1.139

Bei rund 80% der betroffenen Fälle handelt es sich um eine freie Trisomie 18. Etwa 95% dieser Fälle resultieren aus einer Non-Disjunction in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung. Bei den übrigen ungefähr 20% der Trisomie 18-Fälle sind Translokationstrisomien und Mosaik mit normalen und trisomen Zelllinien zu beobachten.

Zu den Symptomen der Trisomie 18 zählen: verkürztes Sternum, verbreiteter Inter-mamillar-Abstand, prominentes Hinterhaupt bei fliehender Stirn, dysplastische Ohren, kleiner Mund, Mikrogenie, flektierte übereinandergeschlagene Finger, kurzer Großzeh, prominenter Calcaneus bei Wiegenkufen-Füßen, Omphalozele. Zusätzlich sind an organischen Fehlbildungen schwere Herzfehlbildungen - insbesondere vom Typ des hypoplastischen Linksherzes -, Fehlbildungen des Zentralnerven- sowie des Urogenitalsystems zu beobachten. Menschen mit Edwards-Syndrom sind durch schwere Entwicklungsverzögerungen und geistig schwere Retardierung gekennzeichnet. Liegt die Trisomie 18 dagegen nur als Mosaikbefund vor, weisen die Betroffenen leichtere und weniger Ausprägungen der Merkmale auf.

Es wird davon ausgegangen, daß die numerischen Aberrationen bei allen betreffenden Chromosomen gleich häufig geschehen. Der Unterschied in der Prävalenz dürfte vor allem auf recht unterschiedliche Häufigkeiten an Spontanaborten zurückzuführen sein. Bei der Trisomie 18 werden etwa 95% der Feten spontan abortiert. Das Geschlechtsverhältnis zum Zeitpunkt der Geburt von 4:1 zugunsten des weiblichen

Geschlechts resultiert vermutlich aus einer erhöhten Abortrate des männlichen Geschlechts.

Die Lebenserwartung eines Menschen mit Edwards-Syndrom ist relativ gering. Bis zum Ende des 2. Monats versterben 50% der Betroffenen, 10% überleben das erste Lebensjahr und nur rund 1% werden älter als 10 Jahre.

Tabelle 1 verdeutlicht, daß bei der Trisomie 18 wie beim Down-Syndrom eine deutliche Abhängigkeit vom mütterlichen Alter besteht. Das Wiederholungsrisiko ist gegenüber dem Durchschnitt aller Schwangeren erhöht. Es beträgt zum Zeitpunkt der Amniozentese etwa 1% [Buselmaier et al., 1999, Fenner et al., 1998].

C.2.1.3 Patau-Syndrom

Beim Patau-Syndrom handelt es sich um eine numerische Chromosomenaberration des Chromosoms 13. Sie wird deshalb auch als Trisomie 13 bezeichnet. Die Prävalenz der Trisomie 13 beträgt rund 1 pro 5.000 Neugeborene. Für eine 25jährige Mutter liegt das Risiko bei der Geburt bei 1 pro 37.567 Neugeborene, für eine 40jährige Mutter bei 1 pro 2.683 Neugeborene (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Prävalenz der Trisomie 13 zum Zeitpunkt der Geburt nach maternalem Alter (nach Fenner et al., 1998)

Maternales Alter	Risiko zum Zeitpunkt der Geburt
25 Jahre	1:37.567
30 Jahre	1:24.856
35 Jahre	1:9.876
40 Jahre	1:2.683

In etwa 80% aller Fälle mit Trisomie 13 liegt eine freie Trisomie vor. Das zu beobachtende überzählige Chromosom 13 ist in 85% dieser Fälle mütterlicher Herkunft. Darüber hinaus handelt es sich bei weiteren ca. 20% der Trisomie 13-Fälle um eine Translokationstrisomie und in rund 5% um einen Mosaik-Befund.

Die Trisomie 13 ist durch eine vielfältige Symptomatik gekennzeichnet. Es sind die Dysmorphien Mittelgesichtsdefekte im Sinne von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, *aplasia cutis circumscripta congenita* als ausgestanzter Hautdefekt auf der Kopfhaut, Mikro-, Anophthalmie, Kolobom, Hypo- oder Hypertelorismus, mongoloide Lidachsenfehlstellung, dysplastische Ohren, postaxiale Polydaktylie, hypoplastische Nägel, Kryptorchismus, selten Omphalozelen zu beobachten. Daneben treten schwere Herzfehlbildungen (meist Ventrikelseptumdefekte), polyzystische Nieren, urogenitale Fehlbildungen, und Holoprosenzephalie sowie Hypoplasie des Kleinhirnwurms auf.

Zu den funktionellen Symptomen der Trisomie 13 gehören Taubheit, Krämpfe und Hypotonie der Muskeln. Außerdem liegen schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen vor.

Auch bei der Trisomie 13 besteht eine deutliche Abhängigkeit vom maternalen Alter (vgl. Tabelle 2): Das Geschlechtsverhältnis ist ungefähr ausgeglichen. Die mittlere Lebensdauer beträgt etwa 1 bis 4 Monate. Die meisten Betroffenen versterben im ersten Lebensjahr, nur 10% werden älter. Das Wiederholungsrisiko für eine Trisomie 13 liegt über 1% [Buselmaier et al., 1999, Fenner et al., 1998].

C.2.1.4 Turner-Syndrom

Das Turner-Syndrom - auch Ullrich-Turner-Syndrom genannt - ist die Bezeichnung für eine gonosomale Chromosomenfehlbildung. Die betroffenen Menschen weisen nur ein X-Chromosom auf.

Die Prävalenz der lebendgeborenen Mädchen beträgt rund 1:10.000. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist die Häufigkeit deutlich höher als zum Zeitpunkt der Geburt, da 98% der Feten vor der Geburt absterben. Jeder 10. Spontanabort im ersten Trimester ist auf ein Turner-Syndrom zurückzuführen.

Bei rund 55% der Betroffenen liegt eine Monosomie (45,X) vor. Vermutlich durch Non-Disjunction in der Spermatogenese oder durch postzygotischen Verlust eines X- bzw. Y-Chromosoms - ist in 78% dieser Fälle nur das mütterliche Chromosom vorhanden. Falls der kurze Arm des X-Chromosoms von der Deletion betroffen ist, zeigen die Mädchen/Frauen die typischen Merkmale des Turner-Syndroms. Ist der lange Arm deletiert, zeigen sich phänotypisch keine typischen Merkmale.

Neben der Monosomie liegen eine Vielzahl von numerischen und strukturellen Anomalien des X-Chromosoms vor. Dies können beispielsweise ein Mosaik mit normalen Zelllinien, ein Ringchromosom oder auch ein Isochromosom sein.

Im Neugeborenenalter zeigen sich beim Vorliegen des Turner-Syndroms Lymphödem der Hand- und Fußrücken, *pterygium colli* (Flügelfellbildung am Hals) sowie eine Nackenfalte.

Zu den Symptomen des Turner-Syndroms zählen Minderwuchs und primäre Amenorrhö. Als weitere Anomalien wurden ein tief sitzender Haaransatz, Verkürzung des vierten Mittelhandknochens, hypoplastische Nägel, sexueller Infantilismus, Gonadendysgenese mit erhöhter Gonadotrophinausscheidung im Urin sowie *cubitus valgus* beobachtet.

Neben diesen Merkmalen wurden gehäuft Fehlbildungen der inneren Organe festgestellt. Hierzu zählen Aortenisthmusstenose bzw. andere Gefäßanomalien, Vorhofseptumdefekt, Fehlbildungen der Nieren und harnleitenden Organe. Schwere Fehlbildungen sind beim Turner-Syndrom jedoch selten.

Die geistige Entwicklung der Betroffenen ist normal - den Abweichungen der Durchschnittsbevölkerung entsprechend. Lediglich bei einem Teil der Frauen liegen Beeinträchtigungen im Bereich der Raumorientierung und Wahrnehmung vor.

Für die betroffenen Frauen besteht im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Hypertension, einer Osteoporose, einer Hashimoto Thyroiditis sowie für gastrointestinale Blutungen. Eine Fertilität der Frauen kann vorhanden sein. Die Erwachsenengröße einer Frau mit Turner-Syndrom liegt bei 148 cm. Bei rechtzeitiger Durchführung einer Therapie kann die Endgröße leicht angehoben werden.

Im Gegensatz zum Down-Syndrom besteht beim Turner-Syndrom keine Abhängigkeit vom maternalen Alter. Auch das Wiederholungsrisiko für eine Frau mit einem Kind mit Turner-Syndrom ist nicht erhöht [Buselmaier et al., 1999].

C.2.1.5 Neuralrohrdefekte

Normalerweise entwickelt sich am Ende der 4. Embryonalwoche die Neuralplatte zu einem geschlossenen Neuralrohr mit der knöchernen Umhüllung. Ist dieser Vorgang gestört, entstehen unterschiedliche Defekte im Zentralnervensystem, die zusammenfassend als dorsale Verschlussstörungen oder als Neuralrohrdefekte bezeichnet werden. Der Schweregrad reicht vom verschlossenen Typ (*spina bifida occulta*) bis zur vollständig offenen Wirbelsäule (*raschisis*) bzw. Fehlen der Hirnhemisphären (Anenzephalie). Bei zystischen Neuralrohrdefekten beinhaltet die Ausstülpung die Meningen (Myelomeningozele), das Rückenmark (Myelozele) oder beides (Meningomyelozele). Anenzephalie und Myelomeningozele (*spina bifida aperta*) sind die häufigsten und schwerwiegendsten Fehlbildungen.

Neuralrohrdefekte können auch als Teilsymptomatik bei verschiedenen Chromosomenstörungen oder verschiedenen Fehlbildungen vorliegen. Die Häufigkeit multifaktoriell bedingter Neuralrohrdefekte ist sehr unterschiedlich. Nicht ausgeschlossen werden kann, daß dies neben tatsächlich bestehenden regionalen, zeitlichen und ethnisch bedingten Disparitäten auf einen unterschiedlichen Erfassungsgrad zurückzuführen ist. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die Prävalenz ungefähr 1-5 pro 1.000 Neugeborene. In einigen Ländern ist die Prävalenz zum Zeitpunkt der Geburt rückläufig.

Pränatal sonographisch zu beobachtende Merkmale der Neuralrohrdefekte sind neben dem kleineren biparietalen Durchmesser des Kopfes die auffällige Form des Kopfes (*lemon head*) und des Kleinhirns (*Banana-Zerebellum*) sowie die Erweiterung der Hirnventrikel und eine Klumpfußstellung.

Der Schweregrad der Neuralrohrdefekte ist sehr unterschiedlich. Die Anenzephalie führt oft zum intrauterinen Fruchttod oder zum Versterben kurz nach der Geburt. Die *spina bifida* ist assoziiert mit Paraplegie, Skoliose, Harn- und Stuhlinkontinenz, erhöhte Morbidität und Mortalität. Bei der schwächsten Ausprägung der *spina bifida occulta* sind lediglich die Wirbelbögen nicht vollkommen geschlossen. Die Lebensqualität von Menschen mit Neuralrohrdefekten ist bei verlängerter Lebensaussicht erheblich reduziert.

Bekannt ist auch der Einfluß von Ernährungsfaktoren. Eine Verabreichung von Folsäure, Vitaminen und Spurenelementen reduziert das Wiederholungsrisiko von Neuralrohrdefekten. Allerdings müssen diese zwingend präkonzeptionell eingesetzt werden, da die entscheidende Entwicklungsphase innerhalb der ersten 30 Tage der Embryonalentwicklung liegt und deshalb nur in dieser Phase eine Wirkung erfolgen kann. Das Wiederholungsrisiko von Neuralrohrdefekten ist ohne Intervention bei Geschwistern um das 10-20fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Das Wiederholungsrisiko für Verwandte 1. Grades beträgt ca. 4% nach einem betroffenen Kind sowie ca. 9% falls zwei Kinder betroffen sind. Die Erhöhung der maternalen Einnahme von Folsäure ermöglicht eine Senkung der Prävalenz von Neuralrohrdefekten bei der Geburt um bis zu 70% [Buselmaier et al., 1999, Fenner et al., 1998, Hort et al., 1997, Murken, 1996]. Zur Bedeutung des präventiven, perikonzeptionellen Einsatzes von Folsäure erstellte die Cochrane Collaboration ein systematisches Review [Lumley et al., 1999]. Ergänzend hierzu vgl. auch Botto et al. [1999] oder Pollak et al. [1998].

C.2.1.6 Triploidie

Triploidie ist ebenfalls eine numerische Chromosomenaberration. Ihr liegt der Mechanismus der Polyploidisierung zugrunde. Es erfolgt eine Vermehrung um einen ganzen Chromosomensatz, d.h. bei Menschen mit Triploidie sind $3n = 69$ Chromosomen vorhanden.

Eine Triploidie entsteht in rund 2% aller Konzeptionen. Unter den Spontanaborten ist eine Triploidie mit 15% relativ häufig zu verzeichnen. Während der Frühschwangerschaft in der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche (SSW) beträgt der Anteil der Fehlgeburten mit Triploidie ca. 20% aller Fehlgeburten mit Chromosomenstörungen. Da-

gegen ist sie unter den Lebendgeborenen äußerst selten. Hier handelt es sich zu meist um Mosaik von normalen oder triploiden Zelllinien.

Lebendgeborene mit einer Triploidie weisen gewöhnlich ein niedriges Geburtsgewicht auf. Kennzeichnend sind ein im Verhältnis zur Kopfgröße disproportionierter kleiner Rumpf und multiple angeborene Fehlbildungen, die nicht für diese Chromosomenaberration charakteristisch sind. Es können gleichzeitig Neuralrohrdefekte, Hydrozephalus, Iriskolobome, Syndaktylien oder intersexuelle Genitalien vorliegen. Im Phänotypus sind Menschen mit Triploidie je nach Art der Herkunft des zusätzlichen Chromosomensatzes gravierend unterschiedlich. Weisen die Feten einen zweifachen mütterlichen Chromosomensatz auf, sind sie im Wachstum retardiert und haben einen relativ großen Kopf. Ist dagegen der väterliche Chromosomensatz zweifach vorhanden, liegt bei altersentsprechender intrauteriner Wachstumsentwicklung eine Mikrozephalie vor. Charakteristisch sind bei der Triploidie die Plazentabefunde: Feten mit zweifachem väterlichen Chromosomensatz haben eine große, zystisch veränderte Plazenta, während bei Feten mit doppeltem mütterlichen Chromosomensatz eine kleine fibrotische Plazenta zu beobachten ist.

Lebendgeborene mit einer Triploidie versterben in den ersten Tagen nach der Geburt. Das Wiederholungsrisiko ist gegenüber der Gesamtheit der Schwangeren nicht erhöht [Buselmaier et al., 1999, Murken, 1996].

C.2.2 Beschreibung der Technologie

Unter dem biochemischen Screening von fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten wird eine Technologie verstanden, die geeignet ist, mit nicht-invasiven Methoden die Risikowahrscheinlichkeit einer Schwangeren für das Vorliegen von fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten zu bestimmen. Der folgende Abschnitt umfaßt zunächst eine Darstellung der verwendeten biochemischen Parameter Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Chorion-Gonadotropin (hCG), unkonjugiertes Östriol (uE_3), Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) sowie Inhibin. Danach folgt eine Beschreibung weiterer und ergänzender Verfahren zur Entdeckung von fetalen numerischen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten. Im einzelnen werden dargestellt: Amniozentese, Chorionzottenbiopsie (CVS) und das sonographische Screening (inkl. Nackentransparenz).

C.2.2.1 Biochemische Parameter

Bei der Verwendung biochemischer Parameter als *Indikatoren* oder *Marker* im Rahmen eines Screenings müssen neben inhaltlichen Aspekten, z.B. Beitrag der Parameter zur Entdeckung der zu screenenden Störung, weitere Kriterien überprüft werden. Dies sind nach Lühmann et al. [1998] u.a.

- die analytische Sensitivität und Spezifität der biochemischen Meßgrößen,
- die Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) der Meßergebnisse,
- Störfaktoren, vor allem systematisch verzerrende Einflüsse,
- materieller und personeller Aufwand für das Erlernen, die Durchführung und Auswertung der Parameter bzw. des Screening-Tests,
- Akzeptanz bzw. Zumutbarkeit des Screening-Tests bzw. seiner Parameter für Patienten, Ärzte und weitere Beteiligte.

Im folgenden werden zunächst die ersten vier Kriterien (für jeden biochemischen Parameter einzeln) geprüft, während im Abschnitt C.2.3 „Beschreibung der Intervention“ und v.a. im Kapitel C.6 „Ergebnisse“ die kritische Bewertung einer Kombination verschiedener biochemischer Parameter im Rahmen eines systematischen pränatalen Screenings erfolgt. Aspekte der Akzeptanz werden gesondert in den Abschnitten „Psychologische Aspekte“ und „Ethische Aspekte“ diskutiert.

Alle nachfolgend beschriebenen biochemischen Parameter werden nicht als absolute Konzentration, sondern als *Multiple of Median (MoM)* angegeben. Zu diesem Zweck wird zunächst einmal der normale Median (unter nicht betroffenen oder allen

Schwangeren) bestimmt. Die absolute Konzentration eines jeden Parameters für jede Frau dividiert durch den normalen Median des selben Gestationsalters ergibt dann den MoM-Wert. Der Median - also der mittlere Wert - einer Verteilung wird dabei wie folgt bestimmt:

wenn N eine gerade Zahl ist $x = (x_{(N/2)} + x_{(N/2+1)}) / 2$,

wenn N eine ungerade Zahl ist $x = x_{((N+1)/2)}$.

Die Mediane werden von den jeweiligen Labors berechnet. Um valide Mediane zu erhalten, ist eine Mindestzahl an Werten je Schwangerschaftswoche und Labor notwendig. Die Verwendung von MoMs hat gegenüber der Verwendung von absoluten Zahlen die Vorteile, daß

- Ergebnisse von Proben mit unterschiedlichem Gestationsalter (aus unterschiedlichen Schwangerschaftswochen) direkt miteinander verglichen werden können,
- es für jeden Marker nur einen MoM-Wert gibt, der für alle Schwangerschaftswochen gilt,
- die absoluten Konzentrationen und Mediane von Labor zu Labor erheblich variieren, so daß die absoluten Mediane nur für das jeweilige Labor zutreffen, in dem sie ermittelt wurden,
- die absoluten Konzentrationen und Mediane variieren je nach verwendeter Technik erheblich, so daß MoM-Werte besser miteinander verglichen werden können,
- durch die Angabe der Konzentration in MoM-Werten die Abweichungen zwischen den Labors geringer werden und sich leichter vergleichen lassen,
- die Mediane sich aus relativ wenig Werten zuverlässiger als aus absoluten Konzentrationen oder auch Perzentilen bestimmen lassen.

Die Blutentnahme für die Bestimmung der nachfolgend beschriebenen Parameter „Alpha-Fetoprotein“, „humanes Chorion-Gonadotropin“ und „unkonjugiertes Östriol“ sollte in der 16. - 18. Schwangerschaftswoche - frühestens 15. SSW, in Ausnahmefällen bis 20. SSW - erfolgen. Benötigt werden für die AFP- und hCG-Bestimmung jeweils 1 ml Serum sowie für die Östriol-Bestimmung 0,5 ml Serum.

Die Parameter werden aus dem Vollblut bestimmt. Dies muß nicht eingefroren werden, sollte aber zumindest im Sommer gekühlt werden, da die freie b-Kette des hCGs bei höheren Temperaturen vermehrt vom Gesamtmolekül dissoziiert [Braulke et al., 1996]. Ansonsten bestehen keine Unterschiede in der Konzentration der genannten Parameter zwischen frischen oder gefrorenen Seren [Norgaard-Pedersen et al., 1990].

Für die einzelnen biochemischen Parameter bestehen - wie für andere labormedizinisch aus z.B. dem Serum oder Urin zu bestimmenden Parameter - definierte Referenzwerte bzw. Referenzbereiche. Diese sind in der labormedizinischen Literatur wiedergegeben [z.B. Thomas, 1998; Krapf, 1995]. Da die für das biochemische Screening von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten relevanten Referenzbereiche und Mediane aber von den einzelnen Labors festgelegt werden, weichen diese tatsächlich verwendeten, laboreigenen Referenzbereiche und Mediane mehr oder weniger von den in der labormedizinischen Literatur veröffentlichten Referenzbereichen und Medianen ab.

Alpha-Fetoprotein

Das Alpha-Fetoprotein¹ ist ein Glykoprotein und zählt zu den onkofetalen Proteinen. Es wird als eines der ersten Proteine vom Feten gebildet und zwar vom Dottersack und mit fortschreitender Embryonalentwicklung von der fetalen Leber. Während der Schwangerschaft gelangt AFP in Blut, Liquor, Galle und über die fetalen Nieren mit dem Urin in das Fruchtwasser. Über die Plazenta, transamnial und durch die fetalen Membranen erreicht das AFP den mütterlichen Kreislauf.

Die Konzentration des AFP im fetalen Serum beträgt zum Ende des ersten Trimenon 3 bis 4 mg/ml. Im fetalen Plasma und Liquor ist die Konzentration 100 bis 1.000fach höher als im Fruchtwasser und dort nochmals 100 bis 1.000fach höher als im mütterlichen Serum [Thomas, 1998].

Das Alpha-Fetoprotein ist im mütterlichen Serum ab der 4. SSW nachweisbar. Es steigt von der 10. bis 32. SSW kontinuierlich an und fällt dann bis zur Geburt wieder auf den Wert der 24. SSW ab. Im Fruchtwasser dagegen fällt die physiologische AFP-Konzentration zwischen der 16. und 22. SSW, die in der 12. bis 13. SSW ihre höchsten Werte erreicht, kontinuierlich ab (vgl. Abbildung 2). Die Konzentration des fetalen AFP unterliegt aufgrund seiner Abhängigkeit vom Stoffwechsel, dem Kreislauf und der Exkretion von Mutter und Fetus größeren Schwankungen und dementsprechend breitem Normbereich. Dies bedingt eine große Überschneidung der Konzentrationskurven bei gesunden und anomalen Feten.

Das Alpha-Fetoprotein ist Bestandteil der pränatalen Identifikation von fetalen Störungen und hat als Tumormarker Bedeutung. Im Rahmen der Pränataldiagnostik erfolgt die Bestimmung aus dem mütterlichen Serum in der 16.-18. SSW mittels Immunoassay nach dem RIA²-, IRMA³- oder ELISA⁴-Prinzip [Thomas, 1998]. Darüber hin-

1 Synonyme: -Fetoprotein, *maternal serum AFP* (MS-AFP)

2 RIA: *Radio Immunoassay*

3 IRMA: *Immuno-Radiomagnetic-Assay*

4 ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent-Assay*

aus kann auch die AFP-Konzentration des Fruchtwassers bestimmt werden (vgl. Abschnitt „Amniozentese“).

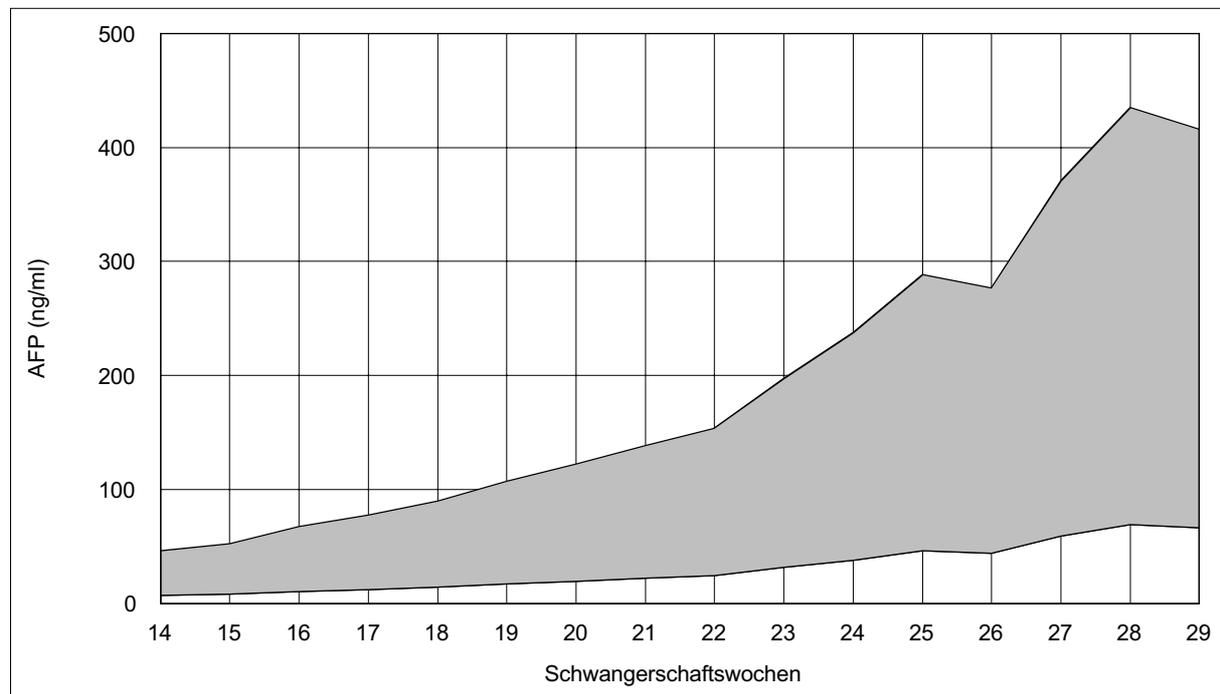


Abbildung 2: Alpha-Fetoprotein im maternalen Serum während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft - Referenzbereiche des Konzentrationsverlaufs (Daten der Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Hannover, 1999)

Bekannt sind Schwangerschaften mit erhöhten AFP-Werten genauso wie solche mit erniedrigten Werten. Unter 1.000 Schwangeren haben ungefähr 25-50 erhöhte AFP-Werte und ungefähr 40-50 erniedrigte Werte [American College of Obstetricians and Gynecologists, 1991].

Zu mehr oder weniger großen Abweichungen oberhalb des Normbereichs kann es infolge von Chromosomenstörungen oder Neuralrohr- und Bauchwanddefekten kommen. Bei der *spina bifida aperta* und der Aneenzephalie werden - im Gegensatz zum geschlossenen Neuralrohrdefekt - mit dem Liquor große Mengen des Alpha-Fetoproteins in das Fruchtwasser abgegeben. Dies führt auch zu einer Erhöhung der Konzentration im mütterlichen Serum.

Weitere schwere fetale Fehlbildungen - bei welchen große seröse Flächen freiliegen - führen ebenfalls zu einer Erhöhung des AFPs (u.a. bei den in Tabelle 3 dargestellten fetalen Befunden) [Fuhrmann, 1995].

Zum pränatalen Nachweis von Neuralrohrdefekten sollte die AFP-Bestimmung zwischen der 16. und 20. SSW erfolgen. Als Grenzwert wird normalerweise der 2,5fache MoM der entsprechenden Schwangerschaftswoche verwendet.

Bei diesem Grenzwert liegen Sensitivität und Spezifität - im Falle des Screenings auf Neuralrohrdefekte - bei 75% und 96,7%. Dies entspricht einer falsch-positiv Rate von 3,3% [Fenner et al., 1998].

Nach Thomas [1998] beträgt die Sensitivität für die Erkennung der *spina bifida aperta* 70% (bei einer Spezifität von 97%). Anenzephalie wird in ca. 96-100% der Fälle entdeckt. Ohne Betrachtung der Fälle mit Anenzephalie, können (unter Idealbedingungen) noch ca. 37% aller Neuralrohrdefekte mit dem AFP-Screening entdeckt werden. Die hohe diagnostische Sicherheit ist allerdings nicht unbedingt in allen Fällen allgemeiner Standard.

Tabelle 3: Fetale Störungen, die bei erhöhtem Alpha-Fetoprotein vorliegen können

• Spina bifida	• Trisomie 13
• Anenzephalie	• Trisomie 18
• „fetal distress“, der zu intrauterinem Fruchttod führt	• Triploidie
• kongenitale Nephrosen	• Atresien des Magen-Darm-Traktes
• Omphalozele und Gastroschisis	• kongenitale Hautdefekte
• Meckel-Gruber-Syndrom	• Plazentahämangiome
• fetales Teratom	• Blasenektopen
• Turner-Syndrom	

Nach Thomas [1998] beruhen erhöhte AFP-Werte im maternalen Serum zu

- ca. 2-3% auf einem anomalen Fetus,
- ca. 30% auf einer falschen Einschätzung des Schwangerschaftsalters,
- ca. 20% auf Mehrlingsschwangerschaften - besonders problematisch sind hier abgestorbene und resorbierte Zwillingfrüchte -,
- ca. 10% auf Neugeborenen, die mit einem Geburtsgewicht von unter 2500g geboren werden und
- ca. 30% auf anderen Ursachen wie z.B. Diabetes mellitus, EPH-Gestose, Oligohydramnion und anderen Vorgängen bei denen kindliches Blut oder Gewebe in den mütterlichen Kreislauf gelangt.

Auch Blutungen vor und während der Probenentnahme erhöhen die gefundenen AFP-Werte. Beobachtet wurden darüber hinaus persistierende familiäre erhöhte AFP-Konzentrationen. Festzuhalten ist, daß über 50% der Feten mit erhöhtem AFP im mütterlichen Serum als gesunde Kinder geboren werden.

Die Genauigkeit des AFP-Screenings wird erhöht, wenn das Gestationsalter sonographisch bestimmt wird. Da im Falle eines Neuralrohrdefektes der biparietale Kopf-

durchmesser kleiner als bei einem vergleichbaren gesunden Feten ist, wird das Gestationsalter zu niedrig eingeschätzt. Dies hat zur Folge, daß die Sensitivität des Serum-Screenings erhöht ist [Fenner et al., 1998].

Bei der AFP-Bestimmung aus dem Fruchtwasser wird i.d.R. ein Grenzwert von 3 MoM der entsprechenden Schwangerschaftswoche verwendet. Falsch-positive Werte entstehen überwiegend durch eine Verunreinigung von Fruchtwasserproben mit fetalem Blut während der Amniozentese (vgl. Abschnitt „Amniozentese“).

Eine erhöhte AFP-Konzentration bei Trisomie 13 oder 18 ist häufig durch das gleichzeitige Vorliegen eines Neuralrohrdefektes bedingt.

Empfohlen wird, beim AFP-Screening niedrige Grenzwerte einzusetzen. In Ergänzung wird die Durchführung von Ultraschalluntersuchungen und die Messung der Acetylcholinesterase (ACHE-Test) nahegelegt.

Wie bereits angeführt, werden auf der anderen Seite auch erniedrigte AFP-Werte während der Schwangerschaft beobachtet. Dies ist der Fall beim Down-Syndrom und bei Sexualchromosomen-Aneuploidie des Feten. Auch hier wird die Mehrzahl der Feten mit erniedrigten AFP-Werten als gesunde Kinder geboren. Lediglich in 20-30% der Fälle mit erniedrigtem AFP wird ein Down-Syndrom beobachtet.

Niedrige AFP-Werte können auftreten bei

- einem Down-Syndrom,
- einem falsch eingeschätzten Schwangerschaftsalter (tatsächlich jünger als ursprünglich gedacht),
- einem versuchten Abort oder
- mit für ihr Alter zu große Feten.

Auch bei der Trisomie 13 und 18 sowie beim Turner Syndrom werden niedrigere AFP-Werte beobachtet [Cuckle et al., 1990; Krapf, 1995; Fischbach, 1998].

Beim Down-Syndrom ist das Alpha-Fetoprotein um etwa ein Viertel gegenüber dem Median erniedrigt, d.h. es ist von einem MoM von etwa 0,75 auszugehen. Bei Verwendung des AFP zusammen mit dem maternalen Alter zur Risikoabschätzung des Vorliegens eines fetalen Down-Syndroms, ergibt das AFP - bei gleicher falsch-positiv Rate - eine gegenüber der Gesamtheit der Schwangeren um rund 5 Prozentpunkte höhere Entdeckungsrate. Insgesamt gesehen hat das Alpha-Fetoprotein alleine oder in Kombination mit dem mütterlichen Alter einen relativ geringen Aussagewert für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms bei einer Schwangeren.

Werden ausschließlich im letzten Trimenon der Schwangerschaft erniedrigte AFP-Werte festgestellt, so liegen die Ursachen hierfür möglicherweise in Blutungen, intrauterine Wachstumsretardierung oder Plazentainsuffizienz.

Einflußfaktoren auf die Höhe des Alpha-Fetoproteins

Die Höhe des gemessenen AFP im maternalen Serum ist von verschiedenen Einflußfaktoren abhängig, die bei Nicht-Berücksichtigung zu falschen Ergebnissen führen¹. Dies ist neben dem bereits erwähnten falsch bestimmten Schwangerschaftsalter das mütterliche Gewicht, die wiederholte AFP-Messung, die ethnische Zugehörigkeit, ein insulin-abhängiger Diabetes und Zwillingschwangerschaften [Cuckle et al., 1990]. Auch das Geschlecht des Feten wird als Einflußfaktor angeführt [Krapf, 1995].

Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht der Mutter und der Höhe des AFP im mütterlichen Serum (je höher das Körpergewicht, desto niedriger die AFP-Konzentration). Der Zusammenhang ist dabei so ausgeprägt, daß vor einer Interpretation der Serum-AFP Werte das Körpergewicht der Mutter berücksichtigt werden muss (Gewichtsadjustierung)².

Bei Meßwiederholung tendiert der AFP-Wert nach zunächst niedrigem AFP dazu, einen höheren Wert anzunehmen³. Wenn also der zweite AFP-Wert oberhalb eines gegebenen Grenzwertes liegt, ist das Test-Ergebnis nicht zwangsläufig als negativ zu interpretieren. Das Risiko für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms ist weiterhin hoch. Falls bei einer Schwangeren zwei AFP-Bestimmungen vorliegen, sollte daher der Mittelwert der beiden Meßwerte zur Berechnung des individuellen Risikos für ein fetales Down-Syndrom herangezogen werden.

Das Alpha-Fetoprotein des maternalen Serums ist bei Schwarzen höher als bei Weißen. Es ist niedrig bei insulinabhängigen Diabetikerinnen und es ist deutlich erhöht bei Zwillingschwangerschaften [Cuckle et al., 1990].

Ist das Geschlecht des Kindes weiblich, so werden hier etwas niedrigere AFP-Werte verzeichnet als bei männlichen Feten [Krapf, 1995].

Außerdem ist zu beobachten, daß bei Frauen, die nach *in vitro Fertilisation* (IVF) schwanger werden, die AFP-Werte signifikant geringer sind als bei Frauen, die spontan schwanger werden [Ribbert et al., 1996].

1 Je nach Wirkung des betreffenden Einflußfaktors wird das anhand des AFP-Wertes berechnete individuelle Risiko einer Schwangeren für fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte über- oder unterschätzt.

2 z.B: beträgt der erwartete MoM für eine Schwangere mit 30 kg Körpergewicht nach Gewichtsadjustierung 1,49 bzw. 1,45, während der entsprechende Wert für eine Schwangere mit 100 kg bei 0,62 MoM liegt [Cuckle et al., 1990].

3 Es handelt sich dabei um das allgemein auftretende Phänomen, daß Extremwerte nach Meßwiederholung zur Mitte hin tendieren (*regression to the mean*).

Sind in einzelnen Labors Schwangere mit einem (oder mehreren) der o.g. Merkmale überproportional vertreten, sind in dem jeweiligen Labor entsprechende Adjustierungen des AFP-Medians und des Grenzwertes (in MoM) vorzunehmen, bevor eine Einschätzung des individuellen Risikos einer Schwangeren anhand der AFP-Konzentration vorgenommen werden kann.

Humanes Chorion-Gonadotropin

Das humane Chorion-Gonadotropin ist eines von vier Glykoprotein-Hormonen. Es wird in der Plazenta produziert und fördert die Entwicklung und Funktion des Gelbkörpers [Hagemann, 1989]. HCG besteht aus nicht kovalent gebundenen Untereinheiten: der α - und der β -Kette. Die α -Kette ist identisch mit derjenigen der übrigen 3 Glykoproteine, die β -Kette des hCGs enthält ein carboxyterminales Peptid von 30 Aminosäuren, das in den übrigen Glykoproteinen nicht vorkommt. Die α -Kette - bestehend aus 92 Aminosäuren - wird im Zytotrophoblasten und der Hypophyse gebildet. Die Bildung der β -Kette - bestehend aus 145 Aminosäuren - und die Synthese der beiden Ketten zum biologisch aktiven Hormon hingegen erfolgt im Synzytiotrophoblasten. Es werden intaktes hCG sowie freie α - und β -Ketten gebildet. Während des größten Teils der Schwangerschaft wird die α -Untereinheit in größeren Mengen synthetisiert als die β -Untereinheit.

Die freie β -Kette, die 2-3% des intakten hCGs ausmacht, erreicht in der 10. Schwangerschaftswoche ihr Konzentrationsmaximum, während die Konzentration der α -Kette während der Schwangerschaft kontinuierlich zunimmt und erst im letzten Trimenon ein Maximum erreicht [Thomas, 1998]. Die Ausscheidung von hCG erfolgt insbesondere über den Urin, jedoch auch über das Fettgewebe sowie über Liquor und Vaginalsekret [Bongard, 1995]. Im fetalen Blut folgt der Verlauf der hCG-Konzentration während der Schwangerschaft dem im maternalen Blut, allerdings auf einem niedrigeren Niveau. So beträgt die Konzentration im fetalen Blut nur 2-3% der Konzentration des maternalen Serums [Chard et al., 1994].

Nachgewiesen werden kann das hCG im maternalen Blut (intaktes hCG und Untereinheiten) und im Urin (10-25% intaktes hCG, sonst freies β -hCG). Im Blut steigt die Konzentration zu Beginn der 4. Schwangerschaftswoche über die Schwangerschaftsnachweisgrenze von 10 IU/l, im Urin ab der 4. Woche nach der letzten Menstruation. Im Serum steigt das hCG bis zur 8. SSW rasch an (alle 2,5 Tage eine Verdoppelung der Konzentration), verändert sich in der 8.-12. SSW wenig, sinkt bis zur 18. SSW ab um dann bis zum Zeitpunkt der Geburt etwa konstant zu bleiben (nur sehr geringfügige Abnahme) [Chard et al., 1994].

Bestimmt wird das hCG des Serums mittels RIA-, IRMA- oder ELISA-Prinzip, wobei entweder nur das intakte hCG-Molekül oder das intakte hCG-Molekül und die freien β -Ketten gemeinsam gemessen werden. Das hCG des Urins wird mittels Immunoassay nach dem ELISA- oder IRMA-Prinzip spezifiziert [Thomas, 1998].

Wie das Alpha-Fetoprotein ist auch das humane Chorion-Gonadotropin ein wichtiger Tumormarker¹. Darüber hinaus wird das hCG oder β -hCG bei Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft und in der Abortdiagnostik eingesetzt [Krapf, 1995].

Beim Down-Syndrom ist das hCG erhöht. In der 16. - 18. SSW beträgt die Konzentration hier ungefähr 2 MoM. Ebenfalls erhöht ist das hCG bei Sexualchromosomenanomalien einschließlich des Turner-Syndroms. Dagegen werden bei vorliegender Trisomie 18 häufig sehr niedrige hCG-Werte gemessen [Fuhrmann, 1995]: Bei der Trisomie 18 und der Triploidie wird von einem MoM von unter 0,25 ausgegangen [Pauer et al., 1999]. Uneinheitlich ist die Situation bei der Trisomie 13: Ein Teil der Studien geht von normalen hCG-Werten aus, während andere Studien von erhöhten hCG-Werten ausgehen [Chard et al., 1994].

Außerhalb des Referenzbereiches liegende hCG-Werte sind auch ein Hinweis auf Schwangerschaftskomplikationen [Chard et al., 1994]. Ist bei gleichzeitiger Betrachtung verschiedener biochemischer Parameter nur das hCG auffällig, sind diese Ursachen mit in Betracht zu ziehen.

Einflußfaktoren auf die Höhe des humanen Chorion-Gonadotropin

Wie auch beim Alpha-Fetoprotein sind bei der Bestimmung des humanen Chorion-Gonadotropin verschiedene Einflußfaktoren zu berücksichtigen, die zu Abweichungen des zu erwartenden Wertes führen und somit das individuelle Risiko für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte über- oder unterschätzen können. Untersucht wurden u.a. maternales Rauchen, maternales und fetales Gewicht, ethnische Herkunft, maternaler insulin-abhängiger Diabetes mellitus, IVF-Schwangerschaft, fetales Geschlecht, fetale Bauchwanddefekte [Chard et al., 1994] sowie Mehrlingschwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften einer Frau und die thermale Instabilität des intakten hCGs.

Bei Raucherinnen ist das Serum-hCG signifikant niedriger als bei Nichtraucherinnen. So werden Raucherinnen um 40% seltener mit erhöhtem individuellen Risiko für fetale Chromosomenanomalien getestet als Nichtraucherinnen, obwohl sich die Prävalenz des Down-Syndroms bei Geburt in beiden Gruppen nicht voneinander unterscheidet [Kornman, 1998].

1 HCG als Tumormarker bei Keimzelltumoren trophoblastischer Herkunft, des Hodens und Ovars sowie extragonadalen Tumoren mit trophoblastischen Anteilen. In diesen Fällen ist das β -hCG über den Grenzwert von 5-10 mIU/ml erhöht

Während zwischen der Konzentration von maternalem Serum- AFP und maternalem Körpergewicht ein negativer Zusammenhang besteht (vgl. o.), korreliert die hCG-Konzentration positiv: je höher das Körpergewicht der Mutter, desto höhere hCG-Werte werden im Serum vorgefunden [Kornman, 1998]. Darüber hinaus korreliert der gemessene hCG-Wert positiv mit dem fetalen Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt [Chard et al., 1994].

Die gemessenen hCG-Werte sind bei Schwarzen höher als bei Weißen. Teilweise wurde bei Frauen aus orientalischen Staaten ein um 16% erhöhtes hCG festgestellt [Chard et al., 1994]. Ebenfalls erhöht sind die Gesamt-hCG-Werte bei Frauen aus Südasien und Afroamerikanerinnen der Karibik [Kornman, 1998].

Die hCG-Werte bei Frauen mit insulin-abhängigem Diabetes mellitus weichen nicht bzw. nur leicht nach untern ab von den Werten gesunder Schwangerer [Kornman, 1998; Chard et al., 1994].

Der Einfluß von in vitro Fertilisation auf das hCG wird unterschiedlich bewertet. Während einige Studien keinen Einfluß feststellen konnten [Chard et al., 1994], sprechen andere Autoren von einem signifikant erhöhtem hCG [Ribbert et al., 1998].

Bis zur 18. Schwangerschaftswoche konnten keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Feten hinsichtlich des gemessenen maternalen hCG-Wertes festgestellt werden. Danach allerdings sind die hCG-Werte bei Schwangeren mit weiblichem Fetus höher als bei Schwangeren mit männlichem Fetus [Chard et al., 1994]. Auch bei fetalen Bauchwanddefekten wird ein erhöhter Median des hCGs beobachtet. In einer Studie belief sich dieser auf 1,82 MoM [Chard et al., 1994].

Bei normalen Zwillingsschwangerschaften ist das hCG gegenüber Einlingsschwangerschaften erhöht. Der Median beträgt hier etwa 1,8 MoM [Chard et al., 1994]. Im Serum ist das freie α -hCG auf etwa 1,7 MoM erhöht [Wald et al., 1994].

Die Anzahl der Schwangerschaften einer Frau hat ebenfalls einen Einfluß auf die Höhe des hCGs. Bei der ersten Schwangerschaft einer Frau ist das hCG gegenüber dem der weiteren Schwangerschaften leicht erhöht [Kornman, 1998]. Spencer stellt ein um 6% erhöhtes freies β -hCG im Serum fest [Spencer, 1995].

Es wurde beobachtet, daß für Schwangere, die im Screening-Test ein erhöhtes Risiko für eine fetale Chromosomenanomalie zeigten, auch im Screening-Test einer weiteren Schwangerschaft ein erhöhtes individuelles Risiko für fetale Chromosomenanomalien ermittelt wurden, ohne das tatsächlich ein Fetus mit Chromosomenanomalie oder Neuralrohrdefekt vorliegt. Allerdings sind die untersuchten Fallzahlen zu gering, um hier Gesetzmäßigkeiten formulieren zu können [Kornman, 1998].

Nicht zuletzt ist bei der Messung des hCGs zu berücksichtigen, daß hier eine größere thermale Instabilität besteht. Wird das Serum bei Zimmertemperatur aufbewahrt, steigt der Anteil der freien β -Kette in 24 Stunden um 14% und in 4 Tagen um 43%. Dies wird auf die Tendenz des intakten hCGs, in seine Untereinheiten zu zerfallen, zurückgeführt - zumindest dann, wenn das Untersuchungsmaterial nicht gekühlt wird [Chard et al., 1994; Sancken et al., 1995]. Dieser Sachverhalt ist für die Berechnung des individuellen Risikos für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte insbesondere in den Sommermonaten zu berücksichtigen.

Auch beim hCG ist entsprechend der Wirkung der Einflußfaktoren eine Adjustierung zu diskutieren. Hinsichtlich des Rauchverhaltens der Schwangeren kann eine Unterschätzung des individuellen Risikos vermindert werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß bis zu 25% der Frauen nicht korrekte Angaben zu ihrem Nikotinkonsum machen [Kornman, 1998].

Im Hinblick auf den Einflußfaktor „maternales Körpergewicht“ kann folgendes festgehalten werden: wird das hCG alleine zur Risikoabschätzung einer Schwangeren für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenanomalie herangezogen, ist eine Gewichtsadjustierung in Betracht zu ziehen. Wird das hCG jedoch in Kombination mit dem AFP verwendet, neutralisieren sich die Zusammenhänge zwischen maternalem Körpergewicht und AFP-Konzentration (negative Korrelation) bzw. hCG-Konzentration (positive Korrelation) in ihrer Bedeutung für das individuelle Risiko. In diesem Fall ist eine Adjustierung nicht nötig. [Kornman, 1998].

Bei den weiteren Einflußfaktoren ist die Frage einer notwendigen Adjustierung der gemessenen hCG-Werte nicht eindeutig zu beantworten. Bezüglich der ethnischen Herkunft sollte eine Adjustierung für Einwanderer in die Bundesrepublik Deutschland zumindest von den jeweiligen Labors geprüft werden, da zwar Unterschiede in den Herkunftsländern der Frauen festgestellt wurden, jedoch verschiedene Studien nicht alle zu den gleichen Ergebnissen kommen.

Unkonjugiertes Östriol

Östriol (*estriol*; E₃) zählt neben dem Östradiol und Östron zur Gruppe der Östrogene, ist also ein Steroidhormon. Das Östradiol und Östron sind Syntheseprodukte des Dehydroepiandrosteron-Sulfats (DHEA-Sulfat). Dies stammt etwa zu gleichen Teilen aus fetalem und maternalem Blut und wird - als Schutz des Feten vor zu hoher Steroidkonzentration und zur Herstellung der renalen Eliminationsfähigkeit - in der fetalen Nebennierenrinde konjugiert. In der fetalen Leber wird das DHEA-Sulfat am Kohlenstoffatom 16 zum 16-alpha-OH-DHEA-Sulfat hydroxyliert. Von dort gelangt es in die Plazenta, wo es zu Östriol umgebaut wird. Über die Plazenta erreicht das Östriol

das maternale Serum und kann während der Schwangerschaft dort nachgewiesen werden.

Lediglich 1-3% der Östrogene liegen in freier und biologisch aktiver Form vor [Bongard, 1995] Der Anteil unkonjugierten Östriols (uE_3) wird von Goebel [1992] mit 5%, von Spencer [1994] dagegen mit 10% des Gesamtöstriols angegeben. Ferner schreibt Spencer, daß 65-70% des unkonjugierten und konjugierten Östriols an ein sexualhormonbindendes Blutplasmaglobulin (SHBG) gebunden und somit biologisch nicht aktiv ist [Spencer, 1994].

Die Bestimmung des freien Östriols im maternalen Serum erfolgt mittels Immunoassay nach dem RIA-, EIA¹- oder ELISA-Prinzip. Bei Verlaufskontrollen des unkonjugierten Östriols ist es wichtig, die Blutentnahmen stets zur gleichen Tageszeit vorzunehmen, da die Konzentration im Serum zirkadianen Schwankungen unterliegt.

Während des Schwangerschaftsverlaufs steigt die uE_3 -Konzentration im maternalen Serum stetig an, insbesondere im letzten Trimenon findet eine deutliche Konzentrationszunahme statt (vgl. Abbildung 3). Das Verhältnis von Östradiol² zu Östron zu Östriol beträgt im 2. Schwangerschaftsmonat 1 : 2,3 : 4,3 und im 10. Schwangerschaftsmonat 1 : 2,4 : 42,6.

Da die Bildung von Östriol aus seinen Vorstufen nur durch ein optimales Zusammenwirken der fetoplazentaren Funktionseinheit erfolgen kann, wird die Höhe der Östriolausscheidung auch als Indikator für die Plazenta-Fetus-Einheit gewertet.

Erhöhte uE_3 -Werte sind bei Zwillingschwangerschaften oder aber bei vorliegender maternaler Niereninsuffizienz festzustellen. Aber auch bei Blutungen in der Spätschwangerschaft, der Überschreitung des Geburtstermins sowie Rh-Inkompatibilität sind die gemessenen Östriolwerte erhöht [Goebel, 1992].

Erniedrigte Werte dagegen deuten auf Plazentainsuffizienz oder ein gestörtes Wachstum des Feten [Krapf, 1995; Spona, 1992; Dederichs, 1996]. Häufig wird die intrauterine Wachstumsretardierung durch eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie verursacht. Die Möglichkeit, aus den Serumwerten des unkonjugierten Östriols einen prädiktiven Wert zur Erkennung einer fetalen Dystrophie abzuleiten, wird - je nach einbezogenen Kriterien der Zustandsdiagnostik - in der Literatur unterschiedlich bewertet [Goebel, 1992].

Bei der Trisomie 18 sind die Serumwerte des uE_3 niedriger als bei gesunden Feten. Auszugehen ist von von ungefähr 0,6 MoM [Bongard, 1995]. Beim Down-Syndrom ist

1 EIA. Enzyme-Immunoassay

2 Ursachen für unterhalb des Referenzbereichs liegende Östradiolwerte im maternalen Serum können Abortus imminens, drohende Frühgeburt, Spätgestosen, *missed abortion* oder intrauteriner Fruchttod sein.

das uE₃ ebenfalls vermindert und liegt bei etwa 0,7 - 0,8 MoM [Schlebusch, 1998; Fuhrmann, 1995; Cuckle et al., 1990].

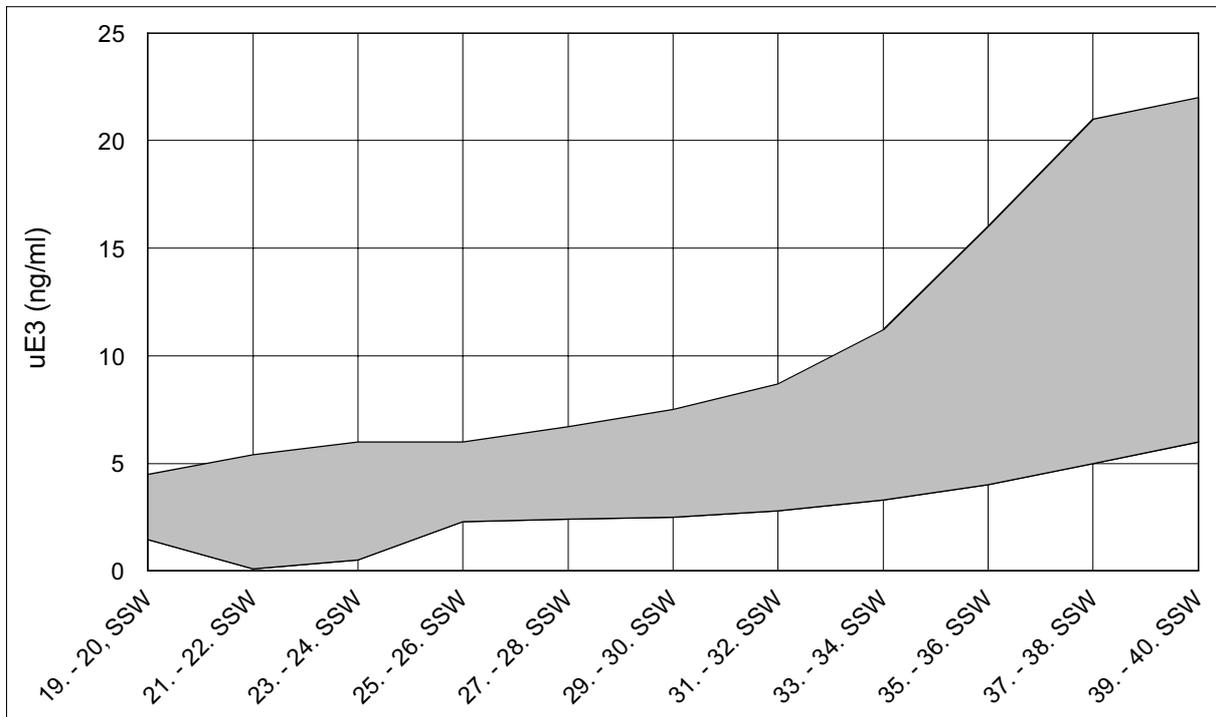


Abbildung 3: Unkonjugiertes Östriol im maternalen Serum während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft - Referenzbereiche des Konzentrationsverlaufs (nach Krapf, 1995)

Einflußfaktoren auf die Höhe des unkonjugierten Östriols

Beeinflusst werden die gemessenen Werte des uE₃ durch verschiedene Faktoren. Hierzu zählen das maternale Gewicht, Rauchen, maternaler Diabetes mellitus sowie die ethnische Herkunft.

Bei Raucherinnen ist das uE₃ (wie das hCG) geringer als bei Nichtraucherinnen. Die Differenz ist aber statistisch nicht signifikant. Bei Vorliegen eines maternalen Diabetes mellitus werden leicht reduzierte Werte beim uE₃ gemessen (0,9 MoM). Hinsichtlich der ethnische Herkunft der Mutter konnte festgestellt werden, daß bei Frauen aus Südasien höhere uE₃-Werte vorliegen.

Das unkonjugierte freie Östriol ist bei Erst- und Zwillingschwangerschaften höher als bei folgenden bzw. Einlingsschwangerschaften [Kornman, 1998].

Da das uE₃ nur einen geringen Beitrag zur Entdeckung fetaler Chromosomenanomalien im Rahmen eines kombinierten biochemischen Screenings leistet, müssen die o.g. Einflußfaktoren nicht durch Adjustierung berücksichtigt werden.

Pregnancy-associated plasma protein-A

*Pregnancy-associated plasmaprotein A*¹ (PAPP-A) - ein Trophoblast-Protein - ist Bestandteil des zirkulierenden Komplexes der Vorstufe der eosinophilen Granulation des *major basic protein* (proMBP). Die Aminosäuresequenz des PAPP-A wird von der partiellen Proteinsequenzierung und der Sequenzierung geklonter cDNA bestimmt. Das PAPP-A-Monomer umfaßt 1547 Aminosäureresiduen und ist auf einer weitläufigen Vorstufe plazentaren Ursprungs zurückzuführen [Kristensen et al., 1994]. Nachweisbar ist PAPP-A in der Plazenta - insbesondere im Synzytiotrophoblast - sowie dem fetalen und maternalen Serum.

Bestimmt wird die PAPP-A-Konzentration im Serum mittels Immunoassay; zumeist nach dem RIA-Prinzip.

Die Konzentration des PAPP-A im Serum nimmt parallel zum Wachstum des arbeitenden Trophoblasten zu. PAPP-A ist ab dem 28. Tag *post conceptionem* meßbar. Während des 1. Trimenon findet alle 4,9 Tage eine Verdoppelung des gemessenen Wertes statt [Grudzinskas et al., 1991].

PAPP-A zeigt vom Normbereich abweichende Werte bei einem drohenden Abort [Brambati et al., 1991] oder ektopischer Schwangerschaft. Die Abwesenheit eines meßbaren zirkulierenden PAPP-A wird beim Cornelia de Lange Syndrom beobachtet. Bei allen fetalen Chromosomenanomalien ist die PAPP-A-Konzentration reduziert, also auch beim Down-Syndrom oder der Trisomie 13 und 18. Ein erhöhtes Risiko für das Down-Syndrom liegt vor bei einem Wert von unter 0,3 MoM in der 10. SSW [Hurley et al., 1993]. Brambati et al. [1994] berichten von einem MoM unter 0,4 in der 6. bis 9. SSW und auch Cuckle [1994] beobachtet reduzierte Werte.

Schwangerschaftsprotein 1

Schwangerschaftsprotein 1² (SP 1) ist wie das hCG und PAPP-A ein vom plazentaren Synzytiotrophoblasten gebildetes Glykoprotein, daß durch Sekretion in den maternalen Kreislauf gelangt. Zu unterscheiden ist das SP 1- α (Molekulargewicht 400.000) und SP 1- β (Molekulargewicht 90.000). Es wird vermutet, daß das SP1- α als Kombination von SP 1- β und einem nicht schwangerschaftsbedingten Serumprotein gebildet wird. Hauptkomponente des maternalen Serums ist das SP 1- β [Macintosh, 1994].

Nachweisbar ist das SP 1 mittels Immunoassay - z.B. nach dem RIA-Prinzip - und zwar ab 7-10 Tage *post conceptionem*. Die Konzentration des SP 1 nimmt im maternalen Serum während der Schwangerschaft zunächst kontinuierlich zu. Wie beim

1 Synonyme: Schwangerschaftsassoziertes Plasmaprotein A, *human pregnancy-associated plasmaprotein A*

2 Synonyme: Schwangerschaftsspezifisches Glykoprotein 1, *pregnancy-specific β_1 -glycoprotein*

hCG kommt es in den ersten Wochen der Schwangerschaft alle 2,5 Tage zu einer Verdoppelung der gemessenen Werte und ab der 35. SSW zu keinem nennenswerten weiteren Anstieg - also ebenfalls zu einem S-förmigen Konzentrationsverlauf. Normalwerte sind in der Frühschwangerschaft 0,1 bis 1,0 ng/ml und in der 35. SSW maximal 240 ng/ml [Macintosh, 1994; Rabe, 1990].

Wie verschiedene andere biochemische Marker dient auch das SP 1 neben dem Schwangerschaftsnachweis als Tumormarker¹ [Rabe, 1990]. Ferner ist das SP 1 geeignet zur Bestimmung von Schwangerschaftskomplikationen. Die SP 1-Konzentration steigt überdurchschnittlich an bei Erkrankungen des Trophoblasten. In der Spätschwangerschaft sind niedrige SP1-Werte mit intrauterinen Wachstumsstörungen sowie einem geringen Geburtsgewicht ohne Dystrophie assoziiert [Macintosh, 1994]. Auch deuten Abweichungen der SP 1-Konzentration auf einen drohenden Abort [Brambati et al., 1991].

Bei vorliegendem fetalen Down-Syndrom ist die SP 1-Konzentration im ersten Trimenon niedriger und im zweiten Trimenon höher als bei gesunden Feten [Wald et al., 1999; Qin et al., 1997]. Die Höhe der Abweichungen - insbesondere für das 2. Trimenon - wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Im ersten Trimenon dürfte der SP 1-Wert bei 0,4 bis 0,5 MoM liegen. Die bei der Trisomie 18 gemessenen SP 1-Werte des 1. und 2. Trimenon liegen im Normalbereich [Macintosh, 1994].

Inhibin

Inhibin ist ein gonadales Protein, welches die Synthese und Freisetzung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Hypophysenvorderlappen unterdrückt. Inhibin wird während des Menstruationszyklus von Ovarfollikeln und dem Gelbkörper ausgeschieden. Identifiziert wurden zwei Formen des Inhibins. Beide Formen sind Dimere und bestehen aus einer identischen α -Untereinheit, verknüpft mit jeweils einer von zwei β -Untereinheiten (möglicherweise besteht auch eine freie Inhibin α -Untereinheit [Wallace et al., 1998]). Entsprechend unterscheidet man Inhibin A (α/β A) und Inhibin B (α/β B). Inhibin ist vergleichbar mit der Struktur des Aktivins. Beide haben eine gegensätzliche Funktion in der fetoplazentaren Einheit. Inhibin kehrt die stimulierende Wirkung des Aktivins auf die hCG-Produktion um und unterdrückt die Effekte der gonadotropinfreisetzenden Hormone auf die hCG-Sekretion.

Inhibin wird auch bei nicht-schwangeren Frauen gemessen, allerdings steigt die Konzentration des bioaktiven und immunoaktiven Inhibins bei bestehender Schwangerschaft an. Hauptquelle der Inhibin-Synthese ist die Plazenta. Die Inhibin-Konzentration steigt im ersten Trimenon an, sinkt nach der 7. bis 10. Schwangerschaftswo-

1 SP 1 als Tumormarker bei: Trophoblast- und Hodentumoren, Mamma-, Uterus-, Lungen- und Ovarialkarzinomen

che ab, verbleibt während des mittleren Trimenons in niedriger Konzentration um danach langsam bis zur Geburt anzusteigen. Der Nachweis des Inhibins erfolgt im maternalen Serum per Immunoassay.

In der Literatur werden erhöhte Inhibin-Konzentrationen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft bei vorliegendem fetalen Down-Syndrom berichtet [Cuckle et al., 1994; Aitken et al., 1996], im ersten Trimenon wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet [van Lith, 1994]. Spencer berichtet dagegen für das dimere Inhibin A sowohl im 1. wie im 2. Trimenon erhöhte Konzentrationen [Spencer et al., 1996]. Bei vorliegender fetaler Trisomie 18 werden in der Konzentration des dimerischen Inhibin A keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Feten festgestellt [Aitken et al., 1996].

C.2.2.2 Weitere nichtinvasive und invasive Methoden zur Entdeckung von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten

Neben dem angeführten biochemischen Screening bestehen verschiedene weitere Möglichkeiten der pränatalen Entdeckung von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten. Dies sind jedoch überwiegend *diagnostische Verfahren*. Im Gegensatz zum Screening - das unspezifisch ausgerichtet ist - werden diagnostische Verfahren eingesetzt, um bei Schwangeren *einen bestehenden Verdacht* (z.B. erhöhtes individuelles Risiko nach einem Screeningtest) nach Möglichkeit zu verifizieren oder zu falsifizieren. Obwohl also bei den nachfolgenden Verfahren die Wertigkeit i.d.R. eine andere ist als bei einem Screeningtest, stehen diese Verfahren dennoch an dieser Stelle nebeneinander, da sowohl das Screening wie auch die diagnostischen Verfahren dem übergeordneten Ziel der pränatalen Entdeckung von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten dienen.

In der nachfolgenden Darstellung sind nicht alle angewandten Verfahren der Pränataldiagnostik aufgelistet. Es wurden lediglich diejenigen ausgewählt, die im Zusammenhang mit dem Thema - dem biochemischen Screening fetaler Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten - von Bedeutung sind. Zunächst erfolgt dabei eine Darstellung der invasiven Verfahren Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Als wichtigstes nicht-invasives Verfahren wird die Sonographie skizziert.

Amniozentese

Die Amniozentese - die Punktion der Amnionhöhle zum Zweck der Fruchtwasserentnahme - ist die am häufigsten angewandte invasive pränataldiagnostische Technologie. In der ersten Schwangerschaftshälfte dient die Amniozentese dazu, embryonale oder fetale Fehlentwicklungen - genetisch oder exogen verursacht - zu erkennen. Mittels Chromosomenanalyse können numerische und strukturelle Chromosomen-

aberrationen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4). In der zweiten Schwangerschaftshälfte diente die Amniozentese bis zum Einsatz der Anti-D-Prophylaxe überwiegend der Überwachung von Schwangerschaften mit Blutgruppenunverträglichkeit. Derzeit wird sie in diesem Schwangerschaftsalter vorwiegend zur Abklärung eines bestehenden Verdachtes auf Fehlbildungen des Feten eingesetzt.

Für die Durchführung der Amniozentese stehen prinzipiell zwei Varianten zur Auswahl. Dies ist zum einen die transabdominale Punktion und zum anderen die transvaginale Punktion durch das Scheidengewölbe und den Cervicalkanal des Uterus. Da die transvaginale Punktion das Risiko von intrauterinen Infektionen sowie für einen vorzeitigen Blasensprung (und damit eine Fehlgeburt) erhöht, wird zumeist die transabdominale Punktion angewandt.

Tabelle 4: Indikationen zur Durchführung einer Amniozentese (Crombach et al., 1995)

Indikation	Anteil
Fetale Karyotypisierung	92 - 95%
davon	davon
• mütterliches Alter 35 Jahre	50 - 80%
• mütterliche/väterliche Ängste bei unter 35jährigen Frauen	10 -15%
• pathologisches Serum	4 - 20%
• Geburt eines vorangegangenes Kindes mit Aneuploidie	2 - 3%
• balancierte elterliche Translokation	1 - 2%
Ausschluß eines Neuralrohrdefektes	4 - 6%
biochemische und molekulargenetische Diagnostik von Stoffwechseldefekten	1 - 2%

Vor der Durchführung der Amniozentese wird sonographisch die Vitalität des Feten, die Lokalisation der Plazenta und die Lage des Kindes bestimmt und der am meisten Fruchtwasser enthaltende Raum identifiziert. Bei Rücken- oder leichter Seitenlage der Schwangeren wird an der festgelegten Punktionsstelle zunächst die Haut durchtrennt (um bei der anschließenden Punktion der Fruchtwasserhöhle ein Einschleppen von Hautkeimen zu verhindern) um danach mit einer i.d.R. 20-22 Gauge dicken Punktionsnadel die inzidierte äußere Haut, das subcutane Fettgewebe, die Bauchdecken, die Bauchmuskulatur, das Peritoneum parietale und viszerale und die Uterusmuskulatur zu durchstechen¹. Es wird eine Fruchtwassermenge von 20-25ml entnommen. Die ersten 1-2ml des Fruchtwasseraspirates werden zur Reduzierung des Risikos einer maternalen Zellkontamination verworfen [Holzgreve et al., 1995; Bru-

1 Es sind zwei Punktionstechniken zu unterscheiden: die Blindpunktion - bei der nur die Punktionsstelle echographisch bestimmt wird und die eigentliche Punktion blind erfolgt - und die Punktion unter ständiger Ultraschallkontrolle.

sis, 1987]. Rund 7 bis 13 Arbeitstage nach der Punktion liegt der zytogenetische Befund vor.

Die *Standardamniozentese* wird in der 16. - 18. SSW durchgeführt, frühestens jedoch in der 15. SSW, da zu diesem Zeitpunkt im Rahmen eines normalen Schwangerschaftsverlaufs bereits genügend Fruchtwasser (150-200 ml) vorhanden, die Zelldichte im Fruchtwasser am höchsten ist sowie Größe und Lage des Uterus am geeignetsten erscheinen [Fenner et al., 1998; Crombach et al., 1995].

Von der Standardamniozentese ist die sogenannte *Frühamniozentese* zu unterscheiden. Die Frühamniozentese wird vor der 15. SSW (i.d.R. in der 13. und 14. SSW) transabdominal wie die Standardamniozentese vorgenommen - jedoch bei erhöhtem Risiko für ein Verschieben der Amnionmembran. Zudem ist die entnommene Fruchtwassermenge bei der Frühamniozentese deutlich geringer. Es sollte nicht mehr als 1 ml je abgeschlossene Schwangerschaftswoche - in der 13. SSW also maximal 12 ml - entnommen werden.

Im Rahmen der Entdeckung von fetalen numerischen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten findet die Amniozentese Anwendung als

- alleiniges invasives diagnostisches Verfahren bei erhöhtem maternalen Alter oder anderen vorliegenden Risikofaktoren für eine entsprechende fetale Störung oder als
- ergänzendes invasives diagnostisches Verfahren bei sich aus einem biochemischen oder Ultraschall-Screening erhöhtem individuellen Risiko für eine entsprechende fetale Störung.

Chorionzottenbiopsie

Die Chorionzottenbiopsie¹ (CVS) ist wie die Amniozentese eine verbreitete invasive diagnostische Methode zur Durchführung von Chromosomenanalysen (Indikation für 90-95% aller CVS) sowie molekulargenetischen und enzymatischen Analysen. Sie dient der Gewinnung von Trophoblasten aus dem plazentaren Chorionzottengewebe. Indikationen für eine Chorionzottenbiopsie sind hauptsächlich ein erhöhtes maternales Alter (73-83% aller Chromosomenanalysen nach CVS) und das damit verbundene höhere Risiko für fetale Chromosomenanomalien sowie eine Chromosomenanomalie eines vorangegangenen Kindes oder bei Geschwistern. Aber auch DNS-Analysen (4-11% aller CVS) zum Zwecke der Abklärung eines Verdachtes auf zystische Fibrose, Chorea Huntington oder Duchennesche Muskeldystrophie zählen zu den Indikationen [Fenner et al., 1998; Mowatt et al., 1997, Crombach et al., 1995]. Holzgreve et al. führen daneben auch den sonographischen Fehlbildungs-

1 Engl.: *chorion villi sampling (CVS)*

nachweis und andere Gründe wie z.B. Infektionsdiagnostik oder psychische Indikationen an, die insgesamt etwa 4% aller CVS-Indikationen ausmachen [Holzgreve et al., 1995]. Im Rahmen des NCCHTA-Programms wurde 1997 ein systematischer Review zur CVS durchgeführt [Mowatt et al., 1997], dessen Ergebnisse in den nachfolgenden Darstellungen enthalten sind. Der Nachweis eines Neuralrohrdefektes ist mittels CVS nicht möglich.

Die Durchführung der Chorionzottenbiopsie kann transzervikal oder transabdominal erfolgen. Die Wahl des Verfahrens hängt ab von der persönlichen Erfahrung des durchführenden Arztes [Alfirevic et al., 1998] sowie von den Uterus- und Plazentagegebenheiten: bei einem antevertierten Uterus mit Fundusplazenta wird eher die transabdominale und bei retrovertiertem Uterus und Hinterwandplazenta eher die transzervikale Vorgehensweise gewählt [Fenner et al., 1998; Holzgreve et al., 1995]. Bei der transzervikalen Chorionzottenbiopsie wird zunächst per Katheter eine transvaginale Punktion vorgenommen um danach - unter Ultraschallkontrolle - durch den Zervikalkanal den unteren Plazentarand zu punktieren. Bei der transabdominalen Chorionzottenbiopsie wird analog zur Amniozentese gearbeitet und das Chorion frondosum mit Spinalnadeln von 18-22 Gauge Durchmesser punktiert. Unter Ultraschallkontrolle wird 10-15mg Zottengewebe gewonnen und mittels Direktpräparation und Langzeitkultur analysiert. Die Direktpräparation dauert dabei 1-4 Arbeitstage und die Langzeitkultur 6-14 Arbeitstage.

Standardmäßig wird die Chorionzottenbiopsie im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorgenommen. Sie sollte aufgrund gehäuft auftretender Extremitätenfehlbildungen (vgl.u.) nicht vor der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Aber auch im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft ist dieses invasive diagnostische Verfahren anwendbar. Die CVS hat gegenüber der Amniozentese bei Direktpräparation den Vorteil der schnellen Karyotypisierung. Nach Holzgreve erfolgt die „späte CVS“ insbesondere nach auffälligen Ultraschallbefunden (in ca. 70%). Weitere Indikationen sind u.a. Röteldiagnostik, Befundbestätigung, erfolglose Vor-diagnostik, erniedrigtes Serum-AFP und DNA-Diagnostik. Unter den mit auffälligen Ultraschallbefunden biopsierten Schwangeren sind die festgestellten fetalen Chromosomenanomalien mit einem Anteil von gut 20% auffällig [Holzgreve et al., 1995].

Frühamniozentese und Chorionzottenbiopsie im ersten Trimenon

Zum Vergleich zwischen Frühamniozentese und Chorionzottenbiopsie hinsichtlich technischer Erfolgsquote, diagnostischer Wertigkeit sowie maternaler und fetaler Komplikationen liegt ein systematischer Review inkl. Meta-Analyse der Cochrane Collaboration vor [Alfirevic, 1998]. Der Meta-Analyse liegen drei RCTs mit insgesamt

ca. 1.925 Schwangeren aus Schweden, Großbritannien und den Niederlanden zugrunde, die zwischen 1991 und 1997 publiziert wurden¹.

Technische Probleme bei der Probengewinnung (z.B. zu wenig gewonnene Trophoblasten, Notwendigkeit mehrfacher Insertionen und ggf. eines zweiten Eingriffes) sind insgesamt nicht häufig. Die Rate erfolgreicher (Erst-)Punktionen ist bei der CVS geringer als bei der Frühamniozentese (vgl. Tabelle 5).

Hinsichtlich der Möglichkeit zur *zytogenetischen Analyse* besitzen beide Verfahren vergleichbar gute Eigenschaften, so ist in ca. 97,6-99,6% der Fälle die Erstellung eines zytogenetischen Befundes möglich. Bei der CVS kommt es jedoch tendenziell häufiger als nach Frühamniozentese zu unklaren zytogenetischen Befunden, die einen zweiten Eingriff notwendig machen (vgl. u.).

Schwangerschaftskomplikationen: nach der Frühamniozentese kommt es zwar seltener als nach CVS zu vaginalen Blutungen (Relatives Risiko: 0,57), aber sehr viel häufiger zum Abgang von Fruchtwasser (Relatives Risiko: 48,83).

Fetale Komplikationen treten nach Frühamniozentese häufiger auf als nach CVS. So ist das Risiko eines Spontanabortes nach Frühamniozentese nahezu doppelt so hoch wie nach CVS. Auch die Abortrate insgesamt (spontane und willkürliche Terminierungen) ist nach Frühamniozentese höher als nach CVS (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: *Meta-Analyse: Frühamniozentese und Chorionzottenbiopsie im Vergleich [Alfirevic, 1998]*

	Frühamniozentese	Chorionzottenbiopsie	RR	(95%-CI)
Technische Probleme				
Sampling failure	0,4 %	2 %	0,23	(0,08 - 0,65)
Mehrere Insertionen* 2. Eingriff	1,4 - 8,9 %	2,5 - 57 %	0,43	(0,21 - 0,88)
Fetale Komplikationen				
Spontanabort	4,4 %	2,3 %	1,92	(1,14 - 3,23)
Schwangerschaftsabbruch	1,6 %	2,5 %	0,65	(0,34 - 1,24)
Gesamtaborte	6,2 %	5,0 %	1,24	(0,85 - 1,81)
Anomalien beim Neugeborenen				
Klumpfuß	1,8 %	0,2 %	6,43	(1,68 - 24,64)
Hämangiom	0,1 %	1,3 %	0,18	(0,04 - 0,79)

*Daten nur von zwei RCTs verfügbar, in einem RCT dabei extrem hohe Rate von Fehlversuchen

Anomalien beim Neugeborenen treten insgesamt nach beiden Verfahren selten auf. Allerdings kommt es nach Frühamniozentese häufiger zu Fehlbildungen der Extremitäten.

1 Alle drei RCTs wurden vorzeitig aus verschiedenen Gründen abgebrochen: Langsame Rekrutierung und Häufung von Extremitätenfehlbildungen (z.B. Klumpfuß) nach Frühamniozentese (Schweden), mangelnde Akzeptanz in der Öffentlichkeit aufgrund „des erhöhten Fehlbildungsrisikos nach CVS und der Verfügbarkeit nicht-invasiver Maßnahmen“ (Großbritannien), höhere Abortrate nach Frühamniozentese (Niederlande).

täten (Klumpfuß) aber seltener zu Hämangiomen als nach CVS (vgl. Tabelle 5). Der Autor weist darauf hin, daß die vorliegenden Daten vorsichtig interpretiert werden müssen. So wäre eine deutlich höhere Fallzahl (ca. 12.000) - als in der Meta-Analyse berücksichtigt - notwendig, um eine um 1,2 Prozentpunkte gegenüber der CVS erhöhte Abortrate nach Frühamniozentese zu belegen. Die vorliegende Meta-Analyse besitzt dagegen nur eine statistische Trennschärfe (*power*) von 20%, um Unterschiede in dieser Größenordnung zu entdecken.

Auf der Basis der vorliegenden Daten kommt der Autor zusammenfassend zu dem Schluß, daß die CVS mit einem gegenüber der Frühamniozentese geringerem Risiko für einen Spontanabort und Fehlbildungen der Extremitäten einher geht. Diese Vorteile werden jedoch möglicherweise aufgewogen durch die höhere technische Schwierigkeit des Verfahrens, dem gegenüber Frühamniozentese häufigeren Auftreten von Hämangiomen beim Neugeborenen sowie die tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit unklarer (oder ggf. falsch-positiver oder falsch-negativer) zytogenetischer Befunde.

Amniozentese im zweiten Trimenon und Chorionzottenbiopsie im ersten Trimenon

Zum Vergleich zwischen Standardamniozentese und Chorionzottenbiopsie hinsichtlich technischer Erfolgsquote, diagnostischer Wertigkeit sowie maternaler und fetaler Komplikationen liegt ebenfalls ein systematischer Review inkl. Meta-Analyse der Cochrane Collaboration vor [Alfirevic et al, 1998]. Der Meta-Analyse liegen drei multizentrische RCTs mit mehr als 9.000 Schwangeren zugrunde, die zwischen 1989 und 1992 publiziert wurden. Die folgenden Ausführungen geben zusammenfassend die wichtigsten Ergebnisse dieses Reviews wieder. Sie wurden ggf. ergänzt um Angaben aus der 1995 publizierten umfassenden Übersichtsarbeit von Crombach et al. [1995], die alle auch bei Alfirevic eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Compliance: nach erfolgter Randomisierung unterziehen sich weniger Schwangere der später (erst im 2. Trimenon) geplanten Standardamniozentese als der früher (im 1. Trimenon) geplanten CVS. Gründe liegen in zwischenzeitlich aufgetretenen Spontanaborten aber auch in einer veränderten Einstellung zur Pränataldiagnostik bei einigen Schwangeren.

Technische Probleme: sowohl für den durchführenden Arzt als auch für das zytogenetische Labor ist die CVS technisch aufwendiger als die Standardamniozentese. So kommt es statistisch signifikant häufiger zu Biopsieversagern, Mehrfachinsertionen, Prozedurwiederholungen, Laborfehlern und maternalen Kontaminationen bei der Chorionzottenbiopsie als bei der Standardamniozentese. Ferner ist eine größere Zahl falsch-positiver Diagnosen - resultierend aus häufigeren unklaren Befunden wie z.B. Mosaik und auf die Plazenta beschränkten Anomalien - zu beobachten (vgl. Ta-

belle 6). Falsch-negative Befunde wurden in den eingeschlossenen RCTs nur bei der CVS beobachtet¹. Allerdings sind die Angaben zur diagnostischen Wertigkeit vorsichtig zu interpretieren, da in den berücksichtigten Studien bei der Mehrzahl der nichtausgetragenen Feten keine postmortale zytogenetische Analyse durchgeführt wurde².

Maternale Komplikationen: vaginale Blutungen treten direkt nach CVS deutlich häufiger auf als nach Standardamniozentese, im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sind jedoch keine Unterschiede mehr zu verzeichnen. Die Schwangeren sind bei fortgeschrittenem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Amniozentese besorgter als zum Zeitpunkt der CVS und nach 22 Schwangerschaftswochen verbleibt bei den Schwangeren ein verminderter Wunsch nach einer Amniozentese bei einem weiteren Kind.

Fetale Komplikationen: Sowohl die Rate prozedurbedingter Spontanaborte als auch die Rate der terminierten Schwangerschaften ist nach CVS statistisch signifikant höher als nach Standardamniozentese. Die höhere Rate an terminierten Schwangerschaften wird auf die häufigeren falsch-positiven Resultate nach CVS zurückgeführt.

Tabelle 6: Standardamniozentese und Chorionzottenbiopsie - Prozedurale Aspekte und fetale Komplikationen (Crombach et al., 1995)

	Standardamniozentese (im 2. Trimenon)	Chorionzottenbiopsie (im 1. Trimenon)
Zeitpunkt (SSW)	15-18	10-12
Punktionstechnik	Transabdominal	Transabdominal/transzervikal
Erfolgsrate (1. Insertion)	>99%	TA 90-97%/TZ69-90%
Blutiges Fruchtwasser	1 - 2%	-
Fetomaternale Transfusion	2 - 7%	TA 18-68%/TZ 5-23%
Fetale Komplikationen		
Abort ≤ 2 Wochen	0,3 - 0,5%	1,7 - 2,2%
Abort ≤ 28. SSW	0,6 - 1,0%	1,7 - 2,2%
Totgeburt (> 28.SSW/ neonataler Tod)	0,4%	0,2 - 1,0%
„Pregnancy loss“	2.5 - 4,3%	5,6 - 10,1%

1 Falsch-positive Ergebnisse treten bei der CVS in 1 : 500-1.000, falsch-negative Ergebnisse in 1 : 1.000-10.000 der analysierten Präparate auf [Kennerknecht et al., 1998; Saura et al., 1998]. Häufig resultieren die falschen Ergebnisse aus der alleinigen Anwendung der (schneller verfügbaren) Direktpräparation. Falls also das Ergebnis der CVS nicht sehr dringend benötigt wird, sollte das Ergebnis der Langzeitkultur abgewartet werden [Crombach et al., 1995].

2 Als Gründe werden technische Schwierigkeiten und ethische sowie medicolegale Probleme angegeben.

	Standardamniozentese (im 2. Trimenon)	Chorionzottenbiopsie (im 1. Trimenon)
Zytogenetik		
Chromosomenanomalie	1,0 - 4,0%	2,4 - 6,1%
Kulturversager	0,1 - 0,7%	0,4 - 2,4%
maternale Zellkontamination	0,2 - 0,3%	0,2 - 1,0%
Pseudomosaik	1,3 - 9,8%	1,8 - 2,3%
Mosaik	0,1 - 0,3%	0,8 - 1,5%
Diskrepanz zum fetalen Karyotyp	0,2 - 0,5%	1,2 - 2,1%
Bearbeitungsdauer (Arbeitstage)	7-13	1-4 (DP)/ 6-14 (Kultur)
Zweiteingriff erforderlich	1 - 2%	2,5 - 6 (10)%

Nach CVS treten darüber hinaus Frühgeburten und untergewichtige Neugeborene (*small for gestational age*) um ca. 30% häufiger als nach Standardamniozentese auf. Die Autoren weisen zudem darauf hin, daß die Häufigkeit von Totgeburten und neonatalen Todesfällen nach CVS tendenziell höher ist als nach Standardamniozentese, wobei dieser Unterschied nicht statistisch abgesichert werden konnte.

Anomalien beim Neugeborenen: Die Frage von Extremitätenfehlbildungen nach CVS läßt sich nicht epidemiologisch gesichert beantworten. Allerdings ist die Häufigkeit und der Schweregrad solcher Fehlbildungen nach früher CVS bis zur 9. Schwangerschaftswoche höher als bei solchen in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche durchgeführten Biopsien [Crombach et al. 1995]. Wird die Chorionzottenbiopsie nach der 9. Schwangerschaftswoche durchgeführt, ist keine höhere Zahl an kongenitalen Anomalien feststellbar [Alfirevic et al., 1996].

Zusammenfassend kommen Alfirevic et al. [1998] zu dem Schluß, daß die Standardamniozentese im Vergleich zur (früher in der Schwangerschaft durchgeführten) Chorionzottenbiopsie aufgrund der geringeren technischen Anforderungen, der höheren diagnostischen Sicherheit und der geringeren Abortrate insgesamt das sicherere Verfahren darstellt. Diese Vorteile müssen gegenüber dem Vorteil einer (im Verlauf der Schwangerschaft) früheren Diagnose nach CVS abgewogen werden [Alfirevic et al., 1998; Alfirevic et al., 1996].

Sonographie in Diagnostik und Screening

Als nichtinvasives Verfahren stellt die Sonographie ein wichtiges und häufig eingesetztes Instrument zur fetalen Beobachtung dar. Die Sonographie stellt mit den verfügbaren hochauflösenden Ultraschallsonden - insbesondere mit dem Einsatz der Transvaginalsonde - und Sonographiegeräten die Voraussetzungen für die Überprüfung der Intaktheit und des korrekten Sitzes der Schwangerschaft, die Feststellung

des Schwangerschaftsalters, die Wachstumskontrolle des Feten, die Zustandsbeschreibung der uteroplazentaren Einheit und die Beurteilung der Vitalität des Feten zur Verfügung. Neben diesen Funktionen ermöglicht die Sonographie viele der fetalen Fehlbildungen und Marker für genetische Anomalien bereits in einem frühen Stadium der Schwangerschaft zu identifizieren [Fenner et al., 1998; Becker, 1995; Schramm et al., 1987].

Nach 12 Schwangerschaftswochen *post menstruationem* können alle Organe des Feten sonographisch dargestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt ist auch die Sensitivität der Entdeckung von fetalen Anomalien am größten. Später sind einige Marker nicht mehr so deutlich ausgeprägt bzw. überhaupt nicht mehr erkennbar. Einige wenige Zeichen treten zwar im späteren Schwangerschaftsverlauf neu hinzu. Diese sind jedoch nicht so bedeutsam wie diejenigen zum Ende des ersten Trimenons [Gembruch et al., 1999; Fenner et al., 1998].

Zur sonographischen Entdeckung eines Neuralrohrdefektes sind neben der Berücksichtigung der im Abschnitt C.2.1 „Beschreibung der Zielkondition“ angeführten Zeichen die Abbildung einer Ventrikelerweiterung ab der 18. Schwangerschaftswoche und eine Untersuchung der Wirbelsäule [Fenner et al., 1998; Geipel et al., 1999]. Neuralrohrdefekte werden zu gut 70% per Ultraschall erkannt [vgl. Tabelle 7; Behrens et al., 1999]. Eine Anenzephalie kann bis zum zweiten Trimenon zu 100%, andere dysraphische Störungen können in 80-100% sonographisch erkannt werden [Fenner et al., 1998].

Tabelle 7: *Pränatale Erkennungsrate bei detektierbaren Anomalien in verschiedenen Organsystemen (Behrens et al., 1999)*

Fehlbildungen	Erkennungsrate
ZNS (Neuralrohrdefekte)	71,0
Intestinal	65,5
Urogenital	54,0
Mund/Kiefer	21,4
Chromosomen	13,6
Herz	3,3
Stoffwechsel	0,0
Binde- und Stützgewebe	0,0
Sonstige	60,8

Bei den Markern für fetale Chromosomenanomalien sind zwei Kategorien zu unterscheiden. Dies sind die sogenannten „harten“ und die „weichen“ Marker. Die „harten“ Marker haben einen hohen positiven prädiktiven Wert und sollten weitere dia-

gnostische Maßnahmen zur Folge haben. Dies sind für das Down-Syndrom die Duodenalatresie, schwere Herzfehler (insbesondere Atrioventrikularkanaldefekte). Bei der Trisomie 18 sind dies Omphalozelen während Feten mit Trisomie 13 häufig Mittelliniendefekte aufweisen. Auch das Hygroma colli (Down-Syndrom und Turner Syndrom) gilt als „harter“ Marker, da es in 60-70% mit einer Chromosomenanomalie einhergeht.

Die sogenannten „weichen“ Marker sind solche Zeichen, die zwar Marker für eine Chromosomenanomalie/einen Neuralrohrdefekt sein können, die aber als Variante auch bei gesunden Feten gefunden werden. Beispiele für „weiche“ Marker sind die Brachyzephalie - die bei Trisomie vorliegen kann -, die Nackendicke (wenn sie über 6 mm liegt, hat deren Messung eine Sensitivität von 43% für eine Trisomie), die kombinierte Messung des biparietalen Durchmessers des fetalen Kopfes und der Femurlänge (Sensitivität 50-70% für eine Trisomie) oder das Fehlen oder Hypoplasie der mittleren Phalanx des fünften Fingers, ein echogener Darm und minimale Nierenbeckenerweiterung bei Vorliegen des Down-Syndroms. Weitere „weiche“ Marker sind z.B eine einzelne Nabelarterie, Mikrognathie oder ein weniger komplexer Herzfehler [Fenner et al., 1998; Halliday et al., 1994; Rotmensch et al., 1997].

Trotz Marker für einzelne fetale Störungen und hochauflösender Sonographie-Technik können nicht alle fetalen Fehlbildungen, sondern nur rund ein Drittel sonographisch erkannt werden. Aufgrund der unzureichenden Effektivität des - i.d.R. von nicht spezialisierten niedergelassenen Fachärzten für Gynäkologie durchgeführten - Routinescreenings nach den geltenden Mutterschaftsrichtlinien¹ werden von diesem Drittel erkennbarer Anomalien tatsächlich jedoch insgesamt nur ungefähr 50% erkannt. Bei den Chromosomenanomalien sind dies nur knapp 14% (vgl. Tabelle 6) [Behrens et al., 1999]. Vergleichbare Erkennungsraten werden auch aus anderen Studien berichtet [Chitty, 1995].

Sonographische Bestimmung der Nackentransparenz

Die Nackentransparenz² beschreibt die maximale Dicke der subkutanen Transparenz zwischen Haut und Weichteilgewebe über der zervikalen Wirbelsäule des Feten, die zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche bzw. bei einer fetalen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) zwischen 38 und 84mm gemessen wird.

Die sonographische Bestimmung der Nackentransparenz, die sich im transabdominalen Ultraschall als schwarzer Bereich darstellt, erfolgt - bei Unterscheidung zwischen Amnion und fetaler Haut - mit einem medianen Sagittalschnitt. Der fetale Nacken muß während der Messung eine neutrale Position einnehmen, da bei Extension

1 Vgl. hierzu den Abschnitt „Pränataldiagnostik“ im Abschnitt C.2.3 „Beschreibung der Intervention“.

2 Synonyme: Nackenfalte, Nackenödem, *nuchal translucency*

des Nackens eine signifikant größere Nackentransparenz und bei Flexion eine signifikant kleinere Nackentransparenz gemessen wird. Zur Risikokalkulation werden mehrere Messungen durchgeführt und das Mittel von zwei guten Messungen errechnet.

Die Nackentransparenz nimmt mit der SSL zu und erreicht durchschnittlich in der 13. SSW ihr Maximum. Nach der 14. SSW ist sie - zumeist auch bei erkrankten Feten - nicht mehr meßbar. Der Grenzwert der Nackentransparenz sollte sich auf die 95% Perzentile der Scheitel-Steiß-Länge beziehen [Bäz et al., 1999].

Die Entstehung der erweiterten Nackentransparenz ist nach wie vor unklar. Vermutet wird eine Verursachung durch Anomalien des Herzens und der großen Gefäße und Veränderungen der extrazellulären Matrix von Geweben und der Haut als Folge eines Gendosiseffektes (3 statt 2 Genkopien) bei Trisomien [von Kaisenberg et al., 1999].

Die erweiterte Nackentransparenz ist häufig ein Zeichen für Chromosomenanomalien, strukturelle Abnormalitäten oder genetische Syndrome des Feten. Gleichzeitig wächst mit zunehmender Nackentransparenz das Risiko für einen Abort oder perinatalen Todesfall. Bei den Neuralrohrdefekten Anenzephalie, Holoprosenzephalie, Mikrozephalie und *spina bifida* ist eine erweiterte Nackentransparenz bei unauffälligem Karyotyp bereits häufig zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft meßbar.

In Studien mit vorliegendem Risiko der Schwangeren (Alter, familiärer Hintergrund usw.) und Messung der Nackentransparenz durch Spezialisten konnten bei einem Grenzwert von 1 : 300 bis zu 82% der Schwangerschaften mit Trisomie 21 und bis zu 78% der Schwangerschaften mit anderen Chromosomenanomalien entdeckt werden. Sollte jedoch die erweiterte Nackentransparenz mit einer erhöhten Zahl intrauteriner Todesfälle korrelieren, sind diese Entdeckungsraten bei Geburt ggf. deutlich niedriger als angegeben [Bäz et al., 1999; Hackshaw et al., 1996]. Das *Swedish Council of Technology Assessment* (SBU) berichtet in einem systematischen Review Studien mit einer Sensitivität zwischen 33% (sehr geringe Fallzahl) und 90% bei einem Mittelwert von 74% für das Down-Syndrom und 68% für alle Chromosomenanomalien bei durchschnittlicher falsch-positiv Rate von 3% [SBU, 1998]. Hohe Entdeckungsraten von Chromosomenanomalien mittels Messung der Nackentransparenz in der 11. bis 14. SSW sind deshalb möglich, da rund 85% der Feten mit Trisomie 21 (ähnlich wie Trisomien 13 und 18) eine Nackentransparenz von ≥ 3 mm aufweisen [Brizot et al., 1994].

Eine mit ausgebildeten Ultraschalldiagnostikern in 22 Zentren Großbritanniens durchgeführte multizentrische Studie erkannte 82% der Feten mit Trisomie 21 und

78% der Feten mit anderen Trisomien, dem Turner Syndrom und anderen Chromosomenstörungen [von Kaisenberg et al., 1999].

Allerdings geht eine erweiterte Nackentransparenz nicht immer mit einer fetalen Störung einher: in 90% der Schwangerschaften mit einer Nackentransparenz bis zu 4,5 mm und normalem Karyotyp kommt es zur Geburt eines gesunden Kindes. Bei einer Nackentransparenz zwischen 4,5 und 6,5 mm und unauffälligem Karyotyp sind dies 80% und bei einer Nackentransparenz von über 6,5 mm und unauffälligem Karyotyp werden noch in 45% gesunde Kinder geboren [Bäz et al., 1999].

C.2.3 Beschreibung der Intervention

Die Intervention „Biochemisches Screening auf fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte“ beinhaltet die Kombination der unter C.2.2 „Beschreibung der Technologie“ dargestellten biochemischen Parameter mit weiteren (sonographischen) Markern und Risikofaktoren (vgl. C.2.1 „Beschreibung der Zielkondition“) im Rahmen eines Screeningtests. Dabei können der Intervention verschiedene Strategien zugrunde liegen, die sich in der Auswahl und Kombination der Einzeltests sowie anderer Aspekte (z.B. Zeitpunkt) unterscheiden. Wichtig ist, daß das biochemische Screening in der o.g. Definition mehr ist, als die Summe der einzelnen, zuvor beschriebenen Parameter.

Im folgenden werden daher zunächst methodische Überlegungen und Anforderungen an einen Screeningtest, der eine Kombination mehrerer Parameter umfaßt, dargestellt. Es folgt eine Beschreibung der gängigen Strategien zum biochemischen Screening auf fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte sowie eine kurze Darstellung der am häufigsten zur Auswertung von biochemischen Parametern verwendeten Computerprogramme. Die Beschreibung der Intervention abschließend, werden die Rahmenbedingungen in Deutschland sowie Parameter der Inanspruchnahme im nationalen Kontext berichtet.

Die Bewertung unterschiedlicher Screeningstrategien ist Hauptgegenstand des vorliegenden Berichtes. Sie erfolgt daher getrennt im Kapitel C.5 „Ergebnisse“.

Allgemeine methodische Aspekte eines Screeningtests

Ein Screeningtest dient dazu, Screeningteilnehmer in solche mit klar unauffälligem Befund und solche mit dem Verdacht auf einen auffälligen Befund zu unterteilen. Ein Screeningtest dient nicht dazu, die zu screenende Krankheit/Störung zu diagnostizieren. Dieser Schritt erfolgt erst, in dem ein auffälliges Screeningergebnis (bzw. der Verdacht für das Vorliegen der Erkrankung) durch weitere diagnostische Untersuchungen abgeklärt wird (und nach Möglichkeit bestätigt oder ausgeräumt werden kann) [Gibis et al., 1998].

Kriterien zur Auswahl eines Indikators als Screeningtest sind die Qualitätsmerkmale Validität (Richtigkeit, d.h. inwieweit mißt der Screeningtest das, was er zu messen verspricht) und Reliabilität (die Präzision, d.h. inwieweit es bei wiederholter Durchführung des Screeningtests zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt) [Lühmann et al., 1998].

Der Ausgang eines Screeningtests kann (idealerweise) „negativ“ oder „positiv“ sein. Bei quantitativen Daten müssen die Werte dichotomisiert werden, d.h. der vorliegende Meßwert wird mit einer Trenngröße (Grenzwert, *cut-off level*) verglichen und der

Test als negativ oder positiv gewertet - je nachdem, ob der Meßwert die Trenngröße über- oder unterschreitet. In der Regel kann ein Test nicht eindeutig zwischen Gesunden und Betroffenen unterscheiden, so daß ein Grenzwert mehr oder weniger willkürlich festgelegt werden muß. Bei einem hohen Grenzwert schließt ein negatives Testergebnis fast alle bzw. alle Gesunden ein, verfehlt jedoch gleichzeitig einen erheblichen Teil der Betroffenen. Wird ein niedriger Grenzwert gewählt, erfaßt ein positives Testergebnis fast alle bzw. alle Betroffenen, schließt jedoch auch gleichzeitig einen erheblichen Teil der Gesunden mit ein.

Entsprechend erhält man einen Anteil richtig-positiver, richtig-negativer, falsch-positiver und falsch-negativer Testergebnisse (vgl. Anhang 3). Der Anteil richtig-positiver Testergebnisse an allen Fällen mit vorhandener Störung wird als Sensitivität, der Anteil richtig-negativer Testergebnisse an allen Fällen mit nicht vorhandener Störung als Spezifität bezeichnet. Ein „guter“ Screening-Test sollte sowohl eine hohe Sensitivität wie auch eine hohe Spezifität aufweisen. Da beide meist nicht unabhängig voneinander zu optimieren sind, kann ein Gütekriterium im allgemeinen nur auf Kosten des anderen verbessert werden.

Da Sensitivität und Spezifität von Screeningtests in Abhängigkeit von der verwendeten Trenngröße (Grenzwert) variieren, müssen alle drei Kriterien gemeinsam betrachtet werden müssen. Üblicherweise wird dazu eine *Receiver Operating Characteristic (ROC)*-Analyse geschehen: in einer ROC-Kurve werden der Anteil richtig-positiver Befunde (Sensitivität) - Y-Achse - gegen den Anteil falsch-positiver Befunde (100 minus Spezifität) - X-Achse - in Abhängigkeit von der Trenngröße aufgetragen. Wäre der betrachtete Screening-Test trennscharf, d.h. es gäbe einen Grenzwert, bei dem alle Gesunden ein „negatives Testergebnis“ und alle Betroffenen ein „positives Testergebnis“ hätten, würde die ROC-Kurve eine rechteckige Form bilden. Wären - im anderen Extremfall - die Ergebnisse des Screening-Tests bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Störung gleich - die Sensitivität wäre stets, unabhängig von der gewählten Trenngröße, gleich 1-Spezifität - wäre die ROC-Kurve identisch mit der Winkelhalbierenden.

Werden in einem Diagramm die ROC-Kurven verschiedener Screeningtests eingetragen, lassen sich diese Screeningtests leicht vergleichen. Das Verfahren, dessen Fläche unter der ROC-Kurve am größten ist (bzw. dessen Kurve sich am meisten der „oberen Ecke“ des Koordinatenkreuzes bei 100% Sensitivität und 100 % Spezifität annähert), hat die höchste Trennschärfe [Lühmann et al., 1998; NCCLS, 1995; Seelos, 1997].

Da Sensitivität und Spezifität in ihrer Bedeutung zumeist nicht gleich zu gewichten sind, interessiert bei der Auswahl des Screeningverfahrens weniger die globale

Testcharakteristik als vielmehr ein einzelner Punkt auf der Kurve. Nur wenn sich beim Vergleich von zwei Screeningverfahren die entsprechenden ROC-Kurven nicht überschneiden, d.h. das eine Verfahren bei gegebener Spezifität immer höhere Werte für die Sensitivität liefert, kann die Fläche unter der Kurve als Entscheidungskriterium herangezogen werden [Lühmann et al., 1998].

Zur Beurteilung der Praxistauglichkeit eines Screeningtests müssen zudem die sogenannten prädiktiven Werte berücksichtigt werden, da sich diese besser eignen, der Schwangeren ihr tatsächliches Risiko nach einem positiven oder negativen Screeningergebnis zu vermitteln. Der positive prädiktive Wert stellt den Anteil richtig positiver Testergebnisse unter allen Screeningteilnehmern mit einem positiven Testergebnis dar. Der negative prädiktive Wert dagegen stellt den Anteil richtig negativer Testergebnisse unter allen Screeningteilnehmern mit einem negativen Testergebnis dar. Prädiktiven Werte sind dabei nicht konstant, sondern abhängig von der Prävalenz der gesuchten Erkrankung.

Allgemeine methodische Aspekte bei der Kombination mehrerer Screeningtests

Wird nicht nur ein Indikator zum Screeningtest herangezogen, sondern eine Kombination mehrerer Tests, müssen die verschiedenen Testergebnisse zu einem einzigen Wert zusammengefaßt werden, um zu der Aussage „positives“ oder „negatives“ Screeningergebnis zu gelangen.

Hierfür können im einfachsten Fall zwei oder mehrere Parameter durch Disjunktion oder Konjunktion miteinander verbunden werden. Diese einfachen Funktionen reichen jedoch vielfach nicht aus (so auch für die Durchführung eines Screenings auf fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte).

Zur simultanen Einbeziehung mehrerer Indikatoren und zur Beurteilung, welchen Beitrag die einzelnen Indikatoren zur Vorhersage eines Screeningergebnisses beitragen, kommen multivariate Verfahren zur Anwendung. Am häufigsten wird die Diskriminanzanalyse verwendet, seltener auch die Likelihood-Ratio-Methode oder die logistische Regression [Reynolds, 1994; Palomaki, 1996].

Besonderheiten des Screenings auf fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte

Konkret beabsichtigt das „Screening auf fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte“, Schwangere *ohne* jeglichen Hinweis auf eine fetale Chromosomenanomalie oder einen Neuralrohrdefekt hinsichtlich ihrer *Wahrscheinlichkeit* für fetale Chromosomenanomalien oder Neuralrohrdefekte zu klassifizieren in eine Gruppe mit „höherem“ und eine Gruppe mit „niedrigerem“ Risiko.

Grundsätzlich ist dabei jedoch anzumerken, daß jede Schwangere ein bestimmtes statistisches Risiko für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung und eines Neuralrohrdefektes trägt. Deshalb ist eine Einteilung der Testergebnisse in 'positiv = Risiko vorhanden' und 'negativ = kein Risiko vorhanden' nicht möglich. Vielmehr ist das Ergebnis der Screeningtests dann „negativ“, wenn die Risikowahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung oder eines Neuralrohrdefektes gleich oder kleiner ist als das durchschnittliche Risiko aller Schwangeren bzw. der betreffenden Subgruppe (hinsichtlich Alter, ethnische Herkunft usw.). Es ist „positiv“, wenn die Risikowahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung oder eines Neuralrohrdefektes größer ist als das durchschnittliche Risiko aller Schwangeren bzw. der betreffenden Subgruppe.

Die Bestimmung des durchschnittlichen Risikos aller Schwangeren ist allerdings schwierig, da sich die Verlaufskurven der einzelnen biochemischen Screeningparameter bei Schwangeren mit tatsächlich vorliegenden fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten und der Schwangeren mit Feten ohne derartige Anomalien z.T. deutlich überschneiden (zu den Auswirkungen sich deutlich überschneidender Verteilungen vgl. o.).

Die Abklärung eines nach dem Screeningtest bestehenden „höheren Risikos“ erfolgt z.B. mittels invasiver diagnostischer Verfahren wie Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz fetaler Chromosomenstörungen in der Gesamtpopulation der Schwangeren und der insbesondere bei Schwangeren mit gesundem Fetus inakzeptablen Folgen eines falschen Screeningtestergebnisses sind an die einzelnen Screeningtests und die Kombination mehrerer Tests besonders hohe Anforderungen hinsichtlich der o.g. Qualitätskriterien (Validität, Reliabilität) zu stellen.

Isoliertes Screening auf fetale Neuralrohrdefekte

Ein Screening, das allein auf die Entdeckung *fetaler Neuralrohrdefekte* abzielt, konzentriert sich auf die Alpha-Fetoprotein-Konzentration im maternalen Serum und sonographische Marker, während weitere - z.B. für das Down-Syndrom-Screening verwendete - biochemische Parameter nicht bestimmt werden müssen.

Bei der Anenzephalie ist die Sensitivität des Ultraschallscreenings (mit 100%) höher als die des AFPs [Williamson et al., 1997]. Zwar besteht bereits im ersten Trimenon die Möglichkeit eines Screenings mit Hilfe von AFP. Die Effektivität ist jedoch im zweiten Trimenon (16. bis 18. Schwangerschaftswoche) höher, da zu diesem Zeitpunkt Abweichungen der AFP-Konzentration (maternales Serum) zwischen „Schwangeren mit gesundem Fetus“ und bei Schwangeren, bei deren Fetus Neuralrohrdefekt vorliegt, größer sind [Wald et al., 1998].

Am höchsten ist die Sensitivität des AFP-Screenings bei gleichzeitiger sonographischer Bestimmung des biparietalen Durchmessers. Bei Berücksichtigung eines Grenzwertes von 2,5 MoM konnte im Rahmen einer Studie für alle Neuralrohrdefekte eine Sensitivität von 75% bei einer falsch-positiv Rate von 3,3% erzielt werden [Fuhrmann, 1995]¹. Im allgemeinen wird das Screening für fetale Neuralrohrdefekte nicht isoliert, sondern in Kombination mit dem Screening für fetale numerische Chromosomenanomalien durchgeführt.

Screening auf numerische Chromosomenanomalien anhand des Alters

Bei dieser Strategie (auch als „Alterstest“ bezeichnet) wird die Schwangerenpopulation dichotomisiert in Schwangere mit einer höheren individuellen Risikowahrscheinlichkeit und Schwangere mit einer geringeren individuellen Risikowahrscheinlichkeit bei einem Grenzwert, der zumeist bei einem Lebensalter von 35 Jahren zum Zeitpunkt der Geburt liegt. Dieses Screening ist einfach und erzeugt keine zusätzlichen Kosten. Allerdings ist es auch nicht sehr effizient, da - wie weiter oben beschrieben - nur ein geringer Anteil der Kinder mit Down-Syndrom von Frauen über 35 Jahren geboren werden. Außerdem verursacht der Alterstest eine hohe Anzahl von Amniozentesen, die infolge dieses Tests bei allen über 35jährigen Schwangeren durchgeführt werden müssten. Daher wird ein solches Screening unter alleiniger Berücksichtigung des maternalen Alters weltweit kaum noch praktiziert.

Für ein Screening des Down-Syndroms und anderer fetaler numerischer Chromosomenanomalien wurde eine Vielzahl von Kombinationen der verschiedenen biochemischen Parameter - z.T. kombiniert mit sonographischen Markern getestet. Zur Bestimmung der Effektivität dieser unterschiedlichen Kombinationen wurden jeweils die Sensitivität und falsch-positiv Raten bei bekanntem Grenzwert bestimmt und in Relation gesetzt zum altersspezifischen Basisrisiko und der altersspezifischen Entdeckungsrate. Da sich die einzelnen biochemischen Parameter im Verlauf der Schwangerschaft und ihr Nutzen für der Berechnung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit und der Entdeckungsrate verändern, variieren auch die Kombinationen der Parameter zwischen dem ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft.

Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft

Beim Screening für das Down-Syndrom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft sind verschiedene Parameterkombinationen gebräuchlich, die sich hinsichtlich der Anzahl als auch hinsichtlich der Art der verwendeten Screeningtests unterscheiden. Die Kombination von AFP mit β -hCG wird dabei als *Double-Test* bezeichnet. Der

1 Zur Erfassungsrate von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten durch Routineultraschalluntersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland vgl. die Ausführungen im Abschnitt „Sonographische(s) Screening/Diagnostik - unter besonderer Berücksichtigung der fetalen Nackentransparenz“.

Double-Test hat eine deutliche höhere Entdeckungsrate für das Down-Syndrom als das maternale Alter alleine. Die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters per Ultraschall (Scheitel-Steiß-Länge (1. Trimenon) oder biparietaler Durchmesser (2. Trimenon)) erhöht die Entdeckungsrate gegenüber der Bestimmung des Schwangerschaftsalters nach dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode [vgl. hierzu Sancken et al., 1998].

Wird das unkonjugierte Östriol zum *Double-Test* hinzugenommen, handelt es sich um den klassischen *Triple-Test*¹. Die Sensitivität des *Triple-Tests* ist gegenüber dem *Double-Test* nochmals erhöht².

Wird zur Berechnung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit neben dem Alter und diesen drei biochemischen Parametern ein weiterer Parameter hinzugefügt, ist entsprechend die Rede vom *Quadruple-Test*. Vierter biochemischer Parameter ist häufig das Inhibin A oder verschiedene Untereinheiten des hCGs. Seltener wird auch das SP 1 eingesetzt. Da sein Beitrag zur Entdeckungsrate für das Down-Syndrom jedoch sehr gering ist, ist diese Variante nur von untergeordneter Bedeutung. Eine Darstellung der einzelnen Parameterkombinationen mit konkreten Entdeckungsraten, Konfidenzintervallen und Grenzwerten erfolgt im Kapitel C.5 „Ergebnisse“.

Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft

Das Screening auf fetale Chromosomenanomalien im ersten Trimenon der Schwangerschaft wird als kombiniertes Ultraschall- und Serum-Screening durchgeführt. Per Ultraschall wird die fetale Nackentransparenz bestimmt und ergänzt um die Serumparameter PAPP-A und das freie β -hCG. Zusätzlich kann auch das unkonjugierte Östriol einen - wenn auch geringen - Beitrag zur Bestimmung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit im ersten Trimenon leisten. Vielfach wird darüber hinaus AFP bestimmt, um fetale Neuralrohrdefekte zu entdecken.

Alle anderen im zweiten Trimenon verwendeten biochemischen Parameter erhöhen die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom bei Anwendung im ersten Trimenon nur unwesentlich und brauchen daher nicht gemessen werden.

Die Anwendung der einzelnen Testvarianten ist recht unterschiedlich. So werden z.B. in Großbritannien in 4,2% der Laboratorien die Kombination von Alter und AFP, in 80,6% der Laboratorien die Kombination von AFP und intaktes oder freies β -hCG,

1 Teilweise irreführend wird der Begriff *Triple-Test* häufig auch als Synonym für alle Formen des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte verwendet.

2 Eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Phänotyps eines entdeckten, betroffenen Feten ist allerdings auch mit dem Triple-Screening nicht möglich [Tanski et al., 1999], wenngleich auch Benn [1998] Hinweise auf eine höhere Wahrscheinlichkeit eines fetalen Todes bei sehr hohen hCG-Werten gibt.

in 2,8% der Laboratorien die Kombination AFP, β -hCG, freies α -hCG und unkonjugiertes Östriol und in 12,5% der Laboratorien die Kombination AFP, β -hCG und unkonjugiertes Östriol bestimmt¹ [Macintosh et al., 1998].

Allgemein läßt sich feststellen, daß die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom beim Ersttrimenon-Screening höher ist als beim Screening im zweiten Trimenon. Die Darstellung der einzelnen Parameterkombinationen mit konkreten Entdeckungsraten, Konfidenzintervallen und Grenzwerten erfolgt im Kapitel C.5 „Ergebnisse“.

Kombiniertes Erst- und Zweittrimenon-Screening

Sowohl das Zweit- als auch das Ersttrimenon-Screening haben Nachteile: das Zweittrimenon-Screening ist zu spät für eine evtl. Terminierung der Schwangerschaft und kann den biochemischen Parameter PAPP-A und den Ultraschallmarker fetale Nackentransparenz nicht nutzen, während das Ersttrimenon-Screening den Parameter Inhibin A nicht nutzen kann und die Differenz bei weiteren Parametern zwischen gesundem und Fetus mit Chromosomenanomalie noch wenig ausgeprägt sind. Deshalb bietet sich hier eine Kombination in der Weise an, daß im ersten Trimenon eine Messung der Nackentransparenz sowie die Bestimmung von PAPP-A und freies β -hCG erfolgt, die dann im zweiten Trimenon durch eine *Triple*- oder *Quadruple*-Diagnostik und ggf. ein spezifisches Ultraschallscreening ergänzt werden können [Copel et al., 1999]. Ebenso wie für die Parameterkombinationen des zweiten und ersten Trimenon erfolgt die Darstellung von Studienergebnissen im Kapitel C.5 „Ergebnisse“.

Computerprogramme zur Berechnung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit

Für die Berechnung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit aus den unterschiedlichen Parameterkombinationen stehen verschiedene kommerzielle Computerprogramme zur Verfügung. Diese lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Zum einen sind dies die Programme, die mit dem maternalen Alter und bis zu drei biochemischen Parametern arbeiten und zum anderen sind dies Programme, die mit dem maternalen Alter und bis zu 9 Kombinationen arbeiten. Die bekanntesten Programme sind das zur ersten Gruppe zählende Alpha-Programm und das zur zweiten Gruppe gehörende Dermalog-Programm. Sowohl dem Alpha- wie dem Dermalog-Programm liegen die von Wald (Wald, 1988) vorgestellten Risikoberechnungen für das Down-Syndrom zugrunde.

Es wird ein Basisrisiko für ein fetales Down-Syndrom anhand des mütterlichen Alters errechnet. Dieses Risiko wird als *odds ratio* ausgedrückt und multipliziert mit der re-

¹ Da die Anzahl der in den einzelnen Laboratorien durchgeführten Screeningtests sehr unterschiedlich ist (< 1.000 bis > 25.000 jährlich) sind aus diesen Zahlen keine Rückschlüsse auf die Verteilung der durchgeführten Parameterkombinationen möglich.

levanten *likelihood ratio* aus den Ergebnissen der verwendeten biochemischen Parameter. Die relevante *likelihood ratio* wird hergeleitet aus der univariaten, bivariaten oder trivariaten (wenn alle drei biochemischen Parameter verwendet werden) Gausschen Verteilung der Konzentration des unkonjugierten Östriols, der logarithmierten AFP-Konzentration und der logarithmierten hCG-Konzentration. Die *likelihood ratio* ist die Höhe der Gausschen Verteilung für die Down-Syndrom-Schwangerschaften dividiert durch die Höhe der Gausschen Verteilung für die nicht betroffenen Schwangerschaften bei einem bestimmten Wert einer betrachteten Variable bzw. bei bestimmten Werten mehrerer betrachteter Variablen [Wald, 1988]. Das Risiko für ein fetales Down-Syndrom steigt bei fallenden AFP- und uE₃-Werten und steigenden β -hCG-Werten.

Die falsch-positiv Raten der beiden Analyse-Programme werden als nahezu gleich dargestellt. Sie liegen für die unter 35jährigen bei einer entsprechenden Sensitivität zwischen 50% und 60% bei etwa 4%, für die über 35jährigen zwischen 19% und 20% [Benz et al., 1993; Müller et al., 1992] bzw. für die unter 35jährigen bei 7% und für die über 35jährigen bei 25% [Zwahr et al., 1996]. (Zu den Spezifika der beiden Programme vgl. Anhang 5)

Allerdings werden für einzelne Programme - wie eine Untersuchung im Rahmen der deutschen Konsensustagungen ergab [Braulke et. al., 1995] - unterschiedliche Ergebnisse berechnet: eine Überprüfung von fünf auf dem Markt befindlichen Computerprogrammen anhand von 53 gesicherten Schwangerschaften mit Down-Syndrom ergab Entdeckungsraten zwischen 37,7% und 77,4% für die einzelnen Programme. Die Rate der auffälligen Befunde lag bei den Programmen, bei denen diese Rate ermittelt werden konnte, zwischen 7,8% und 9,2%.

Screening-Programme

Screening-Programme für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte bilden einen politischen und organisatorischen Rahmen für die systematische Anwendung von Screening-Tests zur Entdeckung solcher Anomalien. Sie dienen einerseits der Bestimmung des individuellen Risikos von fetalen Chromosomenstörungen oder Neuralrohrdefekten der Schwangeren und andererseits der Reduzierung der epidemiologischen Prävalenz von numerischen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten in der Gesamtbevölkerung.

Die „Policy“ eines Screening-Programms resultiert aus der systematischen Aufbereitung vorhandenen Wissens bezüglich Ätiologie, Genetik, Epidemiologie, biochemischer Parameter, Labortechniken und Screening-Strategien von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten und seiner Verfügbarkeit in gesundheitspolitischen Entscheidungsprozessen. Screening-Policy beinhaltet auch die Auswertung der Kon-

sequenzen unterschiedlicher Screeningstrategien sowie der humanen und finanziellen Kosten und der humangenetischen und pränataldiagnostischen Beratung. Nicht zuletzt sollten im Rahmen eines Screening-Programms auch Wissenslücken aufgedeckt und Empfehlungen für die künftige Forschung ausgesprochen werden [Murray et al., 1997].

Voraussetzung für die Durchführung eines Screening-Programms und damit die Anwendung eines Screening-Tests ist nach wie vor die Erfüllung der zehn von Wilson und Jungner 1968 definierten Kriterien [Wilson et al., 1968; Flatten et al., 1997]. In Anlehnung an diese Kriterien definieren Cuckle et al. und Wald folgende Grundvoraussetzungen für die Implementation eines Screening-Tests [Cuckle et al., 1984; ergänzt in Wald et al., 1998]:

- die Störung muß genau definiert sein,
- die Prävalenz muß bekannt sein,
- die Störung muß medizinisch bedeutend sein und es muß eine effektive Therapie verfügbar sein,
- daß Screening-Programm muß kosteneffektiv sein,
- die Programmelemente müssen verfügbar oder leicht zu implementieren sein,
- die Maßnahmen nach einem positiven Ergebnis des Screening-Tests bedürfen der grundsätzlichen Zustimmung und Akzeptanz sowohl der für das Screening Zuständigen als auch der Patienten,
- der Screening-Test muß einfach und sicher sein,
- die Verteilungen der Test-Werte bei betroffenen und nicht-betroffenen Individuen müssen bekannt sein; das Ausmaß der Überlappung muß hinreichend klein sein und es muß ein geeigneter Grenzwert definiert sein,
- alle Personen, die einen positiven Nutzen von einem Screening-Test haben könnten, sollten Zugang zu diesem haben.

Ein weiteres relevantes Kriterium weist darauf hin, daß der mit dem Screening verbundene Aufwand und die gewonnene Information im Verhältnis zum Gesamtnutzen des Screenings gering sein sollte [Haggard, 1990].

Aus organisatorischer und inhaltlicher Sicht ist es für ein Screening-Programm notwendig, die Screening-Methode und die biochemischen Parameter zu wählen, für die eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz der Effektivität besteht. Auch sollte die *Screening-Policy* spezifiziert und quantifiziert sein, damit der Gesamteffekt bei den gescreenten Frauen einschätzbar und dokumentierbar ist. Es sollten entspre-

chende Kapazitäten verfügbar sein, die den Frauen bei positivem Testergebnis die Risikowahrscheinlichkeit mitteilen können. Ebenso sollte Frauen mit negativem Testergebnis die Risikowahrscheinlichkeit auf Anfrage mitgeteilt werden können.

Eine Qualitätskontrolle und eine Dokumentation ist erforderlich und erhöht das Vertrauen in das Screening-Programm. Letzteres gilt auch für eine entsprechende Koordinations- und Managementtätigkeit in einem multidisziplinären Team [nach Wald et al., 1998].

Screening-Programme sind dadurch gekennzeichnet, daß sie sich unselektiv an eine große Gruppe von Personen, für die eindeutig keine spezielle klinische Indikation für die Durchführung diagnostischer Maßnahmen besteht, also an asymptomatische, „gesunde“ Personen [Gibis et al., 1998] wenden. Im vorliegenden Fall sind dies alle Schwangeren. Die Gesamtzahl der Schwangeren ist dabei in zwei unterschiedliche Gruppen zu unterteilen: in eine Gruppe von Schwangeren, die ein relativ geringes individuelles Risiko aufweisen, aber insgesamt den weitaus größten Anteil der Feten mit Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten austragen - nämlich die „jüngeren“ Schwangeren - und eine Gruppe von Schwangeren, die ein i.d.R. höheres individuelles Risiko tragen, aber insgesamt gesehen nur einen kleinen Anteil der Kinder mit Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten austragen - nämlich die „älteren“ Schwangeren. Dementsprechend müssen die Strategien eines Massen- oder Routine-Screenings - sofern ein solches als machbar (*feasible*), effektiv und effizient erscheint - ausgewählt und angepaßt werden.

In vielen europäischen Staaten bestehen nationale oder regionale Programme, die das biochemische Screening fetaler Chromosomenanomalien - insbesondere das Down-Syndrom - und Neuralrohrdefekte zum Inhalt haben. Dies trifft z.B. für Großbritannien, Frankreich, Niederlande, Schweiz und Dänemark zu. Für die Bundesrepublik Deutschland existiert ein solches Programm allerdings nicht.

Rahmenbedingungen der pränatalen Diagnostik in der Bundesrepublik Deutschland

Das biochemische Screening ist kein diagnostisches Verfahren, wird aber als Bestandteil der pränatalen Diagnostik betrachtet und in den Definitionen zur Pränataldiagnostik - auch wenn nicht explizit genannt - eingeschlossen. Als pränatale Medizin betrachtet man „alle diagnostischen Maßnahmen durch die morphologische, strukturelle, funktionelle, chromosomale und molekulare Störungen vor der Geburt erkannt oder ausgeschlossen werden können“ [European Study Group on Prenatal Diagnosis, 1993]. Pränataldiagnostik dient dazu, „die Schwangere von der Angst vor einem kranken oder behinderten Kind zu befreien sowie Entwicklungsstörungen des Ungeborenen so frühzeitig zu erkennen, daß eine intrauterine Therapie oder eine

adäquate Geburtsplanung unter Einbeziehung entsprechender Spezialisten für die unmittelbare postnatale Versorgung des Ungeborenen erfolgen kann“ [Bundesärztekammer, 1998].

Art und Umfang der pränatalen Diagnostik sind in der Bundesrepublik Deutschland in den Mutterschafts-Richtlinien - in ihrer Fassung vom 10.12.1985, zuletzt geändert am 23.02.1996 [Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen, 1996; Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen, 1995; Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen, 1985] - sowie in den Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen [Bundesärztekammer, 1998] festgelegt.

Die Mutterschaftsvorsorge umfaßt klinische und serologische Untersuchungen sowie Beratungen z.B. zur Feststellung der Schwangerschaft und zur Anamnese. Darüber hinaus ist im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge ein ungezieltes Ultraschallscreening durchzuführen, das im einzelnen folgendes beinhaltet:

- 1. Screening in der 9. bis 12. Schwangerschaftswoche,
- 2. Screening in der 19. bis 22. Schwangerschaftswoche und
- 3. Screening in der 29. bis 32. Schwangerschaftswoche.

Das Ultraschall-Screening verfolgt die Ziele der genauen Bestimmung des Gestationsalters, der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten, der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen sowie des frühzeitigen Erkennens von Mehrlingschwangerschaften.

Wichtiger Bestandteil der „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ sind die Ausführungen zur Beratung der Schwangeren, die sowohl hinsichtlich der ungezielten Untersuchungsverfahren wie auch vor der Durchführung gezielter pränataler Diagnostik erfolgen muß. Inhalte der Beratung sind

- Anlaß, Ziel und Risiko der Untersuchung,
- Grenzen der pränatalen Diagnostik und pränatal nicht erfaßbare Störungen,
- Sicherheit des Untersuchungsergebnisses,
- Art und Schweregrad möglicher oder vermuteter Störungen,
- Möglichkeiten des Vorgehens bei einem pathologischen Befund,
- psychologisches und ethisches Konfliktpotential bei Vorliegen eines pathologischen Befundes,
- Alternativen zur Nicht-Inanspruchnahme der invasiven pränatalen Diagnostik.

Wurde pränatal eine Erkrankung oder Entwicklungsstörung des Kindes diagnostiziert, ist zusätzlich eine Beratung erforderlich die aufklärt über die

- Bedeutung des Befundes,
- Ursache, Art und Prognose der Erkrankung oder Entwicklungsstörung des Kindes,
- mögliche Komplikationen,
- prä- und postnatale Therapie- und Förderungsmöglichkeiten,
- Konsequenzen für die Geburtsleitung,
- Alternativen: Fortführung oder Abbruch der Schwangerschaft,
- Kontaktmöglichkeiten zu gleichartig Betroffenen und Selbsthilfegruppen,
- Möglichkeiten der Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Hilfe.

Hinsichtlich der Erkennung und Überwachung von Risikoschwangerschaften¹ und -geburten sind zusätzliche Ultraschalluntersuchungen, Chorionzottenbiopsie, kardiotokographische Untersuchungen, Hormonanalysen etc. vorgesehen.

Ergänzend zu den Untersuchungen nach den Mutterschafts-Richtlinien werden zur Gewährleistung einer frühzeitigen anamnestischen und diagnostischen Erfassung von Risikofaktoren für Entwicklungsstörungen des Kindes neben einer Eigen-, Familien- und Schwangerschaftsanamnese

- die Bestimmung von Serummarkern und gezielte Ultraschalluntersuchungen zur Prüfung bestimmter altersabhängiger genetischer Risiken,
- Nutzung der Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und Diagnostik bei Anhaltspunkten für ein genetisch bedingtes Risiko auch
- Konsultationen sachkundiger Institutionen bei Anhaltspunkten für teratogene Risiken bzw. Verdacht auf teratogen oder fetotoxisch wirkende Infektionserreger

anerkannt und durchgeführt.

Als Methode zur Risikospezifizierung wird die pränatale Untersuchung biochemischer Marker, z.B. *Triple-Test*, angeführt. Er umfaßt die Bestimmung der Serumkonzentration von AFP, hCG und uE₃. Unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht

¹ Risikoschwangerschaften sind gemäß Mutterschafts-Richtlinien solche Schwangerschaften, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde mit einem erhöhtem Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Dazu zählen u.a. schwere Allgemeinerkrankungen der Mutter, Zustand nach Sterilitätsbehandlung, wiederholten Aborten oder Frühgeburten, Totgeborenes oder geschädigtes Kind, Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen, Diskrepanz zwischen Uterus- und Kindsgröße und Schwangerschaftsdauer, drohende Frühgeburt, Mehrlinge, pathologische Kindslagen, Überschreitung des Geburtstermins [Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen, 1985].

der Mutter und einer möglichst genau bestimmter Schwangerschaftsdauer wird eine Berechnung der Risikowahrscheinlichkeit für Chromosomenstörungen vorgenommen.

Die pränatale Diagnostik bei einem erhöhtem Risiko sieht nicht-invasive und invasive Verfahren vor. Nicht-invasive Verfahren sind mikrobiologische Untersuchungen aus dem Blut der Schwangeren, gezielte Sonographie und Röntgendiagnostik, evtl. Magnetresonanztomographie. Im invasiven Bereich stehen die folgenden Verfahren zur Verfügung:

- Chorionzotten-/Plazentabiopsie (ab SSW 10 + 0),
- Früh-Amniozentese (SSW 12 + 0 bis 14 + 6),
- Standardamniozentese (ab SSW 15 + 0),
- Chordozentese (ab SSW 17 + 0),
- Organbiopsie,
- Embryo-/Fetoskopie.

Aus rechtlicher Sicht muß die pränatale Diagnostik wie das ärztliche Handeln zum einen das Lebensrecht des Ungeborenen und zum anderen die aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht folgende Handlungsfreiheit der Frau/Eltern auf selbstbestimmte Mutter-/Elternschaft berücksichtigen.

Behandlungsvertrag, Aufklärungs-, Informations- und Beratungspflicht des behandelnden Arztes

Ein Arzt begründet mit der Aufnahme der Betreuung einer Schwangeren einen Behandlungsvertrag. Im Rahmen dieses Vertrages muß der Arzt auf die Möglichkeiten der Diagnostizierung von Schäden des Fetus hinweisen. Unterläßt der Arzt diesen Hinweis oder eine medizinisch begründete Diagnosemaßnahme, in die die Schwangere eingewilligt hat, verletzt er diesen Vertrag und ist u.U. schadensersatzpflichtig.

Gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, muß der Arzt über die Möglichkeiten der invasiven pränatalen Diagnostik informieren. Ebenso ist er verpflichtet, das Ergebnis der pränatalen Diagnostik der Mutter bzw. den Eltern im Rahmen eines Beratungsgesprächs mitzuteilen. Bei schweren gesundheitlichen Störungen des ungeborenen Kindes ist ein Hinweis auf die bestehenden Möglichkeiten zur Unterstützung bei der Geburt eines behinderten Kindes angezeigt. Die Beratung vor und nach der pränatalen Diagnostik hat nach den „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ zu erfolgen (vgl. o.).

Es ist erforderlich, die Möglichkeiten einer risikoarmen Diagnostik voll auszuschöpfen. Es dürfen bei diagnostischen Eingriffen in Relation zum Nutzen nur geringere Risiken in Kauf genommen werden als bei den sich aus der Diagnostik ergebenden therapeutischen Eingriffen. Eine Unzumutbarkeit der Fortsetzung der Schwangerschaft nach §§ 218 ff. StGB kann bei Diagnose einer schwerwiegenden Erkrankung des Kindes gegeben sein [Bundesärztekammer, 1998].

Rechtliche Rahmenbedingungen für einen Schwangerschaftsabbruch in Deutschland

Da also eines der Ziele der pränatalen Diagnostik ist, der Schwangeren Hilfe bei der Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Schwangerschaft zu geben und auch die Entscheidung einer Schwangeren für einen Abbruch der Schwangerschaft vom Arzt respektiert werden muß, werden im folgenden kurz die rechtlichen Grundlagen für einen Schwangerschaftsabbruch in der Bundesrepublik Deutschland dargestellt.

Am 1.10.1995 ist das derzeit gültige Schwangeren- und Familienhilfeänderungsgesetz (SFHÄndG) in Kraft getreten, in dessen Rahmen Veränderungen des § 218a StGB vorgenommen wurden. Der derzeit gültige Text bezüglich eines Schwangerschaftsabbruches (§ 218a Abs. 2 StGB) lautet:

„Der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch ist nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann.“

Das nunmehr gültige Recht faßt die ehemalige embryopathische Indikation unter die heute gültige medizinische Indikation zusammen. Dies hat folgende Konsequenzen:

- Wegfall der Frist von 22 Schwangerschaftswochen *post conceptionem* für Schwangerschaftsabbrüche nach Pränataldiagnostik,
- Wegfall der Beratungspflicht und damit Wegfall der Frist von 3 Tagen nach Beratung bis zur Durchführung des Abbruchs nach Pränataldiagnostik sowie
- Wegfall einer spezifischen statistischen Erfassung.

Voraussetzung für die Durchführung eines Schwangerschaftsabbruches ist, daß „nach ärztlicher Erkenntnis die Fortsetzung der Schwangerschaft die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheits-

zustandes der Schwangeren bedeuten würde, die nicht auf andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann“. Hier reicht eine pränataldiagnostisch festgestellte Erkrankung, Entwicklungsstörung oder Anlageträgerschaft des Kindes für eine Erkrankung nicht aus.

Die Bundesärztekammer plädiert - wie viele wissenschaftliche Fachgesellschaften auch - für eine Begrenzung des Schwangerschaftsabbruchs bis zum Zeitpunkt des Erreichens der extrauterinen Lebensfähigkeit. Diese extrauterine Lebensfähigkeit ist dann gegeben, wenn etwa 500 g Geburtsgewicht und entsprechender Reifegrad vorliegt. Dies entspricht einem Schwangerschaftsalter von 22 - 24 Wochen *post menstruationem* [Bundesärztekammer, 1998].

Versorgungsepidemiologie

Die Blutentnahme für das biochemische Screening wird i.d.R. im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschaftsrichtlinien der Bundesärztekammer vom niedergelassenen behandelnden Arzt durchgeführt. Eine separate Abrechnung erfolgt nicht [keine spezifische Abrechnungsziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)], vielmehr ist der Aufwand in der Fallpauschale „Mutterschaftsvorsorge“ enthalten. Lediglich bei Privatpatienten kann das biochemische Screening als Einzelleistung abgerechnet werden. Daher liegen keine genauen Angaben zur Häufigkeit vor, mit der ein biochemisches Screening in der Bundesrepublik durchgeführt wird.

Als Anhaltspunkt können Angaben der Frequenzstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) herangezogen werden, die Auskunft über die Häufigkeit geben, mit der verschiedene Laborparameter des biochemischen Screenings (AFP, hCG, uE₃) bestimmt und Amniozentesen und Chromosomenanalysen durchgeführt werden sowie über das Volumen der vergüteten DM-Beträge¹ (vgl. Abbildungen 4 bis 6; zu den genauen Zahlen vgl. Anhang 6).

Berücksichtigt werden muß, daß nicht alle AFP-Bestimmungen im Rahmen eines biochemischen Screenings durchgeführt werden, da AFP auch in anderen klinischen Zusammenhängen bestimmt wird (z.B. als Tumormarker). Ähnlich wie beim AFP stehen auch beim hCG nicht alle Bestimmungen im direkten Zusammenhang mit einem biochemischen Screening, da auch hier andere Indikationen möglich sind (z.B. Schwangerschaftsnachweis). Weiterhin läßt der Verlauf der Häufigkeit, mit der hCG bestimmt wurde (eine mehr als 10fache Erhöhung von 1993 auf 1994), darauf schließen, daß es zu einer Veränderung in der Leistungsbeschreibung gekommen ist. Hierzu konnten jedoch keine näheren Einzelheiten eruiert werden. Daher können die

¹ Als Laborleistung wird die Bestimmung z.B. des AFP wird z.Zt. mit 350 Punkten, eine Amniozentese dagegen mit 600 und eine Chromosomenanalyse mit 8.000 Punkten bewertet. Je nach Bezirk der Kassenärztlichen Vereinigung wird ein Punkt gegenwärtig mit 5-7 Pfennig vergütet.

in Abbildung 4 grafisch aufbereiteten Angaben nur schwer im Zusammenhang mit dem biochemischen Screening interpretiert werden.

Da die Bestimmung des Östriols praktisch ausschließlich im Rahmen eines Triple-Tests durchgeführt wird, kann die Häufigkeit, mit der die Ziffer 4216 (Bestimmung des Östriols) abgerechnet wird, näherungsweise als „Indikator“ für die Häufigkeit des Triple-Tests betrachtet werden. Die Östriol-Bestimmung wird jedoch erst seit 1994 im EBM ausgewiesen. Die jährliche Häufigkeit ist mit ca. 100.000 abgerechneten Bestimmungen zwischen 1994 und 1996 relativ konstant. Gleiches gilt für den Leistungsbedarf, der bei ca. 3,5 Mio. DM pro Jahr liegt.

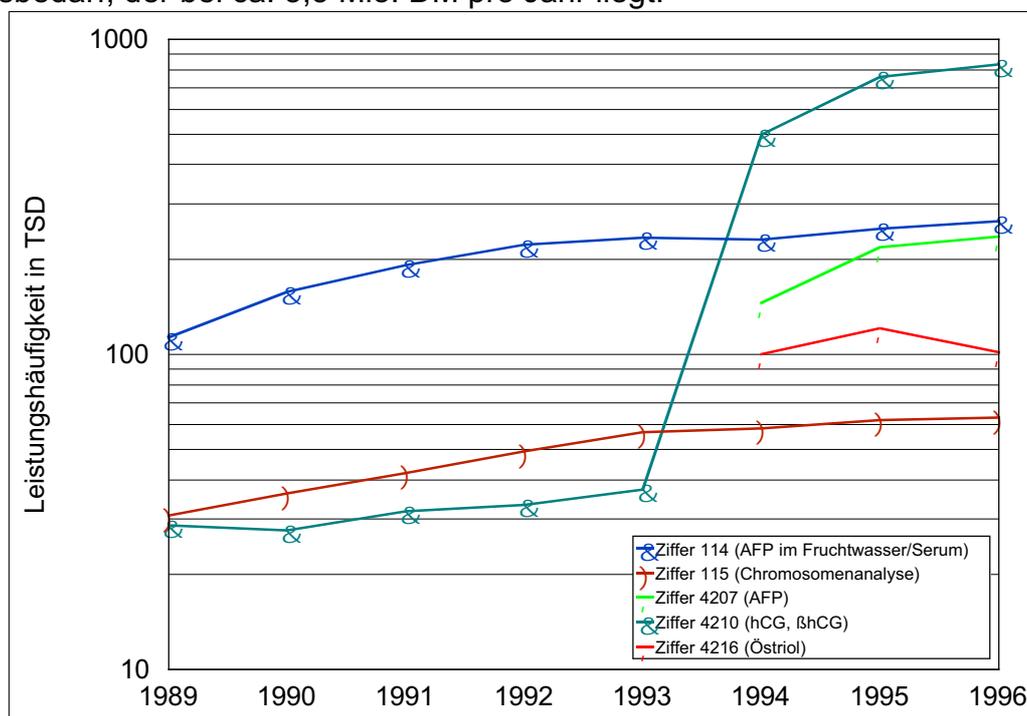


Abbildung 4: Leistungshäufigkeit für Bestimmungen von Serumparametern und Chromosomenanalysen 1989 - 1996 (in 1.000; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik)

Tabelle 8: Amniozentese - EBM-Ziffern und Leistungsbeschreibung

EBM-Ziffer	Jahr	Leistungsbeschreibung
112	Bis 1995	Fruchtwasserentnahme durch Amniozentese unter Ultraschall ab der 21. SSW
110	Bis 1995	Fruchtwasserentnahme durch Amniozentese unter Ultraschall vor der 21. SSW
112	Ab 1996	Fruchtwasserentnahme durch Amniozentese unter Ultraschall
110	Ab 1996	Transabdominale Blutentnahme aus der Nabelschnur unter Ultraschall, ggf. einschließlicher Leistungen nach Ziffer-112
111		Zuschlag für Leistungen nach Ziffer-110 bei ambulanter Durchführung
113		Zuschlag für Leistungen nach Ziffer-112 bei ambulanter Durchführung

Im folgenden werden ergänzend die Angaben der KBV-Frequenzstatistik zu Amniozentesen dargestellt. Bei der Interpretation der Abbildungen 5 und 6 sind Änderungen der in den Leistungsziffern enthaltenen Leistungen zu berücksichtigen (vgl. Tabelle 8). Abbildung 5 verdeutlicht, daß die Anzahl der durchgeführten Amniozentesen im Beobachtungszeitraum kontinuierlich zugenommen hat (insgesamt um ca. 82%): von ca. 32.000 in 1991 (Ziffern 112 und 110) auf 58.300 in 1997 (Ziffer 112).

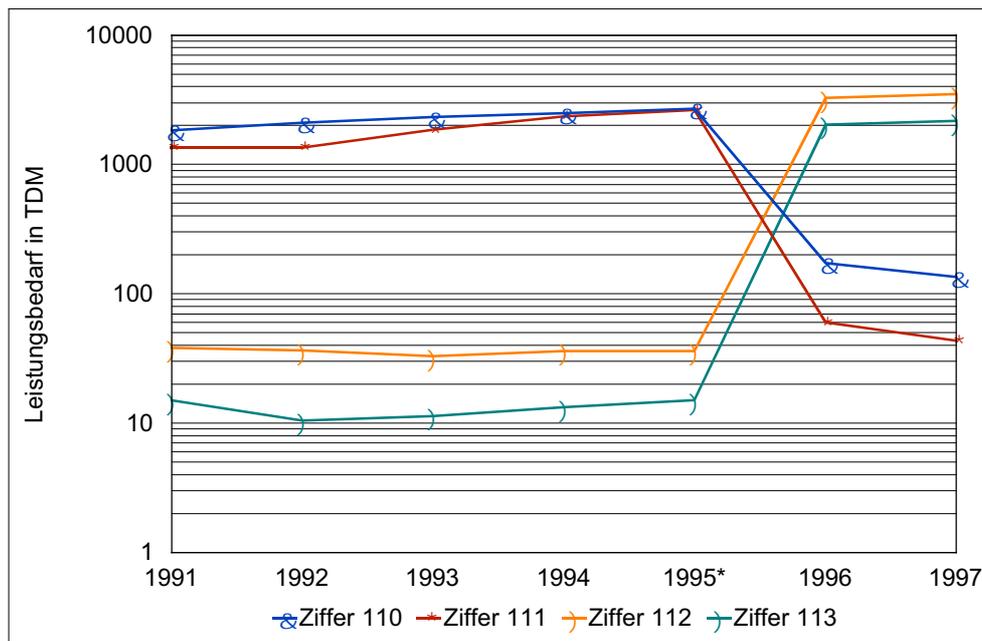


Abbildung 5: Leistungsbedarf für Amniozentesen 1991 - 1996 (in 1.000 DM; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik)
* Änderungen der Leistungsinhalte (zu den einzelnen Ziffern vgl. Tabelle 8)

Auch der Leistungsbedarf (Bewertung der Leistungshäufigkeit in DM) nahm im Beobachtungszeitraum zu: 1991 betrug der Leistungsbedarf für die Ziffern 110, 111, 112 und 113 insgesamt 3,2 Mio. DM, 1997 dagegen 5,6 Mio. DM (Ziffern 112 und 113). Diese Zunahme entspricht einer Steigerung um ca. 75% (vgl. Abbildung 6). Gründe für diesen kontinuierlichen Anstieg können in einer veränderten Einstellung der Schwangeren bzw. der sie betreuenden Ärzte zur Amniozentese und Pränataldiagnostik, einem höheren Alter der Schwangeren und einer verstärkten Abklärung auffälliger Befunde mittels biochemischen Screenings erhobener Befunde liegen.

Die deutliche Zunahme der Amniozentese wird vielfach auch als Begründung für ein systematisches biochemisches Screening herangezogen. Denn mit einem biochemischen Screening könnte die Amniozentese gezielter (nämlich v.a. zur Abklärung eines auffälligen Screeningtests) eingesetzt werden.

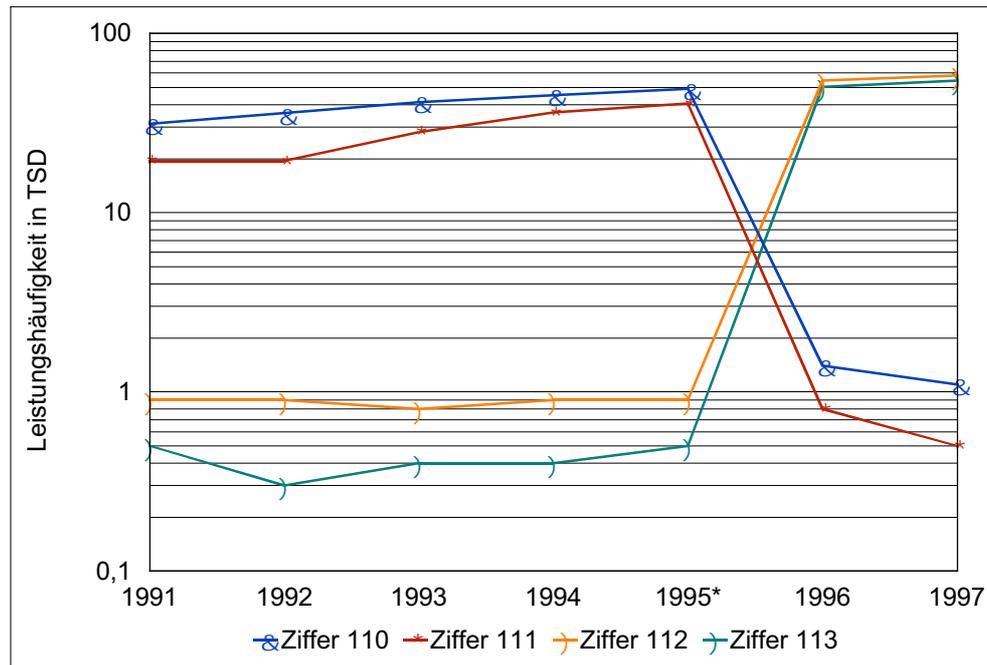


Abbildung 6: Leistungshäufigkeit für Amniozentesen 1991 - 1996 (in 1.000; Alte Bundesländer) (KBV-Frequenzstatistik)
 * Änderungen der Leistungsinhalte (zu den einzelnen Ziffern vgl. Tabelle 8)

C.2.4 Ethische Aspekte

Die Diskussion ethischer Aspekte der Pränatalmedizin erfolgt zumeist aus der Perspektive des „kritischen Objektivismus“: d.h. über die Ansprüche von momentanen Impulsen, Gefühlen, Gewohnheiten oder berechnenden Eigeninteressen hinauszugehen und kritisch in der Erkenntnis zu sein, daß jede Moral durch historische Bedingungen ihrer Entstehung und Anwendung geprägt ist. Ein moralischer Kodex wird als eine mehr oder weniger gelungene Annäherung an das wie immer gedachte ideale moralisch Gute verstanden [Wolff, 1993].

Problem: Fokussierung auf das Down-Syndrom

Es besteht Konsens darüber, daß der Zweck pränatalen Testens das Entdecken schwerer Krankheiten ist, ohne das jedoch definiert wäre, was unter „schwerer Krankheit“ zu verstehen ist. Das biochemische Screening wird für eine einzige fetale Anomalie - das Down-Syndrom - mit einer nicht-letalen Prognose angeboten und vermarktet. Damit erfolgt eine Konzentration der Ängste der Schwangeren auf das Down-Syndrom, obwohl die Inzidenz dieser Störung durchaus nicht die häufigste fetale Störung ist (vgl. Abschnitt „Epidemiologie“). Auch werden Betroffene mit schwerer mentaler Retardierung heute eher selten gesehen [Chadwick et al., 1998]. Ethisch problematisch ist es, daß viele Schwangere auf diese eine fetale Störung getestet werden, das Screeningergebnis jedoch verschiedene weitere numerische Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte ausweisen kann [Beekhuis, 1993].

Allgemeine ethische Prinzipien und ihre Anwendung beim biochemischen Screening

Die prädiktive Dimension des biochemischen Screenings ist vermutlich ein wesentlicher Grund für die Attraktivität dieses Verfahrens und eine weitere Verbreitung der Informationen über genetische Screeningmöglichkeiten erhöht die künftige Inanspruchnahme. Durch das frühzeitige Erkennen von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten entstehen Handlungsmöglichkeiten, die nach der Geburt des Kindes nicht mehr bestehen. Allerdings sind die Handlungsmöglichkeiten (bislang) auf einen elektiven Abort begrenzt.

Die Verfügbarkeit der Technologie fördert die Konfrontation von Ärzten, Schwangeren und der Gesellschaft mit fundamentalen Fragen zur Akzeptanz von Menschen mit Einschränkungen, zu den Ressourcen, für sie zu sorgen und die Versorger zu unterstützen sowie den medizinischen Möglichkeiten, Einschränkungen (präventiv) zu behandeln [Carroll, 1994].

Das biochemische Screening setzt auf das Einverständnis der Schwangeren/Eltern und auf ein Vertrauensverhältnis der Schwangeren/Eltern zum Arzt/Berater. Es hat jedoch auch das Potential, psychologisches Leid und Streß zu verursachen. Außer-

dem kann es, unkritisch „vermarktet“, indirekt zu sozialer Diskriminierung führen [Burgess et al., 1998].

Deutlich wird, daß das biochemische Screenings sowie dessen zunehmende Verbreitung mit einer Vielzahl ethischer Probleme verbunden ist [Stoller, 1997-98; Bayertz, 1996]. Deshalb wird hier - wie bei allen pränatalen diagnostischen Verfahren - die Einhaltung der folgenden ethischen Prinzipien gefordert [Wilson, 1995]:

Achtung vor der Person: die Pflicht, die Selbstbestimmung und -entscheidung autonomer Personen zu achten und Personen mit reduzierter Autonomie und anderen mentalen Einschränkungen zu schützen.

Wohlergehen: die Verpflichtung, das Wohlergehen von Personen zu schützen durch positives Handeln zu ihren Gunsten und darüber hinaus den maximalen Nutzen zu erzielen.

Primum non nocere: die Verpflichtung, den Schaden an Personen zu minimieren und wann immer möglich, die Ursachen von Schäden gänzlich zu beseitigen.

Verhältnismäßigkeit: die Pflicht, bei Handlungen, die das Risiko eines Schadens in sich tragen, Risiken und Nutzen so abzuwägen, daß die Handlungen die größtmögliche Chance haben, im geringsten Schaden und höchsten Nutzen für die direkt betroffenen Personen zu resultieren.

Gerechtigkeit: die Verpflichtung, den Nutzen und die Lasten gerecht zu verteilen, Gleiche gleich zu behandeln und Gründe nach allgemein anerkannten Kriterien in gerechter Abwägung der Verteilung von Nutzen und Lasten für eine unterschiedliche Behandlung anzugeben.

Autonomie

Hinsichtlich der Verpflichtung zur Achtung der Autonomie ist zwischen verschiedenen Formen der Autonomie zu unterscheiden. Es sind die Autonomie als persönliche Fähigkeit (*capacity*), die Autonomie als situative Disposition (*actual condition*), die Autonomie als Charakterideal (*ideal of character*), Autonomie als moralisches Recht (*sovereign authority*) zu berücksichtigen.

Akzeptiert man das Prinzip der Autonomie, bedeutet es, Wünsche und Normen eines Menschen auch dann zu respektieren, wenn sie von dem, der sie respektieren soll, als unvertretbar oder unverständlich beurteilt werden. Es verbietet sich daher für die genetische Beratung jede Form der Anwendung von Zwang, von moralischem Druck und paternalistischer Bevormundung [Birnbacher, 1993].

Um die Autonomie der Schwangeren bzw. der Eltern im Prozess der Entscheidungsfindung zu gewährleisten, muß eine adäquate genetische Beratung den Prinzipien

der Unvoreingenommenheit, Objektivität, Neutralität, Nichtdirektivität u.ä. folgen (vgl. Abschnitt C.2.5 „Entscheidungsfindung und psychologische Aspekte“).

Die Berater sollten sachliche Informationen übermitteln und alternative Gesichtspunkte präsentieren. Eine volle Informiertheit - als Voraussetzung für eine Einverständniserklärung der Schwangeren bzw. der künftigen Eltern - bedeutet die Verpflichtung des Beraters/des Arztes - vor der evtl. Durchführung des Screenings - nicht nur die Verfügbarkeit des biochemischen Screenings zu diskutieren, sondern auch sein professionelles Wissen zu erläutern hinsichtlich des Risikos in der Gesamtbevölkerung und für die Schwangere im einzelnen, ein Kind mit chromosomaler Anomalie zu gebären.

Ferner muß erklärt werden, was der Test mißt, welcher Unterschied zwischen pränatalem Screening und pränataler Diagnostik besteht, welches die Alternativen zum biochemischen Screening sind, welches die Risiken des Tests sind, was die Ergebnisse aussagen und daß die Schwangere das Recht hat, das Screening abzulehnen oder aber daran teilzunehmen [Chadwick et al., 1998].

Wichtig ist, daß genetische Berater auch die positiven Aspekte des Lebens mit einem Menschen mit Down-Syndrom schildern (hier können Eltern mit einem Kind mit Down-Syndrom u.U. in die Beratung einbezogen werden und andere Gesichtspunkte einbringen) und die möglichen negativen psychologischen Effekte eines elektiven Abortes in fortgeschrittener Schwangerschaft thematisieren [Pueschel, 1991].

Eine unvoreingenommene Beratung mit Ausrichtung auf eine verbesserte maternale Autonomie und Wahlfreiheit ist nur unter Verwendung von aktuellem Datenmaterial hinsichtlich der vorgenannten Aspekte möglich. Doch sind weder Genetiker noch die behandelnden Ärzte darauf vorbereitet und verfügen in der Regel auch nicht über eine solche Datenbasis bzw. geeignetes Informationsmaterial [Chadwick et al., 1998].

Priorität der Berater/Ärzte sollte sein, nicht direktiv in Entscheidungsprozesse der Schwangeren bzw. Eltern einzugreifen. Dies bedeutet neben der Vermeidung einer voreingenommenen Diskussion, die Schwangere nicht zu einer bestimmten Entscheidung zu führen, sondern ihr zu assistieren und sie in ihrem Entscheidungsfindungsprozess zu unterstützen. Voraussetzung hierfür ist ein vertrauensvolles Arzt-Schwangeren-Verhältnis [Chadwick et al., 1998].

Eine vollständige Neutralität läßt sich in der genetischen Beratung kaum herstellen, da die Schwangere bzw. die Eltern sich meist in einer Situation der Verunsicherung befinden, in der sie sich ihrer eigenen Präferenzen nicht sicher sind. Sie sind oft nicht in der Lage, die fachliche Autorität des beratenden Arztes von seiner moralischen Autorität zu trennen. Selbst in einer noch so ausgewogenen Darstellung der

genetischen Situation und ihrer Risiken können Wertungen und Erwartungen mit-schwingen und entsprechend wahrgenommen werden [Birnbacher, 1993]. Pueschel schreibt hierzu, daß Berater berücksichtigen müssen, daß keine Mitteilung an die Eltern wertfrei ist, und Eltern, die mit einer starken Streßsituation konfrontiert sind, eingeschränkte Entscheidungsfindungskapazitäten (kognitive Dysfunktion) zeigen: sie sind extrem anfällig für externe Einflüsse und Suggestionen, sie verstehen vielleicht nicht völlig die dargestellte medizinische Komplexität und die Langzeitfolgen [Pueschel, 1991].

Genetische Beratung dient zwar dem Ziel der Vermittlung von Informationen, die Schwangere bzw. Eltern befähigen sollen, eine selbständige Entscheidung zu treffen und die Verantwortung für ihr Leben zu übernehmen. Die Menge der verfügbaren Informationen kann sie allerdings u.U. überfordern und ihre Autonomie eher schwächen als stärken. Deshalb wurde vereinzelt auch das Recht auf Nicht-Wissen formuliert [Chadwick et al., 1998]. Birnbacher schreibt hierzu: niemand soll gezwungen werden, mehr über sich zu wissen als er wissen möchte und er sollte nicht gezwungen werden, weniger zu wissen als er wissen möchte [Birnbacher, 1993].

Unter der Voraussetzung einer sachlichen Information, der Darstellung verschiedener Optionen und die sensitive Leitung durch den Berater, werden Eltern in der Lage sein, unabhängige Entscheidungen auf der Basis des erhaltenen Wissens zu treffen [Pueschel, 1991]. Dennoch stellt sich die Frage, ob und inwieweit es für einen Berater - der keine direkte Erfahrung mit Menschen mit Down-Syndrom hat und sein Wissen ausschließlich aus der verfügbaren Literatur bezieht - möglich ist, der Schwangeren ein unvoreingenommenes Bild zu schildern. Zu hinterfragen ist auch, wie Berater mit den Eltern die verschiedenen Aspekte der medizinischen, intellektuellen, sozialen und anderen Gesichtspunkte, die Teil des Down-Syndrom-Bildes sind, diskutieren und in welcher Weise die persönliche Sichtweise des Beraters die Lebensperspektive, Werte-Systeme, ethische Betrachtungen den Entscheidungsfindungsprozess der Eltern beeinflussen. Verschiedene Studien bei denen laut Autoren eine neutrale genetische Beratung stattgefunden hat, verzeichnen recht unterschiedliche Raten der Terminierung einer Schwangerschaft bei diagnostisch gesichertem Befund des Vorliegens eines Feten mit Down-Syndrom. Während in manchen Studien rund 50% der Eltern ihr Down-Syndrom-Baby austragen wollen, entscheiden sich in anderen Studien beinahe alle Betroffenen für eine Terminierung der Schwangerschaft.

Auch ist die Wahlfreiheit der Schwangeren bzw. der Eltern durch indirekte Zwänge neben der durch den - das Screening verordnenden - Arzt ausgeübten Autorität nicht immer gegeben. Zu berücksichtigen ist ein möglicherweise von externer Seite

ausgeübter Druck, der ihre Entscheidung beeinflusst. Die alleinige Existenz der Technologie kann die Wahlfreiheit und Autonomie der Betroffenen einschränken und einen Druck zur Wahrnehmung dieser Möglichkeit auszuüben [Bayertz, 1996; Wagner et al., 1994]. Ferner kann ein falsch verstandenes Präventionsdenken und ein nachfühlbares Absicherungsstreben einen die Entscheidungsautonomie beeinträchtigenden Druck ausüben [Wolff, 1993]. Zu berücksichtigen ist auch, daß das Ergebnis des Screening-Tests belasten kann: die Personen mit einem positiven Befund werden in eine zweideutige Stellung gebracht, die unter verschiedenen Gesichtspunkten kritisch werden kann. Wer sein persönliches Risiko kennt, dem wächst eine bisher nicht gegebene Verantwortung zu [Bayertz, 1996].

Wohlergehen

Bei Berücksichtigung des ethischen Prinzips des Wohlergehens entstehen gravierende ethische Probleme in bezug auf das biochemische Screening für fetale Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte in allen Schwangerschaften. So stellt sich die Frage, ob Menschen, die bei der Geburt Merkmale eines Down-Syndrom tragen, angesichts der Möglichkeiten der Pränataldiagnostik (noch) akzeptiert würden.

Eine solche Entwicklung ist um so kritischer vor dem Hintergrund, daß Menschen mit Down-Syndrom anderen Menschen - sofern andere Menschen dies zulassen - lehren, das Leben zu bewältigen, zu wachsen und sich in Bescheidenheit, Dankbarkeit und Freude zu verstehen. Zudem hat gerade die Versorgung von Menschen mit Down-Syndrom in den letzten Dekaden große Fortschritte gemacht, die u.a. zu Nicht- und Ent-Institutionalisierung, deutlich gesteigener mentaler Leistungsfähigkeit, medizinischer Prognose, verbesserter Sozialisation führt und Erwerbsfähigkeit, weitgehende Normalisierung und Selbstversorgung der Menschen ermöglicht [Elkins et al., 1995].

Stoller [1997-1998] vermutet, daß durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit für die Verhinderung von Geburten von Kindern mit Down-Syndrom und anderen Chromosomenstörungen nicht nur die gesellschaftliche Akzeptanz der lebenden Menschen mit diesen Störungen und der Bewältigung ihrer Probleme sinkt, sondern auch die Eltern dieser Menschen zunehmend ins gesellschaftliche Abseits geraten. Kinder, die mit gesundheitlichen Störungen geboren werden, die durch einen selektiven Abort hätten vermieden werden können, werden zudem sowohl von der Gesellschaft als auch von ihren Eltern stigmatisiert. Vor diesem Hintergrund sind die Wahlmöglichkeiten, Rechte und Potentiale der Betroffenen deutlich begrenzt [Chadwick et al., 1998; Stoller, 1997-1998; Elkins et al., 1995].

Gerechtigkeit - Verhältnismäßigkeit

Das biochemische Screening ist in seiner Bedeutung gegenüber Menschen mit fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten so negativ überladen, daß Gerechtigkeit im Sinne des ethischen Prinzips (vgl. o.) fast nicht zu erreichen [Elkins et al., 1995]. Außerdem wird - sowohl durch das Screening selbst als durch die einzige „Therapie“ bei auffälligem Befund (elektiver Abort) - das bestehende Recht eines jeden Menschen auf Abnormalität - Abnormalität und Behindert-Sein als eine spezifische Variante von Gesundheit, die auch kreativ und bereichernd ist und eine positive Herausforderung für die Gesellschaft darstellt - eingeschränkt. Die Fähigkeit, immer mehr genetische Störungen erkennen zu können, führt langfristig dazu, daß Eltern immer mehr Verantwortung tragen, eine optimale „genetische Qualität“ zu gewährleisten [Chadwick et al., 1998]. Ferner fördert ein unkritisch durchgeführtes biochemisches Screening die Entwicklung der Betrachtung des Feten als Ware. Den Produkten, die die Eltern akzeptieren, werden Zuneigung gegeben und die besten Möglichkeiten des Lebens geboten, während die nicht akzeptierten „Produkte“ weggeworfen und vergessen werden [Stoller, 1997-98]

Während zumeist die individuellen Vorteile und Folgen des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte im Vordergrund der Betrachtung stehen, muß dennoch die Frage nach der Bedeutung dieses Screenings für die Bevölkerungsgesundheit

gestellt werden. Die ethische Relevanz, ob und inwieweit die Prävention genetischer Schäden in der Bevölkerung über den Interessen der Individuen stehen, ist bislang kaum diskutiert worden. Allerdings wurden medizinische Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt, die die Kosten für die Gesellschaft für ein behindertes Kind mit den Kosten für das Testen und einen elektiven Abort vergleichen. Im Zusammenhang mit dem öffentlichen „Wohl“ schreibt z.B. Kristol [1993] daß genetische Tests nicht aufgrund eines erhöhten persönlichen Risikos angeboten werden, sondern weil ein öffentliches Interesse daran besteht, die Zahl der Bürger zu reduzieren, die möglicherweise später staatliche Unterstützung anfordern. Ein solcher Ansatz ist jedoch aus ethischen Gründen sehr umstritten, wird auch in den verschiedentlich durchgeführten gesundheitsökonomischen Bewertungen nicht mehr verfolgt.

Gerechtigkeit - Zugang zu Screeningtests

Das Prinzip der ethischen Gerechtigkeit fordert ohne Diskriminierung den gleichen Zugang aller Schwangeren zu genetischen Tests. Auch finanzielle Erwägungen sollten hier irrelevant sein. Schwangere, die evtl. entstehende Kosten nicht selbst zahlen können, dürfen aus diesem Grund von einem Screening nicht ausgeschlossen werden. Dennoch hält der Niederländische Gesundheitsbeirat eine Beschränkung des

Zugangs auf Hochrisikogruppen aus ethischen Gründen für vertretbar [Chadwick et al., 1998; Manuel et al., 1997].

Verhältnismäßigkeit aus der Perspektive der Schwangeren

Durch die Förderung von bestimmten, hochspezifischen Tests werden die bereits normalerweise in einer Schwangerschaft bestehenden Ängste hinsichtlich der Gesundheit des Kindes unter den Schwangeren gefördert - allerdings, ohne daß hier eine Veranlassung durch genuine Gesundheitsgefahren besteht. Zudem muß der Aspekt berücksichtigt werden, daß durch das biochemische Screening invasive diagnostische Verfahren veranlaßt werden, die ohne dieses Screening nicht durchgeführt würden. Dies betrifft insbesondere diejenigen Schwangeren mit einem erhöhten individuellen Risiko nach biochemischem Screening. Es ist ein ethisch schwerwiegendes Problem, daß sich Schwangere aufgrund der unzureichenden Validität des Screening-Tests invasiver Verfahren unterziehen - mit allen negativen Risikofaktoren bis hin zum Verlust eines von erkennbaren Chromosomenanomalien nicht betroffenen Feten.

Auch die zentrale Bedeutung der Terminierung einer Schwangerschaft muß an dieser Stelle diskutiert werden, da sie häufig am Ende einer Kette steht, die mit dem biochemischen Screening beginnt: die Beendigung der Schwangerschaft ist für Mutter und Vater traumatischer als i.d.R. erwartet und emotional traumatischer als der Abort einer ungewollten Schwangerschaft. Für die meisten Schwangeren hat der Abort die Bedeutung des Verlustes eines gewollten Kindes. Auch wenn der Screening-Test ohne Zustimmung durch die Schwangere durchgeführt wurde oder sie vorher nicht ausreichend informiert wurde, tragen die Eltern die Verantwortung für die Beendigung der Schwangerschaft [Kristol, 1993].

Primum non nocere

Nach dem ethischen Prinzip der Schadensminimierung ergibt sich durch das biochemische Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft ein weiteres ethisches Problem. Wird der Screening-Test - wie vorgesehen - in der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt und ist das Screeningergebnis positiv und es wird eine Amniozentese durchgeführt, liegen die endgültigen Ergebnisse frühestens in der 21. SSW vor. Wird zwischen Ergebnismitteilung und invasiver Diagnostik eine genetische Beratung durchgeführt und der Schwangeren eine angemessene Bedenkzeit eingeräumt, liegt das diagnostisch gesicherte Ergebnis einer fetalen Chromosomenstörung oft erst in der 23. oder 24. SSW vor. Zu diesem Zeitpunkt muß sich die Schwangere bzw. müssen sich die Eltern endgültig für oder gegen die Terminierung der Schwangerschaft entscheiden. Zum einen ist aber zu diesem Zeitpunkt bereits eine extrauterine Lebensfähigkeit des Feten erreicht (diese wird mit einem Schwan-

gerschaftsalter von 22 - 24 Wochen *post menstruationem* erreicht) und zum anderen führen Späterminierungen fast immer zu schweren psychischen Traumata bei den Schwangeren. Aus ethischen Gründen sollte deshalb zu diesem späten Zeitpunkt keine Terminierung der Schwangerschaft erfolgen.

C.2.5 Entscheidungsunterstützung und psychologische Aspekte

Wie oben ausgeführt (vgl. C.2.4 „Ethische Aspekte“) werden Schwangere (und Professionelle, d.h. Ärzte, Genetische Berater etc.) im Verlauf des biochemischen Screenings für fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte mit einer Reihe zum Teil schwerwiegender ethischer Probleme und kritischer Entscheidungen konfrontiert. Eine zentrale Voraussetzung für ein unter ethischen Gesichtspunkten vertretbares biochemisches Screening ist die Wahrung der Entscheidungsautonomie der Schwangeren. Voraussetzung für qualifizierte, autonome Entscheidungen der Schwangeren ist eine umfassende Informationsbasis. Da bei einer so komplexen Intervention nicht davon ausgegangen werden kann, daß Schwangere in dem Maß informiert sind, wie Professionelle, sind Professionelle während des gesamten Screeningprozess gefordert, die Autonomie der Schwangeren zu wahren bzw. Anstrengungen zu unternehmen, die Schwangere zu qualifizierten Entscheidungen befähigen und evtl. auftretende Ängste (oder auch ein unbegründetes Sicherheitsgefühl) zu thematisieren bzw. zu verringern.

In Abbildung 7 ist der Prozeß des biochemischen Screenings als Entscheidungsbaum dargestellt. Kritische, evtl. auch schwierige Entscheidungssituationen sind dabei insbesondere die

- Entscheidung für oder gegen die Durchführung des Screenings;
- Entscheidung für oder gegen die Durchführung invasiver Diagnostik zur Abklärung eines erhöhten Risikos für Chromosomenanomalien bzw. Neuralrohrdefekte
- Entscheidung hinsichtlich einer Fortsetzung oder Terminierung der Schwangerschaft, sollte die Abklärung des höheren individuellen Risikos eine Chromosomenanomalie bestätigen.

Da der zuletzt genannte Aspekt mit dem biochemischen Screening aber nur mittelbar zusammenhängt, wird diese - obwohl für die Schwangere schwerwiegend - in diesem Zusammenhang nicht näher diskutiert (vgl. C.2.4 „Ethische Aspekte“).

Entscheidung für oder gegen die Durchführung des biochemischen Screenings

Eine Entscheidung für oder gegen die Durchführung des biochemischen Screenings ist als Prozeß zu betrachten, dessen Ergebnis von vielen Faktoren abhängig ist. Dies sind z.B. zur Verfügung gestellte Informationen, Wege des Wissenserwerbs, vorhandenes Wissen und emotionelle Bewertung dessen, Art und Weise des Treffens von Entscheidungen, Qualität von Entscheidungen, Verhältnis zwischen Schwangeren und Arzt/Berater, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Gesundheit der Schwangeren [Entwistle et al., 1998].

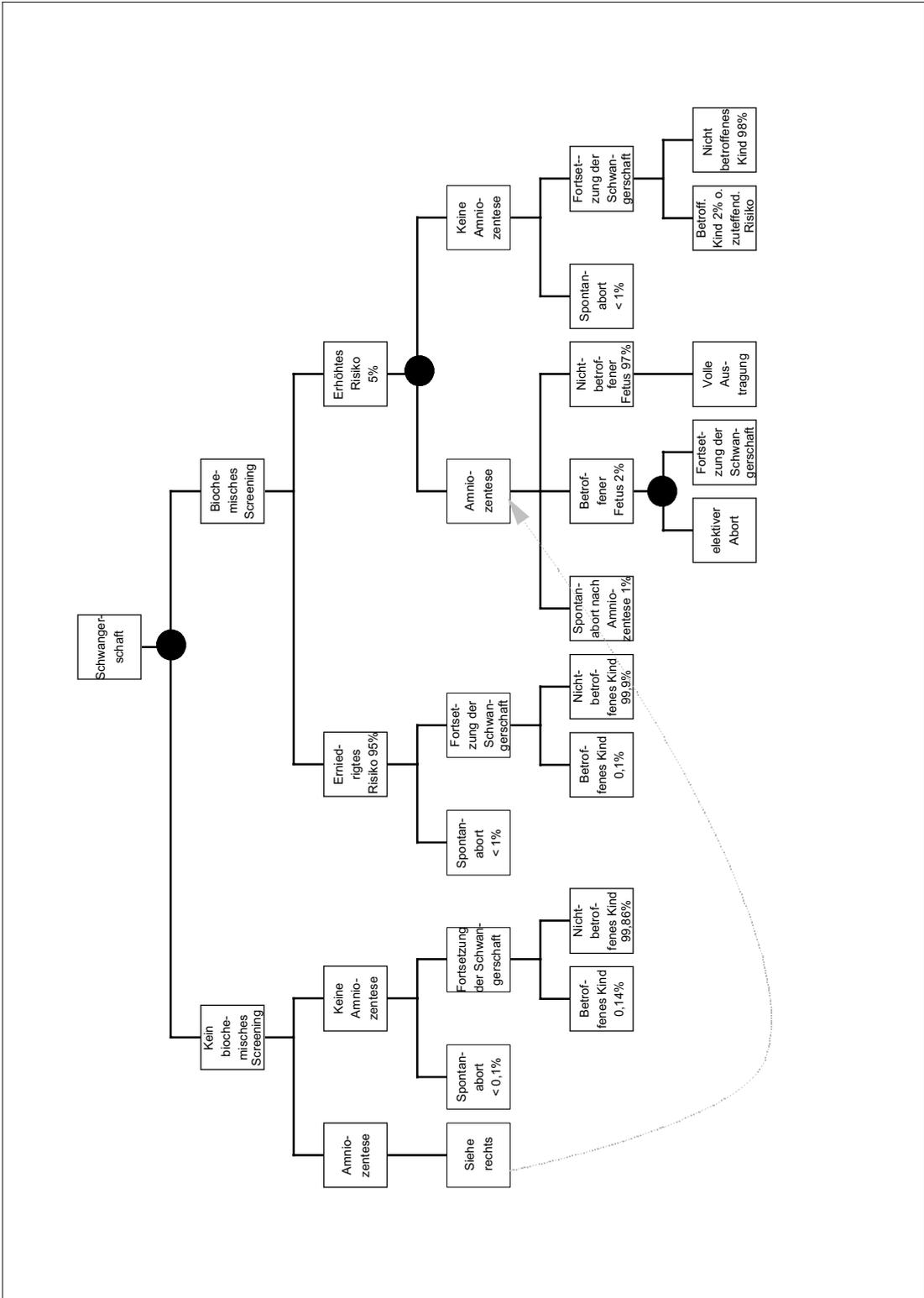


Abbildung 7: Entscheidungsbaum für das biochemische Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte [Grayson, 1996] (Schwarze Punkte markieren besonders kritische Entscheidungen)

Ziel der von Professionellen (in der Regel durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin) durchzuführenden Beratung ist es, die Schwangere bzw. die künftigen Eltern unter Wahrung ihrer individuellen Entscheidungsautonomie zu befähigen, die möglichen Outcomes des Screenings zu verstehen, die persönliche Gewichtung von Nutzen und Risiko des Screenings einzubringen und gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt eine Entscheidung treffen zu können [O'Connor et al., 1998; Marteau, 1995]. Der Arzt/die Ärztin mit professionellem Wissen und Wertungen auf der einen Seite und die Schwangere sowie ihr Partner und/oder ihre Familie mit ihrem Wissen und ihrer Wertung auf der anderen Seite bilden einen Konsens über das weitere Vorgehen [Charles et al., 1997].

Das Ergebnis des Entscheidungsprozesses der Schwangeren wird dabei v.a. durch ihr Wissen über und ihre Vorstellung von der Pränataldiagnostik allgemein aber auch in bezug auf die individuelle Situation und das biochemische Screening im besonderen geprägt [Santalahti et al., 1998]. Teil einer adäquaten Information von professioneller Seite muß daher auch die Erklärung sein, welche Störungen der biochemische Screening-Test erkennen kann, wie negative und positive Screeningergebnisse zu interpretieren sind und welche Konsequenzen daraus folgen können. Solche Informationen können vorteilhaft für die Vorbereitung der Frauen auf mögliche ungünstige Ergebnisse des Screenings sein [Smith et al. 1994].

Diesem Umstand wird beispielsweise in den „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ [Bundesärztekammer, 1998] Rechnung getragen, indem spezifische Beratungsinhalte definiert werden, die der Schwangeren vor Durchführung einer gezielten pränatalen Diagnostik zu vermitteln sind (vgl. Abschnitt „Rahmenbedingungen der Pränataldiagnostik in Deutschland“).

Wie notwendig die verbindliche Regelung des Beratungsinhaltes bereits bei der „ersten Entscheidungssituation“ ist, verdeutlichen die Ergebnisse verschiedener Studien zum Grad der Informiertheit von Schwangeren [Marteau, 1995; Thornton et al. 1995]. So zeigt sich, daß viele Frauen nicht wissen, ob im Verlauf der Schwangerschaft ein Screening-Test angeboten und/oder durchgeführt wurde. Auch über die Interpretation der erhaltenen Ergebnisse herrscht bei einem erheblichen Anteil der Schwangeren Unsicherheit: z.B. hatte lediglich ein Drittel der Schwangeren verstanden, daß ein negatives Testergebnis beim Screening für das Down-Syndrom nicht bedeutet, daß das Kind keine Chromosomenanomalie haben wird [Marteau, 1995].

Gründe für die mangelnde Informiertheit der Schwangeren liegen nach diesen Beobachtungsstudien darin, daß im Rahmen der Beratung oft nur sehr wenige und zudem irreführende Informationen gegeben werden. Vielfach werden darüber hinaus unzureichende Informationen über die zu screenende Störung und die Validität des Scre-

eningstests vermittelt [Marteau, 1995]. Auch die negativen Outcomes und ein Abwägen der positiven Outcomes gegen die negativen Outcomes des Screenings wären dagegen vom Arzt zu vermitteln [Thornton et al, 1995].

Die im Vordergrund stehenden labormedizinischen Aspekte des biochemischen Screenings führen vielfach zu einer Vernachlässigung der Beratungsaspekte. Und so wird allgemein akzeptiert, daß die Schwangere die Entscheidung zur Teilnahme am Screening zwar selber trifft, wobei die Entscheidung allerdings häufig auf einer unzureichenden Informationsbasis beruht¹.

In einigen Studien wurde der Einsatz schriftlicher Patienteninformation erfolgreich getestet. Im Durchschnitt zeigt sich, daß die Wissensbasis der Schwangeren größer ist als bei Frauen, die keine schriftlichen Informationen erhielten. Allerdings lassen sich Hinweise darauf finden, daß nicht alle Frauen gleichermaßen von solchen Patienteninformationen profitieren. Beispielsweise weisen junge Frauen (< 25 Jahre) und Ausländerinnen mit geringen Sprachkenntnissen trotz schriftlicher Patienteninformation Informationsdefizite auf, während Frauen mit Hochschulabschluß auch ohne schriftliche Informationen einen hohen Wissenstand und damit eine gute Basis für eine informierte Entscheidung haben [Glazier et al., 1997].

Entscheidung für oder gegen die Durchführung invasiver Diagnostik zur Abklärung eines erhöhten Risikos für Chromosomenanomalien bzw. Neuralrohrdefekte

Hat sich eine Schwangere für die Teilnahme am Screening-Test entschlossen, bekommt sie entweder ein „negatives“ Testergebnis (Risikowahrscheinlichkeit unterhalb des festgelegten Grenzwertes) oder ein „positives“ Testergebnis (Risikowahrscheinlichkeit oberhalb des festgelegten Grenzwertes) mitgeteilt. Handelt es sich um ein „positives“ Ergebnis, dann steht erneut eine kritische Entscheidung an: Da die Sensitivität des biochemischen Screenings keine vollständige Sicherheit über das Vorliegen einer fetalen numerischen Chromosomenstörung oder eines Neuralrohrdefektes gibt, muß die Schwangere entscheiden, ob sie an einer weiterführenden invasiven Diagnostik teilhaben möchte oder eine solche ablehnt (vgl. Abbildung 5).

Dieser zweite kritische Entscheidungsprozess (für/gegen invasive Abklärung) läuft in gleicher Weise ab wie der erste (für/gegen Screening), jedoch ist die Konfrontation und Auseinandersetzung mit einer möglichen fetalen Chromosomenstörung oder einem Neuralrohrdefekt erheblich konkreter für die Schwangere. Noch mehr als bei der Entscheidung für oder gegen die Teilnahme am biochemischen Screening ist die

1 Auf diesen Umstand führen Smith et al. [1994]. auch die hohen Teilnehmeraten in vielen Screeningprogrammen zurück. So liegen die Teilnehmerraten in verschiedenen europäischen Screeningprogrammen (nicht in Deutschland) für fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte zwischen 70 und 84% [Ford et al., 1998; Salonen et al, 1997; Goodburn et al., 1994; Beekhuis, 1993]. In einzelnen Krankenhäusern oder regionalen Programmen liegen sie mit bis zu 90% sogar noch höher [Spencer et al., 1993].

Schwangere an dieser Stelle auf umfassende Informationen angewiesen, die mit invasiven diagnostischen Verfahren verbundenen Nutzen und Risiken thematisieren und verständlich erklären.

Ärzte und genetische Berater haben zu diesem Zeitpunkt die Aufgabe, der Schwangeren - unter Berücksichtigung der Güte des Ergebnisses des Screening-Tests - bei der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik wie z.B. einer Amniozentese zu helfen. Sie helfen, die persönlichen Werte und Ansichten der Schwangeren über die subjektive Last für sich selbst und die künftige Familie, möglicherweise ein Kind mit einem Down-Syndrom zu haben gegen ggf. - bei Bestätigung des Verdachtes - einen elektiven oder möglichen Spontan-Abort nach Amniozentese oder CVS abzuwägen und sie ermöglichen der Schwangeren die für sie bestmögliche Wahl zu treffen [Pauker, 1998].

Studien in verschiedenen europäischen Staaten und Kanada [Gekas et al., 1999; Goel et al., 1996; Smith et al., 1994; Roelofsen et al., 1993; Statham et al., 1993] haben ergeben, daß der Informationsstand an diesem Punkt des Entscheidungsbaumes bei den Schwangeren ebenfalls deutliche Defizite aufweist. Bei Schwangeren, die nach einem auffälligen Screening-Test zur genetischen Beratung überwiesen wurden, konnten folgende Informationsdefizite bzw. Unklarheiten beobachtet werden [Braulke et al., 1996]:

- daß das Screening kein diagnostischer Test, sondern eine Risikospezifizierung ist,
- für welche genetisch bedingte Störung(en) die Risikospezifizierung erfolgte,
- daß das erhöhte Risiko nur durch invasive pränatale Diagnostik abzuklären ist,
- welche Handlungsoptionen bei Bestätigung eines auffälligen Testergebnisses (durch invasive Diagnostik) verfügbar sind,
- daß die Schwangeren vor Durchführung des Screening-Test mehrheitlich nicht gefragt wurden, ob sie diesen Test durchführen lassen wollen.

Ein in Frankreich durchgeführter Survey unter Schwangeren mit einem erhöhten individuellen Risiko nach biochemischem Screening zeigt, daß [Gekas et al., 1999]

- in 41,5% der Screening-Test ohne Wissen und in 16% ohne explizite Zustimmung der Schwangeren durchgeführt wurde,
- nach Mitteilung der Testergebnisse 6,5% der Schwangeren (mit erhöhtem individuellen Risiko) glaubten, einen Fetus mit Down-Syndrom auszutragen,

- 21,5% der Schwangeren glaubten, ihr Risiko für ein fetales Down-Syndrom betrage 50%,
- 38,5% der Schwangeren nicht wußten, daß mit der Amniozentese ein Risiko für einen Spontanabort verbunden ist,
- 67,5% glaubten, es gebe beim biochemischen Screening nicht die Möglichkeit eines falsch-negativen Ergebnisses.
- die Schwangeren, die per Telefon oder Brief ihr Screeningergebnis mitgeteilt bekamen, deutlich weniger informiert waren.

Die Zustimmung zur Durchführung einer Amniozentese ist bei den Schwangeren mit erhöhtem individuellen Risiko für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte nach einem biochemischen Screening sehr unterschiedlich. Zumeist nehmen über 70% der betroffenen Schwangeren eine Amniozentese in Anspruch [Piggott et al., 1994; Goodburn et al., 1994; Spencer et al., 1993].

Allerdings sind hier Altersunterschiede festzustellen. Schwangere, die jünger als 35 Jahre sind, fordern signifikant mehr invasive Diagnostik an [Piggott et al., 1994; Beekhuis et al., 1994; Youings et al., 1991; Stone et al., 1989] als ältere Schwangere. So geben Piggott et al. [1994] an, daß sich durchschnittlich 80% der Schwangeren mit erhöhtem individuellen Risiko zur Durchführung invasiver Diagnostik entschließen. Der Anteil bei den unter 36jährigen beträgt 82,2% gegenüber 76,3% bei den über 36-jährigen. Beekhuis et al. [1994] berichten deutlich größere Differenzen: so entscheiden sich 88,2% die unter 36jährigen, aber nur 41,2% der über 36-jährigen für eine weitergehende invasive Diagnostik, um das individuell erhöhte Risiko abzuklären.

Jüngere Schwangere entscheiden sich eher für die Amniozentese, wenn sie besser informiert sind [Crang-Svalenius et al., 1996]. Darüber hinaus hängt die Entscheidung zur Durchführung einer Amniozentese wesentlich von ökonomischen Faktoren ab [Julian-Reynier et al., 1994].

Wird den Schwangeren die Option eingeräumt, den Zeitpunkt des Screenings und damit auch der eventuellen invasiven Diagnostik zu bestimmen, hätten 76% der Schwangeren mit einem im zweiten Trimenon durchgeführten biochemischen Screening einen Test im ersten Trimenon vorgezogen. Begründet wird dies mit einer leichteren Terminierung und einer früheren Sicherheit. Die Inanspruchnahme eines Screening-Tests würde im Falle eines vorhandenen Ersttrimester-Screenings nicht steigen, da diejenigen Schwangeren, die ein Zweittrimester-Screening ablehnen, dies i.d.R. auch im ersten Trimenon tun [Kornman et al. 1997].

Ängste

Das biochemische Screening für fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte verursacht bei den Schwangeren bzw. den künftigen Eltern auch Verunsicherung, Ängste und Stress.

Während in der Mehrheit der vorliegenden Studien zum biochemischen Screening lediglich verbal eine erhöhte Ängstlichkeit bei auffälligen Testergebnissen geäußert wird - ohne diese zu quantifizieren -, liegen auch einige Studien vor, bei denen eine standardisierte Messung der Angst und deren situative Veränderungen vorgenommen wurde¹.

Alleine die Ankündigung eines Tests auf fetale Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte und der Prozeß des Screenings - auch ohne Berücksichtigung des tatsächlichen Screening-Status - erzeugen bei der Schwangeren Verunsicherung und Ängste. Wird der Schwangeren ein erhöhtes individuelles Risiko als Testergebnis mitgeteilt, erhöhen sich die vorhandenen Ängste erheblich.

Bei den mit erhöhtem Risiko richtig ausgewiesenen Schwangeren ist dies ein unvermeidliches Trauma, wenngleich dieses Trauma geringer ist als die Geburt eines Kindes mit fetaler Chromosomenstörung oder Neuralrohrdefekt ohne entsprechendes Vorwissen [Thornton et al., 1995]. Auch die Durchführung invasiver Diagnostik, insbesondere aber die Bestätigung des Verdachtes einer fetalen Chromosomenstörung oder eines Neuralrohrdefektes durch eine invasive Diagnostik und eine eventuell folgende Terminierung bedeuten z.T. schwere psychische Traumata (z.B. Schuldgefühle) für die Schwangeren. Schuldgefühle treten auch nach Spontanabort im Anschluß an invasive diagnostische Maßnahmen auf. Da diese jedoch nicht unmittelbar das biochemische Screening betreffen, werden sie an dieser Stelle nicht weiter thematisiert (vgl. dazu jedoch C.2.4 „Ethische Aspekte“).

Zu unmittelbar mit dem biochemischen Screening zusammenhängenden Ängste kommt es bei Schwangeren jedoch durch falsch-positive Screeningergebnisse und fehlende² und unzureichende Vermittlung von Testergebnissen. Auch die Depressivität nimmt bei Schwangeren mit fälschlicherweise erhöhter individueller Risikowahrscheinlichkeit nach biochemischem Screening zu. Das Ausmaß der Zunahme der Ängste hängt wesentlich vom Coping-Stil der Schwangeren ab - ist also assoziiert mit der individuellen psychologischen Reaktion auf das Screeningergebnis [Goel et al., 1998].

1 Zumeist wird das *State-Trait Anxiety Inventory* herangezogen, mit dem sowohl die situative als auch die allgemeine Ängstlichkeit gemessen werden kann.

2 So stellen Goel et al. (1998) fest, daß 7,6% der Schwangeren, bei denen ein biochemisches Screening in der 16. bis 18. SSW durchgeführt worden war, noch in der 24. SSW hinsichtlich ihres Testergebnisses unsicher waren.

Zu einer signifikanten Reduzierung der Ängste der Schwangeren kommt es erst nach Mitteilung des endgültigen Resultates, z.B. nach einer Amniozentese. Allerdings bleiben manche Frauen, denen ein tatsächlich nicht bestehendes erhöhtes individuelles Risiko mitgeteilt wurde, auch noch nach der Geburt eines nicht-betroffenen Kindes ängstlich. Insgesamt ist der Stress in der Gruppe der Schwangeren mit falschen auffälligen Screeningergebnissen sehr groß [Marteau, 1993]. Auch die Mitteilung von auffälligen Parameterwerten nach einem biochemischen Screening löst bei den Schwangeren Ängste und seelischen Schmerz in meßbarem Umfang aus.

Unter Schwangeren, die sich einer Amniozentese unterziehen, sind die Ängste bei denjenigen deutlich größer, die auffällige Screeningergebnisse haben als bei denjenigen, die mit Altersindikation eine Amniozentese durchführen lassen.

Eine Schwangerschaft bei über 35jährigen kann theoretisch mit mehr Ängsten verbunden sein als eine Schwangerschaft bei jüngeren Frauen, da eine späte Schwangerschaft u.a. bedingt sein kann durch Zeiten der Infertilität oder vorangegangene Fehlgeburten. Darüber hinaus wissen ältere Schwangere eher um den Zusammenhang zwischen „Höhe des maternalen Alters“ und „Risiko für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte“. Empirisch zeigt sich jedoch, daß das Wissen um ein erhöhtes individuelles Risiko für fetale Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte sowie der Gedanke an die Durchführung einer invasiven Prozedur bei jüngeren Frauen sehr viel mehr Angst erzeugt als bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind [Keenan et al., 1991]. Gerade bei Schwangeren unter 35 Jahren wirkt der akute, unerwartete Wechsel von der Niedrig-Risikogruppe - auf der Risikowahrscheinlichkeit nach maternalem Alter basierend - zur Hochrisikogruppe nach biochemischem Screening angstausslösend. Auch bei Schwangeren, deren Indikation für eine Amniozentese ein vorheriges Kind mit Chromosomenstörung ist, liegen größere Ängste vor [Abuelo et al., 1991].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß auch wenn mit dem biochemischen Screening in mehr oder weniger großem Umfang bei den Schwangeren Ängste ausgelöst werden, keine schwerwiegenden psychologischen Schäden zurückbleiben [Goel et al., 1998]. Dennoch sollte die das Screening begleitende Beratung Maßnahmen zur Angstreduktion umfassen.

Die auftretenden Ängste können reduziert werden, z.B. durch eine verstärkte Arzt-Patienten-Kommunikation *vor* dem Screening *und* bei der Mitteilung des Ergebnisses, durch die Entwicklung von Entscheidungshilfen und durch eine Aufklärung über die Interpretation des Screening-Tests und seine Grenzen [Goel et al., 1998]. Marteau et al. [1993] konnten nicht belegen, daß Schwangere, die detaillierte schriftliche Informationen erhalten, weniger Ängste haben als Schwangere, die keine schriftli-

chen Informationen erhalten. Schriftliche Informationen führen aber zu einem größeren Wissen bei den Schwangeren, so daß sie zufriedener mit dem Umfang der erhaltenen Informationen sind [Marteau et al., 1993]. Dies ist insofern relevant als daß Ärzte dazu tendieren, den Informationsbedarf ihrer Patienten zu unterschätzen und die Präsentation sowohl von Informationen als auch von Screeningergebnissen die Schwangeren beeinflusst [Marteau, 1995].

Hinweise darauf, daß insbesondere die genetische Beratung geeignet ist, Ängste der Schwangeren zu reduzieren, lassen sich einer Studie von Keenan et al. [1991] entnehmen. So sind bei den Schwangeren mit auffälligem Screeningergebnis nach einer genetischen Beratung statistisch signifikant geringere Ängste meßbar als bei Patientinnen mit auffälligem Screeningergebnis und ohne genetische Beratung. Eine Reduktion der Angst auf das Niveau der Frauen mit unauffälligem Screeningergebnis wird allerdings auch mit genetischer Beratung nicht erreicht. Abuelo et al. [1991] berichten, daß die genetische Beratung mindestens einige Tage vor einer invasiven Prozedur und nicht am selben Tag stattfinden sollte, da letzteres mehr Angst erzeugt.

Eine angemessene Beratung ist notwendig, damit die Schwangeren die Screeningergebnisse verstehen. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, die Ergebnisse als „positives“ oder „negatives“ Ergebnis mitzuteilen - wie dies heute zumeist geschieht - oder aber die konkrete Risikowahrscheinlichkeit anzugeben. Hier ist es wichtig, daß die Schwangeren wirklich verstehen, was „1 : X“ bedeutet, da dies eine eher ungewöhnliche Präsentation des Ergebnisses eines medizinischen Tests darstellt. Wird das Ergebnis nicht verständlich dargestellt, ist dies mit Streß und Verunsicherung verbunden und führt letztlich zur Einschränkung der Entscheidungsfreiheit.

Bei Angabe der Risikowahrscheinlichkeit muß die Schwangere selbst festlegen, welches Risiko als beruhigend und welches als bedenklich gilt. Die Schwangere vergleicht ihr Ergebnis direkt mit dem Basisrisiko, das sich aus dem altersspezifischem Risiko ergibt, und selbst bei einem geringen Anstieg des individuellen Risikos können Ängste entstehen. Gerade bei jüngeren Frauen, die mit einem unerwarteten und hohen Risiko konfrontiert sind, erhöhen sich Angstscores in psychologischen Tests [Quagliarini et al., 1998].

Wichtig erscheint die Kenntnis der Schwangeren über die Altersabhängigkeit von fetalen Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten und das Wissen, daß ein auffälliges Resultat nur eine geringe Gefahr dafür bedeutet, daß der Fetus tatsächlich eine fetale Chromosomenstörung haben wird. Wesentlich für eine qualifiziertere, informiertere und weniger angstbesetzte Entscheidung der Schwangeren ist in diesem Zusammenhang z.B. der Hinweis, ein „erhöhtes individuelles Risiko“ bedeutet,

daß nur 1 von 50 - 60 Schwangeren einen Fetus mit Down-Syndrom austrägt. Auch über die möglichen Alternativen der Pränataldiagnostik sollte eine Schwangere informiert sein. Dieses Wissen kann hilfreich sein, den mit dem biochemischen Screening verbundenen psychologischen Stress zu minimieren [Reynolds et al., 1993].

Von psychologischer Relevanz sind neben den Screeningergebnissen, die ein tatsächlich *nicht bestehendes* erhöhtes individuelles Risiko *angeben*, auch diejenigen Screeningergebnisse, die eine *tatsächlich bestehende* erhöhte individuelle Risikowahrscheinlichkeit *nicht angeben*. Dies resultiert daraus, daß das Screening nur einen Teil der fetalen Chromosomenstörungen entdecken kann. So muß den Schwangeren vermittelt werden, daß ein unauffälliges Testergebnis nicht Normalität des Feten garantiert - damit bei den Schwangeren/den Eltern nicht ein falsches Sicherheitsgefühl entsteht. Dieser Aspekt des biochemischen Screening ist um so wichtiger, da die Zahl der betroffenen Schwangeren hier deutlich größer ist als die Zahl der Schwangeren mit tatsächlich nicht bestehendem erhöhten Risiko. Auch ist die Traumatisierung zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes größer, wenn vorher mittels biochemischem Screening ein durchschnittliches oder reduziertes oder „negatives“ Risiko ermittelt wurde. Die Angabe des Screeningergebnisses als Risikowahrscheinlichkeit birgt zudem die Gefahr, bei einer nichtsignifikanten Reduktion des altersbedingten Basisrisikos eine ungerechtfertigte Sicherheit zu erzeugen.

Zur Zeit besteht als einzige Lösung dieses Dilemmas, eine extensive Beratung der Schwangeren durchzuführen und eine persönliche Präsentation der Ergebnisse vorzunehmen [Quagliarini et al., 1998; Marteau, 1995; Reynolds et al., 1993].

Auch eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Studie zu Ängsten und Belastungserfahrungen von Frauen zur invasiven pränatalen Diagnostik ergab unter den Frauen, die mit auffälligen Ergebnissen nach dem Triple-Screening in die genetische Beratung kamen, Defizite in wichtigen Aspekten des biochemischen Screenings [Braulke et al., 1995]. Die Ergebnisse eines Vergleichs der Bewertung eines auffälligen Screeningergebnisses zu den Indikationen „mütterliches Alter“, „psychische Indikation“, „vorhergehendes Kind mit Chromosomenstörung“ und „25iges oder höheres Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen des Kindes“ sind in einer Tabelle im Anhang 4 dargestellt.

C.3 Forschungsfragen

Ziel des vorliegenden Berichtes ist eine Bewertung des biochemischen Screenings zur Entdeckung von fetalen numerischen Chromosomenanomalien - insbesondere des Down-Syndroms - und Neuralrohrdefekten entsprechend eines umfassenden Health Technology Assessments. Grundlage hierfür ist die Bestimmung der Wirksamkeit der Technologie unter Berücksichtigung der psychologischen und ethischen Aspekte.

Der vorliegende Bericht ist deshalb insbesondere mit der Beantwortung folgender Fragen befaßt:

- Ist das biochemische Screening eine geeignete Maßnahme zur Identifikation von Feten mit Down-Syndrom und anderen numerischen Chromosomenstörungen sowie Neuralrohrdefekten?
 - In welchem Zeitraum der Schwangerschaft?
 - Mit welcher Kombination von Parametern bzw. Markern?
 - Für welches Alter der Schwangeren?
 - Mit welcher Sensitivität und Spezifität?
 - Mit welchen psychischen und ethischen Konsequenzen?
- Kann das biochemische Screening dazu beitragen, die hohe Zahl der durchgeführten Amniozentesen zu reduzieren?
- Ist es sinnvoll, in der Bundesrepublik Deutschland ein Screeningprogramm für numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte einzurichten und wenn ja, in welchem Umfang/mit welcher Zielpopulation/mit welcher Effizienz?
- Gibt es Alternativen zum biochemischen Screening oder gibt es neue Verfahren?
- Läßt die Beantwortung obiger Forschungsfragen klare Indikationsstellungen und Empfehlungen für den Einsatz des biochemischen Screenings zu?
- Ist weiterer Forschungsbedarf zu identifizieren?

C.4 Methodik

Zur Beantwortung der Forschungsfragen sollte - entsprechend den methodischen Vorgaben der Arbeitsgruppe - überprüft werden, inwieweit international erarbeitete Evaluationen der Technologie „Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte“ auf die in Deutschland gegebenen Verhältnisse übertragbar sind. Hierzu sollten einerseits Publikationen aus internationalen HTA-Einrichtungen zugrunde gelegt werden, andererseits neuere Übersichtsarbeiten und ggf. Primärstudien, insbesondere aus dem deutschsprachigen Raum, soweit sie in den o.g. Publikationen keine Berücksichtigung finden, das Bild abrunden. Die Literaturrecherche konzentriert sich also auf das Auffinden von HTA-Berichten, systematischen Reviews und Meta-Analysen.

C.4.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation sind alle schwangeren Frauen - unabhängig von ihrem Alter. Weitgehend unberücksichtigt bleiben im vorliegenden Bericht die Betrachtung von Mehrlingsschwangerschaften und Schwangerschaften nach in vitro Fertilisation.

C.4.2 Ergebnisparameter

Primäre Ergebnisparameter des Screenings sind die Sensitivität, d.h. die Entdeckungsrate, sowie die falsch-positiv Rate. Berücksichtigt wird ferner der Grenzwert, ab dem von einem erhöhten Risiko auszugehen ist, die Rate der positiven Screeningtests in Relation zu den tatsächlich vorliegenden Fällen mit Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten (*cut-off-level*¹), die bei den einzelnen biochemischen Parameter verwendeten MoM-Werte sowie die Rate prozedurbedingter Fehlgeburten nach invasiver Diagnostik im Verhältnis zu den entdeckten Fällen. Von nachrangiger Bedeutung sind die Ergebnisparameter „Inanspruchnahme invasiver Diagnostik“ und „Kostenwirksamkeitsratio“. Letzteres wird bei den einzelnen Studien nicht weiter diskutiert, da eine ökonomische Bewertung mit dem vorliegenden Bericht nicht vorgesehen ist.

1 Von den Grenzwerten für einzelne Serumparameter müssen die Grenzwerte, ab denen von einem erhöhten individuellen Risiko gesprochen wird, unterschieden werden. Um die unterschiedliche Bedeutung der „Grenzwerte“ sprachlich zu differenzieren, wird im folgenden dann von „Grenzwerten“ gesprochen, wenn es sich um die einzelnen Serumparameter handelt, und von *cut-off-level*, wenn das individuelle Risiko für Chromosomenanomalien bzw. Neuralrohrdefekte thematisiert wird.

C.4.3 Informationsquellen und Recherchen

1. Systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Biological Abstracts, BIOSIS, Current Contents, Embase und Medline über Medline-Silverplatter (Februar 1999) und OVID (Juni 1999). Die Literaturrecherche diente der Auffindung von systematischen und unsystematischen Reviews und Meta-Analysen, die in den Publikationen der unter Punkt 1 genannten Institutionen keine Berücksichtigung gefunden haben. Hier galt es neuere bzw. deutschsprachige Publikationen zu identifizieren. Die Suchstrategien sind im Anhang dokumentiert (vgl. Doku im Anhang 1) und kommentiert. Als Zeitrahmen für die Literaturrecherche wurden die Jahrgänge 1990 bis Februar bzw. Juni 1999 gewählt, da die verwendeten biochemischen Parameter, deren Kombinationen und resultierende Sensitivität von vor 1990 kaum mit den heutigen vergleichbar sind. Der aktuellste HTA-Report ist im Herbst 1999 erschienen.
2. Zusätzliche Recherche in den Datenbanken Bioethicsline, der Cochrane Database of Systematic Reviews, des Cochrane Controlled Trials Registry, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), EBM Reviews - Best Evidence (ab 1991), Econlit, NEED (*NHS Economic Evaluation Database*), Gemeinsamer Bibliothekenverbund (GBV), HealthSTAR, HSTAT, HTA (*NHS Health Technology Assessment*), SOMED und dem Verzeichnis lieferbarer Bücher im Februar und Juni 1999. Bei diesen Datenbanken wurde in der Regel eine einfach strukturierte Suchstrategie verwendet. Die Zahl der gefundenen *records* war so gering, daß sich eine spezifische Suchstrategie analog derjenigen der Medline-Datenbank erübrigte. Suchbegriffe waren hier „DOWN SYNDROME“, „TRISOMY 21“, „PRENATAL DIAGNOSIS“, („BIOCHEMISTRY“ or „BIOCHEMICAL“) „ALPHA FETOPROTEIN“, „CHORIONIC GONADOTROPIN“, „ESTRIOL“, „TRIPLE SCREENING“ und „TRIPLE TEST“. Die Identifizierung relevanter Dokumente erfolgte anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.
3. Durchsicht der Publikations- und Projektlisten aller im Rahmen der Sondierungsstudie „Implementation einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien“ (Bitzer et al., 1998) besuchten Institutionen nach Themen, die den Bereich „Biochemisches Screening für das Down-Syndrom, weitere numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte“ betreffen.
4. Identifikation von Technology Assessment Institutionen, die Projekte auf dem Gesundheitssektor bearbeiten. Es wurde ein im Internet verfügbares - vom Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment verfaßtes - Verzeichnis australischer, europäischer, kanadischer, US-amerikanischer und weiterer Health

Technology Assessment-Institutionen zugrunde gelegt¹. Dieses Verzeichnis wird ständig ergänzt und umfaßt gegenwärtig mehr als 100 HTA-Institutionen. Die Organisationen wurden - soweit möglich - mittels ihrer Internet-Homepage hinsichtlich relevanter Publikationen und laufender Projekte zur Evaluation des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte „gescreent“ und/oder direkt angeschrieben.

5. Identifikation von Institutionen und Organisationen, die im Bereich der Humangenetik und Gynäkologie tätig sind. Die Informationen verschiedener nationaler und internationaler Organisationen (u.a. Fachgesellschaften wie z.B. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) wurden gesichtet mit dem Ziel der Identifizierung von Praxisrichtlinien und/oder anderen Stellungnahmen für die klinische Praxis, die sich mit der Thematik auseinandersetzen.
6. Eine Durchsicht der Referenzlisten von einschlägigen (Buch-)Publikationen zum Thema „Down-Syndrom“ und „Pränataldiagnostik“ wurde ebenfalls vorgenommen. Zudem wurden die Referenzlisten der identifizierten Zeitschriftenaufsätze, Übersichtsarbeiten und HTA-Reports durchsucht, um die Recherchestrategie zu validieren und eventuelle Lücken zu schließen.

C.4.4 Bewertung der Informationen

Aus Titel oder Abstrakt der Publikation mußte hervorgehen, daß die Bewertung des biochemischen Screenings für das Down-Syndrom, weitere fetale numerische Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist. Eingeschlossen wurden Publikationen in deutscher, englischer, französischer, schwedischer, dänischer und niederländischer Sprache. Im einzelnen mußten

- die Autoren der Publikationen angeben, daß Kombinationen von biochemischen Parametern untersucht wurden,
- Angaben zur Anzahl der untersuchten Fälle (N), zur Sensitivität und Spezifität der Screeningergebnisse, verwendetem cut-off level und Alter der Schwangeren vorliegen,
- die Publikationen bereits Informationssynthesen enthalten, d.h. es sollte sich um einen HTA-Bericht, einen Review oder eine Meta-Analyse handeln,

Die methodische Qualität von Übersichtsarbeiten sollte zwei Mindestanforderungen entsprechen:

1 Internetadresse: <http://www.cchta.ca>

- Präzise formulierte Forschungsfrage(n),
- Nachvollziehbarkeit der Informationsgewinnung, Bewertung und Synthesen (dokumentiert anhand Checkliste 1a und 1b).

Primärstudien, die nicht in den identifizierten Übersichtsarbeiten verwendet werden, sollten die methodische Mindestanforderung erfüllen:

- mehr als 15 betroffene Fälle (N) untersuchen.

Mit Hilfe der beschriebenen Suchstrategien (zu Details vgl. Anhang 1) wurden insgesamt 961 Dokumente identifiziert. Die Ergebnisse der Recherchen wurden in die elektronische Literaturverwaltung *Lidos 4.1 für Windows* eingelesen bzw. manuell erfaßt, verschlagwortet und anhand der Ein- und Ausschlußkriterien beschrieben.

Die Qualität von Übersichtsarbeiten wurde anhand der in der Arbeitsgruppe erarbeiteten Checklisten 1a (HTA-Dokumente) und 1b (Systematische Reviews und Meta-Analysen) beurteilt (vgl. Anhang 2).

C.5 Ergebnisse

Die Anwendung der Ein- und Ausschlußkriterien erlaubte eine eindeutige Auswahl der meisten Publikationen anhand der Angaben in Titel und Abstrakt.

Es wurden insgesamt 16 Publikationen (+ 7 Primärstudien) für die Informationssynthese berücksichtigt. Darunter ein unsystematischer Review, verschiedene HTA-Reports, Praxisleitlinien, Entscheidungsanalysen, Meta-Analysen sowie einige Konsensus-Dokumente und Primärstudien. Nicht berücksichtigt werden konnten die noch nicht abgeschlossenen HTA-Reports „Review of Triple Marker Screening in British Columbia“ und „Health Policy and the New Genetics“ (unter den betrachteten Technologien ist das maternale Serum-Screening Programm) des 1990 gegründeten *British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA)*¹, das Projekt „Evaluation of prenatal diagnosis for Down Syndrome“ der *Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA)* - dessen Ergebnisse jedoch in den Dokumenten der Autoren Serra-Prat et al. enthalten [1998] sind - sowie das Projekt „Evaluation of molecular prenatal diagnosis for Down's syndrome“² unter Leitung von Ala Szczepura, Direktorin des *Centre for Health Services Studies* an der *University of Warwick*.

Im folgenden werden die die Einschlusskriterien erfüllenden Publikationen nach den Gliederungspunkten

- a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen,
- b) Konkrete Fragestellung,
- c) Methodik,
- d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen und
- e) Abschließende Beurteilung

1 K. Bassett, C.J. Green, P. Lee, L. et al.. Projektbeschreibung: Das Projekt wird im Auftrag des *B.C. Minister of Health's Advisory Committee on Women's Health* durchgeführt. Zentrales Anliegen ist, Entscheidungsträger in den Provinzen mit Daten British Columbias hinsichtlich maternalem Serum Triple-Screening (TMS) für die Entdeckung des Down-Syndroms, anderen selteneren Chromosomenanomalien und offenen Neuralrohrdefekten zu versorgen. Das Ziel des Projektes ist qualitative und quantitative Information hinsichtlich vier TMS-Optionen für British Columbia zu sammeln. Datenquellen sind die *Provincial Medical Services Plan* Datenbank (Nutzung und Kosten), Interviewmaterial von Schlüssel-Gesundheitsdienstleistern und Verwaltungsmitarbeitern. Zusätzlich werden Daten von Frauen einer ethnischen Minderheit gesammelt.

2 Die Studie, deren Ergebnisse Anfang 2001 vorliegen sollen, vergleicht zwei neue gen-molekulare Alternativen mit der traditionellen Chromosomenanalyse für das Down-Syndrom. Ziel ist die Bestimmung der technischen Effektivität der FISH- und PCR-Diagnostik an unkultivierten Amniozyten im Vergleich zu bestehenden Tests für das Down-Syndrom, die Schätzung der Kosten dieser neuen Technologien in Relation zu bestehenden Tests unter unterschiedlichen Bedingungen, Schätzung von Kostenwirksamkeit und Kosten-Nutzen molekularer Tests sowie die Modellierung des Einflusses möglicher Änderungen in gegenwärtigen Screeningprogrammen.

vorgestellt. Sofern die Publikationen dies erlauben, wird zusätzlich unterteilt in Aussagen zum Screening im 2. Trimenon, zum Screening im 1. Trimenon, zur Qualitätssicherung sowie zu ethischen und psychologischen Aspekten.

C.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese

Die im folgenden beschriebenen, für die Informationssynthese berücksichtigten Studien, sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9: Übersicht über die berücksichtigten Publikationen

Institution/Verfasser	Titel	Dokumenttyp	Veröffentlicht (Jahr)
Health Care Evaluation Unit (HCEU), Department of Epidemiology and Public Health Medicine, University of Bristol; Gamlin C	An evaluation of screening for Down's syndrome	Report	1993
Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTFPHE); Dick PT	Periodic health examination, 1996 update. 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Clinical practice guidelines	Leitlinie	1996
United States Preventive Services Task Force (USPSTF)	Screening for Down Syndrom und Screening for Neural Tube Defects - Including Folic Acid/Folate Prophylaxis	Leitlinie	1996
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)	Recommendations arising from the 32 nd Study Group: Screening for Down syndrome in the first trimester	Konsensusdokument/ Leitlinie	1997
Häusler MCH; Berghold A; Zierler H; Behmel A; Pertl B	Triple-Screening-Szenario für die Steiermark	Entscheidungsanalyse	1996
Conde-Agudelo A; Kafury-Goeta AC	Triple-Marker Test as screening for down syndrome: a meta-analysis	Meta-Analyse	1998
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA); Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A	Antenatal screening for Down's syndrome	(Unsystematischer) Review	1998
Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS)	Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down	HTA-Report	1999
Cuckle HS; van Lith JMM	Appropriate Biochemical Parameters in First-trimester Screening for Down Syndrome	Meta-Analyse	1999
Wald NJ; Watt HC; Hackshaw AK	Integrated screening for Down's Syndrome based on tests performed during the first and second trimesters	Re-Analyse	1999

Institution/Verfasser	Titel	Dokumenttyp	Veröffentlicht (Jahr)
Smith ER; Petersen J; Okorodudu AO; Bissell MG	Does the addition of unconjugated estriol in maternal serum screening improve the detection of trisomy 21? A meta-analysis	Meta-Analyse	1996
Bray I; Wright DE; Davies C; Hook EB	Joint estimation of down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets	Meta-Analyse	1998
Cuckle HS	Effect of maternal age curve on the predicted detection rate in maternal serum screening for Down syndrome	Meta-Analyse	1998
Serra-Prat M; Gallo P; Jovell AJ; Aymerich M; Estrada MD	Trade-offs in Prenatal Detection of Down Syndrome	Entscheidungsanalyse	1998
Cuckle H	Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening	Meta-Analyse	1995
Pauer HU; Rauskolb R	Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risisikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test).	Konsensusdokument	1999

HTA-Report

Health Care Evaluation Unit (HCEU), Department of Epidemiology and Public Health Medicine, University of Bristol

Gamlin C. An evaluation of screening for Down's syndrome. University of Bristol Print Services. Bristol. 1993. pp. 31 Append.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die HCEU ist ein multidisziplinäres Forschungszentrum der *University of Bristol*, das die Ziele der Public Health Medizin, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Sozialwissenschaften und klinischen Praxis vereint. Die Forschungsaktivitäten der HCEU sind darauf ausgerichtet, die Qualität und Bedeutung der Gesundheitsversorgung zu verbessern und den allgemeinen Wert der Gesundheitssystementwicklung zu bestimmen. Die Forschungsprojekte werden unterstützt vom *Department of Health*, verschiedenen *research councils*, *medical charities* und weiteren Institutionen. Vor diesem Hintergrund entstand die vorliegende Projektarbeit zum Screening für das Down-Syndrom.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Entwicklung des pränatalen Screenings für das Down-Syndrom in den letzten 20 Jahren und die Darstellung der gegenwärtigen Situation. Die Darstellung kumuliert in der Fragestellung, ob die Einführung eines Screening-Tests unter besonderer Berücksichtigung von Akzep-

tanz und Aspekten der Entscheidungsfindung gerechtfertigt ist und wenn ja, in welcher Form dieser angeboten werden sollte.

c) Methodik

Für die Identifizierung der Hintergrundliteratur wurde u.a. eine Datenbankrecherche in MEDLINE durchgeführt. Ergänzt wurde diese durch Datenmaterial aus dem *Screeningzentrum Avon*, South Western Region, Großbritannien. Anhand dieser Daten wird die gegenwärtige Screening-Situation in einer Region Englands vorgestellt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Autorin geht zunächst auf die Hintergründe des biochemischen Screenings und die unterschiedliche Motivation zur Durchführung eines Screening-Tests ein: während Schwangere den Screening-Test eher als ein Mittel zur Überprüfung des Gesundheitszustands des Feten betrachten, ist dieser für Gynäkologen eher ein Mittel zur Entdeckung von Anomalien. Die Akzeptanz des Screenings ist dadurch begrenzt, daß bei den Schwangeren ein Gefühl der Übermedikalisierung des normalen Prozesses der Schwangerschaft und Geburt ausgelöst wird. Dies gilt umso mehr, wenn es sich um sogenannte *last chance pregnancies* handelt und die Schwangeren die Schwangerschaft um jeden Preis fortsetzen möchten. So akzeptieren auch nur 50% der Schwangeren über 38 Jahren eine Amniozentese. Eine aktuelle prospektive Studie liefert Ergebnisse zur Akzeptanz des pränatalen Screenings: 25% der Frauen, denen ein Screening angeboten wurde, lehnten dies ab, ebenso 25% der Frauen, denen eine Amniozentese empfohlen wurde.

Die Durchführung eines Screening-Tests sollte ohne sozialen Druck auf der Entscheidung der Schwangeren beruhen und ihre Werte widerspiegeln. Notwendig sind mündliche und schriftliche Information.

Tabelle 10: Nach der vorliegenden Literatur geschätzte Entdeckungsraten bei einer falsch-positiv Rate von 5% für verschiedene Parameterkombinationen des biochemischen Screenings für das Down-Syndrom [Gamlin, 1993].

Parameterkombination	Entdeckungsrate in %
Alter	30
Alter + AFP	34
Alter + AFP uE3	44
Alter + AFP +hCG	55
Alter + AFP + uE3 + hCG	61

Bei ihrer Einschätzung der Effektivität des biochemischen Screenings im zweiten Trimenon geht die vorliegende Studie von den in Tabelle 10 dargestellten Parameter-

kombinationen und entsprechenden Entdeckungsraten von einer falsch-positiv Rate von 5% aus.

Für die Region um Bristol werden drei verschiedene Screeningstrategien unter Berücksichtigung der Entdeckungsraten und der Teilnahmeraten am Screening und an Amniozentesen verglichen.

- Die erste vorgestellte Screeningstrategie berücksichtigt das Triple-Screening: jährlich wird 11.000 Schwangeren zwischen der 16. und 18. Schwangerschaftswoche das Triple-Screening angeboten. Ungefähr 20 dieser Frauen tragen einen Fetus mit Down-Syndrom, 8.140 (74%) akzeptieren die Blutentnahme, 407 (5%) wird eine Amniozentese angeboten, die von 305 Schwangeren in Anspruch genommen wird. So werden 6-7 Feten pränatal entdeckt. Von den 13-14 unentdeckten Feten werden 5 in der Gruppe derjenigen Frauen sein, die ein Screening ablehnen, 7-8 bleiben unentdeckt in der Gruppe der Frauen mit geringem Risiko und 1 Fetus mit Down-Syndrom bleibt unentdeckt, da die Schwangere eine Amniozentese ablehnt. Bis zu 3 nicht-betroffene Feten gehen durch die Amniozentese verloren.
- Bei der zweiten Screeningstrategie wird nur das Alter und das AFP berücksichtigt. An der Blutentnahme nehmen 8.250 der 11.000 Schwangeren (75%) teil, 223 (27%) wird eine Amniozentese angeboten, die von 173 (2,1%) in Anspruch genommen wird. So werden 4 Feten mit Down-Syndrom pränatal entdeckt. Von den 15-16 unentdeckten Feten finden sich 5 in der Gruppe der Frauen, die ein Screening ablehnen, 10 Feten sind der Gruppe der Schwangeren mit geringem Risiko zuzuordnen und 0-1 Fetus findet sich in der Gruppe der Schwangeren, die eine Amniozentese ablehnen. Bis zu 2 nicht betroffene Feten gehen durch die Amniozentese verloren.
- Die dritte Screeningstrategie besteht in einem alleinigen Altersscreening. Von den insgesamt 11.000 Schwangeren wird 902 (8,2%) Frauen über 35 Jahren eine Amniozentese angeboten, die von ungefähr 451 (50%) Schwangeren in Anspruch genommen wird. Es wird angenommen, daß diese 6 (30%) der Feten mit Down-Syndrom austragen. Die übrigen 14 Feten werden unentdeckt von jüngeren Frauen ausgetragen, denen keine Form des Screenings angeboten wird. Es werden 3 Feten mit Down-Syndrom pränatal entdeckt, 3 Feten finden sich in der Gruppe der Schwangeren, die eine Amniozentese ablehnen. So bleiben insgesamt 17 Feten unentdeckt. Bis zu 4 nicht-betroffene Feten gehen durch die Amniozentese verloren.

Die Einführung des biochemischen Screenings in der Region Bristol würde gegenüber einem Altersscreening eine Steigerung der Entdeckung von ungefähr drei Fe-

ten mit Down-Syndrom je 10.000 Geburten führen bei einem durch Amniozentese weniger verlorenen nicht-betroffenen Fetus.

Verschiedene Autoren, die die mit der Verhinderung der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom verbundenen Kosten mit denjenigen verglichen haben, die bei der Lebenszeitversorgung eines Menschen mit Down-Syndrom entstehen, haben Screening-Programme als kosteneffektiv bezeichnet. Andere Autoren entgegneten allerdings, daß die einzelnen Positionen in diesem Modell unterschätzt werden. Werden die Kosten, die direkt mit dem Screening verbunden sind, hinzugefügt, übersteigen die Kosten des Screeningprogrammes diejenigen Kosten, die mit dem Austragen des Kindes verbunden sind. Hinzu kommen in beiden Situationen immaterielle Kosten für die Schwangere, die nur schwer in eine ökonomische Analyse eingeschlossen werden können.

Die Autorin der vorliegenden Studie kommt zu folgenden Schlußfolgerungen:

- Screening-Tests für viele Krankheiten und Störungen wurden in den vergangenen Jahren eingeführt oder empfohlen, jeder mit spezifischen Vorteilen und Nachteilen für den Patienten und die Gesellschaft. Pränatale Screening-Tests sind besonders schwer zu evaluieren, da in jedem Fall zwei Leben zu berücksichtigen sind. Die psychologischen Kosten des Screenings für das Down-Syndrom sollten nicht unterschätzt werden. Gleichzeitig sind aber auch die mit dem Austragen eines Kindes mit einem Down-Syndrom verbundenen Schwierigkeiten beträchtlich.
- Es bestehen derzeit verschiedene Kombinationen von biochemischen Markern, die einen größeren Anteil Feten mit Down-Syndrom entdecken können als ein alleine auf das Alter basierendes Screening. Allerdings erlangte keine die hohe, durch retrospektive Studien in gelagerten Seren vorhergesagte, Sensitivität. Dies ist teilweise auf die weniger als durchschnittliche Teilnahme am Test und teilweise auf die fehlende Akzeptanz der Amniozentese bei manchen Frauen zurückzuführen. Frauen, die ein hohes Risiko nach dem Test haben, lehnen eine Amniozentese ab, da sie das Risiko eines Spontanabortes als bedeutender wahrnehmen. Andererseits erhalten manche Frauen nach einem Screening-Test eine günstigere Risikoschätzung als sie ihrem Alter entsprechend erwarten.
- Der Bereich der pränatalen Diagnostik schreitet rasch fort. In Zukunft mag es möglich sein, das biochemische Screening für das Down-Syndrom im ersten Trimenon der Schwangerschaft auszuführen, gefolgt von ggf. einer CVS zur Diagnosesicherung. Noch weiter in der Zukunft wird es möglich sein, abnorme fetale Zellen direkt im maternalen Blut zu entdecken. Welches Programm auch immer angewandt wird, es sollte den Bedürfnissen der Schwangeren entsprechen und es sollte darauf geachtet werden, daß kein Stigma auf solche Schwangeren fällt, die

keinen Test machen oder die entscheiden - nach einem Test - ein Baby mit Down-Syndrom zu behalten.

Auf der Grundlage der Auswertung der publizierten Literatur formuliert die Autorin die folgenden Empfehlungen für ein Screening für das Down-Syndrom:

- Verwendung biochemischen Screenings bei Frauen über 35 Jahren, zur Hilfestellung bei der Entscheidung für oder gegen eine Amniozentese.
- Betrachtung bestehender Screening-Programme als zeitlich befristete und zu überprüfende Pilotprojekte.
- Dauerhafte Implementation eines allgemein verfügbaren Screening-Programms unter der Voraussetzung der Verfügbarkeit valider, akzeptierter Tests oder spezifischerer Tests, reliables Ultraschallscreening oder der Möglichkeit der Betrachtung fetaler Zellen aus dem maternalen Blut.
- Entwicklung eines Curriculums für Allgemeinmediziner, Gynäkologen und Hebammen vor der Implementation eines Screening-Programms.
- Ein zu implementierendes Screeningprogramm muß den Bedürfnissen und Werten der Schwangeren gerecht werden und vorzugsweise auf regionaler oder nationaler Ebene organisiert sein.
- Schriftliche Informationen über den Screening-Test für alle Schwangeren vor der Durchführung des Tests
- Benutzungsvorschriften für die am Screening-Programm beteiligten Laboratorien.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autorin stellt die 1993 aktuelle Situation des pränatalen Screenings für das Down-Syndrom dar und ergänzt dies durch empirische Daten eines Screeningzentrums in Südwest-England. Eine Dokumentation der vorgenommenen Literaturrecherche liegt vor, wünschenswert wäre jedoch eine etwas detailliertere Beschreibung unter Einschluß der Suchbegriffe und des Recherchezeitraumes. Die Referenzliste zeigt, daß alle bis 1993 publizierten wichtigen Studien berücksichtigt wurden.

Die statistischen, methodischen Aspekte werden zugunsten der psychologischen Aspekte weniger ausführlich präsentiert. Dies führt allerdings dazu, daß die Studie trotz ihres Erscheinungsjahres auch heute noch von Wert ist.

Die Aussagen hinsichtlich der psychologischen Aspekte des Screenings wie auch die Schlußfolgerungen sind ohne Einschränkungen auf die Bundesrepublik Deutschland übertragbar.

Leitlinie

Dick PT. Periodic health examination, 1996 update. 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Clinical practice guidelines. Can Med Assoc J 1996; 154 (4): 465-479.

Dick P. Prenatal screening and diagnosis für Down syndrome prevention. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa. Health Canada. 1994: 84-98.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* (CTFPHE) wurde 1976 durch die *Conference of Deputy Ministers of Health of the ten Canadian provinces* gegründet. Sie soll festlegen, wie eine regelmäßige gesundheitliche Untersuchung die Gesundheit der Kanadier zu verbessern oder zu schützen vermag, und einen Plan für ein Lebenszeitprogramm regelmäßiger Bewertungen der Gesundheit für alle in Kanada lebenden Menschen empfehlen. Die CTFPHE befaßte sich zunächst mit der Entwicklung einer Methodik zur Bestimmung der wissenschaftlichen Evidenz für oder gegen die Effektivität einer Intervention, um danach die Übersetzung dieser wissenschaftlichen Evidenz in Entscheidungen für die klinische Praxis vorzunehmen. Hierbei wurde der Evidenz aus kontrollierten Studien eine größere Bedeutung beigegeben als dem Konsensus innerhalb der CTFPHE. Die von der CTFPHE entwickelte Methodik wurde von der *U.S. Task Force* übernommen. Beide Arbeitsgruppen arbeiten eng zusammen.

Die derzeit dreizehnköpfige CTFPHE erstellte 1979 den mittlerweile mehrfach aktualisierten *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*, in dem zahlreiche Konditionen abgehandelt und bewertet werden. Darunter befindet sich auch das pränatale Screening und die pränatale Diagnostik für das Down-Syndrom. Bestandteile der Leitlinie sind Aussagen zur Krankheitslast, zum biochemischen und Ultraschallscreening, zu diagnostischen Verfahren, Risiken des Screenings und der Diagnostik sowie Empfehlungen und die Aufstellung von Forschungsfragen.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der CTFPHE ist es, mit der vorliegenden *Guideline* für Ärzte in der pränatalen Versorgung eine Evaluation der Evidenz vorzunehmen und Empfehlungen auszusprechen

- hinsichtlich der Frage, ob ein pränatales Screening und eine pränatale Diagnostik für das Down-Syndrom anzuraten ist und
- hinsichtlich möglicher Screening- und diagnostischer Verfahren.

c) Methodik

Es wurde eine Recherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Berücksichtigt wurden Publikationen vom 1. Januar 1966 bis zum 31. März 1994. Die verwendeten Suchbegriffe waren "Down syndrome", "prenatal diagnosis", "screening", "prevention", "amniocentesis", "chorionic villus sampling", "ultrasonography", "anxiety", "depression" und "psychological stress". Ergänzt wurde das Rechercheergebnis durch *Handsearching* in Bibliographien, durch aktuelle Artikel in *key journals* und Current Contents. Zur Bewertung der Artikel wurden die von der Canadian Task Force entwickelten „*grades of evidence*“ angewandt (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Von der Canadian Task Force entwickelte Graduierung der Evidenz zur Bewertung der publizierten Literatur [Dick, 1996].

I	Evidenz aus mindestens einer einwandfreien randomisierten kontrollierten Studie
II-1	Evidenz aus gut geplanten kontrollierten Studien ohne Randomisierung
II-2	Evidenz aus gut geplanten Kohorten- oder analytischen Fall-Kontroll-Studien, vorzugsweise von mehr als einem Zentrum oder einer Forschungsgruppe
II-3	Evidenz aus Vergleichen zwischen Zeiten oder Orten mit oder ohne Intervention. Dramatische Ergebnisse aus unkontrollierten Experimenten können hier auch eingeschlossen werden
III	Meinungen respektierter Persönlichkeiten - basierend auf klinischer Erfahrung - , deskriptive Studien oder Berichte von Expertenkomitees

Berücksichtigt wird in der Guideline ausschließlich das Down-Syndrom, da zum einen die Situation bei anderen fetalen Chromosomenanomalien hinsichtlich eines Screenings ähnlich ist wie beim Down-Syndrom und es zum anderen zu wenige Studien zu anderen Anomalien gibt. Das biochemische Screening ist beschränkt auf die Evaluation des Triple-Screenings mit AFP, hCG und uE3. Zusätzlich werden die Ultraschalluntersuchung und die pränatale Diagnostik mit Amniozentese und CVS betrachtet. Als *health outcomes* werden maternaler psychischer Streß und physische Risiken für Mutter und Fetus durch die diagnostischen Interventionen herangezogen.

Eine Kosten-Nutzen- und Kosten-Wirksamkeitsanalyse wird nicht vorgenommen, da - so die Task Force - diese eher für die Gestaltung pränataler Vorsorge-Programme relevant seien und Kosten gegenwärtig keinen Aspekt für die ärztliche Vorsorge in der pränatalen Versorgung oder der Beratung der Frauen über ihre Möglichkeiten darstellten - abgesehen davon, daß solche Analysen komplex und wertebeladen sind.

Die Ergebnisse der Literaturlauswertung werden in Form von Empfehlungen nach dem ebenfalls von der Canadian Task Force entwickelten für die klinische Praxis re-

levanten „grades of recommendations“ mit *recommendation levels* A bis E (vgl. Tabelle 12) dargestellt.

Tabelle 12: Von der Canadian Task Force entwickelte Graduierung der aus der wissenschaftlichen Evidenz gewonnenen Empfehlungen [Dick, 1996].

A	Gute Evidenz zur Unterstützung der Intervention zur definitiven Anwendung in einer regelmäßigen gesundheitlichen Untersuchung
B	Recht gute Evidenz zur Unterstützung der Intervention zur definitiven Anwendung in einer regelmäßigen gesundheitlichen Untersuchung
C	Geringe Evidenz zum Einschluß oder Ausschluß der Intervention in eine/aus eine(r) regelmäßige(n) gesundheitliche(n) Untersuchung, aber Empfehlungen können aus anderen Gründen erfolgen
D	Recht gute Evidenz zur Unterstützung der Intervention zum definitiven Ausschluß von der Anwendung in einer regelmäßigen gesundheitlichen Untersuchung
E	Gute Evidenz zur Unterstützung der Intervention zum definitiven Ausschluß von der Anwendung in einer regelmäßigen gesundheitlichen Untersuchung

Die von der Task Force erarbeitete *Guideline* wurde in einem externen peer-review-Verfahren bewertet. Präferenzen von Patienten wurden nicht berücksichtigt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zur Bestimmung der Genauigkeit des Triple-Screenings wurden von der *Task Force* vier Kohortenstudien aus den Jahren 1992 und 1993 herangezogen. Nur eine dieser Studien berücksichtigt Schwangere über 36 Jahren. Diese Studien kommen für das Triple-Screening bei unterschiedlichem cut-off level zu Entdeckungsraten zwischen 48% und 91% bei einem Median von 58% (95%-CI: 44% - 72%). Zwei Studien berichten von einer geringeren Sensitivität des Screening-Tests bei jüngeren Schwangeren als bei älteren Schwangeren.

Die sonographische Messung der fetalen Nackenfalte im zweiten Trimenon in einer Hochrisikogruppe ergab - bei einem Grenzwert von 6 mm - eine Sensitivität von 75% und einen positiven prädiktiven Wert von 25%.

Eine Diagnosesicherung erfolgt mittels Amniozentese und CVS mit ggf. anschließender Möglichkeit des induzierten Abortes. Unter Einbeziehung der maternalen und fetalen Risiken beider Verfahren kommt die CTFPHE zu dem Schluß, daß eine Ersttrimenonterminierung nach CVS die sicherste Form der Intervention ist, da diese deutlich weniger Komplikationen hat als eine Terminierung im zweiten Trimenon.

Zu den psychologischen Effekten des pränatalen Screenings und der pränatalen Diagnostik führt die CTFPHE beispielsweise die Angst der Entdeckung einer abnormen Schwangerschaft, die Notwendigkeit einer Entscheidung über eine Fortsetzung der Schwangerschaft und die Angst vor Komplikationen infolge der diagnostischen

Maßnahme seitens der Schwangeren an. Die bei den - insbesondere zur Hochrisikogruppe zählenden - Schwangeren aufgebauten Ängste werden mit dem Erhalt des diagnostischen Ergebnisses abgebaut. Beratung und Information können die nach einem falsch-positiven Screeningergebnis erfahrene Angst nicht reduzieren. Allerdings konnte in einer randomisierten Studie durch schriftliche Informationen besseres Wissen und größere Zufriedenheit bei den Schwangeren festgestellt werden. Dementsprechend sind die Bedeutung der den Schwangeren gegebenen Informationen über die Effektivität des Screening-Tests, die Konsequenzen falsch-positiver wie richtig-positiver Ergebnisse zu bedenken.

Die Canadian Task Force kommt anhand der ausgewerteten Literatur zu folgenden Empfehlungen:

- Es besteht eine recht gute Evidenz, Frauen unter 35 Jahren im Rahmen eines umfassenden Screening- und pränatalen Diagnose-Programms - welches Schulung, Interpretation und ein Follow-up enthält - das Triple-Screening anzubieten. Berücksichtigt werden müssen die begrenzte Sensitivität, die relativ große Zahl falsch-positiver Ergebnisse sowie die Nichtinanspruchnahme invasiver Diagnostik nach positivem Screening-Ergebnis. Diese Limitierungen erfordern von Allgemeinmedizinerinnen und Gynäkologinnen eine umfassende Information aller Eltern, die an einem Screening interessiert sind. Ein Screening mit maternalen Serummarker außerhalb eines umfassenden Programmes wird nicht empfohlen.

Schwangere mit detaillierten Informationen über das Serum-Screening haben ein größeres Wissen und zeigen mehr Akzeptanz. Informationen über das Triple-Screening sollten Aussagen zur begrenzten Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests, Zeitrahmen, Natur und Risiken pränataler Diagnostik und Zweittrimester-Terminierung sowie die psychologischen Folgen des Screenings und der Diagnostik genauso wie die Konsequenzen, die damit verbunden sind, ein Kind mit Down-Syndrom zu haben, einschließen. **Grad der Empfehlung: B**

- Es besteht recht gute Evidenz, eine pränatale Diagnostik mit Amniozentese oder CVS - verbunden mit Informationen über die Grenzen und Vorteile des jeweiligen Verfahrens - für Frauen von 35 und mehr Jahren, die einen vorhergehenden Fetus mit Down-Syndrom hatten oder die Träger von Chromosom 21-Transformation sind, anzubieten. Die Qualität der Evidenz, unter diesen Frauen zwischen allen Risiken und Nutzen abzuwägen, ist begrenzt. Deshalb wurde keine Empfehlung des Grades A ausgesprochen. Allerdings ist der potentielle Nutzen der Streßreduzierung unter den Frauen mit hohem Risiko für einen Fetus mit Down-Syndrom substantiell. Obwohl das Triple-Screening als ein effizienteres Verfahren zur Entdeckung des Down-Syndroms bei Feten von Frauen mit hohem Risiko (älter als

35 Jahre) bewertet wird, ist sein Wert als Ersatz für die CVS oder Amniozentese in Hochrisikogruppen nicht einschätzbar. Einige Frauen in dieser Altersgruppe können das Triple-Screening als attraktive Alternative zur Vermeidung einer pränatalen diagnostischen Prozedur betrachten. Entsprechend kann dieses Screening als Alternative zur pränatalen Diagnostik für Frauen von 35 und mehr Jahren angeboten werden. **Grad der Empfehlung: B**

- Es besteht eine unzureichende Evidenz für ein Angebot des Testens mit einzelnen Markern des maternalen Serums (wie AFP alleine), insbesondere für das Down-Syndrom. Maternales Serum-AFP-Screening kann für das Screening von Neuralrohrdefekten angeboten werden. Ein auffälliges AFP-Ergebnis, welches ein Risiko für ein Down-Syndrom in einem Fetus nahelegt, erfordert eine anschließende Beratung und das Angebot einer pränatalen Diagnostik.
- Ultraschallscreening mit der Messung der Femur-/Humeruslänge oder der fetalen Nackenfalte ist als eine Methode zum Screening für das Down-Syndrom derzeit nicht zu empfehlen, da deren Effektivität nicht ausreichend evaluiert ist und unzureichende Vergleichsmöglichkeiten mit dem Triple-Screening vorliegen sowie zu wenig Kenntnis über Reliabilität und Generalisierbarkeit dieser Techniken besteht.

e) Abschließende Beurteilung

Die Canadian Task Force bewertet die von den Autoren mittels Recherche in der MEDLINE-Datenbank gefundenen Dokumente und spricht aufgrund dieser entsprechende Empfehlungen für die klinische Praxis der Durchführung eines pränatalen Screenings für das Down-Syndrom aus. Die Bewertung der Literatur erfolgt nach vorher aufgestellten und dokumentierten Schemata. Leider wurde beim Update der Arbeit 1996 keine erneute Literaturrecherche durchgeführt. So beziehen sich die Autoren vielfach auf ältere Publikationen. Lediglich 5 Publikationen aus 1994 und 3 Publikationen aus 1995 (0 aus 1996) von insgesamt 158 Referenzen fanden in der Arbeit der CTFPHE Berücksichtigung.

Die in Anbetracht der wissenschaftlichen Evidenz relativ niedrige Graduierung der Empfehlungen dürfte insbesondere auf das für das biochemische Screening nicht ideale Graduierungsschema sowie zu einem geringeren Teil auf die unzureichende Qualität der vorliegenden Studien zurückzuführen sein.

Die CTFPHE beschränkt sich in ihrer Betrachtung auf das Triple-Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. Dies dürfte zwar auf das Jahr der Recherche und der Anfertigung der *Clinical Practice Guideline* zurückzuführen sein, hat jedoch einen Aktualitätsverlust der Leitlinie zur Folge.

Die von der CTFPHE formulierten Forschungsfragen - wie z.B. die Ermittlung der Sensitivität von Double- und Triple-Screening - sind teilweise nicht mehr aktuell, da zwischenzeitlich zu einigen Fragen aus der publizierten Literatur valide Antworten gegeben werden können.

Leitlinie

United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Down Syndrome. In: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1996 und

United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Neural Tube Defects - Including Folic Acid/Folate Prophylaxis. In: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1996

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die *U.S. Preventive Services Task Force* ist ein von der Regierung gegründeter Expertenausschuß, der zwischen 1984 und 1989 Empfehlungen für die Primärversorgung entwickelt hat und 1990 vom *Department of Health and Human Services* neu konstituiert wurde mit der Aufgabe, die Effektivität derjenigen präventiven Leistungen zu evaluieren, die bis dahin nicht evaluiert wurden, die bereits evaluierten Leistungen mit neuer wissenschaftlicher Evidenz, neuen beachtenswerten Technologien oder anderen Gründen zu re-evaluieren und den *Guide to Clinical Preventive Services* zu erstellen. Bestandteile dieses Guides sind die Kapitel zum Screening für das Down-Syndrom und für Neuralrohrdefekte.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der Leitlinien ist die Bestimmung der Effektivität eines systematischen Screening-Tests zum einen für das Down-Syndrom und zum anderen für Neuralrohrdefekte mit einem systematischen Ansatz.

c) Methodik

Die Erarbeitung der Empfehlungen und die Evaluation der Evidenz erfolgt systematisch nach im Vorfeld des Projektes festgelegten Methoden aus den publizierten Ergebnissen der klinischen Forschung und vorher definierten Zielen des Review-Prozesses. Die USPSTF entwickelte explizite Kriterien für die Bewertung der präventiven Angebote und wandte diese „*rules of evidence*“ systematisch auf jedes der Themen an. Die Literaturrecherche und Bewertung der einzelnen Studien wurde anhand strenger, vorher festgelegter Kriterien vorgenommen. Die ausgearbeiteten Empfehlungen wurden übersetzt in Empfehlungen für die klinische Praxis und von Experten überprüft.

Die Effektivität des Screening-Tests wird von der USPSTF anhand der Sensitivität, Spezifität und Reliabilität bestimmt. Außerdem muß der Screening-Test fähig sein, die Zielkondition früher zu erkennen als dies ohne Test möglich wäre - bei einer ausreichenden Genauigkeit (*accuracy of screening test*) und das Screening und die Behandlung in einem frühen Stadium der Störung die Wahrscheinlichkeit eines günstigeren Outcomes gegenüber der Versorgung von Personen, die die Zeichen oder Symptome der Störung aufweisen, stattfinden (*effectiveness of early detection*). Da die Intervention auch eine Beratung umfaßt, wird auch die Evaluation der klinischen Wirksamkeit zur Reduzierung des Risikos der Entwicklung der Zielkondition (*efficacy of risk reduction*) und die Evaluation der Wirksamkeit der Beratungsmaßnahme (*effectiveness of counseling*) berücksichtigt.

Für die Erstellung des *Guides to Clinical Preventive Services* wurde eine Literaturrecherche über MEDLARS in den Datenbanken MEDLINE, AIDSLINE und CANCERLIT sowie z.T. PSYCHINFO durchgeführt. Eine Angabe der für die beiden o.g. Leitlinien verwendeten Suchstrategien erfolgt nicht. Begrenzt war die Suche auf bis Mai 1995 aufgenommene englischsprachige Dokumente. Ergänzt wurde diese Recherche durch Referenzen von Experten, Referenzlisten, Büchern und anderen Quellen. Ausgeschlossen waren unkontrollierte und nicht-klinische Studien, Vergleiche zwischen Ort und Zeit, deskriptive Daten und Tierstudien, wenn RCTs, Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien verfügbar waren.

Die Bewertung der Evidenz folgt dem von der Canadian Task Force entwickelten „*level of evidence*“-Schema (vgl. Tabelle 11 und 12). Studien zum *health outcome* und solchen mit geringerer Abhängigkeit von *confoundern* wurde eine große Relevanz beigemessen. Vorhandene Meta-Analysen wurden geprüft.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Down-Syndrom

Zur Bestimmung der Genauigkeit des Screening-Tests wurden insgesamt 6 Kohortenstudien, in denen die Teilnehmerinnen ein Alter von weniger als 35 Jahren (3 Studien), 36 Jahren (1 Studie), 37 Jahren (1 Studie) und 38 Jahren (1 Studie) hatten und 6 Kohortenstudien, in denen alle Altersgruppen (90%-95% sind ≤ 35 Jahre) vertreten waren, herangezogen. Der Screening-Test wurde jeweils als Double- oder Triple-Screening durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle zwischen 1992 und 1994 publizierten Studien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Für Schwangere von 35 und mehr Jahren konnte im Rahmen einer Kohortenstudie für ein Triple-Screening bei einem cut-off level von 1 : 200 eine Entdeckungsrate von 89% bei einer falsch-positiv Rate von 25% beobachtet werden. Bei einem cut-off

Tabelle 13: Mittels Double- oder Triple-Screening im zweiten Trimenon erhaltene Wertebereiche zur Genauigkeit eines Screeningtests in der berücksichtigten Literatur [USPSTF, 1996].

Test-Präzision	Wertebereiche
Sensitivität	48% - 91% (Median: 64,5%)
falsch-positiv Rate (nach Korrektur mit Ultraschall-Bestimmung des Schwangerschaftsalters)	3% - 10%
Wahrscheinlichkeit eines auffälligen Screening-Tests	1,2% - 3,8%
Cut-off level	1 : 125 - 1 : 380

level von 1 : 300 stieg die falsch-positiv Rate bei unveränderter Entdeckungsrate auf 34%. Das Triple-Screening in dieser Altersgruppe konnte 75% der Amniozentesen (hätten sich alle Schwangeren der Altersgruppe einer Amniozentese unterzogen) vermeiden mit der Folge deutlich reduzierter Verluste nicht betroffener Feten und Kosten. Bei der Wahl eines cut-off levels von 1 : 200 wurden neben den Feten mit Down-Syndrom noch 47% der Feten mit anderen autosomalen Trisomien und 11% der Feten mit weiteren Chromosomenanomalien entdeckt.

Es lagen den Autoren keine kontrollierten Studien zum Vergleich des Double- mit dem Triple-Screening vor, nach den Kohortenstudien erreicht das Triple-Screening jedoch eine etwas größere Sensitivität hinsichtlich der Entdeckung des fetalen Down-Syndroms (-2% bis +18% höhere Sensitivität des Triple-Screenings).

Das Ultraschall-Screening im zweiten Trimenon konnte bei Hochrisiko-Schwangeren 75% der Down-Syndrom-Feten anhand der fetalen Nackentransparenz, 31% anhand ihrer verkürzten Humerus- oder Femurlänge und 69% anhand eines auf die fetale Nackenfalte, größere strukturelle Defekte und bestimmten anderen Anomalien berechneten Index identifizieren. Für die Hochrisikogruppe betrug die Wahrscheinlichkeit eines fetalen Down-Syndroms 7%-25%, in Gruppen mit niedrigerem Risiko erheblich weniger. Die Nutzung der Sonographie als Screening-Test für das Down-Syndrom ist aufgrund technischer Probleme der Erzeugung eines reliablen Bildes von kritischen fetalen Strukturen begrenzt. Für einen Einsatz im Routinescreening sind eine weitere Standardisierung sowie gut ausgestattete und gut ausgebildete Ausführende erforderlich.

Nachteil der beim auffälligem Screening-Test folgenden Diagnostik ist u.a. die prozedurbedingte Verlustrate nach einer Amniozentese von 0,5% und 0,8% sowie neonatales Atmungs-Distress-Syndrom und neonatale Pneumonie.

Der Screening-Test wie auch alle invasiven diagnostischen Verfahren erzeugen nachteilige psychologische Effekte, z.T. Ängste. Frauen, denen ein auffälliges Er-

gebnis des Screening-Tests mitgeteilt wird, sind stärker betroffen als Frauen mit einem altersbedingt höherem Risiko.

Neuralrohrdefekte

Zur Entdeckung von Neuralrohrdefekten dienen eine Ultraschalluntersuchung, die Messung des maternalen Serum-AFP, das AFP des Fruchtwassers sowie die ACE des Fruchtwassers. Mit der Messung des AFPs des maternalen Serums können zwischen 56% und 91% - bei Ergänzung durch eine Ultraschalluntersuchung sowie der Bestimmung des AFP und der ACE im Fruchtwasser bis zu 100% - der betroffenen Feten entdeckt werden. Die aktuelle Zahl der durch ein biochemisches Screening entdeckten Neuralrohrdefekte ist gering.

Alle Fälle einer Anecephalie und viele geschlossene Neuralrohrdefekte könnten alleine durch Ultraschallscreening entdeckt werden. Gegenwärtige Untersuchungen weisen allerdings eine geringere Sensitivität auf. Obwohl die publizierte Sensitivität und Spezifität der sonographischen Entdeckung der Spina bifida hoch ist, werden diese Werte nur in spezialisierten Zentren erreicht.

Die Vorteile der frühen Entdeckung eines Neuralrohrdefektes und die Nachteile des Screenings entsprechen denen des Down-Syndroms. Potentielle Risiken sind die mit einer Amniozentese verbundenen Risiken für den Fetus, psychologische Effekte bei auffälligem Testergebnis, Komplikationen, die aus einem induzierten Abort resultieren sowie das Risiko eines induzierten Abortes eines normalen Feten nach einem falsch-positiven Screeningergebnis. Der psychologische Effekt ist beim Screening für Neuralrohrdefekte von großer Bedeutung, da hier eine hohe Rate (falsch-)positiver Screeningergebnisse erzeugt wird.

Die Task Force kommt hinsichtlich des pränatalen Screenings für das Down-Syndrom und für Neuralrohrdefekte zu folgenden Empfehlungen:

Screening für das Down-Syndrom:

- Das Angebot einer Amniozentese oder einer CVS zur Diagnostizierung von chromosomalen Anomalien an Schwangere von 35 und mehr Jahren und an solche mit aus anderen Gründen hohem Risiko für ein fetales Down-Syndrom wird empfohlen. In Abhängigkeit von den Ressourcen, Prioritäten und anderen Faktoren - kann die Wahl einer anderen Altersgrenze in Betracht gezogen werden. Die Beratung vor dem Eingriff sollte einen Vergleich des aus der Prozedur resultierenden Risikos und der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Chromosomenanomalie genauso enthalten wie eine umfassende Diskussion der möglichen *outcomes*, die mit der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom und mit der Terminierung einer Down-Syndrom-Schwangerschaft assoziiert sind. **Grad der Empfehlung: B**

- Das Angebot eines Screenings-Tests für das Down-Syndrom mit multiplen maternalen Serumparametern in der 15. bis 18. Schwangerschaftswoche sollte allen Schwangeren angeboten werden, die Zugang zu Beratung, nachfolgenden Angeboten (u.a. hochauflösendem Ultraschall durch Fachpersonal, Amniozentese-Kapazitäten) und zuverlässigen, standardisierten Laboratorien haben. Es besteht derzeit eine unzureichende Evidenz für eine bestimmte Serum-Screeningvariante. Eine Beratung hinsichtlich des Screenings sollte Informationen über die Prozedur, die Wahrscheinlichkeit nachfolgender Tests mit Amniozentese (und damit verbundene Risiken) und eine umfassende Diskussion der potentiellen *outcomes*, die mit der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom und mit dem Abort eines Down-Syndrom-Feten verbunden sind, enthalten. Bei auffälligem (positivem) Screeningergebnis sollten weitere detaillierte Informationen folgen. Insbesondere sollten die Eltern die reduzierte Sensitivität des Serumscreenings für das Down-Syndrom und andere Chromosomenanomalien im Vergleich zur pränatalen Diagnostik sowie das erhöhte Risiko eines fetalen Verlustes oder Schadens durch Amniozentese oder CVS verstehen. **Grad der Empfehlung: B**
- Es besteht derzeit eine unzureichende Evidenz für oder gegen eine Empfehlung einer Routine-Ultraschalluntersuchung oder einer Verwendung individueller maternaler Serummarker bei schwangeren Frauen als Screening-Test für das Down-Syndrom. Empfehlungen gegen diese Tests können aus anderen Gründen, z.B. der Verfügbarkeit anderer Screening-Test mit bewährter Effektivität, erfolgen. **Grad der Empfehlung: C**

Screening für Neuralrohrdefekte

- Das Angebot eines Screenings für Neuralrohrdefekte mittels AFP des maternalen Serums in der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche wird für alle Schwangeren empfohlen, die zur pränatalen Vorsorge in Einrichtungen gesehen werden, die eine adäquate Beratung und nachfolgende Angebote aufweisen, hochauflösende Ultraschalluntersuchungen durch Fachpersonal und Amniozentese-Kapazitäten anbieten können und zuverlässige, standardisierte Laboratorien verfügbar haben. **Grad der Empfehlung: B**

Schwangere mit erhöhtem AFP sollten - vor der 18. Schwangerschaftswoche - zur Bestätigung vor einer Amniozentese einen zweiten Test und eine Untersuchung mit hochauflösender Ultraschalltechnik erhalten. Screening mit maternalem Serum-AFP sollte als Teil eines multiplen biochemischen Screenings angeboten werden.

Es besteht derzeit unzureichende Evidenz für oder gegen die Empfehlung eines Screenings für Neuralrohrdefekte durch die Zweittrimenon-Routineultraschallun-

tersuchung. Schwangere mit einem hohen Risiko für Neuralrohrdefekte sollten zu spezialisierten Zentren für eine angemessene diagnostische Evaluation einschließlich einer hochauflösenden Ultraschallaufnahme und Amniozentese weitergeleitet werden. **Grad der Empfehlung: C**

e) Abschließende Beurteilung

Die USPSTF bewertet die vorliegende Literatur nach vorher festgelegten Kriterien und kommt aufgrund dieser zu entsprechenden Empfehlungen für das Screening fetaler Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (einschließlich detaillierter Empfehlungen zur Folsäuresubstitution). Für die Leitlinien werden die zugrundeliegenden Datenbankrecherchen nicht ausreichend und nachvollziehbar dokumentiert. Hier wären entsprechende Ergänzungen wünschenswert.

Aufgrund der engen Zusammenarbeit mit der *Canadian Task Force* werden auch von der USPSTF überwiegend ältere Publikationen herangezogen. Nur wenige Referenzen aus 1995 und keine aus 1996 werden verwendet.

Der methodische Ansatz der Leitlinien wird insofern dem Gedanken des pränatalen Screenings nicht ganz gerecht, als das Screening für fetale Chromosomenanomalien primär zum Ziel hat, solche Störungen zu entdecken, während in den Leitlinien mit ihrer präventiven Intention eher primäres Ziel ist, das Auftreten dieser Störungen zu vermeiden.

Eine Diskussion der mit dem Screening verbundenen ethischen und psychologischen Aspekte wird nur marginal geführt. Auch verschiedene Parameterkombinationen mit unterschiedlichen zugrundeliegenden MoM-Grenzwerten und cut-off levels für die individuelle Risikowahrscheinlichkeit werden vernachlässigt.

Nicht diskutiert wird in den Leitlinien ein Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Dies dürfte allerdings insbesondere mit dem Erscheinungsjahr der Leitlinien zusammenhängen. Bis Anfang 1995 (Abschluß der Recherche) waren kaum Studien zum Ersttrimenon-Screening publiziert. Entsprechendes gilt für die Berücksichtigung einzelner biochemischer Parameter, die derzeit zur Erhöhung der Sensitivität des Screenings in Studien eingesetzt werden.

Wenngleich auch die epidemiologischen Daten in der Bundesrepublik von den amerikanischen Daten abweichen, sind doch die Empfehlungen unter Beachtung der systembedingten Abweichungen übertragbar. Allerdings sind die ab 1995 neu gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich des Screenings von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen.

Konsensusedokument/Leitlinie

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recommendations arising from the 32nd Study Group: Screening for Down syndrome in the first trimester. In: Grudzinkas JG; Ward RHT. Screening for Down Syndrome in the First Trimester. RCOG Press. London. 1997: 353-356

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the RCOG Working Party on Biochemical Markers and the Detection of Down's Syndrome. RCOG Press. London. 1993

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine wissenschaftliche Arbeit. Das *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), London*, wurde 1929 gegründet und verfolgt das in einer Charta formulierte Ziel der „*Förderung des Studiums und des Fortschritts der Forschung und Praxis in der Gynäkologie und Geburtshilfe*“. Die 32nd Study Group ist eine Arbeitsgruppe des RCOG und traf sich zu einer dreitägigen Veranstaltung, um für das Down-Syndrom neue Methoden des Screenings und der Möglichkeit eines Screenings im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu diskutieren und Empfehlungen auszusprechen.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Publikation ist die Formulierung von Empfehlungen für Studierende und Mitarbeiter des Colleges hinsichtlich der Anwendung neuer Screeningmethoden für das Down-Syndrom und eines Ersttrimenon-Screenings anstelle oder in Ergänzung zum Screening im zweiten Trimenon.

c) Methodik

Die Mitglieder der Studiengruppe haben im Rahmen ihrer Vortragsveranstaltung aus den dortigen Präsentationen und Diskussionen - u.a. unter Beachtung der Empfehlungen der *RCOG Working Party on Down Syndrome Screening* [Bolger et al, 1993] - Empfehlungen für das Screening für das Down-Syndrom ausgesprochen.

Die Empfehlungen sind drei Bereichen zuzuordnen. Dies sind:

- auf wissenschaftliche Evidenz (wo gegeben) und Konsensus in der Gruppe basierende Empfehlungen für die klinische Praxis. Die Empfehlungen sind in Abhängigkeit von der Stärke der Evidenz von A bis C graduiert. Das Graduierungsschema der Empfehlungen basiert auf dem vom *NHS Executive* und dem *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* verwendeten Schema¹.

¹ A - erfordert mindestens eine publizierte, randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz mit spezifischen Empfehlungen,
 B - erfordert die Verfügbarkeit von gut durchgeführten Studien, aber keinen randomisierten klinischen Studien, die Empfehlungen zum Gegenstand machen,
 C - erfordert von Expertenkommitteeberichten erlangte Evidenz oder klinische Erfahrung von re-

- Empfehlungen für künftige Forschung in den Bereichen, in denen die Gruppe einen Bedarf für weitere Evidenzbestimmung für die Praxis identifizierte.
- Empfehlungen für die Gesundheitsbildung und Gesundheitspolitik.

Abweichend/ergänzend zu den Empfehlungen aus der gesamten Studiengruppe geben einzelne Mitglieder der Studiengruppe Anmerkungen, die am Ende des Dokumentes wiedergegeben sind.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Studiengruppe kommt zu folgenden Empfehlungen:

- Das Ziel des Screenings für das Down-Syndrom ist die Bereitstellung von Informationen für einzelne Personen, aufgrund derer eine Entscheidung hinsichtlich des weiteren Verlaufs ihrer Schwangerschaft getroffen werden kann. **Empfehlung: Grad C**, basierend auf einem Konsensus der Studiengruppe.
- Es existieren ausreichend Daten bzw. es besteht eine ausreichende Evidenz, das Screening für das Down-Syndrom mittels Messung der fetalen Nackentransparenz in der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Vorläufige Berichte geben eine Entdeckungsrate bei einer fixen falsch-positiv Rate an, die dem Serumscreening mit multiplen Markern in der 15. bis 22. Schwangerschaftswoche ebenbürtig, wenn nicht überlegen sind. **Empfehlung: Grad B**.
- Das Screening der fetalen Nackentransparenz sollte nur in Zentren durchgeführt werden, deren Mitarbeiter über ein hohes Maß an Ultraschall-Kompetenz und –erfahrung verfügen, die durch eine externe Institution zertifiziert wird und die an externen Qualitätskontrollverfahren teilnehmen. Außerdem müssen die Zentren eine Präzisionsgeräteausstattung vorweisen, klinische Protokolle führen, externe Qualitätssicherungssysteme vorhalten sowie eine laufende Rechenschaftslegung vornehmen.

Nach Ansicht der Studiengruppe sind die randomisierten kontrollierten Studien in diesem Bereich unzureichend. **Empfehlung: Grad C**.

- Es besteht ausreichend Evidenz, daß bestimmte Serum-Parameter für das Down-Syndrom in der 9. bis 13. Schwangerschaftswoche (insbesondere PAPP-A und das freie β -hCG) genauso effektiv sind wie die etablierten Serum-Parameter der 15. bis 22. Schwangerschaftswoche. Möglicherweise werden weitere Serum-Parameter im ersten Trimenon anwendbar werden. **Empfehlung: Grad B**.

- Die Einführung von Serum-Parametern im Ersttrimenon-Screening für das Down-Syndrom sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn robuste Assaykits - internationalem Standard entsprechend - verfügbar sind, Zentren nachweisen können, daß ihre Mitarbeiter Expertise und Erfahrung in der Anwendung dieser Tests haben und Zentren über klinische Protokolle und Systeme der Qualitätssicherung und laufenden Rechenschaftslegung verfügen. **Empfehlung: Grad C.**
- Die kombinierte Anwendung eines Screenings von fetaler Nackentransparenz und Serumparametern im ersten Trimenon (9. bis 13. SSW) kann eine Entdeckungsrate für das Down-Syndrom haben, die größer ist als bei der isolierten Anwendung von Serum-Parametern oder fetaler Nackentransparenz.
- Zu den Empfehlungen für künftige Forschungsvorhaben zählen die Forschung nach verbesserten Methoden von schnellen diagnostischen Tests und die Forschung nach einem optimalen Weg der Vermittlung der Testergebnisse an Kliniker und Schwangere (qualitativ, z.B. positiv, versus quantitativ, z.B. das Risiko ist 1 : X). **Empfehlung: Grad B.**
- Ein Screening für das Down-Syndrom im ersten Trimenon mit Serum- und Ultraschallmarkern erfordert die aktive Beteiligung der Gesundheitsprofessionen. Deshalb sollten hinsichtlich einer Gesundheitsbildung und –politik die folgenden Aspekte angesprochen werden:
 - Aus- und Fortbildung von Gesundheitsprofessionellen wie Allgemeinmediziner, Hebammen, Gynäkologen usw.
 - vermehrte Maßnahmen zur Information von Gesundheitsprofessionellen und Schwangeren,
 - Ausdehnung von Beratungsdiensten,
 - Ausdehnung von Expertise und routinemäßig durchzuführenden diagnostischen Tests wie CVS und Fröhämniocentese. Dies kann eine Politik der Zentralisierung dieser Dienste bis zum Nachweis der Sicherheit dieser Technologien durch Kliniker erfordern,
 - eine Verbesserung der Dienste mit Maßnahmen zur therapeutischen Terminierung,
 - zentrale Qualitätssicherung einer kontinuierlichen Rechenschaftslegung zur Beratung, Information und Aufklärung wie auch biochemischer und biophysikalischer Tests,
 - Empfehlung bezüglich der Durchführung eines nationalen Screenings für das Down-Syndrom,

- Evaluation der mit der Einführung eines nationalen Screenings für das Down-Syndrom verbundenen Kosten.

Empfehlung: Grad C.

Ergänzend zu diesen Empfehlungen ist - laut einzelner Mitglieder der Studiengruppe - festzuhalten, daß die Messung der fetalen Nackentransparenz ein besserer Screening-Parameter ist als ein Zweittrimenon-Screening mit vier Parametern. Die Messung der fetalen Nackentransparenz erfordert eine Qualitätskontrolle und sollte begrenzt sein auf Zentren mit einer entsprechenden Zertifizierung durch eine externe Institution. Die Notwendigkeit weiterer Forschung zum Vergleich der Effektivität des Erst- und Zweittrimenon-Screenings wird gesehen. Es solle diejenige Screeningstrategie identifiziert werden, die für das Routinescreening empfohlen werden kann.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren geben Empfehlungen zur Durchführung eines Screenings für das Down-Syndrom im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Diese beruhen auf eine unsystematische Darstellung einzelner Aspekte des Ersttrimenon-Screenings wie auch auf frühere Empfehlungen des RCOGs. Für die Darstellung dieser Einzelaspekte wurde jeweils die wichtigste Literatur zum Thema berücksichtigt.

Der Bericht aus dem Jahr 1993 erfüllt die Einschlußkriterien für die zu berücksichtigenden Studien. Die Empfehlungen wurden aber in das aktuellere Dokument des RCOG zum Ersttrimesterscreening integriert, so daß sich eine eigene Darstellung erübrigt.

Die Übertragung der Ergebnisse auf die Bundesrepublik Deutschland ist möglich. Zu beachten ist allerdings die Problematik der Effektivität der sonographischen Messung der fetalen Nackentransparenz im Rahmen des pränatalen Routinescreenings der niedergelassenen Gynäkologen.

Entscheidungsanalyse

Häusler MCH; Berghold A; Zierler H; Behmel A; Pertl B. Triple-Test-Szenario für die Steiermark. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 1996; 36: 169-177

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine wissenschaftliche Studie der Universität Graz. Da die diagnostischen Verfahren zur pränatalen Entdeckung von Feten mit Chromosomenanomalien ein prozedurbedingtes Abortrisiko hätten, könnten nicht allen Schwangeren diese Verfahren angeboten werden. Deshalb würde ein Triple-Screening mit biochemischen Markern diskutiert. Die Einführung eines entsprechenden Tests hätte Auswirkungen auf die Entdeckungsrate - insbesondere

des Down-Syndroms -, die Anzahl der diagnostischen Eingriffe und der damit verbundenen Aborte und verursachte Kosten.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist, die potentiellen Auswirkungen des Triple-Screenings für die Steiermark anhand der Skizzierung verschiedener Screeningstrategien einzuschätzen.

c) Methodik

Die aktuelle publizierte Literatur insbesondere zur Sensitivität und Spezifität des Triple-Screenings wurde ausgewertet. Eine Literaturrecherche in den bekannten Datenbanken ist nicht dokumentiert. Für die Berechnung der Kennziffern zum Vergleich der verschiedenen Screeningstrategien wurden Daten des Steirischen Fehlbildungsregisters - Register der Embryonen/Feten oder Kinder mit angeborenen anatomischen Fehlbildungen und/oder Chromosomenanomalien - zwischen 1985 und 1992 und des Österreichischen Statistischen Zentralamtes berücksichtigt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Für die Steiermark werden - nach einer Studie von Kellner et al. [1995] - insgesamt vier verschiedene Screeningstrategien entwickelt und anhand verschiedener Kennziffern miteinander verglichen. Angenommen wird hierfür eine Akzeptanz des Triple-Screenings von 100%. Als Rate für eine invasive pränatale Diagnostik (Amniozentese und CVS) wird - bezogen auf alle Schwangeren - 3,7% eingesetzt, für die 35 und mehr Jährigen 2,7% und für die unter 35jährigen 1,0%. Als prozedurbedingte Abortrate wird ein Risiko von 0,5% angenommen.

Die tatsächliche Akzeptanz invasiver diagnostischer Verfahren bei den 35 und mehr Jährigen beträgt in der Steiermark gegenwärtig 45%. Dieser Wert wird in den Berechnungen bei den entsprechenden Screeningstrategien berücksichtigt. Auf der Grundlage dieser Annahmen werden folgende Screeningstrategien vorgestellt:

Strategie 1: allen Schwangeren von 35 und mehr Jahren wird eine fetale Karyotypisierung nach einer Amniozentese angeboten (Ist-Zustand),

Strategie 2: allen Schwangeren von 35 und mehr Jahren wird das Triple-Screening angeboten. Bei den unter 35jährigen erfolgt kein Screening und keine invasive Diagnostik,

Strategie 3: allen Schwangeren wird das Triple-Screening angeboten und

Strategie 4: allen Schwangeren unter 35 Jahren wird das Triple-Screening angeboten. Bei Schwangeren von 35 und mehr Jahren bleibt die Situation wie bisher.

Für die einzelnen Screeningstrategien werden die Kennziffern Gesamtkosten, Kosten je entdecktem Fetus mit Down-Syndrom, Zahl der entdeckten Fälle und prozedurbedingte Aborte berücksichtigt und entsprechend ihren Werten durch Punktvergabe jeweils mit Rängen versehen (1 Punkt = gut, 4 Punkte = schlecht).

Die für die verschiedenen Screeningstrategien bestimmten Entdeckungsraten liegen bei den unter 35jährigen zwischen 7% und 55%, bei den 35 und mehr Jährigen zwischen 56% und 79%. Die prozedurbedingte Abortrate nicht betroffener Feten schwankt je nach Screeningstrategie zwischen 0,2 je entdecktem Fetus mit Down-Syndrom bei den 35 und mehr jährigen und 0,9 je entdecktem Fetus mit Down-Syndrom bei den unter 35jährigen (vgl. Tabelle 14). Die ökonomischen Kennziffern werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse des Vergleichs der vier Screeningstrategien für die Steiermark [Häusler et al., 1996].

Strategie	Akzeptanzrate (%)	Entdeckungsrate (%)	Prozedurbedingte Aborte je entdecktem Down-Syndrom-Fall	Nicht entdeckte betroffene Feten
Strategie 1				
< 35 Jahre	-	7,3	0,9	76 von 82
≥ 35 Jahre	45	55,8	0,5	23 von 52
Strategie 2				
< 35 Jahre	-	7,3	0,9	76 von 82
≥ 35 Jahre	100	78,8	0,2	11 von 52
Strategie 3				
alle Altersgruppen	100	61,2	0,5	52 von 134
Strategie 4				
< 35 Jahre	100	54,9	0,7	37 von 82
≥ 35 Jahre	45	55,8	0,5	23 von 52

Die Screeningstrategien 1 und 3 erhalten bei einer Gleichgewichtung aller verwendeten Kennziffern von den Autoren in der Gesamtwertung Rang 2, Screeningstrategie 2 Rang 1 und Screeningstrategie 4 wird Rang 4 zugeordnet. Eine maximale Entdeckungsrate geht mit relativ hohen Gesamtkosten einher. Ist die Akzeptanz des Screening-Tests geringer als in der Modellrechnung kalkuliert, sinken die Entdeckungsrate und entsprechend die Gesamtkosten.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß in einem ersten Schritt Schwangeren ab 35 Jahren das Triple-Screening angeboten werden könnte. Ein generelles Screening wäre hinsichtlich der hohen Entdeckungsrate wünschenswert, würde allerdings zu einer deutlichen Kostensteigerung führen. Hinsichtlich der entdeckten Fälle ist die gegenwärtige Lösung die schlechteste Möglichkeit des pränatalen Screenings für Chromosomenanomalien. Wäre die Akzeptanz der Amniozentese nicht 45% sondern

100% würden die derzeitigen Gesamtkosten bei maximaler Entdeckungsrate verdoppelt. Allerdings ist nicht davon auszugehen, daß in einem Routinescreening eine 100%ige Akzeptanz des Screening-Tests erreicht werden kann.

Die Empfehlung der Autoren lautet: alle Schwangeren sollen sich dem Triple-Screening unterziehen, damit eine größere Entdeckungsrate erzielt und die invasive Diagnostik gezielter eingesetzt werden kann. Das Triple-Screening wird als Mittel zur Bestimmung des individuellen Risikos eingesetzt. Nachteile eines Triple-Screenings für die 35 und mehr Jährigen sind gegenüber der heutigen Lösung, daß dieser Test mit falsch-negativen Ergebnissen verbunden sein kann, andere Chromosomenanomalien in geringerem Maße entdeckt werden als bei der Karyotypisierung und der Test deutlich später in der Schwangerschaft zur Bestimmung des Karyotyps führt. Die Entscheidung für eine invasive Diagnostik oder ein Triple-Screening werde immer bei der Schwangeren liegen und solle auf einer guten Information über die Vor- und Nachteile von Sonographie, invasiver diagnostischer Verfahren und Triple-Screening basieren, so die Autoren.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren berechnen für die Steiermark verschiedene Strategien für ein pränatales Screening von Chromosomenanomalien auf der Basis publizierter Studien zur Kombination biochemischer Parameter. Eine systematische Literaturrecherche ist nicht dokumentiert. Es werden jedoch wichtige Studien zitiert. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich primär um die Darstellung der zur Entscheidung stehenden Screeningstrategien, für die eine systematische Diskussion der publizierten Literatur nicht zwingend notwendig ist.

Bei der Berechnung der verschiedenen Screeningstrategien wurden einige, nicht realitätsnahe Annahmen getroffen, die bei entsprechender Berücksichtigung eine Übertragung der Ergebnisse nicht ausschließen. Allerdings sind beispielsweise die von Serra-Prat et al. und CETS (vgl. die Dokumente weiter unten) vorgestellten Screeningstrategien für eine Übertragung auf die Bundesrepublik Deutschland sicherlich sinnvoller anzuwenden, da sie die realen Bedingungen besser widerspiegeln.

Meta-Analyse

Conde-Agudelo A; Kafury-Goeta AC. Triple-Marker Test as screening for down syndrome: a meta-analysis. Obstetrical and Gynecological Survey 1998; 53 (6): 369-376

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine wissenschaftliche Arbeit. Die Autoren gehören dem *Department of Obstetrics and Gynecology* des *Carlos Holmes Trujillo Hospital* in Cali, Kolumbien an. Nach Aussage der Autoren ist das Down-Syndrom die häufigste genetische Erkrankung und die häufigste Ursache für mentale Retardierung und somit ein wichtiges Public Health Problem. Es seien viele Studien zur Evaluation des Triple-Screenings publiziert worden, in denen die Schätzungen der Sensitivität und falsch-positiv Raten allerdings erheblich variierten.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der Studie ist die Bestimmung des Wertes des Triple-Screenings im zweiten Trimenon als Screeningverfahren für das fetale Down-Syndrom mittels Meta-Analyse (anhand neuer *Leitlinien* zur Evaluation diagnostischer Tests).

c) Methodik

Zur Entdeckung für die Analyse relevanter Studien wurde in der Datenbank MEDLINE eine Recherche mit den MeSH terms „Down syndrome - diagnosis“, „triple marker“, „triple-marker testing“, „triple screen“, „multiple-marker testing“ und „prenatal diagnosis - methods“ für die Jahre von 1966 bis 11/1996 durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Handsuche in relevanten gynäkologischen und medizinischen Fachzeitschriften und in den Referenzlisten der identifizierten Artikel vorgenommen. Eine Identifizierung von nicht-publizierten Studien wurde nicht versucht.

Einschlusskriterien für die gefundenen Artikel waren

- Kohortenstudien,
- englische, französische oder deutsche Sprache,
- das Ziel der Studie war die Entdeckung des Down-Syndroms mittels Triple Screening der maternalen Serumparameter AFP, hCG und uE3,
- die Berichte enthielten alle notwendigen Informationen, um eine Vier-Felder-Tafel zu erstellen,
- die Definition von „positivem Screening-Test“ war klar bestimmt,
- die Studie definierte den zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des Triple-Screenings verwendeten Referenzstandard.

Die Validitätskriterien der berücksichtigten Studien umfaßten die Selektion von Studienteilnehmern, Beschreibung der verwendeten Technik, Schätzungen der Sensitivität, Rate positiver Screeningergebnisse, verwendeter cut-off level, Verblindung des Outcome-Assessments, Follow-up zur Krankheitsverifizierung der gescreenten Bevölkerung und eine unabhängig vom im Test verwendeten Grenzwert geschätzte Genauigkeit.

Alle betrachteten Studien wurden unabhängig von zwei unverblindeten Personen hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien und der Validität überprüft. Unterschiedliche Bewertungen wurden nach Diskussion zugeordnet.

Es wurde der Breslow-Day Homogenitätstest zur Bestimmung der statistischen Heterogenität verwendet. Für die Gesamtbedeutung der beobachteten Werte wurden Mediane gebildet. Schließlich wurden die unterschiedlichen Punktschätzungen für die Sensitivität und falsch-positiv Raten in summarischen ROC-Kurven dargestellt. Zur Beschreibung der ROC-Kurve wurde mittels linearer Kleinstquadrateregression die Sensitivität bestimmt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Insgesamt 20 der gefundenen Artikel erfüllten die Einschlusskriterien. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 15 wiedergegeben.

Tabelle 15: Ergebnisse der von den Autoren eingeschlossenen Studien zum Triple-Screening für das Down-Syndrom [Conde-Agudelo et al., 1998].

Autor	Jahr	Stichprobengröße	Maternales Alter in Jahren	Zahl der Down-Syndrom-Fälle	Cut-off level	Sensitivität (%)	falsch-positiv Rate (%)	Screen-positiv-Rate (%)*
Mancini et al.	1991	840	≥ 35	9	1 : 250	100	23,0	24,0
Haddow et al.	1992	25.207	alle	36	1 : 190	58	3,7	3,8
Phillips et al.	1992	9.530	< 35	7	1 : 274	57	3,0	3,2
Wald et al.	1992	12.603	alle	25	1 : 250	48	4,0	4,2
Crandall et al.	1993	893	≥ 35	11	1 : 365	82	22,8	23,5
Burton et al.	1993	8.233	alle	15	1 : 270	67	5,8	5,9
			≥ 35	4		75	20,6	20,9
			< 35	11		58	4,3	4,4
Cheng et al.	1993	7.718	alle	22	1 : 195	91	5,7	6,0
			≥ 35	9		100	19,7	20,6
			< 35	13		85	4,0	4,2
Wenstrom et al.	1993	18.712	alle	27	1 : 190	48	3,5	3,6
Zwahr et al.	1993	5.071	alle	5	1 : 250	80	5,8	5,9
Mancini et al.	1994	2.892	alle	5	1 : 380	80	13,3	13,5
Goodburn et al.	1994	25.359	alle	48	1 : 200	75	4,0	4,1

Autor	Jahr	Stich- proben- größe	Materna- les Alter in Jahren	Zahl der Down- Syndrom- Fälle	Cut-off level	Sensi- tivität (%)	falsch- positiv Rate (%)	Screen- positiv- Rate (%)*
Haddow et al.	1994	5.385	≥ 35	54	1 : 200	89	25,0	25,4
Bradley et al.	1994	10.128	alle	19	1 : 270	74	5,9	6,0
Zimmermann et al.	1995	2.962	alle	10	1 : 380	70	7,4	8,2
Verloes et al.	1995	10.450	alle	15	1 : 350	73	8,0	8,2
Kellner et al.	1995	10.605	alle	20	1 : 270	60	7,0	7,2
			≥ 35	5		80	20,7	21,0
			< 35	15		53	6,0	6,0
Wenstrom et al.	1995	1.423	≥ 35	18	1 : 190	78	29,3	29,9
McDuffie et al.	1996	6.197	alle	16	1 : 295	75	5,5	5,7
Valerio et al.	1996	2.978	alle	4	1 : 270	75	7,0	7,1
Benn et al.*	1996	27.140	alle	46	1 : 270	59	5,2	5,3

* nach Ultraschallkorrektur des Schwangerschaftsalters

* 2,9% der Patienten wurde das Down-Syndrom-Risiko nur durch AFP-Bestimmung berechnet

Unter den betrachteten Studien herrscht eine starke Heterogenität hinsichtlich beispielsweise des verwendeten cut-off levels wie auch hinsichtlich des berücksichtigten maternalen Alters. Abgesehen von der Studie von Crandall et al. [1993] (die Blutentnahme erfolgt hier im ersten Trimenon) wurden alle Blutentnahmen in der 15. bis 22. Schwangerschaftswoche vorgenommen. Das Serum-AFP wurde stets nach dem maternalen Gewicht, der ethnischen Herkunft und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus gewichtet. Wald et al. [1992] gewichtet die Parameter ausschließlich nach dem maternalen Gewicht, während in einigen anderen Studien auch das hCG und uE3 mit einer Gewichtung versehen wurden.

Tabelle 16: Mediane der prädiktiven Werte für das Triple-Screening im 2. Trimenon differenziert für verschiedene cut-off level-Bereiche [Conde-Agudelo et al., 1998].

	Sensitivität in % (Range)	falsch-positiv Rate in % (Range)	Screen-positiv-Rate in % (Range)
Cut-off level 1 : 190 - 200			
maternales Alter			
• ≥ 35 Jahre	89 (78-100)	25 (20-29)	25 (20,6-29,9)
• alle Altersgruppen	67 (48-91)	4 (3-7)	4 (3,6-6,0)
Cut-off level 1 : 250 - 295			
maternales Alter			
• ≥ 35 Jahre	80 (75-100)	21 (20-21)	20,9 (20,6-21,0)
• < 35 Jahre	57 (53-58)	4 (3-6)	4,4 (3,2-6,0)
• alle Altersgruppen	71 (48-80)	6 (4-7)	5,9 (4,2-7,2)
Cut-off level 1 : 350 - 380			
maternales Alter			
• alle Altersgruppen	73 (70-80)	8 (7-13)	8,2 (8,2-13,5)

Bei Bildung der Mediane der prädiktiven Werte des Triple-Screenings sind die in Tabelle 16 dargestellten Ergebnisse zu beobachten. Die Entdeckungsraten bei einem cut-off level von 1 : 190 bis 1 : 200 betragen für alle Altersgruppen gemeinsam etwa 65% bei einer mittleren falsch-positiv Rate und Screen-positiv-Rate von je 4%.

Das altersabhängig bestimmte a priori Risiko für ein fetales Down-Syndrom ist bei jüngeren Schwangeren gering und die Likelihood Ratio der drei Parameter muß sehr hoch sein, um das individuelle Risiko zu erhöhen. Gegenwärtig scheint kein Konsens über ein angemessenes cut-off level für ein Screening für das Down-Syndrom zu bestehen. Die Wahl des cut-off levels beruht auf einem Gleichgewicht der mit einer falsch-positiv Rate erzielten Sensitivität und dem Anteil der Schwangeren, die sich einem invasiven diagnostischen Test unterziehen oder durch die willkürliche Annahme etwa des Wertes, der dem Risiko einer 35jährigen entspricht. Entsprechend der summarischen ROC-Kurve ergeben sich in der vorliegenden Studie bei einer falsch-positiv Rate von 5% die besten Entdeckungsraten für das Down-Syndrom bei einem cut-off von 1 : 190 - 200, da hier eine relativ geringe Rate positiver Screeningergebnisse mit einer akzeptablen Sensitivität verbunden ist. Auch bei den Schwangeren von 35 und mehr Jahren erweist sich dieses cut-off level als geeignet.

80% der betrachteten Studien sind von einem Verifizierungs-Bias betroffen, d.h. hier wurde eine fetale oder neonatale Karyotypisierung nicht bei allen Untersuchten angewandt. Einigen Studien liegt eine unzureichende Zahl von Down-Syndrom-Fällen zugrunde oder die Berechnung der tatsächlichen Down-Syndrom-Fälle aufgrund theoretisch zu erwartender Fälle kann ungenau sein. Zusätzlich variieren die Studien hinsichtlich technischer Aspekte, der Gewichtung der einzelnen biochemischen Parameter, unterschiedliche Stichprobengewinnung, Lagerung und Aufbereitungstechniken oder auch der Korrektur des Schwangerschaftsalters mittels Ultraschall sowie Fehlern in den demographischen oder klinischen Referenzdaten.

Ein Nachteil des Zweittrimenon-Screenings ist der relativ späte Screening-Zeitpunkt. Studien zeigen für ein Ersttrimenon-Screening mit den Parametern AFP, freies β -hCG, uE₃ und PAPP-A eine vergleichbare Effektivität. Einige Primärstudien kamen zu dem Ergebnis, daß Inhibin A als Ergänzung zum Triple-Screening im zweiten Trimenon signifikante Steigerungen der Entdeckungsrate zur Folge hatte. Hierzu werden von den Autoren zusätzliche prospektive Studien gefordert.

Im Vergleich zur Amniozentese schafft das Triple-Screening einige Probleme. Die Schwangere und der Arzt haben nun die Möglichkeit der Wahl, die eine intensivere Beratung durch den Arzt erfordert. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine größere Genauigkeit der Screeningergebnisse bei Schwangeren von 35 und mehr Jahren. Hier kann das Screening als Alternative zur CVS oder Amniozentese

eingesetzt werden. Allerdings ist es notwendig, die Schwangeren von 35 und mehr Jahren darüber zu informieren, daß die Sensitivität des Triple-Screenings geringer ist, geringere positive prädiktive Werte und höhere falsch-positiv Raten als eine Karyotypisierung infolge einer CVS oder Amniozentese - bei geringeren Kosten und einem geringeren Risiko für unbeabsichtigte Terminierungen der Schwangerschaft - hat.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluß, daß das Triple-Screening trotz beobachteter Defizite in den Studienmethoden als eine gute Screeningmöglichkeit für das Down-Syndrom betrachtet werden kann, da es einfach, harmlos, relativ schnell, kostengünstig, reproduzierbar und nichtinvasiv ist mit einer akzeptabel hohen Sensitivität und geringer falsch-positiv Rate.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren werten die nach definierten Einschlusskriterien beurteilten Studien hinsichtlich der Frage der Effektivität des Triple-Screenings aus. Ihre Auswertungen zeigen dabei deutlich die große Heterogenität und damit mangelnde Vergleichsmöglichkeit von Ergebnissen verschiedener Studien auf.

Wenngleich die Autoren auch keine zeitliche Begrenzung ihrer Literaturrecherche anführen, zeigen die berücksichtigten Studien doch, daß nach 1996 publizierte Studien nicht mehr berücksichtigt wurden. Dieser lange Zeitraum zwischen Recherche und Publizierung der Ergebnisse führt zu einer Nichtberücksichtigung aktueller Studienergebnisse. Die Forderung nach prospektiven Studien zur Bedeutung des Inhibin A dürfte zwischenzeitlich überholt sein. Die Einbeziehung der Studie von Crandall et al. [1993] als einzige Studie zum Ersttrimenon-Screening erscheint nicht sinnvoll.

Über die in den Studien verwendeten MoM-Grenzwerte erfolgen in der vorliegenden Studie keine Angaben. Auch werden ethische und psychologische Aspekte des Screenings in der Studie nicht berücksichtigt. Die geringfügigen Andeutungen zu Komplikationen nach Amniozentese oder CVS erfordern zum korrekten Verständnis entsprechendes Hintergrundwissen.

Die abschließende Beurteilung des Screening-Tests fällt unangemessen positiv aus, obwohl in den vorhergehenden Absätzen deutlich auf die Probleme des Screening-Tests und den methodischen Mängeln hingewiesen wird. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der möglichen Konsequenzen und der nicht befriedigenden Zuverlässigkeit des nach dem Screening-Test berechneten individuellen Risikos für ein fetales Down-Syndrom. Wie bei vielen anderen Studien zum Thema zeigt auch die vorliegende Meta-Analyse den Nachteil der unangemessenen Fokussierung auf das

Down-Syndrom bei Vernachlässigung der übrigen, mit dem biochemischen Screening entdeckbaren, fetalen Störungen.

(Unsystematischer) Review

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA); Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. Health Technology Assessment 1998; 2 (1): 112p -

identisch mit: Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. Journal of Medical Screening 1997; 4:181-246.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Der vorliegende unsystematische Review wurde in Auftrag gegeben und erarbeitet für das *NHS Executive Research and Development Programme on Health Technology Assessment*. Dieses Programm wird vom *National Coordinating Centre for HTA (NCCHTA)* koordiniert. Die Autoren sind Mitarbeiter des *Department of Environmental and Preventive Medicine, Wolfson, dem Institute of Preventive Medicine, St Bartholomew's* und der *Royal London School of Medicine and Dentistry* sowie der *School of Social Sciences, City University, London*. Das *St Bartholomew's Hospital*, die *Royal London School of Medicine and Dentistry* und die *Foundation for Blood Research and Women and Infants Hospital* haben ein gemeinsames Patent für die uE₃-Messung als Parameter für das Down-Syndrom Screening. Professor Wald ist Direktor der *Logical Medical Systems Limited*, welche das alpha-Programm - ein kommerzielles Softwareprogramm für die Interpretation des Down-Syndrom Screenings mit Nutzung von Ultraschall- und Serummarkern - vertreibt.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit sind - mittels Aufarbeitung der Literatur - folgende:

- Zusammenfassung der erwarteten Leistung von Serum- und Ultraschallmarkern für das Down-Syndrom,
- Evaluation der Effektivität, Sicherheit und Kostenwirksamkeit der verschiedenen Verfahren des pränatalen Screenings und der pränatalen Diagnostik,
- Überprüfung der gegenwärtigen Screeningstrategien für das Down-Syndrom in Großbritannien,
- Spezifizierung des geeignetsten Verfahrens des Down-Syndrom-Screenings und Identifizierung von Bereichen für künftige Forschung.

c) Methodik

Die Literatur bezüglich pränatalen Screenings für das Down-Syndrom wurde ausgewertet. Die verwendeten Datenbanken und Suchbegriffe, Ein- und Ausschlußkriterien sind nicht dokumentiert. Zur Schätzung der Leistung der verschiedenen Kombinationen von Serumparametern beim Screening wurden zum Vergleich mit in der Literatur publizierten Daten Berechnungen mit dem Oxford Bart's data set durchgeführt. Dies ist eine Datenbank des St. Bartholomew's Hospital mit 77 Down-Syndrom-Schwangerschaften und 385 in Oxford rekrutierten Kontrollen, die durch rund 2000 nicht betroffene Schwangerschaften aus dem St. Bartholomew's Hospital ergänzt werden. Für sie liegt eine Bestimmung des Schwangerschaftsalters sowohl per Ultraschall als auch nach der letzten Menstruationsperiode vor. Die Autoren stellen die Ergebnisse aus dem Bart's data set nur dann vor, wenn sie zu einer anderen Evidenz als die publizierten Studien führen.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zweites Trimenon der Schwangerschaft (15.-22. Schwangerschaftswoche)

Verschiedene biochemische Parameter wurden auf ihre Wertigkeit für ein Screening für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms untersucht. Dies sind für die 15.-22. Schwangerschaftswoche insbesondere AFP, uE₃, Gesamt-hCG, freies β -hCG, freies α -hCG, dimerisches Inhibin A. Daneben wurden auch das cancer antigen 125 (CA 125), SP1, PAPP-A sowie α -Inhibin untersucht. Für CA 125 und PAPP-A konnte kein Einfluß festgestellt werden und SP1 und α -Inhibin sind von geringem Wert. In

Tabelle 17: Serumwerte (Median MoM) biochemischer Parameter bei Down-Syndrom-Schwangerschaften in der 15.-22. Schwangerschaftswoche (Mittelwerte der publizierten Studien) [Wald et al, 1998].

Serummarker	Anzahl der Studien	Publikationsjahr	Anzahl der Fälle mit Down-Syndrom N insgesamt (N der Studien)	Median in MoM	95% Konfidenzintervall in MoM
AFP	38	1984-1996	1328 (8-114)	0,75	0,72-0,78
uE ₃	21	1989-1996	733 (9-90)	0,72	0,68-0,75
hCG	28	1989-1996	907 (6-90)	2,06	1,95-2,17
Freies β -hCG	12	1990-1996	562 (11-90)	2,20	2,07-2,33
Freies α -hCG	7	1987-1995	239 (11-75)	1,43	1,12-1,82
Inhibin A	6	1996-1997	375 (21-157)	1,92	1,75-2,15
α -Inhibin	4	1992-1996	64 (10-20)	1,63	1,01-2,62
CA 125	5	1991-1997	81 (9-25)	0,94	0,74-1,21
SP1	7	1988-1997	379 (24-117)	1,47	1,23-1,76
PAPP-A	3	1992-1993	64 (16-30)	0,97	0,84-1,11

der Tabelle 17 werden die bei Vorliegen eines Down-Syndroms in der Literatur veröffentlichten MoM-Werte der einzelnen Parameter - durch Wald et al. über einfache Mittelwertbildung ohne Gewichtung zusammengefaßt - dargestellt (vgl. Tabelle 17).

In den gegenwärtigen Screeningprogrammen wird zur Bestimmung des individuellen Risikos für ein fetales Down-Syndrom eine Kombination verschiedener Parameter verwendet. Mit dem Double-Screening, also der Kombination von maternalem Alter und AFP und entweder Gesamt-hCG oder freiem β -hCG, werden Entdeckungsraten erzielt, die doppelt so hoch sind wie bei der alleinigen Berücksichtigung des maternalen Alters. Die Hinzunahme des uE₃ (Triple-Screening) steigert die Entdeckungsrate um 5 Prozentpunkte bei Bestimmung des Schwangerschaftsalters nach der letzten Menstruation (LMP) und um 10 Prozentpunkte bei Bestimmung des Schwangerschaftsalters durch Ultraschallmessung des biparietalen Durchmessers oder der Scheitel-Steiß-Länge. Wird zum Triple-Screening noch das Inhibin A hinzugenommen, werden Entdeckungsraten von 76% bei Bestimmung des Schwangerschaftsalters durch Ultraschall berechnet. Nach dem Bart's data set ergeben sich für die einzelnen Kombinationen die in Tabelle 18 dargestellten Entdeckungsraten. Bei Veränderung der Entdeckungsraten verändern sich auch die falsch-positiv Raten: sollen

Tabelle 18: Entdeckungsraten bei einer falsch-positiv Rate von 3% und 5% für verschiedene Parameterkombinationen errechnet nach dem Bart's data set (die Ergebnisse sind korrigiert für das maternale Gewicht) [Wald et al., 1998].

Marker	5% FPR	5% FPR	3% FPR	3% FPR
	LMP	Ultraschall	LMP	Ultraschall
	ER	ER	ER	ER
Maternales Alter \geq 36 Jahre	30	30		
Alter + AFP	36	37		
Alter + Gesamt-hCG	49	51		
Alter + freies β -hCG	49	51		
Alter + uE ₃	41	49		
Alter + Inhibin A	44	44		
Alter + AFP + hCG	54	59	46	50
Alter + AFP + freies β -hCG	54	58	46	50
Alter + AFP + hCG + uE ₃	59	69	51	62
Alter + AFP + freies β -hCG + uE ₃	60	68	51	62
Alter + AFP + hCG + uE ₃ + Inhibin A	67	76	60	69
Alter + AFP + freies β -hCG + uE ₃ + Inhibin A	67	75	60	69

ER = Entdeckungsrate, FPR = falsch-positiv Rate, Schwangerschaftsalter: US = bestimmt mit Ultraschall, LMP = Datum der letzten Menstruation

die Entdeckungsraten höher sein, wird gleichzeitig auch die falsch-positiv Rate erhöht und umgekehrt. Wird eine geringere falsch-positiv Rate angenommen, reduzieren sich entsprechend die Entdeckungsraten. Wird eine falsch-positiv Rate von 3% statt 5% angenommen, sinkt die Entdeckungsrate beim Quadruple-Screening von 76% auf 69% (vgl. Tabelle 18).

Allerdings hat nicht nur die Höhe der falsch-positiv Rate einen Einfluß auf die Entdeckungsrate der verschiedenen Parameterkombinationen. Entscheidend ist auch das gewählte cut-off level. Wird das häufig gewählte cut-off level von 1 : 250 oder 1 : 270 - entsprechend dem Risiko einer 35jährigen - erhöht (auf z.B. 1 : 200), reduzieren sich die falsch-positiv Raten und ebenso die Entdeckungsraten (vgl. Tabelle 19).

Tabelle 19: Entdeckungs- und falsch-positiv Raten bei unterschiedlichem cut-off level bei sonographisch gesichertem Schwangerschaftsalter und verschiedenen Parameterkombinationen [Wald et al., 1998]. ER: Entdeckungsrate in %; FPR: falsch-positiv Rate in %

Marker	cut-off level											
	1 : 100		1 : 150		1 : 200		1 : 250		1 : 300		1 : 350	
	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR
Alter + AFP	19	1,0	25	1,9	31	3,3	36	4,6	40	6,3	44	8,0
Alter + Gesamt-hCG	33	1,4	43	2,9	47	3,9	51	5,0	55	6,6	60	8,7
Alter + freies β -hCG	25	0,9	33	1,7	39	2,8	48	4,4	58	6,6	60	7,3
Alter + uE3	32	1,5	39	2,7	45	3,9	50	5,6	54	6,7	56	7,8
Alter + Inhibin A	25	1,2	33	2,4	41	4,1	49	6,2	52	7,3	55	8,8
Alter + AFP + hCG	43	1,9	51	3,1	57	4,4	61	5,7	64	6,9	67	8,0
Alter + AFP + freies β -hCG	35	1,3	44	2,3	51	3,5	57	4,8	61	5,8	65	7,1
Alter + AFP + hCG + uE3	54	1,8	61	2,9	66	3,9	69	4,9	72	5,9	74	6,8
Alter + AFP + freies β -hCG + uE3	50	1,4	57	2,2	62	3,1	65	4,1	68	4,9	71	5,8
Alter + AFP + hCG + uE3 + Inhibin A	62	1,7	68	2,7	72	3,5	75	4,4	77	5,2	79	5,9
Alter + AFP + freies β -hCG + uE3 + Inhibin A	58	1,4	64	2,3	69	3,1	72	3,9	74	4,7	76	5,5

Einfluß von Risikofaktoren

Hinsichtlich des maternalen Gewichts wird beobachtet, daß je 20kg Zunahme des maternalen Körpergewichtes der mittlere MoM für das Serum-AFP zwischen 16% und 22% (Durchschnitt 17%) und für das uE3 zwischen 2% und 9% (Durchschnitt 7%) sinkt sowie für das hCG zwischen 13% und 17% (Durchschnitt 16%) steigt. Nach erfolgter Gewichtskorrektur wurden bei Schwangeren mit insulin-abhängigem Diabetes um rund 10% erniedrigte AFP-Werte, um 11% erniedrigte freie β -hCG-Werte, um 7% erniedrigte uE3-Werte und um 9% erniedrigte Inhibin A-Werte festgestellt. Keine Unterschiede fand man beim Gesamt-hCG und freien β -hCG.

Erstes Trimenon der Schwangerschaft (10.-14. Schwangerschaftswoche)

Alle für das zweite Trimenon betrachteten Serumparameter wurden auch hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit im ersten Trimenon untersucht. Besonders auffällig in ihrer Bedeutung waren hierbei das PAPP-A und das freie β -hCG. Das PAPP-A ist mit einem Median MoM von 0,38 in den berücksichtigten Studien bei den Schwangerschaften mit fetalem Down-Syndrom deutlich niedriger als bei den nicht betroffenen Schwangerschaften. Das freie β -hCG hingegen ist bei Schwangerschaften mit fetalem Down-Syndrom deutlich höher (vgl. Tabelle 20). Da sich die Serumkonzentrationen der Parameter im Laufe der Schwangerschaft mehr oder weniger stark verändern, ist zu berücksichtigen, daß das PAPP-A seine Diskriminanzfunktion nach 13 Schwangerschaftswochen verliert, das freie β -hCG ist in betroffenen Schwangerschaften vor der 12 Schwangerschaftswoche gering, danach hoch und das Inhibin A

Tabelle 20: Serumwerte (Median MoM) biochemischer Parameter bei Down-Syndrom-Schwangerschaften in der 10.-14. SSW (Mittelwerte der publizierten Studien) [Wald et al., 1998].

Serummarker	Anzahl der Studien	Publikationsjahr	Anzahl der Fälle mit Down-Syndrom N insgesamt (N der Studien)	Median in MoM	95%-Konfidenzintervall in MoM
PAPP-A	12	1992-1996	297 (7-77)	0,38	0,33-0,43
freies β -hCG	12	1990-1996	308 (5-77)	1,83	1,65-2,03
AFP	16	1987-1996	335 (5-77)	0,78	0,73-0,84
uE ₃	8	1988-1996	210 (10-77)	0,71	0,59-0,86
hCG	14	1988-1996	352 (11-77)	1,29	1,16-1,44
freies α -hCG	6	1990-1996	162 (9-77)	1,00	0,85-1,17
α -Inhibin	2	1994-1994	34 (11-23)	1,27	0,92-1,75
dimerisches Inhibin A	3	1995-1996	112 (14-75)	1,59	0,96-2,65
CA 125	2	1992-1993	34 (14-20)	1,14	0,72-1,81
SP1	6	1990-1997	111 (5-45)	0,81	

vor 14 Schwangerschaftswochen kaum Unterschiede zu nicht betroffenen Schwangerschaften zeigt. Die Kombination der beiden Serumparameter PAPP-A und freies β -hCG ergibt eine Entdeckungsrate für das Down-Syndrom von 62%. Von zusätzlicher Bedeutung kann noch das uE₃ sein. Alle anderen Parameter tragen nur noch zu einer geringen Erhöhung der Entdeckungsrate bei (um 1-2 Prozentpunkte, vgl. Tabelle 21).

Wie im Abschnitt zum Screening im zweiten Trimenon ausgeführt, verändern sich entsprechend dem gewählten cut-off level die Entdeckungs- und falsch-positiv Raten. Beim cut-off level von 1 : 300 beispielsweise wird für die Parameterkombination

von PAPP-A und freiem β -hCG bei Berücksichtigung des maternalen Alters eine Entdeckungsrate von 63% bei einer falsch-positiv Rate von 5,5% errechnet (vgl. Tabelle 22). Weitere Parameterkombinationen listen Wald et al. nicht auf.

Tabelle 21: Entdeckungsraten für verschiedene Parameter in der 8.-14. SSW [Wald et al., 1998].

Marker	Entdeckungsrate (bei 5% falsch-positiv Rate) in %
Alter + PAPP-A	52
Alter + freies β -hCG	38
Alter + AFP	32
Alter + Gesamt-hCG	32
Alter + α -hCG	32
Alter + dimerisches Inhibin A	31
Alter + uE ₃	30
Alter + freies β -hCG + PAPP-A	62

Die Effektivität des Serumscreenings mit den beiden Parametern PAPP-A und freies β -hCG im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist effektiver als ein Screening mit drei Parametern im zweiten Trimenon, aber weniger effektiv als ein Screening mit vier Parametern im zweiten Trimenon. Es ist allerdings möglich, daß die Parameter PAPP-A und freies β -hCG mit der Häufigkeit von Spontanaborten korrelieren und somit die Effektivität zum Zeitpunkt der Geburt geringer ist als für das erste Trimenon berechnet.

Messung der fetalen Nackentransparenz

Die fetale Nackentransparenz ist der wichtigste sonographische Marker für das Down-Syndrom im ersten Trimenon. Hinsichtlich der beobachteten Entdeckungs- und falsch-positiv Raten sind zwei Gruppen von Schwangeren zu unterscheiden. Dies sind zum einen die Frauen, die vor einer aufgrund eines erhöhten Risikos für fetale Störungen indizierten Amniozentese oder CVS eine Ultraschalluntersuchung

Tabelle 22: Entdeckungs- und falsch-positiv Raten bei unterschiedlichem cut-off level [Wald et al., 1998].

Marker	cut-off level									
	1 : 100		1 : 200		1 : 300		1 : 400		1 : 500	
	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR
Alter + PAPP-A + freies β -hCG	45	1,5	57	3,5	63	5,5	68	7,4	72	9,5

ER: Entdeckungsrate

FPR: falsch-positiv Rate

erhalten (die „Hochrisiko-Gruppe“) und zum anderen die Frauen, bei denen im Rahmen des Routine-Ultraschalls eine Messung der Nackentransparenz vorgenommen-

wird (die „Routinescreening-Gruppe“). Es besteht eine deutliche Heterogenität mit inkonsistenten Ergebnissen in verschiedenen Studien. Teilweise werden cut-off level ohne Berücksichtigung des Schwangerschafts- und maternalen Alters gewählt. Da die fetale Nackentransparenz zwischen der 10. und 13. Schwangerschaftswoche durchschnittlich um geschätzte 17% wöchentlich steigt, kann hier eine Ursache für die Heterogenität bestehen. Für die „Hochrisiko-Gruppe“ wurde eine durchschnittliche Entdeckungsrate von 64% (7 Studien zwischen 1990 und 1997) bei einer durchschnittlichen falsch-positiv Rate von 4,2% ermittelt. Für die „Routinescreening-Gruppe“ sind diese Werte etwas ungünstiger mit einer durchschnittlichen Entdeckungsrate von 57% und einer durchschnittlichen falsch-positiv Rate von 4,4%.

Insgesamt gesehen scheint das Ultraschallscreening im ersten Trimenon der Schwangerschaft effektiv zu sein und wird - obwohl nicht zuverlässig spezifiziert - immer häufiger angewandt. Eine vorläufige Schätzung eines Screenings im ersten Trimenon mit Kombination von fetaler Nackentransparenz, freiem β -hCG und PAPP-A und der Einbeziehung des maternalen Alters ergibt eine Entdeckungsrate von 80% bei einer falsch-positiv Rate von 5%. Es ist davon auszugehen, daß die Differenz zwischen der Effektivität des Erst- und Zweit-Trimester-Screenings gering ist. Dennoch ist die Verlagerung des Screenings vom zweiten ins erste Trimenon bedeutsam, da hierdurch Veränderungen in allen Bereichen und bei allen am Screening Beteiligten notwendig sind. Nicht unbedeutsam ist auch, daß der Nutzen des AFPs für die Bestimmung des Risikos für Neuralrohrdefekte verlorenggeht.

Screeningprogramme

Die Compliance mit den Screeningprogrammen ist bei den von Wald et al. berücksichtigten Studien relativ hoch (vgl. Tabelle 23).

Sofern die Teilnahmeraten angegeben wurden, liegen sie im Durchschnitt bei 73% für das Triple-Screening und bei 88% für das Double-Screening. Der Anteil der Schwangeren mit auffälligem Testergebnis an den am Screeningprogramm Teilnehmenden liegt nach Korrektur des Schwangerschaftsalters durch Ultraschallmessung zwischen 4,8% und 5,7%. Allerdings sind diese Zahlen nicht direkt miteinander vergleichbar, da ein unterschiedliches cut-off level verwendet wurde. Die Inanspruchnahmerate einer Amniozentese nach auffälligem Testergebnis, d.h. mit erhöhtem individuellem Risiko, beträgt in den berücksichtigten Screeningprogrammen durchschnittlich zwischen 76% und 81% (vgl. Tabelle 23).

Je kleiner die Rate der fetalen Verluste durch prozedurbedingten Aborte, desto besser ist die medizinische Wirksamkeit. Hierfür werden die Verluste von nicht betroffe-

nen Feten als prozedurbedingte Aborte in Relation zur Zahl der verhinderten Down-Syndrom Geburten berechnet¹.

Tabelle 23: Ergebnisse von verschiedenen nationalen und regionalen Screeningprogrammen für das Triple- und Double-Screening [Wald et al., 1998].

	Triple-Screeningprogramm	Double-Screeningprogramm	
		AFP + Gesamt-hCG	AFP + freies β -hCG
Berücksichtigte Studien (Anzahl)	10	5	2
Alter der Schwangeren (in Jahren)	7 x alle Altersgruppen, 1 x < 35 Jahre, 1 x > 30 Jahre, 1 x \geq 35 Jahre	alle Altersgruppen	1 x alle Altersgruppen, 1 x < 35 Jahre
cut-off level (1 :)	1 x 195, 1 x 200, 3 x 250, 2 x 270, 1 x 274, 2 x 380	1 x 220, 1 x 250, 1 x 300, 1 x 307, 1 x -	1 x 300, 1 x 365/380
Teilnahmerate (in %)	73 (nur bei 3 Studien angegeben)	88 (nur bei 3 Studien angegeben)	88 (nur bei 1 Studie angegeben)
positives Screeningergebnis (Anteil in %)			
• Initial	7,5	5,4	5,8
• nach Korrektur des Schwangerschaftsalters per Ultraschall	5,7	4,9	4,8
Amniozentese-Inanspruchnahme (Rate in %)	81	76	78
Entdeckungsrate (in %)			
• beobachtet	70	63	66
• geschätzt zum Zeitpunkt der Geburt	64	57	59
Terminierung der Schwangerschaft mit fetalem Down-Syndrom (Anteil in %)	91	97	95

Für einen Screening-Test mit Kombination von AFP und β -hCG unter Berücksichtigung des maternalen Alters ergibt sich folgende Beispielrechnung: unter 100.000 Geburten sind 130 Fälle des Down-Syndroms zu erwarten (bei einer Überlebensrate von 0,77 entspricht dies in der 16. Schwangerschaftswoche 169 Feten mit Down-Syndrom). Bei einer Entdeckungsrate von 54% durch den Screening-Test können 70 Fälle von Down-Syndrom entdeckt werden. Unterziehen sich 90% der betroffenen Schwangeren einer Amniozentese/CVS (= 63 Fälle mit Down-Syndrom) und 90% der Schwangerschaften mit diagnostiziertem Down-Syndrom werden abgebrochen, werden insgesamt 57 Schwangerschaften terminiert. Es verbleiben von den anfängli-

1 Zahl der verhinderten Down-Syndrom Geburten = (Zahl der gescreenten vom Down-Syndrom betroffenen Geburten) x (Entdeckungsrate) x (Inanspruchnahmerate pränataler Diagnostik) x (Inanspruchnahmerate Terminierung).

Zahl der Verluste nicht betroffenen Feten = (Zahl der gescreenten nicht betroffenen Geburten) x (falsch-positiv Rate) x (Inanspruchnahmerate pränataler Diagnostik) x (prozedurbedingte fetale Verlustrate)

chen 100.000 Geburten 99.870 nicht betroffene Feten. Bei einer falsch-positiv Rate von 5% im Screening (= 4.994 Schwangerschaften) und einer Amniozentese/CVS-Inanspruchnahmerate von 80% unterziehen sich 3995 nicht betroffene Schwangere einer Amniozentese/CVS. Bei einer durchschnittlichen prozedurbedingten Fehlgeburtenrate von 0,9% kommt es zu insgesamt 36 Fehlgeburten durch Amniozentese oder CVS. Hieraus ergibt sich eine Rate zum Verlust nicht betroffener Feten in Relation zu verhinderten Geburten von Kindern mit Down-Syndrom von 36 zu 57 = 0,63.

Die Verlustrate ist stets bei der Bestimmung des Schwangerschaftsalters per Ultraschall geringer als bei der LMP-Methode. Beim Double-Screening ist die Verlustrate am ungünstigsten, bei einem Quadruple-Screening mit sonographischer Bestimmung des Schwangerschaftsalters am günstigsten, d.h. hier ist die medizinische

Tabelle 24: Verluste von nicht betroffenen Feten in Relation zur Zahl verhinderter Geburten von Kindern mit Down-Syndrom [Wald et al., 1998].

Parameterkombination	ER bei 5% FPR in (%)		Verlust nicht betroffener Feten je entdeckter Down-Syndrom-Schwangerschaft		Verlust eines nicht betroffenen Feten je verhinderter Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom					
	LMP	US	LMP	US	0,6% prozedurbedingte Abortrate		0,9% prozedurbedingte Abortrate		1,2% prozedurbedingte Abortrate	
					LMP	US	LMP	US	LMP	US
Alter + AFP + freies β -hCG	54	58	0,44	0,41	0,42	0,39	0,63	0,59	0,84	0,78
Alter + AFP + Gesamt-hCG	54	59	0,44	0,40	0,42	0,39	0,63	0,58	0,84	0,77
Alter + freies β -hCG + uE ₃	60	68	0,39	0,35	0,38	0,33	0,57	0,50	0,76	0,67
Alter + AFP + Gesamt-hCG + uE ₃	59	69	0,40	0,34	0,39	0,33	0,58	0,49	0,77	0,66
Alter + AFP + freies α -hCG + freies β -hCG + uE ₃	65	73	0,36	0,32	0,35	0,31	0,52	0,47	0,70	0,62
Alter + AFP + freies β -hCG + uE ₃ + Inhibin A	67	75	0,35	0,32	0,34	0,30	0,51	0,45	0,68	0,61
Alter + AFP + Gesamt-hCG + uE ₃ + Inhibin A	67	76	0,35	0,31	0,34	0,30	0,51	0,45	0,68	0,60

ER = Entdeckungsrate, FPR = falsch-positiv Rate, US = Ultraschall, LMP = Datum der letzten Menstruation

Wirksamkeit am größten (vgl. Tabelle 24).

Ein Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist laut Wald et al. effektiv und sicher, aber weniger effektiv als das Screening im zweiten Trimenon. Die Verlustrate nicht betroffener Feten je verhinderter Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom beträgt unter Annahme einer prozedurbedingten Abortrate von 1,2% 0,73, d.h. 73 nicht betroffene Feten gehen je 100 terminierte Schwangerschaften mit Down-Syndrom verloren. Bei einer prozedurbedingten Abortrate von 0,6% bzw. 0,9% sind

dies 37 bzw. 55 nicht betroffene Feten je 100 terminierte Schwangerschaften mit Down-Syndrom.

Qualitätssicherung und Monitoring

Qualitätssicherung und Monitoring sind wichtige Maßnahmen bei der Durchführung eines Screeningprogramms. Die Wahl geeigneter Assay-Reagenzien und angemessener Software zur Interpretation der Ergebnisse sowie ein regelmäßiges Assay- und epidemiologisches Monitoring sind für ein langfristig erfolgreiches Screeningprogramm unerlässlich.

Die Laborqualitätskontrolle umfaßt eine interne und eine externe Qualitätskontrolle. Die interne Qualitätskontrolle beinhaltet die Entwicklung von Kriterien innerhalb des Labors, welche sicherstellt, daß die Assay-Ergebnisse innerhalb der definierten Toleranzgrenzen liegen, genauso wie die Beobachtung der Präzision und Richtigkeit der Assays und eine kurz- und langfristige Abweichung der Assays. Kontrollseren legen die Spannweite der erwarteten Werte fest und erfassen die langfristigen Trends in der Assayleistung wie auch die tagtägliche Variation.

Das epidemiologische Monitoring umfaßt die Medianwerte, falsch-positiv Raten, Verteilung des maternalen Alters in der gescreenten Population, Entdeckungsraten, Inanspruchnahmeraten des Screenings und der pränatalen Diagnostik sowie Ultraschalluntersuchungen.

Screeningprogramme müssen in strukturierter Form und mit einer einschätzbaren Effektivität, Sicherheit und angemessener Information für alle Frauen vorgestellt werden. Es ist hilfreich, regelmäßige Treffen für alle am Screening Beteiligten durchzuführen.

Wald et al. [1998] kommen in ihrem Review zu folgenden Hauptaussagen:

- Zur Schätzung der Effektivität der fetalen Nackentransparenz in Kombination mit dem PAPP-A und dem freien β -hCG in der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche und ihrem Vergleich mit der Effektivität eines Screenings im zweiten Trimenon sind weitere Studien erforderlich.
- Die Standardmethode der pränatalen Diagnostik ist die Amniozentese um die 15. Schwangerschaftswoche mit Karyotypisierung kultivierter Zellen. Der prozedurbedingte fetale Verlust durch Fehlgeburt nach Amniozentese liegt bei ungefähr 0,9%. Die vor der 15. Schwangerschaftswoche durchgeführte CVS hat eine geringere Genauigkeit als die Amniozentese im zweiten Trimenon.
- Screening führt zu mehr Sicherheit für die Schwangeren. Mit steigender Effektivität des Screening-Tests sinkt über die damit einhergehende Reduzierung der in-

vasiven diagnostischen Verfahren die Zahl nicht betroffener fetaler Verluste je verhinderter Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom (um 24% vom Double- zum Quadruple-Screening).

- Die mit dem Screening verbundenen Ängste sind kurzlebig und können durch Förderung von klarer und einfacher Informationsvermittlung vor dem Screening und einer Beratung der Schwangeren mit positiven Screeningergebnissen minimiert werden. Beteiligte Professionelle haben oft Probleme bei der Vermittlung des Screeningergebnisses an die Schwangeren.
- Qualitätssicherung und Monitoring sollten integraler Bestandteil eines Screening-Services sein.

Wald et al. [1998] kommen zu dem Schluß, daß ein Triple-Screening in Kombination mit dem maternalen Alter effektiver, sicherer und kostenwirksamer sei als das Double-Screening. Die Effektivität eines Quadruple-Screenings unter Hinzunahme von Inhibin A erscheine noch etwas besser.

Aus den - durch substantielle Variationen unter den Screening-Services mit einem multiplen, schrittweisen und unkoordinierten Screening bedingten - negativen Erfahrungen in Großbritannien plädieren Wald et al. [1998] für den Aufbau von lokalen Screening-Einheiten. Diese sollen für ihren Service voll verantwortlich sein und über einen eigenen Screeningkoordinator verfügen und für eine Gleichheit des Zugangs zum Service sorgen. Die Tendenz, einer Schwangeren mehr als eine Screeningvariante zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft anzubieten, solle vermieden werden. Es bestehe Evidenz, daß eine bessere Mitarbeiterausbildung und Fortbildung u.a. zur adäquaten Information der Schwangeren über das Screening und seine Folgen notwendig sei.

Hinsichtlich eines Ersttrimenon-Screenings mit Serummarkern und fetaler Nackentransparenz fordern Wald et al. eine weitere Evaluation in sorgfältig überwachten Pilot-Screeningprogrammen vor einer Entscheidung zur Einführung dieses in die allgemeine Routine. Andere Felder künftiger Forschung seien Urinmarker und fetale Zellen im maternalen Blut.

e) abschließende Beurteilung

Gegenstand des vorliegenden Reviews ist das pränatale Screening für das Down-Syndrom. Mit dieser Zielkondition gehen die Autoren eine unnötige Einschränkung des Themas ein, da das pränatale Screening in gleicher Weise auffällige Befunde für eine Reihe weiterer fetaler numerischer Chromosomenanomalien und für Neuralrohrdefekte ergibt. Somit fokussieren die Autoren wie viele Einzelstudien und Anbieter des Screening-Tests in für einen HTA-Bericht/Review unangemessener Weise

das Down-Syndrom, da es sich einerseits um eine insgesamt seltene Störung handelt und andererseits eine Diskriminierung bzw. Stigmatisierung der von dieser Störung betroffenen Menschen gefördert werden kann (vgl. Abschnitt C.2.4 Ethische Aspekte).

Zudem ist zu vermuten, daß zumindest für den Hauptautor ein deutlicher Interessenkonflikt besteht, da er ein kommerzielles Interesse am Einsatz des von ihm entwickelten Softwareprogramms und damit des biochemischen Screenings sowie an der möglichst häufigen Messung des uE₃ haben dürfte. Im Rahmen der Erstellung eines HTA-Reports hätte es daher größerer Transparenz bedurft, v.a. im Hinblick auf die der Arbeit zugrunde liegenden Literaturrecherche, den verwendeten Ein- und Ausschlußkriterien und das Bewertungsverfahren der einzelnen gesichteten Publikationen. Die Dokumentation des methodischen Vorgehens ist jedoch sehr unvollständig. Die Auswertung der Referenzlisten ergibt allerdings, daß die Autoren die wichtigsten Publikationen berücksichtigt haben und somit von einer inhaltlich vollständigen Darstellung auszugehen ist. Auch wird die Bedeutung des uE₃ nicht anders gewertet als in den übrigen bekannten, relevanten Publikationen zum Thema.

Wald et al. verwenden das *Bart's data set* für die Berechnung von Entdeckungsraten, falsch-positiv Raten, cut-off level und das Verhalten von Entdeckungsraten und falsch-positiv Raten bei verändertem cut-off level im zweiten Trimenon der Schwangerschaft und weiteren Berechnungen. Die von den Autoren vorgestellte Begründung des besseren Vergleichs aller Berechnungen an einem Data set ist nachvollziehbar und auch begründet. Allerdings ist das *Bart's data set* zum einen als Krankenhausdatenbank hoch selektiv und umfaßt zum anderen mit 77 aufgenommenen Fällen des Down-Syndroms eine relativ kleine Fallgruppe. Auch entsprechen die für dieses Kollektiv vorgenommenen Berechnungen nur bedingt den in den einzelnen Studien vorgestellten Ergebnissen - stellt also die Ergebnisse des biochemischen Screenings unter theoretischen - also idealen - Bedingungen und somit erheblich positiver dar, als dies in der Routine eines Screeningsprogrammes möglich ist. Dieses Problem wäre mit entsprechenden vergleichenden Darstellungen von Studienergebnissen durchaus beherrschbar gewesen. Ein solcher Vergleich wurde jedoch unterlassen.

Fragwürdig erscheint auch die Mittelwertbestimmung der MoM der einzelnen biochemischen Parameter. Die Ergebnisse von sehr kleinen Studien (z.B. 5 Down-Syndrom-Fälle) werden gleichwertig wie die Ergebnisse von größeren Studien (z.B. über 100 Down-Syndrom-Fälle) berücksichtigt. Hier wäre eine Gewichtung angebracht gewesen.

Kritisch zu betrachten ist auch die Darstellung der Parameterkombinationen für das erste Trimenon der Schwangerschaft. Es wird ausschließlich die Kombination PAPP-A und freies β -hCG vorgestellt und eine maximal erreichbare Entdeckungsrate angegeben, die nicht wie beim Zweittrimenon-Screening begründet ist. Es ist weder möglich, sich als Leser selbst einen Eindruck über die Effektivität der verschiedenen Parameterkombinationen zu verschaffen noch die z.B. von den Autoren aufgestellte Aussage zur Bedeutung des uE₃ nachzuvollziehen.

Unzureichend gewürdigt wird in der vorliegenden Arbeit auch die Problematik des „Decision making“ und der damit verbundenen deutlichen Mängel aller bekannten Screeningprogramme hinsichtlich einer adäquaten Informationsvermittlung an die betroffenen Frauen. Auch die ethischen Aspekte des pränatalen Screenings werden nur marginal angesprochen.

Darüberhinaus sind weitere kleinere Unzulänglichkeiten zu verzeichnen. So entspricht beispielsweise die von den Autoren vorgeschlagene Mindestgeburtenszahl von 15.000 pro Jahr und Serviceeinheit nicht der von den europäischen und internationalen Registern wie *EUROCAT* und *ICBDMS* geforderten Mindestanzahl von 50.000 Geburten pro Jahr und pro betrachtete Region für seltene Erkrankungen bzw. für angeborene Fehlbildungen.

Trotz dieser Mängel handelt es sich bei dem vorliegenden unsystematische Review um eine der umfassendsten vorliegenden Arbeiten im Bereich des pränatalen Screenings von fetalen Chromosomenanomalien. Eine Übertragbarkeit der genannten Daten zur Effektivität der einzelnen Parameterkombinationen ist unter dem Vorbehalt der theoretischen Gewinnung der Ergebnisse und damit zu positiven Einschätzung der Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests möglich. Auch ist nicht zu vernachlässigen, daß die Zielpopulation in der Bundesrepublik Deutschland hinsichtlich ihrer demographischen Struktur Abweichungen von derjenigen Großbritanniens zeigt. Eine entsprechende Anpassung ist bei einer Übertragung der von den Autoren vorgestellten Ergebnissen also unbedingt erforderlich.

HTA-Report

Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS). Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down. (CETS 99-4 RF). Montréal. 1999. xviii-92p.

Gelband H, Ostrowsky JT. Screening and Diagnosis for Down Syndrome: State of the Science. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS). 1997. 38p.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Der vorliegende HTA-Bericht wurde im Auftrag des *Ministeriums für Gesundheit und Soziale Dienste Quebec* vom *Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec* (CETS) erstellt¹.

Derzeit haben in Quebec Schwangere ab 35 Jahren (Alter zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes) die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Amniozentese zur pränatalen Entdeckung eines fetalen Down-Syndroms. Da die Amniozentese jedoch ein invasives Verfahren und mit Risiken für Mutter und Fetus behaftet ist, ist der Einsatz nur begrenzt möglich. Dagegen stellt das pränatale Screening für das Down-Syndrom mit Parametern des maternalen Serums zur Bestimmung des individuellen Risikos eine Technologie dar, die diese Nachteile nicht aufweist. Es entstand der Auftrag des Ministeriums für Gesundheit und Soziale Dienste zur Prüfung einer Einführung des Screenings in Quebec.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Berichtes ist die Überprüfung der Relevanz des maternalen Serumscreenings für das Down-Syndrom im zweiten Trimenon im Hinblick auf die Einführung eines Screeningprogrammes in Quebec. Einzelziele der Arbeit sind die Bestimmung der Effektivität des Serumscreenings und der pränatalen Diagnostik, eine Beschreibung der bestehenden kanadischen Screeningprogramme und eine Analyse der Kostenwirksamkeit zur Einführung der Serummarker. Ein besonderes Interesse gilt den ethischen Aspekten. Für die verschiedenen pränatalen Screening- und diagnostischen Strategien wurden folgende Fragen zugrundegelegt:

- Sollen alle schwangeren Frauen Zugang zum pränatalen Screening mittels Serummarkern haben?

1 CETS wurde 1988 als erste HTA-Einrichtung in Kanada per Dekret des Gouvernements von Quebec gegründet und hat die Aufgabe, Health Technology Assessment zu fördern und zu unterstützen sowie die Ergebnisse zu disseminieren und ihren Gebrauch in der Entscheidungsfindung zu fördern sowie den Minister hinsichtlich der Einführung, Verbreitung und Nutzung von Gesundheitstechnologien zu beraten.

- Sollen Frauen über einem bestimmten Alter Zugang zu einer diagnostischen Maßnahme (Amniozentese oder CVS) ohne vorheriges Serumscreening haben und wenn ja, ab welchem Alter soll dies sein?
- Soll die Sonographie zur Bestimmung des Schwangerschaftsalters systematisch bei allen Frauen vor der Durchführung des Serumscreenings angewandt werden oder nur bei denjenigen, die ein mäßiges oder erhöhtes Risiko nach der Kombination der Ergebnisse der Serummarker mit dem maternalen Alter haben?

c) Methodik

Zur Bestimmung der Effektivität des maternalen Serumscreenings wurde eine Auswertung der Literatur vorgenommen. Eine Dokumentation zur Literaturrecherche, zu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Bewertung der vorliegenden Publikationen erfolgt nicht. Zur Bewertung des pränatalen Screenings und der pränatalen Diagnostik werden sechs verschiedene Screeningstrategien vorgestellt und anhand eigener Berechnungen für Quebec miteinander verglichen. Für jede der genannten Screeningstrategien wird eine Kostenwirksamkeitsanalyse vorgenommen.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Effektivität des maternalen Serumscreenings

Das pränatale Screening dient dazu, schwangere Frauen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit Down-Syndrom haben. In einem zweiten Schritt werden zur Verifizierung eines erhöhten Risikos nach einem Screening-Test diagnostische Verfahren eingesetzt. Das Screening ist im ersten Trimenon und im zweiten Trimenon durchführbar. Im ersten Trimenon wird eine Entdeckungsrate von 80% bei einer falsch-positiv Rate von 5% erreicht durch eine - bei Berücksichtigung des maternalen Alters - Kombination von β -hCG und PAPP-A und einer Messung der fetalen Nackentransparenz. Die im ersten Trimenon angebotenen diagnostischen Verfahren, weisen mehr Risiken für Mutter und Kind auf als diejenigen im zweiten Trimenon. Auch kann ohne Bestimmung des AFP-Wertes keine Aussage zum Risiko für einen Neuralrohrdefekt erfolgen. Ein Viertel aller Schwangerschaften mit fetalem Down-Syndrom enden zwischen der 10. und 15. Schwangerschaftswoche. Bei einem Ersttrimenon-Screening wäre die Zahl der Amniozentesen und Terminierungen unnötig erhöht.

Die meisten Studien zum pränatalen Screening beziehen sich auf ein Screening im zweiten Trimenon. Das Zweittrimenon-Screening kann sowohl mit Serummarkern als auch mit sonographischen Markern erfolgen. Für das Serumscreening wurden viele Parameter und Kombinationen untersucht. Die Kombination von AFP, hCG und uE3 ist als Triple-Screening bekannt und erreicht im allgemeinen eine Entdeckungsrate

von 65% bei einer falsch-positiv Rate von 5% und einem cut-off level von 1 : 250 und 1 : 380¹. Dieser Screening-Test wurde häufig evaluiert und - unter Einbeziehung verschiedener Varianten des hCGs (Gesamt-hCG, das intakte hCG oder die beiden Untereinheiten α und β) - weltweit vielen Programmimplementationen zugrundegelegt.

Für die Berechnung der verschiedenen Screeningstrategien für Quebec werden folgende Aspekte der Ist-Situation zugrundegelegt: Derzeit wird in Quebec allen Frauen ab 35 Jahren (zum Zeitpunkt der Geburt) eine Amniozentese angeboten. Der Anteil der Geburten von Frauen von 35 und mehr Jahren betrug in Quebec 1991 8%, 1996 12%, für 2000 werden 12,1% geschätzt. Das Risiko eines Spontanabortes nach Amniozentese wird von den Autoren mit 0,5% bis 1,0% und nach CVS mit 2%-3% angegeben. Bei Durchführung einer Amniozentese bei allen Schwangeren von 35 und mehr Jahren würden in Québec gegenwärtig (bei einer Inanspruchnahmerate von 100%) 42% aller Down-Syndrom-Fälle entdeckt, bei einer falsch-positiv Rate von 12% und einem prozedurbedingten Verlust von 45 (0,5%) nicht betroffener Feten. Da die Inanspruchnahme einer Amniozentese in der Realität jedoch nicht von allen Schwangeren über 35 Jahren erfolgt, wird für die bestehenden Screeningprogramme eine geschätzte Inanspruchnahmerate von 57% in 1996 angenommen.

Für die über 35jährigen Frauen eröffnet das biochemische Screening die Möglichkeit, die Zahl der invasiven Eingriffe und die damit verbundenen Verluste nicht betroffener Feten zu reduzieren.

Strategien pränatalen Screenings und pränataler Diagnostik

Die verschiedenen Ansätze des Screenings und der Diagnostik für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms sollen vom Standpunkt ihrer Kostenwirksamkeit² untersucht und evaluiert werden, um die schwangeren Frauen so umfassend wie möglich über die verfügbaren Technologien zu informieren. Zugrundegelegt wird hier das Serumscreening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft mit den Markern AFP, hCG und uE₃ sowie der Amniozentese im zweiten Trimenon.

Verglichen werden folgende Screeningstrategien:

- *Strategie 1:* Amniozentese bei 35 und mehr Jahren zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes (aktuelle Regelung in Québec),

1 Weitere Daten zur Effektivität des Screenings sind einer von Palomaki [1996] publizierten Meta-Analyse und dem weiter oben dargestellten unsystematischen Review von Wald et al. entnommen [1997]. Da die Meta-Analyse im nachfolgenden Abschnitt besprochen wird, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung verzichtet.

2 Da eine ökonomische Bewertung im vorliegenden Bericht nicht vorgesehen ist, werden die Ergebnisse der Kostenwirksamkeitsanalyse nicht dargestellt.

- *Strategie 2:* universeller Screening-Test; Amniozentese, falls das Risiko nach dem Serumtest erhöht ist,
- *Strategie 3:* Screening-Test mit weniger als 35 Jahren; Screening-Test oder Amniozentese bei 35 und mehr Jahren (aktuelle Regelung in Ontario),
- *Strategie 4:* Screening-Test bei weniger als 35 Jahren; Amniozentese bei 35 und mehr Jahren,
- *Strategie 5:* Screening-Test bei unter 37 Jahren; Screening-Test oder Amniozentese bei 37 und mehr Jahren,
- *Strategie 6:* Screening-Test bei unter 37 Jahren; Amniozentese bei 37 und mehr Jahren.

Die Effektivität des pränatalen Screenings wird über die Kapazität, die betroffenen Feten zu identifizieren, bestimmt. Für die Wirksamkeitsanalyse werden die in Tabelle 25 dargestellten Parameter zugrundegelegt.

Tabelle 25: Parameter der Wirksamkeitsanalyse von 6 Screeningstrategien (inkl. Basisszenario) für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms im zweiten Trimenon [CETS, 1999].

	< 35 Jahre	≥ 35 Jahre	Gesamt
Entdeckungsrate	48,0%*	87,0%*	65,0% (59-69)**
falsch-positiv Rate	3,7%*	23,0%*	8,0 (6-10)%**
Teilnahmerate am Screening	55,0%	55,0%	55,0% (50-60)
Aktuelle Teilnahmerate an der Amniozentese (Strategie 1)		60,0%	
Geschätzte Teilnahmerate an der Amniozentese	89,0%	89,0%	85,0% (80-90)
Prozedurbedingte Verluste nicht betroffener Feten	0,5%	0,5%	0,5% (1)

* bei einem individuellen Risiko von 1 : 250 und LMP-Bestimmung des Schwangerschaftsalters,

** bei einem individuellen Risiko von 1 : 385 und sonographischer Bestimmung des Schwangerschaftsalters.

Unter Beachtung der Geburtenhäufigkeiten in Québec für das Jahr 2000 ergeben sich für die einzelnen Screeningstrategien die prozedurbedingten Verluste nicht betroffener Feten. Die Zahl der durchzuführenden Amniozentesen ist bei der Screeningstrategie 4 - also der Durchführung eines Screening-Tests bei den unter 35jährigen und der Durchführung einer Amniozentese bei den 35- und mehr Jährigen - relativ hoch. Ebenso ist das Verhältnis der fetalen Verluste zu diagnostizierten Fällen recht ungünstig (vgl. Tabelle 26).

Der Vergleich der unterschiedlichen Screeningstrategien zeigt, daß die gegenwärtige Screeningstrategie in Quebec relativ ungünstig ist und eine geringe Wirksamkeit im Sinne von diagnostizierten Down-Syndrom-Fällen, falsch-positiv Raten oder

durch Amniozentese bedingte Verluste nicht betroffener Feten aufweist. Alle anderen untersuchten Strategien haben eine größere Effektivität.

Der Zugang zum Screening-Test für alle schwangeren Frauen ohne Begrenzung des Alters (Screeningstrategie 2) scheint eine gute Entdeckungsrate zu bieten. Die absolute Zahl der durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten wie auch die Rate der fetalen Verluste zu den diagnostizierten Fällen ist am geringsten. Unabhängig hiervon hat die Screeningstrategie 2 jedoch den Nachteil, daß der Zugang zur Amniozentese erst ab einem Alter von 35 Jahren möglich ist. Deshalb entspräche eine Strategie wie die Screeningstrategie 3 eher den realen Gegebenheiten. Hier ist die Zahl der Amniozentesen und der durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten deutlich höher als bei der Screeningstrategie 2. Weniger Amniozentesen und damit durch Amniozentese bedingte Verluste nicht betroffener Feten bietet die Screeningstrategie 5, bei der erst ab einem Alter von 37 Jahren eine Amniozentese durchgeführt würde.

Tabelle 26: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse differenziert für die einzelnen Screeningstrategien bei Schätzung der Faktoren eines Basisszenarios [CETS, 1999].

	Strategie 1	Strategie 2	Strategie 3	Strategie 4	Strategie 5	Strategie 6
Screening-Tests	0	41.251	41.251	36.248	41.251	38.774
Sonographien	0	3.345	3.345	2.926	3.345	3.134
Amniozentesen	5.458	2.843	6.323	10.219	4.566	6.491
Amniozentesen je diagnostiziertem Fall	197	84	123	173	98	125
Diagnostizierten Down-Syndrom-Fälle	28	34	51	59	46	52
Amniozentese bedingte Verluste nicht betroffener Feten	27	14	32	51	23	32
Amniozentese-bedingte Verluste nicht betroffener Feten je diagnostiziertem Down-Syndrom	0,98	0,42	0,62	0,87	0,49	0,63

Die Auswahl einer der Screeningstrategien zur Umsetzung darf - nach Aussage der Autoren des HTA-Berichtes - nicht ohne Berücksichtigung der mit dieser Strategie verbundenen ethischen Aspekte erfolgen. Der beste Ansatz eines Screenings mit Hilfe eines Serum-Tests für alle Schwangeren ist derjenige, welcher die Entdeckungsrate maximiert und die durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten minimiert, eine freiwillige Beteiligung der Frauen gestattet und ihren erklärten Willen berücksichtigt sowie in Quebec das Recht, mit 35 Jahren an einer Amniozentese teilzuhaben, schützt.

In Abänderung des Basisszenarios wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei erfolgten die Berechnungen für

- eine maximale Entdeckungsrate des Screenings von 69% bei einer FPR von 10%,
- eine minimale Entdeckungsrate des Screenings von 59% bei einer FPR von 6%,
- eine maximale Teilnehmerate am Screening-Test von 60% und an diagnostischen Verfahren von 90% und
- eine minimale Teilnehmerate am Screening-Test von 50% und an diagnostischen Verfahren von 80%

Die in Tabelle 27 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß bei maximaler Sensitivität die Zahl der Amniozentesen und damit die Zahl der durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten zunimmt.

Tabelle 27: Sensitivitätsanalyse - differenziert für die einzelnen Screeningstrategien [CETS, 1999].

Screeningstrategie	Diagnostizierte Down-Syndrom-Fälle (n)		Verluste nicht betroffener Feten (n)	
Strategie 2				
Basis (Entdeckungsrate maximal, minimal)	34	(36, 31)	14	(18, 11)
Basis (Teilnehmerate maximal, minimal)	34	(39, 29)	14	(16, 12)
Strategie 3				
Basis (Entdeckungsrate maximal, minimal)	51	(53, 48)	32	(35, 28)
Basis (Teilnehmerate maximal, minimal)	51	(56, 47)	32	(33, 30)
Strategie 4				
Basis (Entdeckungsrate maximal, minimal)	59	(60, 57)	51	(54, 48)
Basis (Teilnehmerate maximal, minimal)	59	(64, 54)	51	(55, 47)
Strategie 5				
Basis (Entdeckungsrate maximal, minimal)	46	(48, 43)	23	(26, 19)
Basis (Teilnehmerate maximal, minimal)	46	(51, 42)	23	(25, 21)
Strategie 6				
Basis (Entdeckungsrate maximal, minimal)	52	(53, 50)	32	(36, 29)
Basis (Teilnehmerate maximal, minimal)	52	(57, 47)	32	(36, 29)

Zusammenfassend kommen die Autoren des HTA-Reports zu folgenden Ergebnissen:

- Jede der betrachteten Screeningstrategien hat eine bessere Effektivität in der Entdeckung von Feten mit Down-Syndrom als die bislang in Quebec praktizierte Strategie.

Biochemisches Screening

- Die Effektivität des Screenings mit Serummarkern ist ausreichend um es als Technologie zur Verfügung zu stellen - sofern die Qualität des angebotenen Ser-

vices zuverlässig, die Teilnahme freiwillig ist und eine Einverständniserklärung erfolgt.

- Die Bedeutung der genetischen Beratung muß sich bei den bewilligten Ressourcen für den Einsatz in der klinischen Praxis widerspiegeln.
- Die Ausbildung muß sich an die mit der genetischen Beratung befaßten Professionellen richten, sowie primär an jene, die eine spezifische Beratung anbieten.
- Die vorliegende Evaluation beruht auf den Gegebenheiten des Triple-Screenings. Das gleiche Prinzip kann jedoch auch auf die Kombination von zwei oder vier Parametern angewandt werden.
- Die Parameter des ersten Trimenon bieten zahlreiche Einsatzmöglichkeiten, hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Effektivität besteht in der Literatur jedoch kein Konsens. Z.B. hat das Screening im ersten Trimenon Amniozentesen bei einem Teil der Schwangeren mit vorliegendem fetalen Down-Syndrom zur Folge, die ansonsten in einem Spontanabort zwischen dem ersten Trimenon und dem Geburtstermin enden würden.
- Die Einbeziehung der Sonographie in Screening und Diagnostik ist vielversprechend, aber gegenwärtig gibt es keinen Konsens über die Effektivität dieser. Die Sonographie benötigt eine präzisere Technik als die gynäkologische Routinesonographie und eine adäquate Ausbildung der Ausführenden.

Vergleich der verschiedenen Screeningstrategien mit der gegenwärtigen Quebecs

- Unter dem Aspekt der Geburten in Quebec im Jahr 2000 erlaubt das maternale Serumscreening mit den Parametern des Basisszenarios und entsprechend den unterschiedlichen betrachteten Ansätzen die Diagnose von 34 bis 59 Fällen von 111 auftretenden Fällen mit Down-Syndrom gegenüber 28 nach der aktuellen Screeningstrategie.
- Die Rate der durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten zu den diagnostizierten Fällen variiert zwischen 0,42 und 0,87 unter den Screeningstrategien 2 bis 6, während dies unter der gegenwärtigen Situation 0,98 sind.
- In Betrachtung der diagnostizierten Down-Syndrom-Fälle und der durch Amniozentese bedingten Verluste nicht betroffener Feten ist das Angebot eines Screening-Tests an alle schwangeren Frauen mit der Wahlmöglichkeit zwischen Screening-Test und Amniozentese für die Frauen von 37 und mehr Jahren die vorteilhafteste Strategie. Würde diese Wahlmöglichkeit bereits ab einem maternalen Alter von 35 Jahren zugelassen, wäre dies laut Autoren der einzige Ansatz, welcher den universellen Zugang aller Altersgruppen zum Screening ermöglicht - bei Er-

haltung der Wahl der Amniozentese ohne vorheriges Screening für die Frauen von 35 und mehr Jahren.

Die Autoren kommen nach Betrachtung der verschiedenen Screeningstrategien für Quebec zu folgenden Empfehlungen:

- Das pränatale Screening für das Down-Syndrom mit Serummarkern sollte für alle schwangeren Frauen in Quebec ohne Rücksicht auf das Alter zugänglich sein.
- Die Teilnahme der schwangeren Frauen am Screening bedarf der Freiwilligkeit und dem erklärten Einverständnis - basierend auf einer vollständigen Information und einer entsprechenden Qualität des Angebotes durch die Professionellen (Ärzte, Krankenschwestern, Hebammen etc.), die über das pränatale Screening, seine Vorteile und seine Grenzen (falsch-positive und falsch-negative Befunde) gut informiert sein sollten.
- Die Teilnahme der Frauen an der Amniozentese sollte bei einem erhöhtem Risiko für ein Down-Syndrom oder anderen chromosomalen Anomalien nach dem Screening indiziert sein und bedarf ebenfalls der Freiwilligkeit und dem freien und informierten - auf vollständige Information basierenden - Einverständnis und ein qualifiziertes Angebot einer professionell gestalteten genetischen Beratung.
- Die bedeutenste unter den verschiedenen Screeningstrategien ist dadurch charakterisiert, daß sie die Diagnose der meisten Fälle mit Down-Syndrom bei dem günstigsten Risiko für prozedurbedingte fetale Verluste erlaubt. Die Wahl eines bestimmten Alters für das Angebot einer Amniozentese ohne vorheriges Screening entspräche dem derzeitigen Angebot und begegnete der Angst der Frauen die das Down-Syndrom bei Frauen von 35 und mehr Jahren verursacht.
- Die gewählte Screening- und Diagnosestrategie muß flexibel sein, um neue technologische Entwicklungen schnell adaptieren zu können.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren des HTA-Berichtes verwenden publizierte Ergebnisse aus Reviews und Meta-Analysen zur Beschreibung der Effektivität eines biochemischen Screenings für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms. Sie wählen dasjenige Screening mit der größten Sicherheit - nämlich das Triple-Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft - aus und berechnen die Effektivität für verschiedene für Quebec denkbare Screeningstrategien.

Wie viele andere Arbeiten zum Thema, reduzieren auch die Autoren des vorliegenden HTA-Berichtes die Betrachtung auf das Down-Syndrom. Lediglich am Rande

wird die Bedeutung für andere Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte angesprochen (vgl. Abschließende Beurteilung von Wald et al., 1998).

Bei der Betrachtung der Effektivität des Screenings werden die nach 1997 veröffentlichten Studien nicht berücksichtigt; offensichtlich, da sich die vorliegende Arbeit auf die von Gelband und Ostrowsky erarbeiteten Daten bezieht. Zu beobachten ist hinsichtlich der Betrachtung der Effektivität des biochemischen Screenings die nicht der aktuellen publizierten Literatur entsprechende negative Wertung des Screenings im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Zwar liegen hier deutlich weniger Studien vor als für das Zweittrimenon-Screening, die Ergebnisse dieser Studien - insbesondere bei Berücksichtigung der fetalen Nackentransparenz - sind jedoch belegt.

Hinsichtlich des Zweittrimenon-Screenings wird zwar die Sicherheit und Effektivität des biochemischen Screenings betrachtet, die damit verbundenen psychischen und ethischen Aspekte (z.B. Späterminierung usw.) werden aber vernachlässigt. Dies widerspricht der von den Autoren betonten Bedeutung der ethischen Aspekte.

Eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit der verschiedenen Screeningstrategien ist zwar prinzipiell auf die Bundesrepublik Deutschland möglich, jedoch ist zu berücksichtigen, daß in der Bundesrepublik Deutschland z.T. von anderen Werten der einzelnen in das Basisszenario eingegangenen Faktoren auszugehen ist. Beispielsweise sollte hier für die prozedurbedingte Abortrate ein höherer Wert - nämlich 1,0 gegenüber dem kanadischen Wert von 0,5 - eingesetzt werden (vgl. weiter unten Pauer et al., 1999). Dies bewirkt, daß diejenigen Screeningstrategien mit einer hohen Zahl an Amniozentesen deutlich ungünstigere Raten an prozedurbedingten fetalen Verlusten zu diagnostizierten Fällen von Down-Syndrom aufweisen werden.

Auch ist die Altersstruktur der Schwangeren in der Bundesrepublik eine andere als in Quebec. Wenngleich auch die Zahl der Schwangeren von 35 und mehr Jahren in Quebec seit 1991 deutlich angestiegen ist (von 8% in 1991 auf 12% in 1996), ist die Schwangerenpopulation in der Bundesrepublik Deutschland dennoch ein wenig älter. So werden diejenigen Screeningstrategien, die eine Amniozentese in der Altersgruppe der 35- und mehr Jährigen vorsehen, eine höhere Rate der Amniozentesen, der prozedurbedingten Aborte verursachen. Die Entdeckungsrate könnte - bei gleichzeitig höherer falsch-positiv Rate - etwas höher sein als für Quebec geschätzt.

Meta-Analyse**Cuckle HS; van Lith JMM. Appropriate Biochemical Parameters in First-trimester Screening for Down Syndrome. Prenat Diagn 1999; 19: 502-512**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine wissenschaftliche Arbeit. Die Autoren gehören dem *Centre for Reproduction, Growth and Development* der *School of Medicine, University of Leeds* (Prof. Cuckle) und der Abteilung *Obstetrics and Gynaecology, Academic Medical Centre and Onze Lieve Vrouwe Gasthuis*, Amsterdam (Prof. van Lith) an.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist durch statistische Modellbildung eine Schätzung der Effektivität des Screenings im ersten Trimenon mit den Parametern PAPP-A, freies β -hCG, AFP und unkonjugiertes Östriol unter Berücksichtigung der sonographischen Messung der fetalen Nackentransparenz im ersten Trimenon vorzunehmen.

c) Methodik

Grundlage für die vorliegende Meta-Analyse waren zwei von van Lith durchgeführte Meta-Analysen¹. Zusätzlich zu den dort berücksichtigten Studien konnten neun weitere identifiziert werden.

Es wurden anhand einer Datenbankrecherche in MEDLINE² alle publizierten Studien mit den vier Serummarker als Screeningtest vor der 14. Schwangerschaftswoche recherchiert sowie beim PAPP-A auch zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft. Publierte Abstrakte wurden nicht berücksichtigt, da sie für das Studiendesign unzureichende Informationen enthielten. Wenn mehrere Studien derselben Forschungsgruppe vorlagen, wurde ausschließlich die neueste verwendet; außer, es wurde ausdrücklich vermerkt, daß es sich um unterschiedliche Studienpopulationen handelt. Lagen die Serien in Multicenter-Studien und alleine vor, wurden stets die kombinierten Daten verwendet.

Die mittleren MoM-Werte in nicht betroffenen Schwangerschaften werden auf 1,0 bzw. 0,0 auf der log₁₀-Skala gesetzt, während bei den Down-Syndrom-Schwangerschaften die mittleren MoM-Werte durch das geometrische Mittel des Medians jeder

1 Van Lith JMM. Markers for Down's syndrome in early pregnancy. *Early Hum Devel* 1996; 47 (Suppl): 27-29 und van Lith JMM. Maternal serum markers for aneuploidy in early pregnancy. In: Grudzinskas JG; Ward RHT (eds). *Screening for Down's Syndrome in the First Trimester*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London. 1997

2 Entsprechend den Ausführungen in: van Lith JMM. Maternal serum markers for aneuploidy in early pregnancy. In: Grudzinskas JG; Ward RHT. *Screening for Down-Syndrome in the First Trimester*. RCOG Press. London. 1997

Serie, gewichtet nach der Zahl der eingeschlossenen Down-Syndrom-Fälle gebildet werden. Die Varianz und Kovarianz werden für die einzelnen Parameter bei Down-Syndrom-Schwangerschaften bestimmt - einschließlich des Mittels der Differenz zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Schwangerschaften. Die Parameter bei den Down-Syndrom-Schwangerschaften werden berechnet, indem diese Differenz zu den entsprechenden Parametern in nicht-betroffenen Schwangerschaften addiert werden. Da diese Methode die Varianz beim PAPP-A überschätzen würde, wurde die Varianz hier mittels Regressionsanalyse bestimmt.

Zu Vergleichszwecken verschiedener Parameterkombinationen wurden die Entdeckungsraten für eine 5% falsch-positiv Rate berechnet. Die Raten werden mit dem statistischen Modell der Methode der numerischen Integration geschätzt. Die Parameter zur fetalen Nackentransparenz wurden einer großen multizentrischen Interventionsstudie entnommen, die einen *bias* hinsichtlich der hohen Verlustrate bei Feten mit Down-Syndrom aufweist. Feten mit normaler Nackentransparenz gehen durch Spontanabort verloren ohne das sie als Fetus mit Down-Syndrom registriert worden sind. Diesem *bias* wurde durch Verwendung eines potentiellen Sets von Down-Syndrom-Fällen begegnet.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Für die Berechnungen lagen 44 Datenserien mit insgesamt 439 Down-Syndrom-Schwangerschaften (erstes und zweites Trimenon) vor. Bei Verwendung der beobachteten mittleren PAPP-A-Werte konnte für das PAPP-A eine um 10% höhere Entdeckungsrate beobachtet werden als für das freie β -hCG. Durch Kombination beider Parameter konnten Entdeckungsraten von rund 65% geschätzt werden. Die Hinzunahme weiterer biochemischer Parameter erhöht diese Entdeckungsrate nur unwesentlich um etwa 6 Prozentpunkte. Der beste einzelne Screeningmarker ist die fetale Nackentransparenz mit einer etwa 73%igen Entdeckungsrate. Diese kann durch Hinzunahme von biochemischen Parametern weiter erhöht werden. Das AFP und uE₃ haben hier allerdings nur eine geringe Bedeutung (vgl. Tabelle 28). Es ist allerdings auch zu beobachten, daß die Entdeckungsraten bei allen Kombinationen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter abnehmen.

Die Autoren plädieren aufgrund der großen Evidenz für eine Verschiebung des Screenings für das Down-Syndrom vom zweiten zum ersten Trimenon. Screeningzentren, die ein Screening im ersten Trimenon implementieren wollen, benötigen hierfür ein angemessenes Set an Verteilungsparametern. Dieses liefert die vorliegende Studie. Sie bietet ausreichend Informationen um die Parameter für jedes Zentrum an dessen Population und Laboratoriumsbedingungen anzupassen.

Tabelle 28: Geschätzte Entdeckungsraten für das fetale Down-Syndrom bei einer falsch-positiv Rate von 5% differenziert nach Schwangerschaftswoche und Parameterkombination [Cuckle et al., 1999].

SSW	Biochemische Parameter alleine				Zusammen mit fetaler Nackentransparenz			
	PAPP-A und freies β -hCG	+ AFP	+ uE ₃	alle vier Parameter	PAPP-A und freies β -hCG	+ AFP	+ uE ₃	alle vier Parameter
9	71,6	73,1	74,6	75,8	89,1	89,7	90,2	90,5
10	65,6	67,5	69,3	70,8	86,8	87,6	88,2	88,6
11	58,2	60,4	63,0	64,9	84,0	84,9	85,7	86,4
12	50,9	53,7	57,3	59,4	81,2	82,4	83,5	84,2
13	46,4	49,3	53,9	56,1	79,5	80,8	82,2	83,0

Die Effektivität der Messung der fetalen Nackentransparenz für das Ersttrimenon-Screening kann verschiedenen publizierten Studien entnommen werden, die zuverlässigste Evidenz aber wird von der prospektiven Multizenter-Studie der *Fetal Medicine Foundation* erreicht. Anders als bei den übrigen Studien basiert diese Studie auf einem Routine-Scanning unter low-risk Frauen in nicht-spezialisierten Einheiten.

Frauen kommen in der Regel zwischen der 8. und 18. Schwangerschaftswoche zur pränatalen Untersuchung. Mit der Entwicklung eines Tests für ein frühes Screening kann den Schwangeren nun zumeist bereits bei der ersten Untersuchung ein Screening angeboten werden. Da das optimale Schwangerschaftsalter für eine Messung der fetalen Nackentransparenz zwischen der 11. und 13. Schwangerschaftswoche liegt, müssen Schwangere, die erst ab der 14. Woche betreut werden, auf ein serumbasiertes Screening zurückgreifen. Diejenigen, die früher betreut werden, können ein kombiniertes Screening in Anspruch nehmen. Ideal wäre eine Blutentnahme ein bis zwei Wochen vor der Ultraschalluntersuchung, da dann die Serum-MoM-Werte zum Zeitpunkt der Sonographie vorliegen und der Schwangeren ein kombiniertes Risiko für ein Down-Syndrom mitgeteilt werden kann.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren berechnen auf der Basis früher mit dem gleichen methodischen Ansatz durchgeführter Meta-Analysen Entdeckungsraten für verschiedene Parameterkombinationen für ein Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Die Dokumentation der verwendeten Methoden ist allerdings auch bei Berücksichtigung der vorhergehenden Publikation nicht ganz zufriedenstellend. Eine Ergänzung um die verwendeten Suchbegriffe und den Recherchezeitraum wäre wünschenswert.

Inwieweit sich die Ergebnisse bei Verwendung verschiedener cut-off level für das individuelle Risiko verändern, läßt sich nicht beurteilen, da zu diesem Punkt in der vorliegenden Arbeit keine Angaben gemacht werden.

Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Bundesrepublik Deutschland ist bei Verfügbarkeit eines Testkits für das PAPP-A möglich. Allerdings ist zu beachten, daß die Messung der fetalen Nackentransparenz derzeit mit einer vergleichbaren Präzision nur von spezialisierten Zentren geleistet werden kann. Entsprechende Untersuchungen im Bereich der niedergelassenen Ärzte deuten darauf hin, daß eine Durchführung des Screenings hier in der von den Autoren beschriebenen Weise unter den gegenwärtigen Bedingungen nicht sinnvoll ist (vgl. Behrens et al., 1999).

C.5.2 Primärstudien

Wald NJ; Watt HC; Hackshaw AK. Integrated screening for Down's Syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999; 341: 461-467

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine wissenschaftliche Publikation. Die Autoren gehören dem *Department of Environmental and Preventive Medicine*, dem *Wolfson Institute of Preventive Medicine*, *St. Bartholomew's* und der *Royal London School of Medicine and Dentistry*, London, an.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist die Evaluation einer neuen Screeningmethode des „integrierten Tests“, welche die Messungen der Parameter des ersten und zweiten Trimenon in einem einzigen Test zusammenfaßt, um eine - den heutigen Tests vergleichbare - Entdeckungsrate bei deutlich reduzierten falsch-positiven Ergebnissen zu erhalten und die Rate der invasiven diagnostischen Maßnahmen zu senken.

c) Methodik

Auf der Basis des maternalen Alters in Kombination mit verschiedenen biochemischen und sonographischen Parametern wurde mit publizierten Daten zum Erst- und Zweittrimenon-Screenings in Feten mit Down-Syndrom (durch Amniozentese, CVS oder postnatale Untersuchung gesicherte Diagnose) die Effektivität eines integrierten Erst- und Zweittrimenon-Screenings bestimmt. Für das Ersttrimenon-Screening wurden die Parameter fetale Nackentransparenz, PAPP-A und freies β -hCG berücksichtigt, während dies für das zweite Trimenon das AFP, uE3, hCG und Inhibin A

waren. Der „integrierte Test“ kombiniert diese Parameter miteinander. Die freie β -Untereinheit des hCGs des ersten Trimenons wird aufgrund ihrer hohen Korrelation mit dem Gesamt-hCG des zweiten Trimenons ausgeschlossen. Beim Ersttrimenon-Screening wurden das PAPP-A in 77 betroffenen und 383 nicht betroffenen Schwangerschaften bestimmt; die Messung der fetalen Nackentransparenz erfolgte in 326 betroffenen und 95.476 nicht betroffenen Schwangerschaften. Beim Zweittrimenon-screening erfolgte die Bestimmung der biochemischen Parameter in 77 betroffenen und 385 nicht betroffenen Schwangerschaften.

Alle Parameter werden als MoM-Werte zu einem gegebenen Schwangerschaftsalter bestimmt. Mit den Daten der Marker des ersten und zweiten Trimenons wird ein geeignetes multivariates Gaussmodell für die betroffenen und nicht-betroffenen Schwangerschaften sowie die Likelihood-Ratio bestimmt. Diese Likelihood-Ratio wird zur Adjustierung des Risikos für eine betroffene Schwangerschaft bei einem bestimmten maternalen Alter herangezogen.

Die Effektivität des „integrierten Tests“ wird anhand eines Vergleichs seiner Entdeckungsraten und falsch-positiv Raten mit denen des Erst- und Zweittrimenon-Screenings bestimmt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Tabelle 29 faßt die Entdeckungsraten verschiedener Parameterkombinationen des Erst- und Zweittrimenon-Screenings sowie des integrierten Tests zusammen.

Tabelle 29: Entdeckungsraten (in %) des Integrierten Tests im Vergleich zum Test des Erst- und Zweittrimenon-Screenings [Wald et al., 1999].

FPR in %	Zweittrimenon-Screening			Ersttrimenon- Screening	Integrier- ter Test*	Variationen des Integrierten Tests		
	Double- Test	Triple- Test	Quadruple- Test	Sono + Serum		ohne In- hibin A	ohne NT ⁺	ohne Inhibin A und NT ⁺
1	35	46	54	72	85	82	66	60
3	50	62	69	81	92	90	79	74
5	59	69	76	85	94	92	85	80
7	65	74	81	88	96	94	88	84

+ NT = Nackentransparenz

* umfaßt PAPP-A und fetale Nackentransparenz im ersten Trimenon und AFP, uE3, hCG und Inhibin A im zweiten Trimenon.

Die Schätzung zur Effektivität des „integrierten Tests“ als Screening-Test für das Down-Syndrom ergibt bei einer falsch-positiv Rate von 5% eine Entdeckungsrate von 94%. Dies ist deutlich mehr als alle Varianten des Zweit- und Ersttrimenon-Scre-

enings erreichen. Wird auf die Messung der fetalen Nackentransparenz verzichtet, reduziert sich die Entdeckungsrate bei gleichbleibender falsch-positiv Rate auf 85%. Dies entspricht der Entdeckungsrate des Ersttrimenon-Screenings (vgl. Tabelle 29). Wird keine Messung der fetalen Nackentransparenz vorgenommen, sollte zumindest die Bestimmung des Schwangerschaftsalters mittels Sonographie erfolgen.

Der Anteil der Schwangeren, die eine invasive diagnostische Maßnahme und Karyotypisierung benötigen (positiv-Rate/gescreente Schwangere), variiert je nach angewandter Screeningmethode. Bei einer Entdeckungsrate von 80% sind dies 1% gegenüber 22% beim Double-Screening im zweiten Trimenon. Die Zahl der prozedurbedingten Aborte (Entdeckungsrate 80%) ist entsprechend beim integrierten Screening deutlich geringer als beim Erst- oder Zweittrimenon-Screening: während beim vollständig durchgeführten integrierten Test 8 nicht vom Down-Syndrom betroffene Feten je 100.000 gescreenter Schwangeren verlorengehen sind dies beim kombinierten Ersttrimenon-Screening 66 und beim Triple-Screening des Zweittrimenons 130. Nach der von Wald et al. durchgeführten Berechnung reduzieren sich die falsch-positiv Raten insbesondere bei den 35 und mehr jährigen: von 19% beim Triple-Screening im zweiten Trimenon auf 3,3% beim Integrierten Screening (vgl. Tabelle 30).

Tabelle 30: Entdeckungsraten (in %) und falsch-positiv Raten (in %) für das integrierte Screening im Vergleich zum Erst- und Zweittrimenon-Screening differenziert nach maternalem Alter [Wald et al., 1999].

Maternales Alter (Jahre)	Double-Screening		Triple-Screening		Quadruple-Screening		Integriertes Screening	
	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR
15 - 34	46	4,0	58	3,7	69	4,1	81	0,7
≥ 35	86	24,0	88	19,0	91	17,0	92	3,3
≥ 15	61	5,6	69	4,9	77	5,2	85	0,9

ER = Entdeckungsrate in %

FPR = falsch-positiv Rate in %

Cut-off level: Double- und Triple-Screening = 1 : 250

Quadruple-Screening = 1 : 300

Integriertes Screening = 1 : 120

Das Integrierte Screening nutzt den Vorteil, daß unterschiedliche Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft zwischen vom Down-Syndrom betroffenen und nicht-betroffenen Feten unterscheiden. Die niedrigen falsch-positiv Raten können nicht erzielt werden, wenn das Erst- und Zweittrimenon-Screening unabhängig ausgewertet werden. Es würde auch Verwirrung bei den Schwangeren entstehen, wenn für jedes Trimenon ein eigenes Risiko berechnet würde.

Vorteile des integrierten Screenings sind, daß dies sicherer und effektiver ist. Es erfordert eine erste pränatale Betreuung zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche und eine erneute Versorgung rund 5 Wochen später.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren berechnen anhand publizierter Daten zur Effektivität des Screening-Tests für das Down-Syndrom einen neuen Screening-Test, der das derzeit bekannte Erst- und Zweittrimenon-Screening miteinander verknüpft. Allerdings verwenden die Autoren überwiegend solche Studien, an denen der Erstautor beteiligt war. Eine systematische Literaturrecherche ist nicht dokumentiert.

Der vorgestellte neue Screening-Test erhöht deutlich die Entdeckungsraten bzw. reduziert insbesondere bei den 35 und mehr jährigen Schwangeren die falsch-positiv Raten. Allerdings vermag der Test nicht die Nachteile des Zweittrimenon-Screenings - späte invasive Diagnostik und damit möglicherweise späte Terminierung mit allen damit verbundenen Problemen - aufzuheben. Das Ersttrimenon-Screening wird nach wie vor seitens der Schwangeren das präferierte Verfahren zum pränatalen Screening von Chromosomenanomalien sein.

Die Autoren gehen nicht auf die Möglichkeit der Entdeckung von anderen Chromosomenanomalien als das Down-Syndrom ein. So kann diesbezüglich keine Aussage vorgenommen werden.

Einer Übertragung der Ergebnisse auf die Bundesrepublik Deutschland steht prinzipiell nichts im Wege. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß auch beim vorgestellten Screening-Test die in der Routine zu erreichenden Entdeckungsraten geringer sein dürften als in der Studie. Außerdem ist die Verwendung der fetalen Nackentransparenz als Screeningparameter in der Routine der Bundesrepublik Deutschland nicht uneingeschränkt sinnvoll, da hier keine Standards zur Messung der fetalen Nackentransparenz vorliegen und aufgrund unzureichender Effektivität nicht speziell ausgebildeter Ausführender nur eine Messung in spezialisierten Zentren sinnvoll ist.

C.5.2.1 Weitere Primärstudien

In den bisher vorgestellten Studien wurden weitere für den vorliegenden HTA-Bericht identifizierte Primärstudien zur Effektivität des Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte nicht berücksichtigt. Teilweise sind diese Primärstudien auf eine andere Chromosomenanomalie als das Down-Syndrom ausgerichtet und teilweise sind diese nach dem Recherchedatum der vorgestellten Studien publiziert worden. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Tabellen 31 und 32 jeweils getrennt für das zweite und erste Trimenon zusammenfassend dargestellt.

In den bereits vorgestellten Übersichtsarbeiten kommen die Autoren zu dem Schluß, daß ein Ersttrimenon-Screening mit den Parametern PAPP-A und freiem β -hCG in Abhängigkeit vom maternalen Alter und in Kombination mit einem sonographischen Screening der fetalen Nackentransparenz höhere Entdeckungsraten ergibt als ein Ersttrimenon-Screening auf der Basis von ausschließlich biochemischen Parametern und als ein Screening im zweiten Trimenon mit drei oder vier biochemischen Parametern. Die Primärstudien von Spencer et al. [1999] und Biagiotti et al. [1998b] bestätigen für das Down-Syndrom die Ergebnisse der früheren Studien. Mit Entdeckungsraten von bis zu 90% bei einer falsch-positiv Rate von 5% liegen sie deutlich über den durchschnittlichen Entdeckungsraten des Zweittrimenon-Screenings. Insbesondere die große Bedeutung der Messung der fetalen Nackentransparenz wird in den Studien belegt. Biagotti et al. [1998a] zeigen auch für die Trisomie 18 eine Möglichkeit des Screenings im ersten Trimenon auf. Wenngleich die Entdeckungsraten beim biochemischen Screening für die Trisomie 18 geringer sind als diejenigen für das kombinierte sonographische und biochemische Screening für das Down-Syndrom, sind sie mit einer Sensitivität von 84% bei falsch-positiv Rate von 2% (bei einem mittleren Alter von 38 Jahren) immer noch relativ hoch.

Die ergänzenden Studien zum Zweittrimenon-Screening sind vor allem durch eine große Variationsbreite des Schwangerschaftsalters gekennzeichnet, in dem der Screening-Test durchgeführt wurde. Wesentliche, über die Erkenntnisse der berücksichtigten Studien hinausgehende Erkenntnisse werden in den dargestellten Studien nicht verzeichnet. Die Studie von Roussel-Mizon et al. [1996] zeigt insbesondere die Auswirkung des maternalen Alters auf die Entdeckungsraten, kommt insgesamt aber nicht zu anderen Ergebnissen als andere Autoren für ein Screening mit der Kombination von AFP und hCG im zweiten Trimenon. Jørgensen et al. [1999] weisen für eine jüngere Schwangerenpopulation mit geringem Risiko für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte erwartungsgemäß geringere Entdeckungsraten bei relativ großen Konfidenzintervallen aus. Ein Screening mit Kombination von AFP, hCG und Ultraschall in Abhängigkeit vom maternalen Alter für das Down-Syndrom erzielt in dieser Studie eine durchschnittliche Entdeckungsrate von 46% (95%-Konfidenzintervall von 19% bis 75%) bei einer falsch-positiv Rate von 4%.

Insgesamt bestätigen die aktuelleren Studien die Ergebnisse der früheren Studien dahingehend, daß für ein Zweittrimenon-Screening für das Down-Syndrom biochemische Parameter über eine höhere Sensitivität verfügen als sonographische Parameter, während für ein Ersttrimenon-Screening der sonographische Parameter der fetalen Nackentransparenz von größter Bedeutung ist. Bei Neuralrohrdefekten haben die sonographischen Parameter auch im zweiten Trimenon eine bedeutendere Rolle.

Tabelle 31: Ergebnisse der in den vorgestellten Studien nicht berücksichtigten Primärstudien 1997 - 1999 zum Screening für fetale Chromosomenanomalien im ersten Trimenon der Schwangerschaft

Quelle	n	Alter der Frauen in Jahren	Betroffene Schwangerschaften (N)	Schwangerschaftsalter in Wochen	Marker	in % (für jeweils unterschiedliche falsch-positiv Raten (s. nächste Spalte))	Entdeckungsrate	falsch-positiv Rate in %
Biagiotti et al., 1998a	323	24-45	Trisomie 18: 23	8-13	PAPP-A, freies β -hCG	PAPP-A freies β -hCG Alter + PAPP-A + freies β -hCG	37,5; 45,8 23,1; 32,5 71,6; 76,6; 84,0	0,2; 0,5 0,2; 0,5 0,2; 0,5; 2,0
Biagiotti et al., 1998b	3.463	Median = 38	Trisomie 21: 32	10-13	PAPP-A, freies β -hCG, Nackentransparenz	Alter + Nackentransparenz 77,3; 78,0 Alter + Nackentransparenz + PAPP-A	59,4; 61,2; 64,7; 67,6; 69,1; 69,6; 71,0 35,3; 40,0; 44,1; 49,5; 53,4; 54,7; 55,6 25,4; 28,2; 31,8; 35,0; 38,8; 40,9; 42,4 41,0; 50,5; 54,9; 58,7; 62,0; 65,0; 66,1 61,0; 65,7; 68,0; 70,5; 72,0; 73,3; 74,0 66,0; 69,2; 71,3; 72,8; 75,4;	2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0
Spencer et al., 1999	1.156	15-47	Trisomie 21: 210	10-14	PAPP-A, freies β -hCG	freies β -hCG PAPP-A Nackentransparenz Alter + freies β -hCG Alter + PAPP-A Alter + Nackentransparenz Alter + freies β -hCG + PAPP-A Alter + Nackentransparenz + freies β -hCG Alter + Nackentransparenz + PAPP-A Alter + Nackentransparenz + freies β -hCG + PAPP-A	33 38 64 46 48 73 67 81 82 89	5,0

Tabelle 32: Ergebnisse der in den vorgestellten Studien nicht berücksichtigten Primärstudien 1995 - 1999 zum Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte im zweiten Trimenon der Schwangerschaft¹

Quelle	n	Alter der Frauen in Jahren	Betroffene Schwangerschaften (N)	Schwangerschaftsalter in Wochen	Marker	in % (für jeweils unterschiedliche falsch-positiv Raten (s. nächste Spalte))	Entdeckungsrate	falsch-positiv Rate in %	Cut-off level	
Palomaki et al., 1995	1.278	17-45	Trisomie 18: 94 (darunter 89 o. offenen Defekt)	13-22 (darunter 89%: 15-20)	AFP, hCG, uE3	Alter + AFP Alter + AFP + hCG Alter + AFP + hCG + uE3	6; 13; 18; 25 22; 38; 47; 55 56; 70; 76; 81	0,1; 0,5; 1,0; 2,0		
Roussel-Mizon et al., 1996	1.278	19-44	Trisomie 21: 41	15-18	AFP, hCG	AFP + hCG; < 30 Jahre: 25,0 30-37 Jahre: 52,2 ≥ 38 Jahre: 100,0 Gesamt: 51,2		6,5	1 : 300	
Knight et al., 1998	5.385	alle Altersgruppen	Trisomie 21: 52	14-21	AFP, hCG, freies β-hCG, uE3	Alter + hCG	37; 44; 54			
						Alter + freies β-hCG Alter + AFP + hCG Alter + AFP + freies β-hCG Alter + AFP + uE3 + hCG Alter + AFP + uE3 + freies β-hCG	31; 37; 50 48; 58; 64 46; 50; 58 52; 58; 64 46; 52; 58			
Jørgensen et al., 1999	27.844	18-34	Trisomie 21: 32 Neuralrohrdefekte: 34	17-19	Ultraschall, AFP, hCG	Ultraschall:				
						Neuralrohrdefekte insgesamt	79,4 (62,1 - 91,3)			
						Anenzephalie	100 (78,2 - 100)	0,0		
						Spina bifida	58,8 (32,9 - 81,6)	0,01		
						Down-Syndrom	6,3 (0,8 - 20,8)	0,1		
						Alter + AFP + hCG*:				
						Neuralrohrdefekte insgesamt	75,0 (34,9 - 96,8)			
						Anenzephalie	100 (15,8 - 100,0)	3,3		
						Spina bifida	66,7 (22,3 - 95,7)	3,4		
						Down-Syndrom	46,2 (19,2 - 74,9)	4,0		
Alter + AFP + hCG + Ultraschall*:										
Neuralrohrdefekte insgesamt	75,0 (34,9 - 96,8)									
Anenzephalie	100,0 (15,8 - 100,0)	3,3								
Spina bifida	66,7 (22,3 - 95,7)	3,4								
Down-Syndrom	46,2 (19,2 - 74,9)	4,0								

¹ (*N = 10264; mögliche Entdeckungsraten (cut-off level 1 : 400 für Down-Syndrom, alle Frauen mit positivem Testergebnis nehmen an einem diagnostischen Test teil); *N aus 9 Pränatal-Screeningzentren in Nordamerika und Europa)

C.5.3 Berücksichtigte Übersichtsarbeiten zu spezifischen Einzelaspekten des biochemischen Screenings

Meta-Analyse

Smith ER; Petersen J; Okorodudu AO; Bissell MG. Does the addition of unconjugated estriol in maternal serum screening improve the detection of trisomy 21? A meta-analysis. Clin Lab Manag Rev 1996; 10 (2): 176-181.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine wissenschaftliche Arbeit. Die Autoren gehören verschiedenen Abteilungen der *University of Texas Medical Branch* in Galveston an.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung des Beitrages des uE₃ für die Sensitivität und Spezifität des biochemischen Screenings für das fetale Down-Syndrom. Hierzu wurde die Null-Hypothese formuliert, daß es keine Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität eines Triple-Screenings (AFP, hCG und uE₃) und eines Double-Screenings (AFP und hCG) zur Entdeckung eines Feten mit Down-Syndrom gibt.

c) Methodik

Zur Identifizierung der publizierten Literatur zum Thema führten die Autoren über OVID Technologies Inc. eine Datenbank-Recherche in MEDLINE durch. Berücksichtigt wurden Studien zwischen 1989 und 1995. Gefunden wurden 30 Publikationen, die auf die Erfüllung der folgenden Einschlusskriterien überprüft wurden: englische Sprache, prospektive Studie, Stichprobe im zweiten Trimenon der Schwangerschaft, Angabe des beim Screening verwendeten cut-offs für das individuelle Risiko, Auflistung der Outcomes und Einschluss von Frauen unter 35 Jahren.

Studien, die das cut-off-Risiko zum Zeitpunkt der Geburt angaben, wurden um eine Verlustrate von 23% korrigiert, um bei allen Studien ein Risiko für das zweite Trimenon angeben zu können. Jede Triple-Screening-Studie wurde entweder mit einer Double-Screening-Studie oder mit den eigenen Double-Screening-Ergebnissen kombiniert, so daß die gleiche Anzahl Double- und Triple-Screening-Studien untersucht wurde. Die Berichtspaare wurden auf ihre Sensitivität und Spezifität hin untersucht. Alle Studien wurden auf der Basis kombinierter Unterschiede in den Wahrscheinlichkeiten in der Meta-Analyse zusammengefaßt.

Die Technik der Kombination wurde gewählt, da das Down-Syndrom ein seltenes Ereignis in Schwangerschaften ist. So ist es schwierig, auf der Basis einer einzelnen

Studie zu einem definitiven Ergebnis zu gelangen. Die statistische Untersuchung wurde als Meta-Analyse mit der Konfidenz-Profil-Methode ausgeführt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Es konnten insgesamt 8 Publikationen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllen. In den Studien werden cut-off level zwischen 1 : 280 und 1 : 154 für das zweite Trimenon verwendet. Insgesamt wurden 143.094 Schwangere gescreent, darunter hatten 6.370 nach Korrektur des Schwangerschaftsalters per Ultraschall ein positives Screeningergebnis. Darunter waren 198 Schwangerschaften mit fetalem Down-Syndrom (vgl. Tabelle 33).

Tabelle 33: Verwendetes cut-off level und entdeckte Down-Syndrom-Feten in den eingeschlossenen Studien [Smith et al., 1996].

Autoren	Jahr	Cut-off level	Testtyp	Altersgruppe (Jahre)	Zahl der gescreenten Schwangeren	Entdeckte Feten mit Down-Syndrom	Vorhandene Feten mit Down-Syndrom
Haddow et al.	1992	1 : 190	Triple	16-41	25.207	21	33
Phillips et al.	1992	1 : 274	Triple	< 35	9.530	4	7
Burton et al.	1993	1 : 270	Triple	13-48	8.233	10	12
Cheng et al.	1993	1 : 195	Triple	15-44	7.718	20	22
Macri et al.	1994	1 : 283	Double	< 35	44.272	29	42
Mooney et al.	1994	1 : 236	Double	15-44	12.170	10	18
Goodburn et al.	1994	1 : 154	Triple	15-53	25.359	36	48
Kellner et al.	1995	1 : 270	Triple	14-44	10.605	12	16

In einigen Studien waren die Untersuchungen auf die unter 35jährigen begrenzt, so daß sich auch die vorliegende Studie auf Aussagen für diese Altersgruppe beschränkt. Damit sinkt die Zahl der insgesamt vorhandenen Feten mit Down-Syndrom um 24,7% auf 149. Die höchste in den Studien beobachtete Sensitivität unter den Studien zum Triple-Screening lag bei 84,6% (vgl. Tabelle 34).

Die Kombination aller acht Studien in einer Meta-Analyse zeigt, daß das Triple-Screening eine höhere Sensitivität aufweist als das Double-Screening. Wenngleich die Spezifität in allen Studien mit Triple- und Double-Screening (94,1% bis 97,7%) hoch ist, zeigt die Meta-Analyse für das Triple-Screening einen günstigeren Wert.

Es entspricht der Mehrheit der Studien, daß das Triple-Screening effektiver ist als das Double-Screening. Die vorliegende Meta-Analyse gibt dieser Aussage Gewicht, da hier die Hochrisikogruppe der über 35jährigen Schwangeren weitgehend ausgeschlossen ist: im Untersuchungskollektiv wurden lediglich 20% der Down-Syndrom-Fälle bei Schwangeren von über 35 Jahren verzeichnet.

Tabelle 34: Ergebnisse des biochemischen Screenings für das fetale Down-Syndrom bei Schwangeren unter 35 Jahren entweder als Triple- oder Double-Screening [Smith et al., 1996].

Autoren	Test- typ	Gescreenten Schwangeren (n)	Positiv gescreeente Schwangere		Feten mit Down-Syn- drom (N)	Sensiti- vität (%)	Spezifi- tät (%)
			(%)	(n)			
Haddow et al.	Triple	23.975	3,20	17	29	58,6	96,9
	Double	23.975	3,20	15	29	51,7	96,9
Burton et al.	Triple	7.492	4,39	7	9	77,8	95,7
	Double	7.492	4,39	7	9	77,8	95,7
Goodburn et al.	Triple	23.040	2,30	12	24	50,0	97,7
	Double	23.040	2,30	8	24	33,3	97,7
Kellner et al.	Triple	9.719	5,97	8	12	66,7	94,1
	Double	9.719	5,97	5	12	41,7	94,1
Cheng et al.	Triple	6.897	4,23	11	13	84,6	95,9
Mooney et al.	Double	11.559	5,62	6	13	46,2	94,4
Phillips et al.	Triple	9.530	3,22	4	7	57,1	96,8
Macri et al.	Double	44.272	3,81	29	42	69,0	96,2

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren vergleichen mittels Meta-Analyse die publizierte Literatur hinsichtlich der Effektivität der Einbeziehung des uE₃ in das biochemische Screening für das fetale Down-Syndrom.

Zu beachten sind bei der Übertragung die mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verbundenen Restriktionen. Die Aussagen gelten insbesondere für die unter 35jährigen Schwangeren, nur für ein Screening im zweiten Trimenon und nur für das fetale Down-Syndrom. Es wurden keine Kombinationen anderer Parameter, wie z.B. mit dem Inhibin A, vorgenommen. So trifft die Aussage der Studie lediglich für den Vergleich des Screenings mit AFP, hCG und uE₃ zu dem Screening mit AFP und hCG zu.

Unter Beachtung dieser Restriktionen ist eine Übertragung der Studienergebnisse auf das pränatale Screening in der Bundesrepublik Deutschland möglich.

Entscheidungsanalyse

Serra-Prat M; Gallo P; Jovell AJ; Aymerich M; Estrada MD. Trade-offs in Prenatal Detection of Down Syndrome. Am J Public Health 1998; 88: 551-557

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine wissenschaftliche Publikation. Die Autoren gehören der 1994 durch ein Abkommen der katalanischen Regierung gegründeten *Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA)* an.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist eine vergleichende Analyse verschiedener Screeningstrategien für die pränatale Entdeckung des Down-Syndroms. Die Ergebnisse sollen sowohl den Durchführenden als auch den Schwangeren ermöglichen, eine informierte Entscheidung auf der Grundlage von Effektivität, Sicherheit und Effizienz zu treffen.

c) Methodik

Die Autoren entwickeln insgesamt 8 Screeningstrategien, die mit einer Entscheidungsanalyse und quantitativen Methoden anhand verschiedener *outcomes* untersucht und verglichen werden.

Es werden die folgenden 8 Screeningstrategien für das zweite Trimenon vorgestellt:

Option 1: Nichts tun.

Option 2: Allen Schwangeren eine Amniozentese, aber kein vorhergehendes Screening anbieten.

Option 3: Allen Schwangeren über 35 Jahren eine Amniozentese anbieten und allen Schwangeren unter 35 Jahren ein Ultraschallscreening anbieten (fetale Nackentransparenz > 6mm im zweiten Trimenon). Wenn das sonographische Screening positiv ausfällt, wird eine Amniozentese angeboten.

Option 4: Allen schwangeren Frauen ein biochemisches Screening anbieten (Triple-Screening mit AFP, intaktem hCG und uE3 mit einem cut-off level von 1 : 250). Frauen mit einem höheren Risiko als 1 : 250 werden als Hochrisikoschwangere betrachtet und ihnen wird eine Amniozentese angeboten.

Option 5: wie Option 4, jedoch mit einem cut-off level von 1 : 100.

Option 6: Allen Schwangeren über 38 Jahren wird eine Amniozentese angeboten und allen jüngeren Schwangeren ein biochemisches Screening (Triple-Screening wie bei Option 4 und 5). Schwangeren mit einem Risiko von über 1 : 270 wird eine Amniozentese angeboten. Ist das Risiko unter 1 : 270 wird ein Ultraschall-Screening

angeboten (fetale Nackentransparenz > 6mm im zweiten Trimenon). Ist das sonographische Screeningergebnis positiv, wird eine Amniozentese oder eine Chordozentese angeboten.

Option 7: Allen Schwangeren über 30 Jahren wird ein biochemisches Screening (Triple-Screening wie bei Option 4 und 5) angeboten. Ist das Risiko über 1 : 250, wird eine Amniozentese angeboten. Allen Schwangeren unter 30 Jahren wird ein Ultraschall-Screening angeboten und falls dieses positiv ausfällt (fetale Nackentransparenz > 6mm im zweiten Trimenon), wird ebenfalls eine Amniozentese angeboten.

Option 8: wie Option 7, jedoch mit einem cut-off level nach dem biochemischen Screening von 1 : 100.

Die Screening-Optionen 1 und 2 sind extreme, die als Referenzpunkte eingeschlossen werden. Option 3 ist weit verbreitet in Kalifornien, während die Optionen 4 und 5 in Großbritannien häufig anzutreffen sind. Bei der Option 5 erhöht sich die Spezifität, die Kosten und die Zahl der prozedurbedingten Fehlgeburten sinken. Die Option 6 maximiert nicht nur das Screening für das Down-Syndrom, sondern auch für andere kongenitale Störungen. Die Optionen 7 und 8 dienen in erster Linie zur Reduzierung der Kosten.

Dem Modell der Entscheidungsanalyse werden die in Tabelle 37 dargestellten Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten zugrundegelegt. Für die Komplikationsrate nach invasiver Diagnostik wird eine Abortrate von 1% nach Amniozentese und von 2% nach Chordozentese angenommen. Die Teilnehmerate (compliance) am Screening-Test wird mit 80%, diejenige an der Amniozentese mit 50% für alle Frauen, 80% für die 35- und mehr jährigen, 85% für die 38- und mehr jährigen festgelegt.

Die Autoren führen eine Sensitivitätsanalyse durch und berechnen ferner in ihrer Analyse die mit den verschiedenen Screeningstrategien verbundenen Kosten. Diese werden jedoch hier nicht dargestellt.

Tabelle 35: Sensitivität und Spezifität, die der Berechnung der Entscheidungsanalyse zugrundegelegt sind [Serra-Prat et al., 1998].

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Amniozentese	100	100
Triple-Screening		
cut-off level 1 : 270	60	93
cut-off level 1 : 250	58	95
cut-off level 1 : 100	44	98,3
Sonographisches Screening	45	95

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Nach ihren Berechnungen kommen die Autoren für die verschiedenen Screeningstrategien zu dem Ergebnis, daß die Option 6 die höchste Entdeckungsrate bei gleichzeitig niedrigster falsch-negativ Rate aber der höchsten Rate prozedurbedingter Verluste in Relation zu den entdeckten Fällen mit einem Down-Syndrom aufweist (vgl. Tabelle 38). Die Ergebnisse zeigen eine deutliche positive Korrelation zwischen der Entdeckungsrate und den prozedurbedingten Aborten. Auch die Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Ergebnisse der verschiedenen Screeningstrategien hinsichtlich einer Veränderung der Teilnehmerate am Screening und an der Amniozentese sowie hinsichtlich der Genauigkeit des Screening-Tests zeigen dies. Die Outcomes sind robuster gegenüber Veränderungen in der Teilnehmerate als gegenüber Veränderungen der Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests.

Tabelle 36: Ergebnisse der Berechnung der Entdeckungsraten und Raten prozedurbedingter Aborte in Relation zu den entdeckten Fällen - in Abhängigkeit von der Inanspruchnahmerate am Screening-Test und an der Amniozentese [Serra-Prat et al., 1998].

Option	ER in % (Bereich)	Prozedurbedingte Aborte pro entdecktem Fall (Bereich)	Entdeckungsrate in % bei		Prozedurbedingte Aborte pro entdecktem Fall bei	
			größter-kleinster Teilnehmerate	größter-kleinster Testgenauigkeit	größter-kleinster Teilnehmerate	größter-kleinster Testgenauigkeit
2	49,4 (64,8-34,3)	6,56 (3,27-13,30)	64,6-35,2	49,5-49,5	6,56-6,48	6,56-6,56
3	52,1 (73,3-34,3)	1,57 (0,50-1,57)	59,7-40,9	61,9-43,8	1,59-1,61	1,03-2,36
4	43,8 (86,7-20,9)	0,57 (0,15-3,30)	55,9-27,6	67,6-34,3	0,57-0,58	0,30-1,60
5	33,3 (72,4-14,3)	0,26 (0,05-3,52)	42,4-20,9	57,1-23,8	0,26-0,26	0,10-1,67
6	62,9 (93,3-36,2)	1,45 (0,36-4,64)	79,0-42,9	75,2-53,3	1,56-1,31	0,71-2,89
7	40,7 (79,0-18,1)	0,62 (0,10-3,62)	51,9-25,7	61,9-29,5	0,62-0,62	0,20-1,76
8	33,3 (69,5-13,5)	0,54 (0,05-4,30)	42,5-21,9	54,3-21,9	0,54-0,52	0,10-2,07

Die Ergebnisse zeigen, daß keine einzelne Screeningstrategie in der Lage ist, alle *outcomes* simultan zu optimieren. Die Autoren plädieren deshalb dafür, zwei verschiedene Strategien anzubieten - eine, die die Entdeckungsrate maximiert und eine

zweite, die die Zahl der prozedurbedingten Aborte minimiert -, damit die Schwangeren entsprechend ihren Werten und Präferenzen eine Entscheidung treffen können.

e) Abschließende Beurteilung

Die Autoren zeigen verschiedene Screeningstrategien auf, um die Effektivität des biochemischen Screenings für das Down-Syndrom beurteilen zu können. Unter den dargestellten Screeningstrategien sind auch diejenigen vertreten, die in verschiedenen Staaten bzw. Regionen praktiziert werden, so daß hier eine gute Vergleichsmöglichkeit der Effektivität besteht.

Die Ergebnisse des Vergleiches der Screeningstrategien sind - abgesehen von systembedingten Abweichungen - auf die Bundesrepublik Deutschland übertragbar. Zu beachten ist allerdings, daß ausschließlich ein Triple-Screening - im zweiten Trimenon der Schwangerschaft ausgeführt - bewertet wurde.

Leitlinie

Pauer HU; Rauskolb R. Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test). Zusammenfassender Bericht über die 4. Konsensustagung in Nörten-Hardenberg (bei Northeim) im Januar 1998. medgen 1999; 11:36-39,

Braulke I; Rauskolb R. Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test). Zusammenfassender Bericht. 3. Konsensustagung in Nörten-Hardenberg (bei Northeim) im Dezember 1995. Med Genetik 1996; 4:348-355,

Rauskolb R. Blutuntersuchungen bei Schwangeren zur pränatalen Erkennung von Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten (sog. Triple-Test). Bericht einer Konsensus-Tagung. Der Frauenarzt 1993; 34 (3): 254-258.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Seit Beginn der 90er Jahre treffen sich aus dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland namhafte, in der Pränatalmedizin tätige Ärzte - insbesondere Human-genetiker und Gynäkologen - zu Konsensustagungen zum biochemischen Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte.

Anlaß für diese Konsensustagungen ist die in den letzten zwei Jahrzehnten gewachsene Bedeutung der pränatalen Diagnostik von Fehlbildungen und Erkrankungen des Feten im Rahmen der Schwangerenbetreuung. In den letzten Jahren habe sich immer häufiger die Frage gestellt, ob die zunehmend vielfältiger gewordenen Untersuchungsmethoden zur Früherkennung und zum Ausschluß von Fehlbildungen und Erkrankungen des Kindes nur auf Risikoschwangerschaften beschränkt bleiben

müssen oder - insbesondere die nicht-invasiven Verfahren - auf alle Schwangeren auszudehnen seien.

Die Ergebnisse der Konsensustagungen werden jeweils als zusammenfassende Berichte in Form von Zeitschriftenaufsätzen publiziert.

b) Konkrete Fragestellung

Zielsetzung der Konsensustagungen ist es, zum um das hCG und uE₃ erweiterte AFP-Screening „sachgerechte Informationen“ für Patientinnen und Ärzte zur Verfügung zu stellen und Leitlinien für einen „verantwortungsvollen Einsatz“ des Triple-Screenings aufzustellen. Anhand des derzeitige Wissensstandes soll überprüft werden, ob Schwangeren überhaupt und wenn ja, unter welchen Rahmenbedingungen, das Triple-Screening anzubieten ist.

c) Methodik

Vorliegende retro- und prospektive Studien sollen kritisch überprüft werden. Die Anwendung einer vorher festgelegten systematischen Bewertung wird nicht dokumentiert. Es wird eine Informationssynthese aus den Bewertungen der teilnehmenden Experten vorgenommen. Zusätzlich wurde ein Ringversuch zur Überprüfung der Qualität der am Screening beteiligten Laboratorien initiiert.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Ziel des biochemischen Triple-Screenings ist, durch Bestimmung der Marker AFP¹, hCG und uE₃ im maternalen Serum das individuelle Risiko einer Schwangeren für die Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenanomalie (Trisomie 21, Trisomie 18 und Triploidie) oder eines offenen Neuralrohrdefektes zu berechnen.

Zielpopulation für ein Screening

Für folgende Risikogruppen wird von den Teilnehmern der Konsensustagung das Triple-Screening als vertretbar erachtet:

- Schwangere mit Down-Syndrom oder Neuralrohrdefekt in der Familie,
- Risiko für Neuralrohrdefekt bei Erblichen oder Syndromen,
- Hydrocephalus bei nahen Verwandten,
- Gastroschisis oder Omphalozele bei vorangegangenen Kind,
- Multiple Fehlbildungen unklarer Genese bei vorangegangenen Kind,
- Aborte und Totgeburten in der Anamnese,

1 Eine isolierte AFP-Bestimmung sollte - außer die Patientin wünscht dies ausdrücklich - nicht mehr durchgeführt werden.

- Schwangerschaft bei Diabetes,
- Schwangere, die 35 Jahre und älter sind, das Alter als alleinige Indikation zur Amniozentese aber als unzureichend ansehen.

Blutentnahme

Die Blutentnahme sollte zwischen der 15. (15+0) und 18. (18+0) abgeschlossenen Schwangerschaftswoche erfolgen. Eine spätere Blutentnahme sollte vermieden werden, um die Schwangere und den behandelnden Arzt nicht im Falle einer zur Disposition stehenden Terminierung einem zu großen Zeitdruck auszusetzen.

Aufgrund der bestehenden Temperaturempfindlichkeit des freien β -hCGs wird unter den gegenwärtigen Routinebedingungen die Verwendung dieses Parameters für das biochemische Screening von den Teilnehmern der Konsensustagung abgelehnt.

Bestimmung des Schwangerschaftsalters

Aufgrund der großen Bedeutung für das Ergebnis des Triple-Screenings sollte das Schwangerschaftsalter durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimenon sonographisch abgesichert werden. Am zuverlässigsten ist dies in der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche möglich.

Down-Syndrom

Die Entdeckungsrate des Screening-Tests liegt im zweiten Trimenon für das Down-Syndrom bei 60%. Die Rate der positiven Testergebnisse hängt vom gewählten cut-off level ab. Als cut-off level wurde bislang das Risiko für ein Down-Syndrom zum Zeitpunkt der Geburt für eine 35jährige Frau (1 : 370 oder 0,27%) zugrundegelegt. Die Teilnehmer der Konsensustagung empfehlen jedoch die Aufhebung dieser Altersgrenze und die Aufhebung der Einteilung der Ergebnisse in „positiv“ (oder auffällig) oder „negativ“ (oder unauffällig). Sie plädieren für eine Berechnung und Vermittlung eines individuell berechneten Risikos (z.B. 1 : 453). Für die Schwangere ist hinsichtlich ihrer Entscheidung für die Inanspruchnahme eines Screening-Tests oder einer weiterführenden Diagnostik ihre subjektive Einschätzung dieses individuellen Risikos entscheidend. Deshalb kommt der Beratung vor dem Screening-Test und nach dem Erhalt des Ergebnisses eine noch größere Bedeutung zu als bisher. Um der Schwangeren eine Vergleichsmöglichkeit „ihres“ Risikos zu bieten, sollten die Befundberichte des Labors das durchschnittliche Risiko für ein Kind mit einem Down-Syndrom, das statistische Altersrisiko der Schwangeren sowie das aus dem Screening berechnete Risiko mit der Angabe der Altersgruppe, der das berechnete Risiko entspricht, enthalten.

Neuralrohrdefekte

Die Entdeckungsrate des Screening-Tests liegt im zweiten Trimenon für das Down-Syndrom bei 60% und für Neuralrohrdefekte bei 70-75%. Als Grenzwert für das Serum-AFP werden 2,5 MoM als Indikation für eine weitere Ultraschallkontrolle und Amniozentese erachtet. Auf diese Weise kann gegenüber einem Grenzwert von 2 MoM bei leicht reduzierter Sensitivität eine deutlich geringere Zahl falsch-positiver Ergebnisse erzielt werden. Bei einem MoM zwischen 2,0 und 2,5 wird eine Ultraschalluntersuchung empfohlen. Ist die Serumkonzentration des AFPs isoliert erhöht oder erniedrigt, ist das bisher im Rahmen des AFP-Screenings übliche Vorgehen zu wählen.

Andere Chromosomenanomalien

Zur Bestimmung des individuellen Risikos für eine Trisomie 18 oder Triploidie soll nicht mehr die alleinige Betrachtung des hCGs bei unter 0,25 MoM als Hinweis herangezogen werden. Eine möglich gewordene Berücksichtigung aller drei Parameter des Triple-Screenings führt zu einer Erhöhung der Sensitivität von 40%-60% auf 70%-80% bei einer falsch-positiv Rate von bis zu unter 1%. Ist die β -hCG Serumkonzentration extrem niedrig, wird eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluß einer Trisomie 18 empfohlen.

Inanspruchnahme von Amniozentesen

Zur Diagnosesicherung nach einem auffälligen Testergebnis kann eine Amniozentese durchgeführt werden. Die Rate der Amniozentesen, die aufgrund des Triple-Screenings durchzuführen sind, liegt bei etwa 5%. Bei den unter 35jährigen Frauen ist mit einer Rate von 2-3% zu rechnen, während diese bei älteren Schwangeren auch auf über 10% steigt. In der Gruppe der Enddreißiger machen nur noch wenige Frauen ihre Entscheidung für eine invasive Diagnostik vom Ergebnis des Triple-Screenings abhängig. Wird der Test allerdings als Entscheidungshilfe genutzt, verzichten Frauen im Alter von 35 bis 37 Jahren bei unauffälligem Ergebnis zunehmend auf die Durchführung einer Amniozentese. Dies hat z.T. zu einer reduzierten Zahl durchgeführter Amniozentesen aus Altersgründen und psychischer Indikation geführt.

Verhältnis der durch die invasive Diagnostik bedingten Verluste nicht betroffener Feten zur Entdeckung von vom Down-Syndrom betroffene Feten:

Machten alle Frauen die Inanspruchnahme einer Amniozentese von einem positiven Testergebnis abhängig, würde dies je 100.000 Geburten bedeuten: es werden 5.000 Amniozentesen durchgeführt, es gäbe zum Zeitpunkt der Geburt 125 Fälle mit Down-Syndrom, von denen 70 entdeckt und 55 unentdeckt geblieben wären. Aufgrund einer 1%igen Verlustrate nicht betroffener Feten nach Amniozentese käme es zu einem Verlust von 50 Feten (50 verlorene nicht-betroffene Feten je 70 entdeckte

Feten mit Down-Syndrom). Werden - infolge Altersindikation - alle 35 und mehr jährigen - einer Amniozentese zugeführt, würden 8.000 Amniozentesen durchgeführt, 44 Fälle der insgesamt 125 Fälle mit Down-Syndrom würden entdeckt, 81 Fälle blieben unentdeckt. Die prozedurbedingten Verluste nicht betroffener Feten würde 80 betragen (Verlust von 80 nicht-betroffenen Feten je 44 entdeckte Feten mit Down-Syndrom).

Es ist allerdings auch eine viel höhere Inanspruchnahme des Triple-Screenings gerade durch jüngere Schwangere denkbar als in den vorgenannten Beispielen, da die mit dem Triple-Screening verbundenen Komplikationen nicht so deutlich erkennbar sind wie bei der Amniozentese.

Beratung

Aufgrund der mit dem Triple-Screening verbundenen eventuellen Konsequenzen ist eine Beratung vor Durchführung des Screenings und bei Vorliegen des Testergebnisses - insbesondere wenn dies positiv ist - notwendig. Auch kann hiermit dem Hauptproblem des Screening-Tests, als diagnostischer Test mit entsprechend falscher Interpretation der Ergebnisse mißverstanden zu werden, begegnet werden.

Die Beratung sollte frühzeitig erfolgen und die Aspekte Häufigkeit der untersuchten Krankheiten, Spezifität und Sensitivität der Methode, Bedeutung eines negatives Ergebnis und mögliche Konsequenzen eines positiven Testergebnisses (Amniozentese mit Abortrisiko und induzierter Abort) enthalten. Ergänzend sollte eine schriftliche Information gegeben werden.

Für die Durchführung des Screenings wie für die möglichen Folgeuntersuchungen gilt, daß die Schwangere frei über eine Teilnahme entscheidet. Der Arzt muß die Schwangere mit seiner Beratung zu einer Entscheidung, den Test und/oder die Untersuchungen zu akzeptieren oder abzulehnen, befähigen.

Angst und Belastung

Die Tagungsteilnehmer anerkennen die Ergebnisse einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Studie zur Angst- und Belastungserfahrung von Frauen, die aufgrund des Triple-Screenings eine invasive pränatale Diagnostik durchführen ließen: Die Frauen mit invasiver Diagnostik nach Triple-Screening sind signifikant stärker belastet. Die Belastung durch die Wartezeit, die Angst des Nachweises einer Behinderung und die Sorge vor einer evtl. Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch hingegen ist bei den Frauen nach Triple-Screening vergleichbar mit der Situation der Frauen der Hochrisikogruppen.

Qualitätssicherung

Die die Blutuntersuchungen durchführenden Laboratorien müssen folgende Qualitätskriterien erfüllen:

- laboreigene Medianwerte (großer Probendurchgang),
- regelmäßige Qualitätskontrollen (Präzisionskontrolle, Ringversuche),
- Information über die verwendete Software,
- Informationen über die Berücksichtigung von Fehlerquellen wie Körpergewicht und Diabetes,
- Verfügbarkeit des Ergebnisses i.d.R. nach Ablauf einer Woche,
- Mitteilung des Untersuchungsergebnisses in klarer und unmißverständlicher Form und
- eine Teilnahme am Edinburgh-Programm zur externen Qualitätssicherung wird empfohlen.

Es sollte auch bekannt sein, ob der Faktor „Rauchen“ in die Risikoberechnung aufgenommen wurde, da Rauchen zur Erniedrigung des hCGs führt.

Ersttrimenon-Screening

Zur Bestimmung des Risikos für ein fetales Down-Syndrom ist neben dem bisher beschriebenen Screening im zweiten Trimenon auch ein Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft möglich. Hier werden die Parameter PAPP-A (Entdeckungsrate 54%) und das freie β -hCG und das hCG in der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche (Entdeckungsrate 37%) herangezogen. Eine zunehmende Bedeutung erhält beim frühen Screening die Erfassung des Nackenödems. Zusammen erreichen die biochemischen und sonographischen Marker im ersten Trimenon eine höhere Entdeckungsrate als die biochemischen Marker im zweiten Trimenon. Allerdings wurde bislang in der Bundesrepublik Deutschland keine Validierung der Studienergebnisse vorgenommen. Die Voraussetzungen für das Erkennen eines Nackenödems sind mit den Routinescreening-Untersuchungen günstig, allerdings sind einheitliche Standards einzuhalten und eine entsprechende Fortbildung der Frauenärzte zur gezielten Biometrie der Nackentransparenz wäre notwendig. Zu bedenken ist beim frühen Screening für Chromosomenstörungen, daß mit einer invasiven Diagnostik und evtl. induziertem Abort möglicherweise lediglich dem Spontanabort zugekommen wird. Die Schwangeren sind bei einem Screening zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft über die Häufigkeit der *missed abortions* bei Chromosomenanomalien aufzuklären.

Das Ersttrimenon-Screening sollte nicht vor der 10. Schwangerschaftswoche und nur als „Vorscreening“ für eine invasive Diagnostik bei Frauen, die eine Pränataldiagnostik vor der 12. Schwangerschaftswoche möchten, durchgeführt werden.

Screening-Programme

Für die Berechnung des individuellen Risikos für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms oder Neuralrohrdefektes werden in der Bundesrepublik Deutschland verschiedene kommerzielle Programme angeboten. Da Programme mit vielen unterschiedlichen Risikokonstellationen zur Verunsicherung aller Beteiligten führen, werden von den Teilnehmern der Konsensustagung alle Programme, die über die Angabe des Altersrisikos und das aus dem Triple-Screening berechnete Risiko hinausgehen, abgelehnt.

Insgesamt kommen die Tagungsteilnehmer zum Schluß, daß das biochemische Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft als nicht-invasives Verfahren im Rahmen einer generellen Beratung über die Pränataldiagnostik von Fehlbildungen und Erkrankungen des Feten angeboten werden kann. Wegen der hohen nachgewiesenen Entdeckungsrate - die den Einsatz eines homogenen Testsystems voraussetzt - kann das Triple-Screening nach vorheriger Beratung (etwa 10 Minuten) den Schwangeren kaum noch vorenthalten werden. Der Befund muß der Schwangeren in einem Gespräch mitgeteilt werden und darf nicht ausgehändigt oder telefonisch übermittelt werden. Der Test sollte bei auffälligem Befund nicht wiederholt werden. Bei einer aus dem Ergebnis des Triple-Screenings ersichtlichen Problematik sollte eine genetische Beratung erfolgen. Ansonsten muß die Schwangere selbst über eine weiterführende Diagnostik entscheiden.

e) Abschließende Beurteilung

Die Teilnehmer der Konsensustagungen geben zu verschiedenen Aspekten des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte Empfehlungen, schaffen damit eine Basis für mehr Sicherheit, Information und nicht zuletzt Standardisierung für Ärzte und Patientinnen und erfüllen damit ihre selbst gestellte Aufgabe. Die Empfehlungen sind auch im Bereich der niedergelassenen Ärzte anwendbar.

Es werden keine Zahlen zur Effektivität des Screenings in der Praxis der niedergelassenen Ärzte angeführt. Auch sind keine Angaben zur Inanspruchnahme der verschiedenen Testvarianten in der Bundesrepublik Deutschland vorhanden. Für die beteiligten Labors wurden keine Mindestzahlen für die Probendurchgänge aufgestellt. Eine Empfehlung in dieser Richtung hätte anregen können, zu kleine Labors oder solche mit einem für eine valide Bestimmung eigener Mediane zu geringen An-

zahl von Untersuchungen von einer im Interesse der Schwangeren nicht sinnvollen Beteiligung am biochemischen Screening auszuschließen.

Kaum diskutiert wird auch die Validität der sonographischen Untersuchungen. Zwar wird in den Berichten der Konsensustagungen auf die Routine-Ultraschalluntersuchungen hingewiesen und sicher wären auch die Untersuchungszeitpunkte für ein spezifisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte geeignet. Die bei niedergelassenen Ärzten häufig fehlende Qualifikation für ein solches spezifisches Screening wurde jedoch nur unzureichend diskutiert.

Vergleichbares gilt auch für die Konsequenzen, die vermutlich das Angebot eines Screenings für jüngere Schwangere hätte. Ausführungen in der Literatur zu diesem Thema deuten auf steigende Amniozentese-Raten und Terminierungen hin. Außerdem wären die negativen ethischen und psychologischen Aspekte bei jüngeren Schwangeren zu berücksichtigen. Der Wert des Screenings für ältere Schwangere wird von den Teilnehmern der Konsensustagung deutlich geringer eingeschätzt als in der publizierten Literatur.

Wünschenswert wäre es, wenn die Tagungsberichte weniger als „politische Statements“ formuliert würden und konkretere Vorstellungen/Forderungen/Empfehlungen hinsichtlich einer Dokumentation, organisatorischen Fragen und auch z.T. auch hinsichtlich der Qualitätssicherung außerhalb der Labors enthielten.

C.5.4 Nicht berücksichtigte Publikationen

Meta-Analyse zur Schätzung der Prävalenz des Down-Syndroms

Bray I; Wright DE; Davies C; Hook EB. Joint estimation of down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18 (1): 9-20

Die Autoren stellen unter Berücksichtigung auch älterer Studien eine Neuberechnung des Risikos für das Vorliegen eines Down-Syndroms unter den Lebendgeborenen vor. Nicht dokumentiert wird das Verfahren, mit dem für dieses Thema relevante Studien identifiziert wurden. Die relevanten Studien zum Thema wurden allerdings berücksichtigt.

Die Autoren sprechen von einer relativ großen Konsistenz der Schätzungen in den einzelnen Studien. Deshalb ist zu diskutieren, ob und inwieweit es sinnvoll ist, die vorgeschlagenen altersspezifischen Raten in die gegenwärtigen Screeningroutinen einzuführen. Eine möglichst präzise Bestimmung der Prävalenz des Down-Syndroms ist für die Berechnung des individuellen Risikos einer Schwangeren für ein fetales

Down-Syndrom sinnvoll und einer Anwendung eines solchen verbesserten Verfahrens steht auch für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland nichts entgegen.

Meta-Analyse

Cuckle HS. Effect of maternal age curve on the predicted detection rate in maternal serum screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1998; 18:1127-1130.

Der Autor überprüft anhand publizierter Studien die Notwendigkeit einer Änderung des in der Software für die Berechnung individueller Risikowahrscheinlichkeiten für das Screening des fetalen Down-Syndroms berücksichtigten Altersrisikos. Bei den berücksichtigten Publikationen handelt es sich um alle in den Literaturdatenbanken zitierten wesentlichen Dokumente zum Thema.

Die Ergebnisse der Berechnungen zeigen einen geringen Einfluß auf den *outcome*, so daß die Schlußfolgerung des Autors nur folgerichtig ist. Allerdings ist von methodischer Seite zu bedenken, daß die in den vier berücksichtigten Meta-Analysen verwendeten Serien in mehreren dieser Meta-Analysen verwendet werden. Die Ergebnisse können alleine aus diesem Grund keine größeren Unterschiede in den Entdeckungsraten infolge der zugrundeliegenden maternalen Altersrisiko-Kurve zeigen.

Meta-Analyse

Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995; 15:1057-1065

Der Autor führt auf der Grundlage publizierter Daten und einer Schwangerenpopulation aus Leeds eine neue Berechnungsmethode für das individuelle Risiko ein. Die Identifizierung relevanter publizierter Daten wurde nicht dokumentiert. Aufgrund der umfangreichen Sachkenntnis des Autors kann jedoch davon ausgegangen werden, daß dem Autor alle relevanten Studien bekannt sind.

Die von Cuckle vorgestellte Berechnungsmethode führt zu einer geringfügigen Steigerung der Entdeckungsrate. Von Vorteil ist die Einfachheit der Berechnung der statistischen Parameter. Allerdings erfordert es Änderung in den Softwareprogrammen der Laboratorien. Möglich ist eine Übertragung der Ergebnisse auch auf die Laboratorien der Bundesrepublik Deutschland. Inwieweit dies sinnvoll wäre, bleibt zu diskutieren.

Konsensusedokument

American College of Obstetricians and Gynecologists. Down syndrome screening. ACOG committee opinion Number 141 - August 1994. Int J Gynecol Obstet 1994; 47: 186-190

Die dargestellten Daten zur Effektivität eines biochemischen Screenings entsprechen aufgrund des Publikationsdatums des Konsensusedokumentes nicht mehr dem aktuellen Stand. Die ausgesprochenen Empfehlungen sind - insbesondere diejenigen zur Laborqualität - aber durchaus noch aktuell.

Nicht berücksichtigt werden vom ACOG die psychologischen, ethischen und ökonomischen Aspekte des Screenings. Soweit die Empfehlungen heute inhaltlich noch von Relevanz sind, können sie auf die Bundesrepublik Deutschland übertragen werden. Eine Ergänzung um aktuelle Entwicklungen und Möglichkeiten dürfte dabei selbstverständlich sein.

Übersichtsarbeit

Chitty L. Prenatal screening for chromosome abnormalities. Br Med Bull 1998; 54 (4): 839-856 vgl.

Ogle RF; Chitty LS. Prenatal screening for Down syndrome. Hosp Med 1998; 59 (8): 632-636

Der Autor nimmt in der vorliegenden Publikation eine Bewertung des biochemischen und sonographischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft vor. Er bezieht sich auf wichtige Publikationen, wertet die vorliegende Literatur zum Thema aber nicht systematisch aus. Die Referenzliste deutet auf eine eher unsystematische Auswertung, so daß auf eine explizite Berücksichtigung der Publikation verzichtet wird. Die Aussagen der Arbeit decken sich dennoch mit den Ergebnissen der berücksichtigten Studien.

In der Diskussion stellt der Autor insbesondere die Nachteile des Ersttrimenon-Screenings dar. Seine Aussage zur Einbeziehung der fetalen Nackentransparenz in ein Serienscreening würde - bei Bestätigung - gegen das von Wald [1999] vorgestellte integrierte Screening sprechen.

HTA-Report

Health Council of the Netherlands. Genetic Screening. Den Haag: The Minister of Health, Welfare and Sports, 1994.

Bei dem HTA-Bericht handelt es sich um eine Publikation zum genetischen Screening insgesamt. Der Bericht ist also nicht spezifisch auf die hier interessierenden fetalen numerischen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte ausgerichtet und enthält dementsprechend relativ wenige Informationen zu diesem Thema. Von Inter-

esse sind allerdings die Abschnitte zu psychologischen und ethischen Aspekten des Screenings, die sich mit den Aussagen der Abschnitte C.2.4 und C.2.5 decken und dort eingearbeitet wurden.

C.6 Diskussion

Die übergeordnete Zielsetzung dieses Berichtes, d.h. die Bewertung des biochemischen Screenings für die pränatale Entdeckung von fetalen Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten auf der Basis von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen zum Thema, ist in der vorgesehenen Weise möglich: So ist dieses Thema Gegenstand verschiedener ausländischer HTA-Berichte und darüber hinaus auch Gegenstand mehrerer Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten.

Im folgenden werden Aspekte, die im Zusammenhang mit der Übertrag- und Vergleichbarkeit der verschiedenen Informationssynthesen zu beachten sind, diskutiert. Dabei folgt die Diskussion wie die Beschreibung der einzelnen Publikationen dem Aufbau in Bezugsrahmen, methodische Aspekte sowie Ergebnisse zur Effektivität und Effizienz.

C.6.1 Bezugsrahmen

Beim biochemischen Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte handelt es sich um eine Technologie der Pränataldiagnostik. Es wird seit Beginn der 90er Jahre in unterschiedlicher Kombination eingesetzt. Da die Entstehung der fetalen Chromosomenanomalien mit zunehmendem maternalen Alter deutlich steigt, gewinnt die Technologie bei steigendem durchschnittlichem maternalen Alter in der Bundesrepublik Deutschland weiter an Bedeutung (vgl. hierzu auch den Abschnitt C.2.1.1) - zumindest so lange, wie keine alternative Technologie für ein Routinescreening zur Verfügung steht.

Allerdings ist das biochemische Screening aus verschiedenen Gründen umstritten. Dies sind u.a.:

- einzige mögliche „Prävention“ eines entdeckten Feten mit Chromosomenstörung oder Neuralrohrdefekt ist der Abbruch der Schwangerschaft,
- i.d.R. so späte Terminierung einer betroffenen Schwangerschaft nach diagnostischer Absicherung des Screeningergebnisses nach einem Screening-Test im zweiten Trimenon der Schwangerschaft, daß sie ethisch nicht mehr vertretbar ist und häufig zu schweren psychischen Beeinträchtigungen bei den Schwangeren führt,
- relativ geringe Sensitivität des Screening-Tests, relativ hohe falsch-positiv und falsch-negativ Raten,

- schnelle Verbreitung in der Routine der niedergelassenen Gynäkologen trotz vielfacher Verunsicherung der Schwangeren, Defiziten hinsichtlich Mängel und Aussagefähigkeit des Tests und der Interpretation der Test-Ergebnisse bei Ärzten und Schwangeren,
- begrenzte diagnostische Zuverlässigkeit und Sicherheit der Screeningergebnisse,
- vergleichsweise hohes Risiko eines Spontanabortes nach invasiver Diagnostik infolge eines positiven Testergebnisses,
- möglicherweise Terminierung von Schwangerschaften nach Ersttrimenon-Screening, die zu einem späteren Zeitpunkt durch Spontanabort verlorengegangen wären.

Es stellen sich hinsichtlich des biochemischen Screenings z.B. die Fragen:

- Reicht die Sensitivität des Screening-Tests aus, um ihn im Rahmen eines Screening-Programms anzuwenden? Wenn ja, welche Screeningstrategie sollte verfolgt werden und wer soll dieses Programm organisieren und wer finanzieren?
- Wie beseitigt man das Informationsdefizit vor dem Screening und bzgl. der Interpretation des Ergebnisses bei Ärzten und Schwangeren?
- Soll der Screening-Test allen Schwangeren angeboten werden oder nur solchen Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Chromosomenanomalie oder einen Neuralrohrdefekt?
- Kann der Einsatz des Screening-Tests dazu beitragen, die große Zahl der Amniozentesen zu reduzieren?
- Soll allen Schwangeren der Screening-Test und möglicherweise die anschließende invasive Diagnostik, d.h. Amniozentese oder CVS, durch die Krankenkasse finanziert werden?

Auch wenn die vorliegenden Publikationen häufig nicht explizit auf die o.g. Kernfragen eingehen, müssen sie doch vor diesem Hintergrund interpretiert werden. Durchgeführt wurden diese Arbeiten insbesondere aus der Perspektive der labormedizinischen Forschung, wo die Beantwortung der meisten dieser Fragen nicht von vorrangiger Bedeutung ist. Befürworter der Technologie finden sich überwiegend unter den Labormedizinern, aber auch unter den Gynäkologen, die nach einer Alternative zu der zunehmenden Anzahl der risikobehafteten Amniozentese suchen. Kritische Stimmen und Bedenken sind unter den Gynäkologen und Humangenetikern, insbesondere aber auch im nichtwissenschaftlichen Bereich zu finden: nämlich unter Eltern- und Frauenverbänden, Behindertenverbänden oder auch Theologen [z.B.

Swientek, 1998; Brol, 1998; Nickel, 1996; Neuer-Miebach et al., 1994; Kind et al., 1993].

C.6.2 Methodische Aspekte

Methodische Limitationen des bestehenden Wissens zur Effektivität des biochemischen Screenings

Folgende grundsätzliche Limitationen des vorliegenden Datenmaterials sind zu berücksichtigen:

- Die meisten Primärstudien zur Thematik sind Studien mit kleinen bis sehr kleinen Fallzahlen und beschränken sich häufig auf Schwangerenpopulationen mit erhöhtem Risiko.
- Das biochemische Screening mit seinen heute üblichen Parameterkombinationen sowie das Ersttrimenon-Screening bestehen erst seit wenigen Jahren.

Zusätzliche Probleme bei den vorliegenden Primärstudien bestehen darin, daß

- Angaben zu Patienten- und Studiencharakteristika sowie zu Ergebnisparametern häufig unvollständig und uneinheitlich sind, so daß eine systematische Auswertung und Synthese der Publikationen erschwert ist.
- Die Bezugsgrößen für die Entdeckungsraten teilweise unterschiedlich sind und die Durchführung von Karyotypisierungen von durch Spontanabort verlorengelassenen Feten und deren Berücksichtigung unterschiedlich gehandhabt wird¹.
- teilweise recht unterschiedliche, teilweise hochselektive Studienpopulationen betrachtet werden.
- auch die verwendeten Grenzwerte der Parametermediane, der fetalen Nackentransparenz und der cut-off level für das individuelle Risiko zwischen den Studien z.T. erheblich variieren.
- die Bestimmung des Schwangerschaftsalters auf unterschiedliche Weise vorgenommen wird, welche die Ergebnisse entsprechend beeinflussen.
- die Adjustierung verschiedener Risikofaktoren in unterschiedlichem Ausmaß erfolgt.
- häufig keine angemessene statistische Auswertung durchgeführt bzw. dargestellt wird.

¹ Für Schottland wurde in einer Studie mit Daten von 1990 bis 1994 ermittelt, daß 3%-4% der mutmaßlichen Down-Syndrom-Geburten - zumeist frühe pränatale Todesfälle - nicht karyotypisiert werden [Carothers et al., 1999].

- die Auswertung teilweise an frischen Serumproben durchgeführt, teilweise aber mit gelagerten Seren durchgeführt werden. Wald beispielsweise führt über Jahre hinweg Analysen mit gelagerten maternalen Seren von denselben 77 betroffenen Schwangerschaften durch.
- beinahe alle Primärstudien werden unter Studienbedingungen ausgeführt, die dazu beitragen, daß die Technologie systematisch günstiger bewertet wird als dies unter Routinebedingungen möglich ist.

Alle diese Kritikpunkte werden mehr oder weniger ausführlich in den dargestellten Dokumenten - unabhängig vom Publikationsjahr - thematisiert.

Methodik der identifizierten und berücksichtigten Studien

Angesichts der teilweise unzureichenden Qualität und Vergleichbarkeit zum biochemischen Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte stellt sich die Frage nach einer angemessenen Synthetisierung und Zusammenfassung des vorliegenden Wissens. Die im vorliegenden Bericht berücksichtigten Dokumente verfolgen dabei verschiedene Ansätze:

- Statistische Aufbereitung individueller Patientendaten aus klinischen Studien, Datenpools einzelner Kliniken, Surveys oder Registern
- Systematische Aufarbeitung der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur, z.T. In Form von Meta-Analysen
- Entscheidungsanalysen
- Vergleich verschiedener Strategien.

Am Beispiel des biochemischen Screenings für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte und den im Rahmen dieses HTA-Berichtes berücksichtigten Studien läßt sich jedoch aufzeigen, daß alle Vorgehensweisen Vor- und Nachteile aufweisen, die im folgenden kurz skizziert werden sollen.

Tendenziell besteht Einigkeit darüber, daß auf Individualdaten beruhende Meta-Analysen weniger anfällig sind für systematische Verzerrungen als Meta-Analysen auf der Basis publizierter Studien [Parmar et al., 1996]. Bei der Verwendung von Individualdaten ist eine Stratifizierung nach dem Alter unerläßlich. Bei Beobachtungsstudien ist insbesondere die Gefahr von *confoundern* zu berücksichtigen.

Die Informationssynthesen beim biochemischen Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte beruhen teilweise auf Fall-Kontroll-Studien und teilweise auf Primärstudien ohne Kontrollgruppe. Wald et al. [1998] kombinieren publizierte Daten aus methodisch unterschiedlich generierten Primärstudien mit eige-

nen Erhebungen sowie Erhebungen einer klinischen Einheit. Dagegen berücksichtigen die vorgestellten Meta-Analysen i.d.R. ausschließlich publizierte Daten. Hier stellt sich zusätzlich die Frage des *publication bias*, der i.d.R. nicht berücksichtigt wird. Viele der publizierten Primärstudien werden in mehreren Informationssynthesen berücksichtigt, wie auch die Ergebnisse des Reviews [Wald et al., 1998] in allen jüngeren Studien aufgenommen wurden. Ein Vergleich dieser methodisch unterschiedlich zu bewertenden, und häufig nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien zeigt aber, daß die Informationssynthesen nicht prinzipiell zu anderen Ergebnissen kommen.

C.6.3 Ergebnisse

C.6.3.1 Erfüllung der Kriterien an einen Screening-Test

Der Einsatz des biochemischen Screenings als Screening-Test und damit die Durchführung eines Screening-Programmes ist von der Erfüllung verschiedener Voraussetzungen (vgl. Abschnitt „Screening-Programme“ unter C.2.3 Beschreibung der Intervention) abhängig. Konkret stellt sich die Erfüllung dieser Kriterien durch das biochemische Screening wie folgt dar (vergl. hierzu die Ausführungen von Krebs [1995] und Hicks et al. [1997]):

- die Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte sind präzise definiert und die Inzidenz dieser Störungen ist hinreichend bekannt,
- es handelt sich um ein bedeutendes gesundheitliches Problem. Je älter die Schwangeren, desto wichtiger wird das Risiko einer Chromosomenanomalie,
- wird der Beginn der Schwangerschaft als Vor- oder Frühstadium verstanden, so kann das Vorhandensein eines Vor- oder Frühstadiums bejaht werden. Grundsätzlich gibt es eine pränatale Phase, in der Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte entdeckbar sind. Die geforderte Diagnostizierbarkeit dieses Vor- oder Frühstadiums kann durch das biochemische Screening nur teilweise als erfüllt betrachtet werden, da die Sensitivität deutlich unter 100% liegt, hohe falsch-positiv Raten und ebenfalls nicht zu vernachlässigende falsch-negativ Raten verzeichnet werden,
- Serum-Test und Amniozentese/CVS sind geeignete Screening- und diagnostische Tests,
- Serumtests sind für die Mehrheit der Bevölkerung akzeptabel,

- die Entwicklung der Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte wird prä- und postnatal verstanden,
- die Entdeckung von Fällen kann als kontinuierlicher Prozeß organisiert werden,
- die Verdachtsdiagnose kann mittels invasiver diagnostischer Verfahren wie Amniozentese und CVS gesichert werden,
- Die Aussage, daß das Screeningverfahren und die Maßnahmen zur Sicherung der Verdachtsdiagnose eine hohe diagnostische Zuverlässigkeit haben, trifft für das biochemische Screening kaum zu, da der Zeitrahmen des Tests zum einen begrenzt und zum anderen die Art der Bestimmung des Schwangerschaftsalters für die Zuverlässigkeit der Risikoberechnung von großer Bedeutung ist. Auch weisen Ringversuche in verschiedenen Laboratorien eine beträchtliche Streuung bei den Medianwerten der berücksichtigten Parameter auf. Die in den prospektiven Studien unter Idealbedingungen und häufig in einer Risikopopulation erreichte Zuverlässigkeit läßt sich im Routinescreening kaum erreichen,
- die zur Verfügung stehenden Untersuchungen gelten für die Mehrheit der (nicht betroffenen) Bevölkerung als zumutbar und praktikabel, wengleich dies aus ethischen Gründen nicht zutrifft,
- für Schwangere mit diagnostizierter/m fetaler/m Chromosomenanomalie/Neuralrohrdefekt steht eine durch die Mehrheit der Bevölkerung anerkannte Behandlungsmethode zur Verfügung. Der induzierte Abort ist eine von der Gesellschaft akzeptierte Behandlung für Schwangere mit einem betroffenen Fetus. Zumindest beim Zweittrimenon-Screening ist diese Behandlungsmethode jedoch ethisch nicht vertretbar,
- inwieweit die Kosten eines behandlungsbedürftigen Falles (einschließlich Diagnostik und Therapie) ökonomisch in einem ausgewogenen Verhältnis zu den Gesamtausgaben im Gesundheitswesen stehen, läßt sich mit den verfügbaren Daten nicht beantworten,
- die angebotenen Untersuchungskapazitäten reichen für das Zweittrimenon-Screening quantitativ aus (nicht jedoch für das Ersttrimenon-Screening), um die Nachfrage durch die Schwangeren befriedigen zu können. Nach den derzeitigen Kenntnissen reichen sie qualitativ jedoch nicht aus.

C.6.3.2 Validität des biochemischen Screenings

Entdeckungsraten und falsch-positiv Raten

Die berücksichtigten Studien belegen für die unterschiedlichen Zeitpunkte der Durchführung des biochemischen Screenings (erstes oder zweites Trimenon) jeweils eine hohe Konsistenz der erzielten Ergebnisse hinsichtlich Entdeckungsraten oder falsch-positiv Raten mit unterschiedlichen Kombinationen biochemischer und sonographischer Parameter.

Die durchschnittliche Entdeckungsrate beim Zweittrimenon-Screening liegt bei 60%-65% (in einzelnen Studien bis 80%) - je nachdem, ob drei oder vier biochemische Parameter verwendet werden. Bei jüngeren Schwangeren ist diese Entdeckungsrate deutlich geringer. Die beobachteten falsch-positiv Raten liegen bei der genannten Entdeckungsrate etwa bei 5%, bei älteren Schwangeren z.T. deutlich höher (bis zu 20%).

Die durchschnittliche Entdeckungsrate beim Ersttrimenon-Screening liegt bei 70%-75% (in einzelnen Studien bis zu 90%). Auch hier ist die Entdeckungsrate bei jüngeren Schwangeren deutlich geringer. Die assoziierten falsch-positiv Raten betragen durchschnittlich 5%.

Geeignete Parameterkombinationen

Entsprechend der Ergebnisse der berücksichtigten Studien werden für das Zweittrimenon-Screening die höchsten Entdeckungsraten für die Kombination von AFP, hCG und uE3, evtl. ergänzt um das Inhibin A, erzielt. Die Frage der Verwendung von hCG oder β -hCG ist dabei weniger entscheidend, da zwischen beiden Parametern eine hohe positive Korrelation besteht. Für das Ersttrimenon-Screening wird übereinstimmend eine hohe Bedeutung für die Messung der fetalen Nackentransparenz¹ und die biochemischen Parameter PAPP-A und freies β -hCG nachgewiesen². Für weitere Parameter konnte keine wesentliche Erhöhung der Sensitivität festgestellt werden - allenfalls in einzelnen Studien mit kleinen Fallzahlen oder sonstigen methodischen Defiziten. Voraussetzung für die hohe Sensitivität des Parameters fetale Nackentransparenz ist allerdings deren Bestimmung mit standardisierten Messungen wie auch die Messung zu einem geeigneten Gestationszeitpunkt (es ist zu berücksichtigen, daß die Nackentransparenz vor der 11. Schwangerschaftswoche lediglich in 45% der Feten gemessen werden kann [Kornman, 1998]).

1 wobei vermutlich je nach Schwangerschaftswoche der Messung unterschiedliche Grenzwerte verwendet werden sollten [Borrell et al., 1997]

2 neben den diskutierten Studien vgl. hierzu auch Casals et al., 1999; De Biasio et al., 1999; Wheeler et al., 1998 und Theodoropoulos et al., 1998

Bestimmung des Schwangerschaftsalters

Der exakten Bestimmung des Schwangerschaftsalters wird in allen Studien eine große Bedeutung für die Validität des errechneten individuellen Risikos für eine Chromosomenanomalie. Bei sonographischer Bestimmung z.B. des biparietalen Durchmessers sind die Entdeckungsraten stets deutlich höher als bei Verwendung der LMP-Methode.

Adjustierung des berechneten individuellen Risikos

Auch die Notwendigkeit einer Adjustierung des errechneten individuellen Risikos nach dem maternalen Gewicht wird von allen Autoren gleichermaßen gesehen, während weiteren Faktoren eine i.d.R. untergeordnete Bedeutung beigemessen und eine Adjustierung deshalb häufig für nicht so bedeutsam erachtet wird.

Diagnosesicherung mit invasiven Verfahren

Für die notwendige Diagnosesicherung nach auffälligem Screeningergebnis stehen die invasiven Verfahren Amniozentese und Chorionzottenbiopsie zur Verfügung. Nachgewiesen werden konnte, daß im ersten Trimenon der Schwangerschaft die maternalen und fetalen Risiken - einschließlich eines Spontanabortes - bei der CVS geringer sind als bei der Frühamniozentese, während im zweiten Trimenon diese Risiken bei der Standardamniozentese geringer sind als bei der CVS. Ebenfalls geringer sind die Risiken der Standardamniozentese im zweiten Trimenon als bei der CVS im ersten Trimenon.

Die Rate der durch eine Standardamniozentese bedingten Spontanaborte liegt in den berücksichtigten Studien überwiegend zwischen 0,5% und 0,9%. Da diese Werte allerdings unter Studienbedingungen mit Spezialisten erbracht wurden und in der Routine i.d.R. höher liegen, wurde den in den Entscheidungsanalysen untersuchten Screeningstrategien zumeist eine Verlustrate von 1% zugrundegelegt.

Biochemisches Screening oder Situation wie bisher

Bislang werden in der Bundesrepublik Deutschland zur pränatalen Diagnostik von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten überwiegend Amniozentesen überwiegend bei Schwangeren über 35 Jahren, z.T. aber auch bei jüngeren Schwangeren eingesetzt. So stellt sich die Frage, mit diesem Verfahren fortzufahren oder vor einer invasiven Diagnostik ein biochemisches Screening zu wählen: in allen berücksichtigten Studien besteht Einigkeit hinsichtlich der Erkenntnis, daß mit jeder der getesteten Parameterkombinationen die Effektivität größer ist als mit einem alleinigen Screening nach dem maternalen Alter. Die Zahl der evtl. nach einem Screening-Test durchzuführenden Amniozentesen kann gegenüber der heutigen Situation reduziert werden¹. Je nach gewählter Screeningstrategie kann die Zahl der durch invasive

1 Obwohl die falsch-positiv Rate im Alpha-Programm von Wald bei den über 35jährigen bei 19%-

diagnostische Verfahren nach auffälligem Screeningergebnis bedingten Verluste nicht betroffener Feten auf 0,4 bis 0,5 je entdecktem Fetus mit Chromosomenstörung reduziert werden.

Relevante Aspekte zur Wahl der Screeningstrategie sind Zahl und Art der berücksichtigten Parameter sowie der Zeitpunkt der Durchführung des Screenings.

Erst- oder Zweittrimenon-Screening

Studien zur Bedeutung des biochemischen Screenings im zweiten Trimenon der Schwangerschaft (Triple-Screening) wurden für die Bundesrepublik Deutschland bereits zu Beginn der 90er Jahre vorgelegt [z.B. von Wadenfels et al., 1993; Bartels et al., 1992/1993]. Ein isoliertes AFP-Screening ist nicht mehr state-of-the-art des biochemischen Screenings (vgl. hierzu auch Gremm et al. [1997]). Ein erhöhtes AFP sollte nicht alleinige Grundlage für eine invasive Diagnostik sein. Es liegen einige Studien mit einer Empfehlung für ein Double-Screening und einem Nachweis für den geringen Wert eines dritten Parameters vor. Ein solches Ergebnis beruht allerdings i.d.R. auf methodischen Problemen der Schätzung von Entdeckungs- und falsch-positiv Rate, da die Genauigkeit der geschätzten Raten nicht nur von der Methode der Kalkulation, sondern auch von der Altersverteilung der Schwangeren sowie den statistischen Parametern zur Berechnung des individuellen Risikos einer Schwangeren abhängt [Dunstan et al., 1997].

Die höchste Effektivität für ein Zweittrimenon-Screening besteht für ein Triple- bzw. Quadruple-Screening. In den publizierten Studien wie auch in den praktizierten Screeningprogrammen werden jedoch recht unterschiedliche Angaben zum cut-off level und zur Frage des Alters der in ein Screening einzubeziehenden Schwangeren gemacht. Das angegebene cut-off level variiert recht deutlich, da hier teilweise das durchschnittliche individuelle Risiko für z.B. ein fetales Down-Syndrom zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik oder auch zum Zeitpunkt der Geburt berücksichtigt wird. Da im Verlauf der Schwangerschaft ein großer Teil der Feten mit einer Chromosomenanomalie durch Spontanabort verlorengelht, muß das durchschnittliche Risiko einer invasiven Diagnostik am Ende des ersten Trimenons immer höher sein als zum Zeitpunkt der Standardamniozentese im zweiten Trimenon und diese muß immer höher sein als das durchschnittliche Risiko zum Zeitpunkt der Geburt. In der Praxis ist dieses Problem jedoch dann weniger bedeutsam, wenn die Ergebnismitteilung - im Sinne der Konsensustagungsergebnisse [Pauer et al., 1999] - nicht als positives oder negatives Ergebnis erfolgt. Ein etwas größeres Problem ist hier sicherlich der Umstand, daß den Schwangeren ein unterschiedliches durchschnittliches in-

20% bzw. 25% liegt, resultiert aus einer Anwendung des Screening-Tests eine Reduzierung der Amniozentesen gegenüber der heutigen Situation [Müller et al., 199]

dividuelles Risiko mitgeteilt wird und dies den Entscheidungsfindungsprozeß entsprechend positiv oder negativ beeinflussen kann [Lenke et al., 1997/1998].

Vor- und Nachteile des Zweittrimenon-Screenings

Das Zweittrimenon-Screening mit den Parameter AFP, hCG, uE₃ und evtl. Inhibin A hat die Vorteile, auch unter Routinebedingungen mit niedergelassenen Gynäkologen einsetzbar zu sein und auch dort eine akzeptable Sensitivität zu erreichen. Der Fortbildungsbedarf für Ärzte, Labormediziner und weitere an der Durchführung des biochemischen Screenings Beteiligte ist überschaubar. Eine aufwendige Geräteausstattung und mit sonographischen Spezialkenntnissen versehene Fachkräfte wären nicht zwingend. Erforderlich wäre eine ausreichende Qualitätssicherung der beteiligten Laboratorien.

Während das Zweittrimenon-Screening von den Autoren der berücksichtigten Publikationen akzeptiert und in seiner Effektivität anerkannt wird, erfolgt seltener eine Thematisierung der Notwendigkeit einer Diagnosesicherung nach auffälligem Screening-Test, welche zur Folge hat, daß das Zweittrimenon-Screening mit nicht zu unterschätzenden ethischen Problemen behaftet ist (z.B. Späterminierung bei Vorliegen einer fetalen Chromosomenstörung). Späterminierungen werden von den Ärztekammern wie von den entsprechenden Fachgesellschaften aus ethischen Gründen abgelehnt.

Vor- und Nachteile des Ersttrimenon-Screenings

Festzuhalten ist, daß eine Überlegenheit der Effektivität des Ersttrimenon-Screenings in den HTA-Dokumenten wie auch in den entsprechenden Primärstudien festgestellt wurde.

Nach einem unauffälligen Screeningergebnis, aber bestehender Unsicherheit bei der Schwangeren, kann zur Vermeidung einer invasiven Diagnostik auch im ersten Trimenon eine sonographische Untersuchung mit hochauflösender Ultraschalltechnik vorgenommen werden. Für viele der später sonographisch nachweisbaren fetalen Störungen kann eine spezifische Suche nach vorliegenden Normwerten durchgeführt werden. Allerdings kann eine solche gezielte Suche nur von wenigen Experten in der Bundesrepublik Deutschland vorgenommen werden, so daß diese routinemäßig nicht durchführbar ist. Bei entsprechender Anamnese könnte sie zur Beruhigung der Schwangeren beitragen, allerdings kann eine Prognose häufig nicht eindeutig bestimmt werden und darüberhinaus treten einige Anomalien nur vorübergehend auf [Rempen, 1999].

Nachteil des Ersttrimenon-Screenings ist allerdings eine Nichtberücksichtigung des AFPs, welches für die Bestimmung des Risikos für Neuralrohrdefekte von großer Bedeutung ist und wegen seiner Veränderung im Schwangerschaftsverlauf auch erst

im zweiten Trimenon valide bestimmt werden kann. Zudem steht unmittelbar nach dem Ersttrimenon-Screening nur eine invasive Technologie (CVS) zur Verfügung, die mit einem größeren fetalen Risiko behaftet ist als die Standardamniozentese. Dieses Problem könnte jedoch mit einer Wartezeit von wenigen Wochen - bis zur 15. Schwangerschaftswoche - vermieden werden; zumal auf diese Weise auch viele der Spontanaborte von Feten mit Chromosomenanomalien verlorengegangen sind und ggf. keine Terminierung zur Disposition steht. Dies wäre auch für die betroffenen Frauen eine weniger streßbehaftete Vorgehensweise, da zum einen die für Beratungsgespräche und Entscheidungsfindungsprozesse zur Verfügung stehenden Zeiträume größer sind und zum anderen das Ausmaß der psychischen Belastung der Frauen geringer ist.

Ein großes Problem des Ersttrimenon-Screenings ist die Messung der fetalen Nackentransparenz: als wichtiger Parameter für die Bestimmung des individuellen Risikos für eine fetale Chromosomenanomalie. Die Messung erfordert gut ausgebildete Fachkräfte und eine gute Geräteausstattung. Eine Studie aus England deutet darauf hin, daß die Messung der fetalen Nackentransparenz in der Routine nicht mit einer ausreichenden Sensitivität möglich ist: es wurde nur in 58% der Fälle eine erfolgreiche Messung durchgeführt [Kornman et al., 1998]. Auch für die Bundesrepublik Deutschland deuten Untersuchungen zur Effektivität des Ultraschallscreenings darauf hin, daß die Messung der fetalen Nackentransparenz im Rahmen des Routinescreenings abgelehnt werden muß [Behrens et al., 1999]. Eine Anbindung der Messung der fetalen Nackentransparenz und damit des Ersttrimenon-Screenings an Zentren mit gut ausgebildeten Spezialisten scheint deshalb - zumindest derzeit - notwendig zu sein.

Angst und Belastung

Die mit dem biochemischen Screening verbundenen Aspekte Angst und psychischer Streß werden in relativ wenigen Studien angesprochen. Einvernehmen besteht hier aber in der Erkenntnis, daß das biochemische Screening mit seinen falsch-positiven Ergebnissen sowie dem Defizit der Schwangeren, den Test und seine begrenzte Aussagefähigkeit zu verstehen, Angst erzeugt. Teilweise sind den Ärzten die Konsequenzen des Screening-Tests nicht klar und sie wissen nicht, das Ergebnis zu interpretieren. Den Schwangeren werden vor dem Testen selten Informationen über die Wahrscheinlichkeit und Konsequenzen möglicher Ergebnisse mitgeteilt und die psychologischen Konsequenzen eines Screenings werden oft unterschätzt.

Information und Aufklärung

- Beratung

In den berücksichtigten Studien zum Thema besteht Konsens darüber, vor Durchführung des Tests eine Aufklärung und Information der Schwangeren nach entsprechenden Richtlinien, z.B. der Bundesärztekammer, vorzunehmen und einen informierten Konsens sicherzustellen. Es ist sicherzustellen, daß die Schwangeren eine ausreichende Aufklärung über den Screening-Test selbst wie auch über die Aussagefähigkeit des Tests, die Wertung des Ergebnisses sowie über möglicherweise weitere Schritte zur Diagnosesicherung bis hin zur möglicherweise zur Disposition stehenden Terminierung bei Bestätigung eines positiven Befundes erhalten. Einigkeit besteht auch hinsichtlich der Notwendigkeit einer genetischen Beratung bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses. Wichtig ist für diese genetische Beratung, nicht nur mögliche mit dem Screening-Test verbundene Konsequenzen für die Schwangere verständlich darzulegen, sondern auch ein realistisches Bild dessen darzustellen, was ein Mensch mit einem Down-Syndrom oder einer anderen Chromosomenstörung oder einem Neuralrohrdefekt ist und braucht.

- Informierter Konsens der Schwangeren

Wichtig ist im Zusammenhang mit dem biochemischen Screening die Freiwilligkeit der Teilnahme der Schwangeren am Screening sowie ihr informierter Konsens. Beides wird zwar immer wieder gefordert, in der Praxis fehlt den Schwangeren aber zumeist die entsprechende Information um eine tatsächlich freie Entscheidung über die Teilnahme am Screening und evtl. zur Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik oder auch ggf. zu einer Terminierung oder Fortsetzung einer betroffenen Schwangerschaft. Ein informierter Konsens erfordert eine umfassende Aufklärung hinsichtlich Nutzen und möglicher Risiken im Zusammenhang mit dem Screening und der invasiven Diagnostik und auch den möglichen Konsequenzen eines Screening-Test vor seiner Durchführung. Dies wird derzeit aber weder von den im Ausland implementierten Screeningprogrammen geleistet noch kann es von den niedergelassenen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland in ausreichendem Umfang geleistet werden. Eine wirklich freie Entscheidung für oder gegen einen Screening-Test und eine invasive Diagnostik sowie für oder gegen eine Fortsetzung oder Terminierung einer betroffenen Schwangerschaft wird eine Schwangere erst dann treffen können, wenn Menschen mit Down-Syndrom in der Gesellschaft als gleichberechtigte Menschen betrachtet und behandelt werden und eine angemessene lebenslange Versorgung/Betreuung sichergestellt ist.

- Ergebnismitteilung

Diskussionsbedürftig ist die Weitergabe des Ergebnisses des Screening-Tests nach Erst- oder Zweitrimeson-Screening an den Arzt und an die Schwangere. Weit verbreitet ist derzeit die Angabe des Ergebnisses als positives oder negatives Ergebnis im Sinne eines erhöhten oder durchschnittlichen bzw. erniedrigten individuellen Risikos. Diese Betrachtungsweise nimmt zwar der Schwangeren zu meist eine eigene Entscheidung hinsichtlich weiterer diagnosesichernder Maßnahmen ab, stellt aber eine grobe Vereinfachung dar und verursacht nicht zuletzt den Eindruck eines diagnostischen Tests. Für eine Erleichterung des Verständnisses, daß der Screening-Test tatsächlich lediglich eine individuelle Risikowahrscheinlichkeit angibt, spricht die in der jüngeren Vergangenheit in den publizierten Studien häufiger geäußerte Notwendigkeit der Mitteilung des Screeningergebnisses als Verhältniszahl, ggf. im Vergleich zum entsprechenden altersspezifischen Risiko, vorzuziehen¹. Ob die Angabe des Risikos von 1 : X hierbei Vorteile gegenüber der Angabe von X auf 1.000 Geburten günstiger ist, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Nachteilig ist bei der Angabe einer Verhältniszahl mit der resultierenden Notwendigkeit für die Schwangere, mehr oder weniger selbst entscheiden zu müssen, ob sie den Ergebniswert als ein Risiko bewertet, das einer ergebnissichernden Diagnostik bedarf. Zu vermuten ist auch, daß bei den Schwangeren unter 35 Jahren eine Erhöhung der Amniozentesezahlen erfolgt, da in dieser Altersgruppe der Nutzen einer Amniozentese viel höher gewertet wird als das mit der Amniozentese verbundene Risiko.

- Fortbildungsbedarf

Es sind gezielte Fortbildungsmaßnahmen für Ärzte und andere am Screening beteiligte Fachgruppen zur Sicherstellung einer ausreichenden Information und Beratung zum biochemischen Screening notwendig. Die Implementation eines Screeningprogramms beseitigt i.d.R. nicht die Problematik des Informationsdefizites bei Ärzten und Schwangeren: in allen Screeningprogrammen, von denen entsprechende Informationen vorliegen, werden in diesem Bereich genauso viele Defizite verzeichnet wie in den Staaten, in denen das Screening ohne Programmanbindung durchgeführt wird.

Begrenzung des Zugangs zum biochemischen Screening

Hinsichtlich der Begrenzung des maternalen Alters für ein Screening oder ein invasives diagnostisches Verfahren wird in jüngerer Vergangenheit im Ausland häufig von der früheren Strategie der Begrenzung auf Risikoschwangerschaften und einem ma-

¹ Auf diesem Weg läßt sich auch die Verwendung eines mehr oder weniger willkürlich definierten cut-off levels vermeiden.

ternalen Alter von mehr als 35 Jahren abgewichen. Es besteht zunehmend die Tendenz, das Screening für alle Schwangeren zu öffnen und den Schwangeren nach eigenen Präferenzen eine Entscheidung zu überlassen [z.B. Kuppermann et al., 1999]. Allerdings werden hier die mit einer unzureichenden Information und Aufklärung der Schwangeren sowie die mit dem Screening jüngerer Schwangerer verbundenen ethischen Aspekte außer Acht gelassen. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint dieser Ansatz fragwürdig und müßte vor dem Hintergrund der derzeitigen Gegebenheiten zumindest diskutiert werden.

C.6.3.3 Implementation eines Screeningprogramms in Deutschland

Im Zusammenhang mit der Implementation eines Screeningprogramms für fetale Chromosomenanomalien stellen sich verschiedene Fragen. Hierzu gehört die Frage, ob man nicht einer einzelnen gesundheitlichen Störung mit einer relativ geringen Inzidenz - allerdings einer großen individuellen Krankheitslast - eine zu große Bedeutung beimißt, wenn man ein eigenes Screeningprogramm für diese Störung aufbaut. Auch die im Abschnitt „Ethische Aspekte“ bereits angesprochene Frage des negativen Einflusses eines Screeningprogramms auf Menschen mit den mit diesem Programm zu vermeidenden Störungen sollte hier nicht vernachlässigt werden. Eine Entscheidung für die Implementation eines Screeningprogramms¹ wird immer zunächst eine politische und weniger eine medizinische sein. Vielleicht mag aber der Einfluß der Medizin dazu beitragen, ggf. nicht ein Screeningprogramm für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte oder gar für das Down-Syndrom zu schaffen, sondern - allgemeiner - ein pränatalmedizinisches Screeningprogramm (welches von einer Fokussierung einzelner Störungen absieht).

Wenngleich auch die Bundesrepublik Deutschland einer der wenigen Staaten ohne pränatalmedizinisches Screeningprogramm ist, zeigen die ausländischen Studien dennoch auf, daß gegenwärtig ein relativ ungünstiger Zeitpunkt für die Implementation eines solchen Programmes auf der Basis biochemischer Parameter wäre. Das Zweittrimenon-Screening wäre zwar mit einer ausreichenden Sensitivität bei den in Deutschland bestehenden Versorgungsstrukturen implementierbar. Wie ausgeführt wurde, ist es jedoch mit nicht zu unterschätzenden ethischen Problemen behaftet, so daß eine Implementation wissenschaftsbasiert nicht empfohlen werden kann. Das Ersttrimenon-Screening hätte diese ethischen Probleme zwar nicht, jedoch wurde hier aufgezeigt, daß derzeit lediglich eine Anbindung an spezialisierte Zentren empfehlenswert ist. Dies ist jedoch kaum umsetzbar. So kann derzeit eine evidenzbasierte Empfehlung nur für eine Einführung eines Screeningprogramms zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Sollten laufende Evaluationsstudien zu neuen nichtinvasiven Tech-

1 Vgl. hierzu auch Seror et al., 1998

nologien, z.B. zur Gewinnung fetaler Zellen aus dem maternalen Blut mit anschließender schneller Bestimmung der häufigsten Chromosomenanomalien, erfolgreich abgeschlossen werden, bieten diese Verfahren eher eine Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung zur Einführung in das ambulante Versorgungssystem der Bundesrepublik Deutschland.

Soll ein Screeningprogramm eingeführt werden, ist bei der Wahl der Screeningstrategie einerseits darauf zu achten, daß die Schwangere in die Lage versetzt wird, selbst über die Art und Durchführung des Screening-Tests zu entscheiden und zwischen den Möglichkeiten der höchsten Sicherheit für den Fetus oder die höchstmögliche Entdeckungswahrscheinlichkeit zu wählen und andererseits sollte sichergestellt sein, daß die Zahl der Verluste nicht betroffener Feten in Relation zu entdeckten betroffenen Feten möglichst gering ist. Vorab wäre hinsichtlich der Organisation jedoch zu klären, welche der technologisch machbaren Tests mit welchem Ziel und welchen Ressourcen zur Verfügung gestellt werden, wer dies entscheiden und finanzieren soll und auf welcher Basis dies geschehen soll. Das gewählte Screeningprogramm muß überdies ausreichend flexibel sein, um Entscheidungen über den Einsatz neuer Technologien, die für die Schwangeren mehr Sicherheit und weniger Risiken bedeuten, schnell zu ermöglichen.

Hinsichtlich künftiger Forschungsvorhaben scheint es weniger sinnvoll zu sein, nach neuen Parameterkombinationen für ein Screening im zweiten Trimenon der Schwangerschaft zu suchen. Sinn macht es allenfalls, das Ersttrimenon-Screening zu verbessern: z.B. durch Qualitätssicherungsmaßnahmen des Screenings der sonographischen Parameter eine verbesserte Validität des Screening-Tests herbeizuführen sowie im Sinne der für die Bundesrepublik Deutschland erarbeiteten Konsensdokumente beispielsweise durch Ringversuche der am Screening beteiligten Laboratorien eine bessere Güte der Testergebnisse zu gewährleisten.

C.7 Schlußfolgerungen

- Das biochemische Screening kann einen Beitrag zur pränatalen Entdeckung von Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekten leisten. Die Effektivität der untersuchten Parameterkombinationen ist größer als die des Screenings nach ausschließlich dem maternalen Alter.
- Die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters ist für die Validität des Screeningergebnisses von großer Bedeutung. Angezeigt ist eine sonographische Bestimmung durch Messung des biparietalen Durchmessers - und idealerweise der Scheitel-Steiß-Länge - vor Durchführung des biochemischen Screenings.
- Es ist zu berücksichtigen, daß die Sensitivität des biochemischen Screenings in der Gruppe der älteren Schwangeren größer - bei gleichzeitig höherer falsch-positiv Rate - als bei jüngeren Schwangeren ist. Gleichzeitig sind unter den älteren Schwangeren die Ängste bei einem positivem Testergebnis weniger groß und die Inanspruchnahme eines invasiven diagnostischen Verfahrens geringer. Auch der Anteil der Terminierungen ist in dieser Altersgruppe geringer als bei den jüngeren Schwangeren. Die in den Studien häufig verwendete Altersgrenze von 35 Jahren ist nicht zwingend. Die Situation bei 30- oder 32-jährigen weicht nicht deutlich von der 35jährigen ab.
- Als Verfahren zur notwendigen Diagnosesicherung nach positivem Testergebnis stehen die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese zur Verfügung. Beide Verfahren sind mit maternalen und fetalen Risiken, bis hin zum Spontanabort, verbunden. Die Risiken der CVS sind größer als die der Standardamniozentese. In vielen Fällen - gerade bei jüngeren Schwangeren - ist das Risiko eines durch Amniozentese oder CVS bedingten Verlustes eines nicht betroffenen Feten um ein Vielfaches größer als das Risiko einer Chromosomenanomalie oder eines Neuralrohrdefektes. Nach dem Zweittrimenon-Screening wird i.d.R. die Standardamniozentese eingesetzt, nach dem Ersttrimenon-Screening stehen im ersten Trimenon die Frühamniozentese und CVS zur Verfügung. Die größere Evidenz liegt hier bei der CVS. Unter den invasiven Verfahren am wenigsten risikobehaftet ist allerdings die Standardamniozentese ab der 15. SSW. Da zwischen 1. Trimenon und Geburt ein großer Teil der Feten mit Chromosomenstörungen durch Spontanaborte verlorengehen, werden bei einem Ersttrimenon-Screening u.U. auch solche Schwangerschaften terminiert, die später durch Spontanabort auf natürliche Weise beendet würden und damit diese Schwangeren einem erhöhten psychischen Streß ausgesetzt.

- Das biochemische Screening ist nicht gleichwertig mit einer Amniozentese oder CVS und kann diese damit auch nicht ersetzen. Das biochemische Screening kann aber die Zahl der durchzuführenden Amniozentesen senken, indem es der Amniozentese vorgeschaltet wird und nur den Schwangeren mit auffälligem Testergebnis sowie denjenigen, denen die Sensitivität des Screening-Tests und evtl. weiterer sonographischer Untersuchungen nicht ausreicht, ein invasives diagnostisches Verfahren angeboten wird.
- Als Standardscreening wird das im zweiten Trimenon (15. - 18. SSW) durchzuführende Triple-Screening mit den Parametern AFP, hCG und uE₃ des maternalen Serums betrachtet. Die Sensitivität dieses wird z.B. durch die Hinzunahme des Inhibin A erhöht. Erreicht werden durchschnittliche Entdeckungsraten von 60% - 65% bei falsch-positiv Raten von 5%. Aus ethischen Gründen - die z.B. aus der Diagnosesicherung möglicherweise folgenden Späterterminierungen resultieren - wird das Zweittrimenon-Screening nicht als optimale Lösung betrachtet.
- Präferiert wird von den Schwangeren, aber auch den Durchführenden des Tests ein Screening-Test im ersten Trimenon der Schwangerschaft (10. - 14. SSW), der eine Kombination aus sonographischen und biochemischen Parametern - nämlich die Messung der fetalen Nackentransparenz sowie insbesondere der Parameter PAPP-A und freies β -hCG des maternalen Serums, darstellt. Die erzielten Entdeckungsraten liegen durchschnittlich bei 70% - 75% bei falsch-positiv Raten von 5%. Die Sensitivität des Ersttrimenon-Screenings ist in den Studien höher als die des Zweittrimenon-Screenings mit zwei, drei und teilweise auch vier Serumparametern. Allerdings deuten Untersuchungen zur Effektivität des Ultraschallscreenings darauf hin, daß die Messung der fetalen Nackentransparenz im Rahmen des Routinescreenings nicht durchführbar ist und eine Anbindung der Messung der fetalen Nackentransparenz und damit des Ersttrimenon-Screenings an Zentren mit gut ausgebildeten Spezialisten notwendig ist.
- Vor der Planung eines Screeningprogramms für fetale Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte ist zu klären, ob der Nutzen des Programms tatsächlich den mit dem Programm verbundenen Schaden/die Risiken bzw. ungewollten Folgen übersteigt und rechtfertigt.
- Die Durchführung eines Screeningprogramms wird - unabhängig von der angewandten Screeningvariante - Kosten verursachen und immer teurer sein als die Alternative des Nichtstuns. Welche Screeningstrategie unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte effizienter ist als andere, muß im Rahmen einer ökonomischen Analyse untersucht werden, die mit dem vorliegenden Bericht nicht geleistet werden konnte. Allerdings sind für die ökonomische Analyse zunächst inhalt-

liche Ziele und Kriterien festzulegen. Kostenaspekte dürfen die zu wählende Screeningstrategie nur sekundär bestimmen.

- Fetale Neuralrohrdefekte lassen sich prä- und postkonzeptionell häufig durch geeignete präventive Maßnahmen verhindern. Dies sollte für die Information und Aufklärung von Schwangeren und Ärzten, insbesondere aber auch in der Bevölkerung berücksichtigt werden. Mit entsprechenden Maßnahmen (Kampagnen) sollte diesem Informationsdefizit begegnet werden.
- Als neuere Entwicklung im Bereich des biochemischen Screenings wird die Integration des pränatalen Screenings aus Parametern des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft vorgeschlagen. Dies würde die Messung von PAPP-A, freiem β -hCG und fetaler Nackentransparenz im ersten Trimenon und von AFP, hCG, uE₃ und Inhibin A im zweiten Trimenon bedeuten. Allerdings werden auf diesem Wege nicht die ethisch nicht vertretbaren möglichen Späterminierungen vermieden.
- Inwiefern das biochemische Screening angesichts neuer gentechnischer Methoden auch in Zukunft eine Bedeutung hat, wird zurückhaltend eingeschätzt.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Einführung eines biochemischen Screenings in Deutschland kann derzeit nicht gegeben werden, da das Zweittrimenonscreening aus ethischen Gründen - wegen der möglicherweise resultierenden Späterminierungen - keine optimale Lösung darstellt und beim Ersttrimenonscreening die Messung der fetalen Nackentransparenz im ambulanten Versorgungsbereich nicht mit einer ausreichenden Sensitivität möglich ist.
- Ein Screeningprogramm sollte ein Ersttrimenon-Screening mit Ultraschalluntersuchungen in spezialisierten Zentren oder entsprechend qualifizierten Schwerpunktpraxen o.ä. umfassen.

C.8 Literatur

C.8.1 Zitierte Literatur

1. Abuelo DN; Hopmann MR; Barsel Bowers G; Goldstein A. Anxiety in women with low maternal serum alpha-fetoprotein screening results. *Prenat Diagn* 1991;11 (6):381-5
2. Adams MM; Erickson JD; Layde PM; Oakley GP. Down's syndrome. Recent trends in the United States. *JAMA* 1981; 246 (7): 758-60
3. Aitken DA; Wallace EM; Crossley JA; Swanston IA; van Pareren Y; van Maarle M; Groome NP; Macri JN; Connor JM. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 334 (19): 1231-6
4. Alfirovic Z; Gosden C; Neilson JP (1996). Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999; Issue 1, Oxford: Update Software
5. Alfirovic Z (1998). Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999; Issue 1, Oxford: Update Software
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Alpha-fetoprotein. ACOG Technical Bulletin number 154 - April 1991. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 38 (3): 241-7
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Down syndrome screening. ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetric Practice. Number 141 - August 1994 (replaces No. 76, December 1989). *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47 (2): 186-90
8. Báz E; Hecher K; Hackelöer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. *Gynäkologie* 1999; 32 (3): 200-212
9. Baird PA; Sadovnick AD. Maternal age-specific rates for Down syndrome: changes over time. *Am J Med Genet* 1988; 29 (4): 917-27
10. Bartels I; Caesar J. Triple-Diagnostik - Bedeutung von Serummarkern bei der Risikobestimmung für ein Kind mit Down-Syndrom. *Jahrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1993: 155-162
11. Bayertz K. Prädiktive Medizin - Ethische und soziale Aspekte der genetischen Diagnostik. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56 (4): M55-7
12. Becker R; Albig M; Arabin B; Entezami M; Hoffbauer H. Sonographische Diagnostik embryofetaler Fehlbildungen. In: Becker R; Fuhrmann W; Holzgreve W; Sperling K. *Pränatale Diagnostik und Therapie. Humangenetische Beratung, Ätiologie und Pathogenese von Fehlbildungen, invasive, nichtinvasive und sonographische Diagnostik sowie Therapie in utero.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1995
13. Beekhuis JR. Maternal serum screening for fetal syndrome and neural tube defects. A prospective study, performed in the north of the Netherlands. *Dissertation Rijksuniversiteit Groningen*, 1993
14. Beekhuis JR; De Wolf BT; Mantingh A; Heringa MP. The influence of serum screening on the amniocentesis rate in women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14 (3): 199-202
15. Behrens O; Steiner C; Bohmer S; Mühlhaus K. Effektivität des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft. *Zentralbl Gynäkol* 1999; 121 (5): 228-32
16. Benn PA; Horne D; Craffey A; Collins R; Ramsdell L; Greenstein R. Maternal serum screening for birth defects: results of a Connecticut regional program. *Conn Med* 1996; 60 (6): 323-7
17. Benn PA. Preliminary evidence for associations between second-trimester human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels with pregnancy outcome in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998;18(4): 319-24
18. Benn PA; Rodis JF; Beazoglou T. Cost effectiveness of estimating gestational age by ultrasonography in Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (1): 29-33
19. Biagiotti R; Cariati E; Brizzi L; Cappelli G; D'Agata A. Maternal serum screening for trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998a;18 (9): 907-13

20. Biagiotti R; Brizzi L; Periti E; d'Agata A; Vanzi E; Cariati E. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1998b; 105 (8): 917-20
21. Binkert F. Zusammenstellung der Resultate pränataler genetischer Untersuchungen inklusive Chorion- und Plazentabiopsien in der Schweiz aus den Jahren 1987 und 1988. *Bulletin SGMG* 1989; 23: 14-19
22. Birnbacher D. Ethische Probleme der Pränataldiagnostik aus der Sicht eines Philosophen. In: Schöne-Seifert B; Krüger L. *Humangenetik - Ethische Probleme der Beratung, Diagnostik und Forschung*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1993
23. Bitzer EM; Busse R; Dörning H; Duda L; Köbberling J; Kohlmann T; Lühmann D et al.. Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung „Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien“ in der Bundesrepublik. In: Deutsches Institut für Dokumentation und Information. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, Baden-Baden: Nomos, 1998
24. Bolger G; Cairns J; Ferguson Smith M; Lilford R; Marteau T; Modle J; Shaw R; Wald N; White van Mourik M; Whittle M. Report of the RCOG Working Party on Biochemical Markers and the Detection of Down's Syndrome. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 1993
25. Bongard H. Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Diagnostik von Chromosomenanomalien (insbesondere des Down-Syndroms) mit dem sogenannten "Triple-Test": Ergebnisse einer prospektiven Studie und Empfehlungen für die Anwendung in der Praxis. Dissertation Universität Düsseldorf, 1995
26. Borrell A; Costa D; Martinez JM; Delgado RD; Farguell T; Fortuny A. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat-Diagn.* 1997; 17 (1): 23-9, 1997
27. Botto LD; Moore CA; Khoury MJ; Erickson JD. Neural-tube Defects. *N Engl J Med* 1999; 341 (20): 1509-1519
28. Bradley LA. Triple marker screening for fetal Down syndrome. *International Pediatrics* 1994; 9: 168-174
29. Brambati B; Lanzani A; Tului L. Ultrasound and Biochemical Assessment of First Trimester Pregnancy. In: Chapman M; Grudzinskas G; Chard T. *The Embryo. Normal and Abnormal Development and Growth*. London: Springer-Verlag, 1991
30. Brambati B; Tului F; Bonacchi I; Suzuki Y; Shrimanker K; Grudzinskas JG. Biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M; Cuckle H. *Screening for Down's syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
31. Braulke I; Rauskolb R. Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikospezifizierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test). 3. Konsensustagung in Nörten-Hardenberg (bei Northeim) im Dezember 1995. *Med Genetik* 1996; 4: 348-352
32. Bray I; Wright DE; Davies C; Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18 (1): 9-20
33. Brizot ML; Theodoropoulos P; Snijders RK; Nicolaidis KH. First trimester fetal nuchal translucency. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M; Cuckle H. *Screening for Down's syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
34. Brol R. Pränatale Diagnostik als ethische Herausforderung unserer Gesellschaft. Dissertation Universität Augsburg. St. Ottilien: EOS Verlag, 1998
35. Brusis E. Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. In: Murken J. *Pränatale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1987
36. Bundesärztekammer. Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95 (50): A-3236-A-3242
37. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien). Neufassung vom 10. Dezember 1985. *Bundesanzeiger* 1986; 60a: 6-9
38. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Änderung der Mutterschafts-Richtlinien. *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 92 (5): B-233-B235
39. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Änderung der Mutterschafts-Richtlinien. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93 (20): A-1363-A-1364

40. Burgess MM; Laberge CM; Knoppers BM. Bioethics for clinicians: 14. Ethics and genetics in medicine. *CMAJ* 1998; 158: 1309-1313
41. Burton BK; Prins GS; Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (3): 526-30
42. Buselmaier W; Tariverdian G. *Humangenetik*. Berlin: Springer, 1999
43. Canick JA; Kellner LH; Cole LA; Cuckle HS. Urinary analyte screening: a noninvasive detection method for Down syndrome? *Mol Med Today* 1999; 5 (2): 68-73
44. Cantor SB; Ganiats TG. Incremental cost effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol* 1999; 52 (6): 517-22
45. Carothers AD; Boyd E; Lowther G; Ellis PM; Couzin DA; Faed MJ; Robb A. Trends in prenatal diagnosis of Down syndrome and other autosomal trisomies in Scotland 1990 to 1994, with associated cytogenetic and epidemiological findings. *Genet Epidemiol* 1999;16 (2): 179-90
46. Carroll J. Ethics of maternal serum screening. *Can Fam Phys* 1994; 40: 2064-2066
47. Casals E; Aibar C; Martinez JM; Borrell A; Soler A; Ojuel J; Ballesta AM; Fortuny A. First trimester biochemical markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19 (1): 8 11
48. Casper F; Mobus V; Wellek S; Gehm D; Seufert R; Brockerhoff P; Kreienberg R. Signifikanz des pathologischen alpha 1 Fetoproteins im Rahmen der Pränataldiagnostik. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1992; 196 (1): 7 10
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Down syndrome prevalence at birth. United States 1983-1990. *MMWR* 1994; 43: 617-622
50. Chadwick R; ten Have H; Husted J; Levitt M; McGleenan T; Shickle D; Wiesing U. Genetisches Screening und Ethik: Europäische Perspektiven. Ein Bericht über das EUROSCREEN I Projekt. *Ethik in der Medizin* 1998; 10: 195-202
51. Chard D; Iles R.. Measurement of human chorionic gonadotropin (hCG) as a screening test for Down's syndrome. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. *Screening for Down's Syndrome.*, Cambridge: Cambridge University Press, 1994
52. Charles C; Gafni A; Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997;44 (5): 681-92
53. Cheng EY; Luthy DA; Zebelman AM; Williams MA; Lieppman RE; Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (1): 72-7
54. Chitty LS. Ultrasound screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn* 1995; 15 (13): 1241-57
55. Chitty L. Prenatal screening for chromosome abnormalities. *Br Med Bull* 1998; 54 (4): 839-56
56. Conde Agudelo A; Kafury Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet GynecolSurv* 1998; 53 (6): 369-76
57. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS). *Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de down*. Montréal: CETS, 1999
58. Copel JA; Bahdo Singh RO. Prenatal Screening for Down's Syndrome - A Search for the Family's Values. *N Engl J Med* 1999; 341 (7): 1-2
59. Cornel MC; Breed AS; Beekhuis JR; te Meerman GJ; ten Kate LP. Down syndrome: effects of demographic factors and prenatal diagnosis on the future livebirth prevalence. *Hum Genet*. 1993; 92 (2): 163-8
60. Crandall BF; Hanson FW; Keener S et al.. Maternal serum screening for a-fetoprotein, unconjugated estriol, and human chorionic gonadotropin between 11 and 15 weeks of pregnancy to detect fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (6 Pt 1): 1864-7; discussion 1867-9
61. Crombach G; von Eckardstein S; Reihls T; Rohrborn G. Stellenwert der invasiven Pränataldiagnostik im ersten Trimenon im Vergleich zur Standardamniozentese. *Gynäkologe*. 1995; 28 (5): 302-14
62. Cuckle HS; Wald NJ. Principles of screening. In: Wald NJ. *Antenatal and neonatal screening*. Oxford: Oxford University Press, 1984
63. Cuckle HS; Wald NJ; Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94 (5): 387-402

64. Cuckle HS; Wald NJ. Screening for Down's syndrome. In: Lilford RJ. Prenatal diagnosis and prognosis. Tiptree, Essex: Butterworth & Co Ltd, 1990
65. Cuckle H; Nanchahal K; Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 1991; 11 (1): 29-34
66. Cuckle H. Screening at 11-14 weeks of gestation: the role of established markers and PAPP-A. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. Screening for Down's syndrome. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
67. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat-Diagn* 1995; 15 (11): 1057-65
68. Cuckle HS. Effect of maternal age curve on the predicted detection rate in maternal serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18 (11): 1127-30
69. Cuckle HS; van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19 (6):505 12
70. De Biasio P; Siccardi M; Volpe G; Famularo L; Santi F; Canini S. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta hCG and PAPP A between 10 and 13 weeks of pregnancy the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19 (4): 360 3
71. De Grouchy J; Turleau C. Autosomal disorders. In: Emery AEH; Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics. Volume 1. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990
72. Dederichs E. Pränatales nicht-invasives Serum-Screening mit Alpha-Fetoprotein, unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin bei Schwangeren aller Altersgruppen auf Chromosomenstörungen des Feten. Dissertation Universität Bonn, 1996
73. Dick P. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prenatal Screening and Diagnosis for Down Syndrome Prevention. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa. Health Canada. 1994: 84-98
74. Dick PT. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1996; 154 (4): 465-79
75. Down JH. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital, Clin. Lect. & Rep.* 1866; 3: 259-262
76. Drummond MF; O'Brian B; Stoddart GL; Torrance TW. Methods of economic evaluation of health care programs. Oxford: Oxford University Press, 1997
77. Dunstan FD; Gray JC; Nix AB; Reynolds T. Detection rates and false positive rates for Down's syndrome screening: how precisely can they be estimated and what factors influence their value? *Stat Med* 1997; 16 (13): 1481-95
78. Eiben B; Hammans W; Goebel R; Epplen JT. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an unkultivierten Amnionzellen. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95 (21): A-1304-A1306
79. Elkins TE; Brown D. Ethical concerns and future directions in maternal screening for Down syndrome. *Womens Health Issues* 1995; 5 (1): 15-20
80. Entwistle VA; Sowden AJ; Watt IS. Evaluating interventions to promote patient involvement in decision-making: by what criteria should effectiveness be judged? *J Health Serv Res Policy* 1998; 3 (2): 100-107
81. EUROCAT Working Group (Ed). Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1992. EUROCAT Report 6. Brussels: Institute of Hygiene and Epidemiology. Ministry of Health and Environment, 1995
82. European Study Group on Prenatal Diagnosis. Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis, Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis. European Study Group on Prenatal Diagnosis, 1993
83. Evans MI; Ebrahim SA; Berry SM; Holzgreve W; Isada NB; Quintero RA; Johnson MP. Fluorescent in situ hybridization utilization for high-risk prenatal diagnosis: a trade-off among speed, expense, and inherent limitations of chromosome-specific probes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 1 (4): 1055-7
84. Fenner A; Möller J (Ed). Perinatalogie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 1998
85. Fischbach F. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. Lippincott: Williams and Wilkins, 1998

86. Ford C; Moore AJ; Jordan PA; Bartlett WA; Wyldes MP; Jones AF; MacKenzie WE. The value of screening for Down's syndrome in a socioeconomically deprived area with a high ethnic population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (8): 855-9
97. Fritz B; van Oorschot B; Latta E; Rehder H. Möglichkeit falsch-negativer Befunde beim Trisomie 21-Screening mittels FISH. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996; 200 (5): 191-8
98. Fuhrmann W. Humangenetische Beratung und Screening bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft. In: Becker R; Fuhrmann W; Holzgreve W; Sperling K. *Pränatale Diagnostik und Therapie: humangenetische Beratung, Ätiologie und Pathogenese von Fehlbildungen, invasive, nichtinvasive und sonographische Diagnostik sowie Therapie in utero*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, 1995
89. Gamlin C. An evaluation of screening for Down's syndrome. Bristol: Health Care Evaluation Unit, Department of Epidemiology and Public Health Medicine. University of Bristol, 1993
90. Geipel A; Ludwig A; Gembruch U. Sonographische Kriterien zur Beurteilung von Frühschwangerschaften und der Prädiktion von Fehlgeburten im ersten Trimenon. *Gynäkologe* 1999; 32: 220-224
91. Gekas J; Gondry J; Mazur S; Cesbron P; Thepot F. Informed consent to serum screening for Down syndrome: are women given adequate information? *Prenat Diagn* 1999;19 (1): 1 7
92. Gelband A; Ostrowsky JT. *Screening and diagnosis for Down Syndrome: State of the Science*. Montréal: CETS, 1997
93. Gembruch U; Diedrich K. Möglichkeiten der sonographischen Diagnostik fetaler Anomalien in der frühen Schwangerschaft. *Gynäkologe* 1999; 32 (3): 167-168
94. Gibis B; Busse R; Reese E; Richter K; Schwartz FW; Köbberling J. Das Mammographie-Screening als Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung. In *Deutsches Institut für Dokumentation und Information. Health Technology Assessment*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 1998
95. Glazier R; Goel V; Holzapfel S; Summers A; Pugh P; Yeung M. Written patient information about triple-marker screening: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (5): 769-74
96. Goebel R. Überwachung der Risikoschwangerschaft durch Plasmaöstrogenbestimmung. In: Schindler AE. *Biochemische Überwachung der Schwangerschaft*. Stuttgart: Enke-Verlag, 1992
97. Goel V; Glazier R; Holzapfel S; Pugh P; Summers A. Evaluating patient's knowledge of maternal serum screening. *Prenat Diagn* 1996;16 (5): 425-30
98. Goel V; Glazier R; Summers A; Holzapfel S. Psychological outcomes following maternal serum screening: a cohort study. *CMAJ* 1998; 159: 651-656
99. Goodburn SF; Yates JR; Raggatt PR; Carr C; Ferguson Smith ME; Kershaw AJ; Milton PJ; Ferguson Smith MA. Second-trimester maternal serum screening using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotrophin, and unconjugated oestriol: experience of a regional programme. *Prenat Diagn* 1994;14 (5): 391-402
100. Gremm B; Sohn C; Beldermann F; Bastert G. APF-Erhöhung im mütterlichen Serum als Indikation zur invasiven Diagnostik. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119 (11): 560-6
101. Grudzinkas JG; Chard T. Endocrinology and Metabolism in Early Pregnancy. In: Chapman M; Grudzinkas G; Chard T. *The Embryo. Normal and Abnormal Development and Growth*. London: Springer, 1991
102. Guidelines and Statements. 610. Alpha-Fetoprotein Screening. *PMWC* 1994; 11: 1-3
103. Hackshaw AK; Wald NJ; Haddow JE. Down's syndrome screening with nuchal translucency. *Lancet* 1996; 348 (9043):1740
104. Haddow JE; Palomaki GE; Knight GJ; Williams J; Pulkkinen A; Canick JA; Saller DN Jr; Bowers GB. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 1992; 327 (9): 588-93
105. Haddow JE; Palomaki GE; Knight GJ; Cunningham GC; Lustig LS; Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 1994; 330 (16): 1114-8
106. Häusler MC; Berghold A; Zierler H; Behmel A; Pertl B. Triple-Test-Szenario für die Steiermark. Mit Daten des Steirischen Fehlbildungsregisters. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1996; 36 (3): 169-77
107. Hagemann P; Rosenmund K. (Ed). *Laboratoriumsmedizin. Ein Lehrbuch für medizinisch-technische Assistentinnen*. Stuttgart: S. Hirzel Verlag, 1989

108. Haggard MP. Hearing screening in children. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1193-1195
109. Halliday J; Lumley J; Bankier A. Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on ultrasound before 20 weeks' gestational age. *Prenat Diagn* 1994;14 (8): 689-97
110. Halliday JL; Watson LF; Lumley J; Danks DM; Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn* 1995; 15 (5): 455-65
111. Health Council of the Netherlands. Genetic Screening. Den Haag: The Minister of Health, Welfare and Sports, 1994
112. Hecht CA; Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14 (8): 729-38
113. Hecht CA; Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996; 62 (4): 376-85
114. Hicks NR; Fletcher J. Should screening for Down syndrome be offered? In *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. London: RCOG Press, 1997
115. Holzgreve W; Schloo R; Tercanli S; Miny P; Schlegel W. Erfahrungen mit dem sogenannten "Triple-Screening" des Down-Syndroms und Schlußfolgerungen für die Praxis. In: Schindler AE. *Biochemische Überwachung der Schwangerschaft*. Stuttgart: Enke-Verlag, 1992
116. Holzgreve W; Gänshirt-Ahlert D; Miny P. Invasive und nichtinvasive Pränataldiagnostik und Therapie in utero. In: Becker R; Fuhrmann W; Holzgreve W; Sperling K. *Pränatale Diagnostik und Therapie. Humangenetische Beratung, Ätiologie und Pathogenese von Fehlbildungen, invasive, nichtinvasive und sonographische Diagnostik sowie Therapie in utero*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1995
117. Holzgreve W; Garritsen H; Gänshirt D. Isolation fetaler Zellen aus dem maternalen Blut für die nichtinvasive pränatale Diagnostik - vom Patent zur klinischen Anwendung. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995; 199 (2): 47
118. Holzgreve W; Troeger C; Schatt S; Vial Y; Louwen F; Gloning K; Hahn S. Pränatale Diagnostik mittels fetaler Zellen im mütterlichen Blut: ein Erfahrungsbericht aus Basel. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1641-5
119. Hook EB. Epidemiology of Down Syndrome. In: Puschel SM, Rynders JE. *Down Syndrome: Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences*. Cambridge, Mass.: The Ware Press, 1982
120. Hook EB. Down's syndrome epidemiology and biochemical screening. In: Grudzinkas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. *Screening for Down's Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
121. Hort A; Brand H. Perikonzeptionelle Multivitaminangaben führen zur Reduktion angeborener Fehlbildungen: ausreichende Evidenz zur Formulierung nationaler Empfehlungen für Deutschland? *Gesundheitswesen* 1997; 59: 248-251
122. Hsu JJ; Hsieh TT; Soong YK; Spencer K. Comparison of Down's syndrome screening strategies in Asians combining serum free beta-hCG and alpha-fetoprotein with maternal age. *Prenat Diagn* 1997; 17 (8): 707-16
123. Huether CA; Gummere G. Influence of demographic factors on annual Down's syndrome births in Ohio, 1970-1979, and the United States, 1920-1979. *Am J Epidemiol* 1982;115 (6): 846-60
124. Huether CA. Projection of Down's syndrome births in the United States 1979-2000, and the potential effects of prenatal diagnosis. *Am J Public Health* 1983;73 (10): 1186-9
125. Huether CA; Martin RL; Stoppelman SM; D'Souza S; Bishop JK; Torfs CP; Lorey F; May KM; Hanna JS; Baird PA; Kelly JC. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet* 1996; 63 (3): 492-500
126. Hurley PA; Ward RH; Teisner B; Iles RK; Lucas M; Grudzinkas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993;13 (10): 903-8
127. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). *Congenital malformations worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*. Amsterdam: Elsevier, 1991

128. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). Prenatal Diagnosis and Down Syndrome. Annual report of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Rome: ICBDMMS, 1993
129. Jorgensen FS; Valentin L; Salvesen KA; Jorgensen C; Jensen FR; Bang J; Eik Nes SH; Madsen M; Marsal K; Persson PH, Philip J; Bogstad JW; Norgaard Pedersen B. MULTISCAN - a Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78 (6): 501-10
130. Julian-Reynier C; Macquart-Moulin G; Moatti JP; Aurran Y; Chabal F; Ayme S. Reasons for women's non-uptake of amniocentesis. *Prenat Diagn* 1994;14 (9): 859-64
131. Kallen B; Knudsen LB. Effect of maternal age distribution and prenatal diagnosis on the population rates of Down syndrome - a comparative study of nineteen populations. *Hereditas* 1989; 110 (1): 55-60
132. Keenan KL; Basso D; Goldkrand J; Butler WJ.. Low level of maternal serum alpha-fetoprotein: Its associated anxiety and the effects of genetic counseling. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 54-56
133. Kellner LH; Weiss RR; Weiner Z; Neuer M; Martin GM; Schulman H; Lipper S. The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (3): 831-6
134. Kennerknecht I; Barbi G; Djalali M; Mehnert K; Schneider M; Terinde R; Vogel W. False-negative findings in chorionic villus sampling. An experimental approach and review of the literature. *Prenat Diagn* 1998; 18 (12): 1276-82
135. Khoury MJ; Holtzman NA. On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 1987; 126 (1): 136-43
136. Kind C; et al.. Behindertes Leben oder verhindertes Leben. Pränatale Diagnostik als Herausforderung. Bern: Hans Huber, 1993
137. Knight GJ; Palomaki GE; Neveux LM; Fodor KK; Haddow JE. HCG and the free beta-subunit as screening tests for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18 (3): 235-45
138. Kornman LH; Wortelboer MJM; Beekhuis JR; Morssink LP; Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17 (11): 1011-1018
139. Kornman LH. Optimising down syndrome screening: a study to assess the possibilities of improving current screening methods. Dissertation Rijksuniversiteit Groningen, 1998
140. Kornman LH; Morssink LP; Beekhuis JR; de Wolf BTHM; Heringa MP; Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. In: Kornman LH. Optimising down syndrome screening: a study to assess the possibilities of improving current screening methods. Dissertation Rijksuniversiteit Groningen, 1998
141. Krapf FE. Labordaten-Buch. München: Urban und Schwarzenberg, 1995
142. Krebs D. Anfragen an die Wertigkeit der Triple-Diagnostik in der pränatalen Medizin. *Zentralbl Gynäkol* 1995; 117 (3): 130-3
143. Kristensen T; Oxvig C; Sand O; Moller NP; Sottrup Jensen L. Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA. *Biochemistry* 1994; 33 (6): 1592-8
144. Krivchenia E; Huether CA; Edmonds LD; May DS; Guckenberger S. Comparative epidemiology of Down syndrome in two United States population, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1993; 137 (8): 815-28
145. Kuppermann M; Goldberg JD; Nease RF Jr; Washington AE. Who should be offered prenatal diagnosis? The 35-year-old question. *Am J Public Health* 1999; 89 (2): 160-3
146. Leidl R; von der Schulenburg M; Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. In: Deutsches Institut für Dokumentation und Information. Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd. 9. Baden-Baden: Nomos, 1999
147. Lejeune J; Gautier M; Turpin R. Études des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci* 1959; 248: 1721-1722
148. Lenke RR; Walkowicz K; Baker K. Practice Variations in Biochemical Screening for Down Syndrome. *Genetic Testing* 1997/98; 1 (4): 279-281

149. Lopez PM; Stone D; Gilmour H. Epidemiology of Down's syndrome in a Scottish city. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9 (3): 331-40
150. Lühmann D; Kohlmann T; Lange S; Raspe H. Die Rolle der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention/Therapie der Osteoporose. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 1999
151. Lumley J; Watson L; Watson M; Bower C (1999). Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999; Issue 4. Oxford: Update Software Ltd.
152. Macintosh MCM. Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) and biochemical screening for Down's syndrome. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. Screening for Down's syndrome. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
153. Macintosh M; Ellis A; Cuckle H; Seth J. Variation in biochemical screening for Down's syndrome in the United Kingdom. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (4): 465-7
154. Macri JN; Spencer K; Garver K; Buchanan PD; Say B; Carpenter NJ; Muller F; Boue A. Maternal serum free beta hCG screening: results of studies including 480 cases of Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14 (2): 97-103
155. Mancini G; Perona M; Dall'Amico D; Bollati C; Albano F; Mazzone R; Rosso M; Carbonara AO. Screening for fetal Down's syndrome with maternal serum markers - an experience in Italy. *Prenat Diagn* 1991; 11 (4): 245-52
156. Mancini G; Perona M; Dall'Amico D; Bollati C; Albano F; Mazzone R; Rosso M; Grosso E; Migone N; Fiocchi F; et al.. Maternal serum markers. Estimation of the risk of Down's syndrome: a prospective study. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24 (1): 49-53
157. Manuel C; Auquier P; Devictor B; Simeoni MC. Prise en charge du diagnostic prénatal de la trisomie 21 pour toutes les femmes dont le risque est augmenté. Une approche de santé publique. *Presse Med* 1997; 26 (8): 373-7
158. Marteau TM. Psychological consequences of screening for Down's syndrome. *BMJ* 1993; 307 (6897): 146-147
159. Marteau TM; Kidd J; Michie S; Cook R; Johnston M; Shaw RW. Anxiety, knowledge and satisfaction in women receiving false positive results on routine prenatal screening: a randomized controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993; 14 (3): 185-196
160. Marteau TM. Towards informed decisions about prenatal testing: a review. *Prenat Diagn* 1995; 15 (13): 1215-26
161. Mavrou A; Coliallexi A; Tsangaris GT; Antsaklis A; Panagiotopoulou P; Tsenghi C; Metaxotoy C. Fetal cells in maternal blood: isolation by magnetic cell sorting and confirmation by immunophenotyping and FISH. *In Vivo* 1998; 12 (2): 195-200
162. McDuffie RS Jr; Haverkamp AD; Stark CF; Haverkamp C; Barth CK. Prenatal screening using maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol: two-year experience in a health maintenance organization. *J Matern Fetal Med* 1996; 5 (2): 70-3
163. Mikkelsen M; Fischer G; Hansen J; Pilgaard B; Nielsen J. The impact of legal termination of pregnancy and of prenatal diagnosis on the birth prevalence of Down syndrome in Denmark. *Ann Hum Genet* 1983; 47 Pt 2: 123-31
164. Mooney RA; Peterson CJ; French CA; Saller DN Jr; Arvan DA. Effectiveness of combining maternal serum alpha-fetoprotein and hCG in a second-trimester screening program for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84 (2): 298-303
165. Mowatt G; Bower FJ; Brebner JA; Cairns JA; Grant AM; McKee L. When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies. *Health Technology Assessment* 1997; 1 (14)
166. Müller U; Benz R; Krahnert-Pilat M; Terinde R. Pränatales Serum-Screening für das Down-Syndrom. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1992; 196 (3): 129-33
167. Müller U. Pränatales Serum-Screening auf Down-Syndrom anhand zweier kommerzieller Analyse-Programme. Dissertation Universität Ulm, 1995
168. Murken J; Cleve H (Ed). *Humangenetik*. Stuttgart: Enke, 1996
169. Murray J; Cuckle H; Taylor G; Hewison J. Screening for fragile X syndrome. *Health Technology Assessment* 1997; 1 (4)

170. NCCLS National Committee for Clinical Laboratory Standards. Assessment of the Clinical Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Plots; Approved Guideline. NCCLS 1995; 15 (19)
171. Neuer-Miebach T; Tarneden R. Vom Recht auf Anderssein. Anfragen an pränatale Diagnostik und humangenetische Beratung. Düsseldorf: Lebenshilfe-Verlag, 1994
172. Nicholson A; Alberman E. Prediction of the number of Down's syndrome infants to be born in England and Wales up to the year 2000 and their likely survival rates. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36 (Pt 6): 505-17
173. Nickel R. Down-Syndrom-Screening. Möglichkeiten und Problematik der modernen Diagnostik. München: Westermayer Verlag, 1996
174. Norgaard-Pedersen B; Larsen SO; Arends J; Svenstrup B; Tabor A.. Maternal serum markers in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1990; 37: 35-43
175. NTD Laboratories. General Interest Topics: Down Syndrome Screening.
176. O'Connor F; Rostom T; Entwistle LT; Holmes Rovner BJ. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions (Protocol). The Cochrane Library 1999; Issue 1. Oxford: Update Software
177. Ogle RF; Chitty LS. Prenatal screening for Down syndrome. *Hosp Med* 1998; 59 (8): 632-6
178. Olsen CL; Cross PK; Gensburg LJ; Hughes JP. The effects of prenatal diagnosis, population ageing, and changing fertility rates on the live birth prevalence of Down syndrome in New York State, 1983-1992. *Prenat Diagn* 1996; 16 (11): 991-1002
179. Palomaki GE; Haddow JE; Knight GJ; Wald NJ; Kennard A; Canick JA; Saller DN Jr; Blitzer MG; Dickerman LH; Fisher R et al. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995; 15 (8): 713-23
180. Palomaki GE. Down's syndrome epidemiology and risk estimation. *Early Hum Dev* 1996; 47 Suppl: S19-26
181. Parmar MK; Stewart LA; Altman DG. Meta-analyses of randomised trials: when the whole is more than just the sum of the parts. *Br J Cancer* 1996; 74 (4): 496-501
182. Pauer HU; Rauskolb R. Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test). *medgen* 1999; 11: 36-39
183. Pauker SP. Empowering individuals in the prevention of genetic disease. *Int J Technol Assess-Health Care* 1998; 14 (1): 38-46
184. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *Journal of Genetics* 1933; 27: 219
185. Phillips OP; Elias S; Shulman LP; Andersen RN; Morgan CD; Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (3 Pt 1): 353-8
186. Piggott M; Wilkinson P; Bennett J. Implementation of an antenatal serum screening programme for Down's syndrome in two districts (Brighton and Eastbourne). The Brighton and Eastbourne Down's Syndrome Screening Group. *J Med Screen* 1994; 1 (1): 45-9
187. Pollak A; Gruber W; Birnbacher R; Zwiauer K.. Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution. *PerinatalMedizin* 1998; 10: 73-74
188. Qin QP; Christiansen M; Nguyen TH; Sorensen S; Larsen SO; Norgaard-Pedersen B. Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) as a maternal serum marker for Down syndrome in the first and second trimesters. *Prenat Diagn* 1997; 17 (2): 101-8
189. Quagliarini D; Betti S; Brambati B; Nicolini U. Coping with serum screening for Down syndrome when the results is given as a numeric value. *Prenat Diagn* 1998; 18 (8): 816-21
190. Rabe T. Gynäkologie und Geburtshilfe. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1990
191. Rauskolb R. Blutuntersuchungen bei Schwangeren zur pränatalen Erkennung von Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten (sog. Triple-Test). *Der Frauenarzt* 1993; 34: 254-258
192. Rempen A.. Diagnostik fetaler Anomalien in der Frühschwangerschaft. *Gynäkologe* 1999; 32 (3): 169-180
193. Reynolds TM; Nix AB; Dunstan FD; Dawson AJ. Age-specific detection and false-positive rates: an aid to counseling in Down syndrome risk screening. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (3): 447-50

194. Reynolds TM.. Screening by test combination: a statistical overview. In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. Screening for Down's Syndrome. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
195. Ribbert LSM; Kornman LH; de Wolf BTHM; Simons AHM; Jansen CAM; Beekhuis JR; Mantingh A. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies. *Prenatal Diagn* 1996; 16: 35-38
196. Roelofsen EEC; Kamerbeek LI; Tymstra T; Beekhuis JR; Mantingh A. Women's opinions on the offer and use of maternal serum screening. *Prenatal Diagn* 1993; 13 (8): 741-747
197. Rondal JA; Perera J; Nadel L (Ed). Down Syndrome: a review of current knowledge. London: Whurr Publishers Ltd., 1999
198. Rotmensch S; Liberati M; Bronshtein M; Schoenfeld Dimaio M; Shalev J; Ben Rafael Z; Copel JA. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17 (11): 1001-9
199. Roussel Mizon N; Lemay C; Desmet G. Prenatal screening for fetal Down's syndrome. Evaluation of two maternal serum markers, hCG and AFP, on ACS:180. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 1996; Vol 11 (1): 43-50
200. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recommendations arising from the 32nd Study Group: Screening for Down syndrome in the first trimester. In: Grudzinskas JG; Ward RHT. Screening for Down Syndrome in the First Trimester. London: RCOG Press, 1997
201. Salonen R; Turpeinen U; Kurki L; Lappalainen M; Ammala P; Hiilesmaa V; Teramo K; von Koskull H; Gahmberg N; Stenman UH. Maternal serum screening for Down's syndrome on population basis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (9): 817-21
202. Sancken U; Bahner D. The effect of thermal instability of intact human chorionic gonadotropin (ihCG) on the application of its free beta-subunit (free beta hCG) as a serum marker in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995; 15 (8): 731-8
203. Sancken U; Rempen A. Die Bedeutung des Schwangerschaftsalters bei der individuellen Risikoberechnung für ein fetales Down-Syndrom in der sogenannten Triple-Diagnostik. *Geburtsh Frauenheilk* 1998; 58: 219-224
204. Santalahti P; Hemminki E; Latikka AM; Ryyananen M. Women's decision-making in prenatal screening. *Soc Sci Med* 1998; 46 (8): 1067-76
205. Saura R; Roux D; Maugey Laulon B; Taine L; Wen ZQ; Vergnaud A; Horovitz J. False-negative results of trisomy 21 on direct analysis on chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 1998; 18 (8): 866-7
206. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: SBU, 1998
207. Schlebusch H. Pränatales Screening auf Down-Synftom. In: Thomas L. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998
208. Schmidtke J. „Genetisierung“ der pränatalen Medizin. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202 (1): 1
209. Schramm T; Gloning KP; Brusis E. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Murken J. Pränatale Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1987
210. Seelos HJ. Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. Berlin: Walter de Gruyter, 1997
211. Seror V; Costet N. Down syndrome serum marker screening: decision criteria and implicit values *Health Policy* 1998; 43 (1): 83-96
212. Serra-Prat M; Gallo P; Jovell AJ; Aymerich M; Estrada MD. Trade-offs in prenatal detection of Down syndrome. *Am J Public Health* 1998; 88 (4): 551-7
213. Shackley P. Economic evaluation of prenatal diagnosis: a methodological review. *Prenat Diagn* 1996; 16 (5): 389-95
214. Smith DK; Shaw RW; Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *BMJ* 1994; 309 (6957): 776
215. Smith ER; Petersen J; Okorodudu AO; Bissell MG. Does the addition of unconjugated estriol in maternal serum screening improve the detection of trisomy 21? A meta-analysis. *Clinical Laboratory Management Review* 1996; 10 (2): 176-181
216. Snijders RJ; Holzgreve W; Cuckle H; Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14 (7): 543-52

217. Spencer K; Carpenter P. Prospective study of prenatal screening for Down's syndrome with free beta human chorionic gonadotrophin. *BMJ* 1993; 307 (6907): 764-9
218. Spencer K. Is the measurement of unconjugated oestriol of value in screening for Down's syndrome? In: Grudzinskas JG; Chard T; Chapman M, Cuckle H. *Screening for Down's syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994
219. Spencer K. The influence of gravidity on Down's syndrome screening with free beta hCG. *Prenat Diagn* 1995;15 (1): 87-9
220. Spencer K; Wallace EM; Ritoe S. Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1996;16 (12): 1101-10
221. Spencer K; Souter V; Tul N; Snijders R; Nicolaidis KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13 (4): 231-7
222. Spona J. Gonadotropine und Sexualhormone. In: Deutsch E; Geyer G; Wenger R. *Laboratoriumsdiagnostik. Normalbereich der Ergebnisse und Interpretation abnormer Befunde*. Basel: Karger, 1992
223. Staples AJ; Sutherland GR; Haan EA; Clisby S. Epidemiology of Down syndrome in South Australia, 1960-89. *Am J Hum Genet* 1991; 49 (5): 1014-24, 1991
224. Statham H; Green J. Serum screening for Down's syndrome: some women's experiences. *BMJ* 1993; 307 (6897): 174-176
225. Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch 2000 für die Bundesrepublik Deutschland*. Mettler Poeschel. Stuttgart, 2000
226. Steinborn A; Roddiger S; Born HJ; Baier P; Halberstadt E. Die pränatale Chromosomenanalyse mit Hilfe der FISH-Technik ermöglicht das Auffinden fetaler Aneuploidien innerhalb weniger Stunden. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996; 200 (5): 186-90
227. Stoll C; Dott B; Alembik Y; Roth MP; Finck S. Malformations congenitales observees dans une serie de 131,760 naissances consecutives pendant 10 ans. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48 (8): 549-54
228. Stoller D. Prenatal genetic screening: the enigma of selective abortion. *J Law Health*. 1997-98; 12 (1): 121-40
229. Stone DH; Rosenberg K; Womersley J. Recent trends in the prevalence and secondary prevention of Down's syndrome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3 (3): 278-83
230. Swientek C. (Ed). *Was bringt die Pränatale Diagnostik? Informationen und Erfahrungen*. Freiburg: Herder, 1998
231. Tanski S; Rosengren SS; Benn PA. Predictive value of the triple screening test for the phenotype of Down syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 85 (2): 123-6
232. Theodoropoulos P; Lolis D; Papageorgiou C; Papaioannou S; Plachouras N; Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18 (2): 133-7
233. Thix J. [Prenatal serum screening of aneuploidy and of neural tube defects in the second trimester of pregnancy among the population of Luxembourg. Evaluation of risk by the triple test (AFP+THCG+UE3)] *Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb* 1997; 134 (1): 25-9
234. Thomas L. Alpha-Fetoprotein (AFP). In: Thomas L. *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998
235. Thornton JG; Lilford RJ. Decision analysis for medical managers. *BMJ*. 1995; 310 (6982): 791-4
236. Torgerson DJ. The impact of maternal age on the cost effectiveness of Down's syndrome screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (6): 581-3
237. Torgerson D. Cost effectiveness of screening for Down syndrome. In: Grudzinskas JG; Ward RHT. *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. London: RCOG Press, 1997
238. Trimble BK; Baird PA. Maternal age and Down syndrome: age-specific incidence rates by single-year intervals. *Am J Med Genet* 1978; 2: 1-5
239. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Down syndrome*. In: USPSTF. *Guide to clinical preventive services, 2nd edition*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996

240. Valerio D; Aiello R; Altieri V; Fangnoni P. Maternal serum screening for fetal chromosomal abnormalities by AFP, uE3, hCG and free-beta hCG. Prospective and retrospective results. *Minerva Ginecologica* 1996; 48 (5): 169-173
241. van der Veen WJ; Beekhuis JR; Cornel MC; Mantingh A; de Walle HE; de Wolf BT.. A demographic approach to the assessment of Down syndrome screening performance. *Prenat Diagn* 1997; 17 (8): 717-24
242. Ventura SJ; Taffel SM; Mosher S; Wilson JB; Henshaw S. Trends in pregnancies and pregnancy rates: estimates for the United States. 1980-1992. National Center for Health Statistics Monthly Vital Statistics Report 1995; 43 (11)
243. Verloes A; Schoos R; Herens C; Vintens A; Koulischer L. A prenatal trisomy 21 screening program using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and free estriol assays on maternal dried blood. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 Pt 1): 167-74
244. Von Kaisenberg CS; Nicolaidis KH; Jonat W; Brand Saberi B. Pathophysiologie und Gendosiseffekte bei chromosomal aneuploiden Feten mit erhöhtem Meßwert für "nuchal translucency". *Gynäkologie* 1999; 32 (3): 193-199
245. Von Wadenfels HA; Felixmüller C. Das Triple-Screening im Rahmen der pränatalen Diagnostik. *HÄB* 1993; 10: 302-305
246. Wagner; Andrew F.; Wagner; Alan M.. The triple screen in prenatal care: not just a simple blood test. *Trends in Health Care, Law and Ethics*. 1994; 9 (3): 33-38
247. Wald NJ; Cuckle HS; Densem JW; Nanchahal K; Royston P; Chard T; Haddow JE; Knight GJ; Palomaki GE; Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297 (6653): 883-7
248. Wald NJ; Kennard A; Densem JW; Cuckle HS; Chard T; Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992; 305 (6850): 391-4
249. Wald NJ; Densem JW. Maternal serum free alpha-human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14 (8): 717-9
250. Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4 (4): 181-246
251. Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998; 2 (1)
252. Wald NJ; Watt HC; Haddow JE; Knight GJ. Screening for Down syndrome at 14 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18 (3): 291-3
253. Wald NJ; Watt HC; Hackshaw AK. Integrated screening for down' syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341 (7): 461-467
254. Wald NJ; Watt HC; Norgaard-Pedersen B; Christiansen M. SP1 in pregnancies with Down syndrome in the first trimester of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Prenat Diagn* 1999; 19 (6): 517 20
255. Wallace EM; Crossley JA; Riley SC; Balfour C; Groome NP; Aitken DA.. Inhibin-B and pro-alphaC-containing inhibins in amniotic fluid from chromosomally normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998; 18 (3): 213-7
256. Wenstrom KD; Williamson RA; Grant SS; Hudson JD; Getchell JP. Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in a statewide population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (4): 793-7
257. Wenstrom KD; Desai R; Owen J; DuBard MB; Boots L. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women > or = 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (4): 1287-92
258. Wheeler DM; Sinosich MJ. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18 (6): 537-43
259. Williamson P; Alberman E; Rodeck C; Fiddler M; Church S; Harris R. Antecedent circumstances surrounding neural tube defect births in 1990-1991. The Steering Committee of the National Confidential Enquiry into Counselling for Genetic Disorders. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (1): 51-6
260. Wilson JMG; Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968
261. Wilson RD. Early amniocentesis: a clinical review. *Prenat Diagn* 1995; 15 (13): 1259-73

262. Witkowski R; Prokop O. Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen. Wörterbuch für die genetische Familienberatung. Berlin: Springer Verlag, 1995
263. Wolff G. Ethische Aspekte pränataler Diagnostik aus der Sicht eines Genetikers. In: Schöne-Seifert B; Krüger L. Humangenetik - Ethische Probleme der Beratung, Diagnostik und Forschung. Stuttgart: Gustav Fischer, 1993
264. Zimmermann R; Schmid W; Binkert F; Achermann J; Huch R; Huch A. Trisomie-21-Screening mit AFPplus in der östlichen Landeshälfte der Schweiz. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125 (26): 1286-93
265. Zwahr C; Voss P; Kistner G. Nichtinvasiver Serum-Test (NIS) zur pränatalen Erfassung von Morbus Down, anderen chromosomalen Anomalien und offenen Neuralrohrdefekten - Eine prospektive Studie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54 (6): 355-61
266. Zwahr C; Voss P; Kistner G. Der Vergleich zwischen altersabhängigem (Alphaprogramm nach Wald) und altersunabhängigem (Ulm-Index) Analysenprogramm zur pränatalen Erfassung von Morbus Down mit Serummarkern. Z Geburtshilfe Neonatol 1996; 200 (5): 181-5

C.8.2 Nicht berücksichtigte Literatur

Im folgenden werden die nach der im Review von Wald et al. [1998] berücksichtigten Literatur (also 1997 bis 1999) erschienenen - für die Erstellung des vorliegenden Berichtes nicht berücksichtigten - Publikationen nach Ausschlußgründen differenziert aufgelistet.

C.8.2.1 Ausschlußgründe: Sprache, im zur Verfügung stehenden Zeitrahmen nicht beschaffbar, nicht zum Thema, kleine Fallzahlen, fehlende inhaltliche Relevanz oder nur allgemeine Abhandlung zum Themenbereich (z.B. zur Genetik oder methodische Aspekte der Entscheidungsanalyse)

1. ACOG committee opinion. Advanced paternal age: risks to the fetus. Number 189, October 1997. Committee on Genetics. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1997; 59 (3): 271-2
2. Arbuzova SB; Nikolenko MI; Khlevnaia LA; Fedotova OO; Solov'eva VD; Malova SA. Prenatal'naia diagnostika sindroma Dauna na osnove biokhimicheskogo skrininga markerov materinskoj syvorotki. Tsitol Genet 1998; 32 (1): 66-71
3. Bachman RP; Schoen EJ. Design and implementation of genetic services within an HMO. Manag Care Interface 1998; 11 (8): 69-72
4. Benattar C; Audibert F; Taieb J; Ville Y; Roberto A; Lindenbaum A; Frydman R. Efficiency of ultrasound and biochemical markers for Down's syndrome risk screening. A prospective study. Fetal Diagn Ther 1999; 14 (2): 112-7
5. Christiansen M; Larsen SO; Norgaard Pedersen B. Serumscreening av gravida avslöjar Downs syndrom. Analys av biokemiska markorer ger besked allt tidigare. Lakartidningen 1997; 94 (51-52): 4898-902
6. Cohen WI. Atlantoaxial instability. What's next (comment)? Comment on: Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152 (2): 123-5. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152 (2): 119-22
7. DeSesso JM; Jacobson CF; Scialli AR; Farr CH; Holson JF. An assessment of the developmental toxicity of inorganic arsenic. Reprod Toxicol 1998; 12 (4): 385-433
8. Extermann P; Bischof P; Marguerat P; Mermillod B. Second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: free beta-human chorionic gonadotrophin (HCG) and alpha-fetoprotein, with or without unconjugated oestriol, compared with total HCG, alpha-fetoprotein and unconjugated oestriol. Hum Reprod 1998; 13 (1): 220-3

9. Fejgin MD; Kedar I; Amiel A; Ben-Tovim T; Chen R; Petel Y; Tepper R. Elevated hCG as an isolated finding during the second trimester biochemical screen: genetic, ultrasonic, and perinatal significance. *Prenat Diagn* 1997; 17 (11): 1027-31
10. Galjaard H. De klinische genetica in Nederland. I. Organisatie, activiteiten en laboratoriumdiagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141 (49): 2380-5
11. Girard N; Raybaud C. Imagerie cerebrale par resonance magnetique nucleaire pendant la periode prenatale. *Arch Pediatr* 1998; 5 Suppl 2: 171s-4s
12. Juengst ET. Caught in the Middle Again: Professional Ethical Considerations in Genetic Testing for Health Risks. *Genetic Testing* 1997/98; 1 (3): 189-200
13. Larcos G; Sorokopud H; Berry G; Farrell GC. Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171 (2): 433-5
14. Novakov A; Vejnovic T. Savremene neinvazivne metode za rano otkrivanje nekih hromozomskih anomalija. *Med Pregl* 1997; 50(9-10): 353-6
15. O'Connor AM; Drake ER; Fiset VJ; Page J; Curtin D; Llewellyn-Thomas HA. Annotated bibliography of studies evaluating decision support interventions for patients. *Canadian Journal of Nursing Research* 1997; 29 (3): 113-120
16. Orlandi F; Damiani G; Hallahan TW; Krantz DA; Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10 (6): 381-6
17. Pietrzyk JJ. Wady cewy nerwowej (WCN) - ocena z perspektywy 25 lat badan. *Przegl Lek* 1998; 55 (4): 164-7
18. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152 (2): 123-5
19. Reinsch RC. Choroid plexus cysts - association with trisomy: prospective review of 16,059 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (6): 1381-3
20. Rozenberg P; Philippe HJ; Perdu M; Nisand I. Depistage de la trisomie 21 par association des marqueurs biologiques et echographiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris*. 1997; 26 Suppl 3: 187-9
21. Sebire NJ; Spencer K; Noble PL; Hughes K; Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal neural tube and abdominal wall defects at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (7): 849-51
22. Steen MT; Boddie AM; Fisher AJ; Macmahon W; Saxe D; Sullivan KM; Dembure PP; Elsas LJ. Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1998; 18 (6): 545-55
23. Suzumori K; Tanemura M; Murakami I; Okada S; Natori M; Tanaka M; Takagi T; Sato A. A retrospective evaluation of maternal serum screening for the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 861-6
24. Ungerleider RM; Bengur AR; Kessenich AL; Liekweg RJ; Hart EM; Rice BA; Miller CE; Lockwood NW; Knauss SA; Jagers J; Sanders SP; Greeley WJ. Risk factors for higher cost in congenital heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (1): 44-8; discussion 49
25. Wisser J; Kurmanavicius J; Lauper U; Zimmermann R; Huch R; Huch A. Successful treatment of fetal megavesica in the first half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (3): 685-9

C.8.2.2 Ausschlußgründe: Kommentare, Briefe, Editorials, Presseerklärungen u.ä.

1. Beekhuis JR; Mantingh A. Prenataal onderzoek op trisomie 21: triplettest efficiënter dan leeftijds criterium (letter). *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141 (1): 63
2. Benn PA. Down syndrome and open neural tube defect screen-positive pregnancies: premature delivery and premature placental karyotyping (letter). *Prenat Diagn* 1997; 17 (3): 282-4
3. Blakemore KJ. Nuchal translucency (comment). Comment on: *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11 (6): 381-400; 401-6; 407-9. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11 (6): 388-90
4. Bundesärztekammer. Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch: BÄK fordert neue Grenzziehung bei medizinischer Indikation. Pressemitteilung vom 17.11.1998. Bundesärztekammer

5. Canick JA; Rish S. The accuracy of assigned risks in maternal serum screening (letter). *Prenat Diagn* 1998; 18 (4): 413-5
6. Cavalli P; Gnocchi E; Pennacchio A; Morrica B. Dual analyte screening for fetal Down syndrome in pregnant women over 35 years of age (letter). *Prenat Diagn* 1998; 18 (6): 637-8
7. Cuckle H. Antenatal screening for Down's syndrome (comment). *Comment on: Lancet* 1998; 352 (9125): 336-7 *Comment in: Lancet* 1998; 352 (9140): 1631-2. *Lancet* 1998; 352 (9134): 1144-5
8. Cuckle H. Rational Down syndrome screening policy (comment). *Comment on: Am J Public Health* 1998;88 (4): 551-7. *Am J Public Health* 1998; 88 (4): 558-9
9. Cuckle HS; Miller D; Hossein-Nia M; Gordon DJ; Holt DW. Isoenzymes of maternal serum alkaline phosphatase in Down syndrome (Comment). *Comment on: Prenat Diagn* 1996; 16 (11): 1051-4. *Prenat Diagn* 1998; 18 (4): 409-10
10. Dunstan FD; Nix AB. The impact of maternal age on the cost effectiveness of Down's syndrome screening (letter). *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (2): 269-70
11. Frohlich EP. Nuchal translucency measurement and second-trimester biochemical screening for Down's syndrome (letter). *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10 (3): 221-2
12. Ganiats TG; Cantor SB. Cost-Effectiveness and Down syndrome. *Comment on: Am-J-Public-Health*. 1998; 88(4): 551-7. *Am J Public Health* 1999; 89 (1): 110-2
13. Kelemen A; Pejtsik B; Bodis J; Rappay G. Relationship between maternal serum levels of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the early second trimester (Comment). *Comment on: Prenat Diagn* 1992; 12 (8): 643-7;1995;15 (11): 1041-6. *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 883-4
14. Madhok R. Antenatal screening for Down's syndrome (letter). *Lancet* 1998; 352 (9134): 1145
15. Nicolaides KH; Snijders RJ; Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening (letter). *Prenat Diagn* 1998;18 (5): 519-23
16. Reynolds TM; Dunstan F; Nix B; Williams K; Crossley J; Holding S; Krantz D; Wright D; Bray I; Spencer K. *Comment on: Wald NJ; Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 821-829. *Prenat Diagn* 1998;18 (5): 511-9
17. Sher C; Shohat M. Congenital deficiency of AFP and Down syndrome screening (letter). *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 884-5
18. Stewart-Brown S; Farmer A. Screening could seriously damage your health (Editorial). *BMJ* 1997; 314 (7080): 533-4
19. Unschuld PU. Der lange Arm der Eugenik. Anmerkungen zu der pränatalen Bewertung des Lebens am Ausgang des 20. Jahrhunderts. *PerinatalMedizin* 1998; 10: 2-5
20. Wald NJ; Densem JW; George L; Muttukrishna S; Knight PG; Watt H; Hacksaw A; Morris JK. Inhibin-A in Down's syndrome pregnancies: revised estimate of standard deviation (letter.). *Prenat Diagn* 1997; 17 (3): 285-90
21. Wallace EM. Multiple marker screening for Down syndrome in the first trimester of pregnancy (letter). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37 (3): 368-70
22. Woopen C. Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik (Entwurf). *PerinatalMedizin* 1998; 10: 33-6

C.8.2.3 Ausschlußgründe: Regionale Studien zur Pränataldiagnostik, rechtliche und organisatorische Aspekte

1. Ayme S; Morichon N; Goujard J; Nisand I. Prenatal diagnosis in France. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 1: 26-31
2. Berg K. Prenatal diagnosis in Norway. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 1: 57-60
3. Bui TH; Kristoffersson U. Prenatal diagnosis in Sweden: organisation and current issues. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 1: 70-6
4. Chemke J; Zlotogora J. Genetic services in Israel. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 2: 105-11
5. Clerici G; Donti E; Zacutti A; Di Renzo GC. Prenatal diagnosis in Italy. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 1: 42-7
6. Gabarron J; Ramos C. Prenatal diagnosis in Spain. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 Suppl 1: 64-9

7. Holtzmann NA; Watson MS (Ed). Promoting safe and effective genetic testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing. The National Genome Research Institute, 1997
8. Hsieh TT; Hung TH; Hsu JJ; Shau WY; Su CW; Hsieh FJ. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (6): 937-40
9. Huang T; Watt HC; Wald NJ. The effect of differences in the distribution of maternal age in England and Wales on the performance of prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17 (7): 615-21
10. Huether CA; Ivanovich J; Goodwin BS; Krivchenia EL; Hertzberg VS; Edmonds LD; May DS; Priest JH. Maternal age specific risk rate estimates for Down syndrome among live births in whites and other races from Ohio and metropolitan Atlanta, 1970-1989. *J Med Genet* 1998; 35 (6): 482-90
11. Lai FM; Yeo GS. Down syndrome screening in Singapore - the effectiveness of a second trimester serum screening policy modelled on 29,360 pregnancies in KK Women's and Children's Hospital. *Singapore Med J* 1998; 39 (2): 69-75
12. Lam YH; Ghosh A; Tang MH; Tang LC; Lee CP; Sin SY; Ho PK. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin screening for Down's syndrome in Hong Kong. *Prenat Diagn* 1998; 18 (6): 585-89
13. Lundsteen C; Vejerslev LO. Prenatal Diagnosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 1997; 5 (Suppl 1): 14-21
14. Molteno C; Smart R; Viljoen D; Sayed R; Roux A. Twenty-year birth prevalence of Down syndrome in Cape Town, South Africa. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11 (4): 428-35
15. Norup M. Attitudes towards abortion in the Danish population. *Bioethics* 1997; 11 (5): 439-49
16. Olsen CL; Cross PK. Trends in the use of prenatal diagnosis in New York State and the impact of biochemical screening on the detection of Down syndrome: 1984-1993. *Prenat Diagn* 1997; 17 (12): 1113-24
17. Onda T; Tanaka T; Takeda O; Kitagawa M; Kuwabara Y; Yamamoto H; Iinuma K; Shimomura K. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in second-trimester triple-marker screening in Japan. *Prenat Diagn* 1998; 18 (9): 956-8
18. Sheu BC; Shyu MK; Lee CN; Kuo BJ; Tseng YY; Hsieh FJ. Maternal age-specific risk of Down syndrome in an Asian population: a report of the Taiwan Down Syndrome Screening Group. *Prenat Diagn* 1998; 18 (7): 675-82
19. Simonsen H; Brandt NJ; Norgaard-Pedersen B. Neonatal screening in Denmark. Status and future perspectives. *Ugeskr Laeger* 1998; 160 (40): 5777-82
20. Yaegashi N; Senoo M; Uehara S; Suzuki H; Maeda T; Fujimori K; Hirahara F; Yajima A. Age-specific incidences of chromosome abnormalities at the second trimester amniocentesis for Japanese mothers aged 35 and older: collaborative study of 5484 cases. *J Hum Genet* 1998; 43 (2): 85-90

C.8.2.4 Ausschlußgründe: FISH-Technologie (zur Beschreibung der Technologie im Abschnitt C.2.2.3 nicht erforderliche Publikationen) und nicht berücksichtigte Marker

1. Bahado-Singh RO; Oz UA; Deren O; Acuna E; Cermik D; Mahoney MJ; Cole L. A new screening protocol combining urine beta-core fragment and ultrasonography for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (4): 779-82
2. Bahado-Singh RO; Oz U; Kovanci E; Cermik D; Flores D; Copel J; Mahoney M; Cole L. New triple screen test for Down syndrome: combined urine analytes and serum AFP. *J Matern Fetal Med* 1998; 7 (3): 111-4
3. Bischoff FZ; Lewis DE; Nguyen DD; Murrell S; Schober W; Scott J; Simpson JL; Elias S. Prenatal diagnosis with use of fetal cells isolated from maternal blood: five-color fluorescent in situ hybridization analysis on flow-sorted cells for chromosomes X, Y, 13, 18, and 21. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (1): 203-9

4. Brennand DM; Jehanli AM; Wood PJ; Smith JL. Raised levels of maternal serum secretory acetylcholinesterase may be indicative of fetal neural tube defects in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (1): 8-13
5. Campagnoli C; Mulhaupt HA; Ludomirski A; Haut MJ; Warhol MJ. Noninvasive prenatal diagnosis. Use of density gradient centrifugation, magnetically activated cell sorting and in situ hybridization. *J Reprod Med* 1997; 42 (4): 193-9
6. Cole LA; Acuna E; Isozaki T; Palomaki GE; Bahado-Singh RO; Mahoney MO. Combining beta-core fragment and total oestriol measurements to test for Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17 (12): 1125-33
7. Cole LA; Omrani A; Cermik D; Singh RO; Mahoney MJ. Hyperglycosylated hCG, a potential alternative to hCG in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1998; 18 (9): 926-33
8. Cole LA; Jacobs M; Isozaki T; Palomaki GE; Bahado-Singh RO; Mahoney MJ. Screening for Down syndrome using urine hCG free beta-subunit in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1997; 17 (12): 1107-11
9. Cole LA; Kellner LH; Isozaki T; Palomaki GE; Iles RK; Walker RP; Ozaki M; Canick JA. Comparison of 12 assays for detecting hCG and related molecules in urine samples from Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17 (7): 607-14
10. Cole LA. Stability of hCG free beta-subunit and beta-core fragment in urine (letter). *Prenat Diagn* 1997; 17 (2): 185-7
11. D'Alton ME; Malone FD; Chelmow D; Ward BE; Bianchi DW. Defining the role of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes for prenatal diagnosis of aneuploidies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (4): 769-74; discussion 774-6
12. Fisher AM. Are trisomy 21 fetuses subject to a myeloproliferation which is manifest in the maternal blood (letter)? *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 885-6
13. Isozaki T; Palomaki GE; Bahado-Singh RO; Cole LA. Screening for Down syndrome pregnancy using beta-core fragment: prospective study. *Prenat Diagn* 1997; 17 (5): 407-13
14. Kellner LH; Canick JA; Palomaki GE; Neveux LM; Saller DN Jr; Walker RP; Osathanondh R; Bombard AT. Levels of urinary beta-core fragment, total oestriol, and the ratio of the two in second-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17 (12): 1135-41
15. Lam YH; Tang MH; Tang LC; Lee CP; Ho PK. Second-trimester maternal urinary gonadotrophin peptide screening for fetal Down syndrome in Asian women. *Prenat Diagn* 1997; 17 (12): 1101-6
16. Mark HF; Jenkins R; Miller WA. Current applications of molecular cytogenetic technologies. *Ann Clin Lab Sci* 1997; 27 (1): 47-56
17. Pezzolo A; Santi F; Pistoia V; De Biasio P. Diagnosi prenatale di triploidia e trisomia 21 mediante arricchimento di eritroblasti fetali dal sangue materno. *Minerva Med* 1997; 88 (10): 393-9
18. Spencer K; Muller F; Aitken DA. Amniotic fluid and maternal serum levels of CA125 in pregnancies affected by Down syndrome: a re-evaluation of the role of CA125 in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1997; 17 (8): 701-6
19. Spencer K; Noble P; Snijders RJ; Nicolaides KH. First-trimester urine free beta hCG, beta core, and total oestriol in pregnancies affected by Down's syndrome: implications for first-trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG. *Prenat Diagn* 1997; 17 (6): 525-38
20. Spencer K; Carpenter P. Is prostate-specific antigen a marker for pregnancies affected by Down syndrome? *Clin Chem* 1998; 44 (11): 2362-5
21. Toth T; Findlay I; Papp C; Toth-Pal E; Marton T; Nagy B; Quirke P; Papp Z. Prenatal detection of trisomy 21 and 18 from amniotic fluid by quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *J Med Genet* 1998; 35 (2): 126-9

C.8.2.5 **Ausschlußgründe:** Ausschließliche bzw. schwerpunktmäßige Betrachtung von Ultraschallmarkern, Routine-Ultraschalluntersuchungen, ausschließliche Betrachtung zur Amniozentese oder Terminierung der Schwangerschaft, ausschließliches AFP-Screeningprogramm

1. Bahado-Singh R; Deren O; Oz U; Tan A; Hunter D; Copel J; Mahoney MJ. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (2): 514-9
2. Biagiotti R; Periti E; Brizzi L; Vanzi E; Cariati E. Comparison between two methods of standardization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9 (4): 248-52
3. Bork MD; Egan JF; Cusick W; Borgida AF; Campbell WA; Rodis JF. Iliac wing angle as a marker for trisomy 21 in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (5 Pt 1): 734-7
4. Borrell A; Costa D; Ojuel J; Martinez JM; Seres A; Margarit E; Fortuny A. Limited effectiveness of femur and humerus shortening as markers of Down syndrome in early midtrimester fetuses. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12 (3): 156-62
5. Cederholm M; Axelsson O. A prospective comparative study on transabdominal chorionic villus sampling and amniocentesis performed at 10-13 week's gestation. *Prenat Diagn* 1997; 17 (4): 311-7
6. Charasson T; Ko-Kivok YP; Martin F; Sarramon MF. Depistage de la trisomie 21 par mesure de la clarte nucale au premier trimestre de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1997; 26 (7): 671-8
7. Eiben B; Hammans W; Trawicki W; Goebel R.. Early amniocentesis versus chorionic villus sampling (comment). Comment on: *Prenat Diagn* 1997; 17 (4): 311-7. *Prenat Diagn* 1998; 18 (4): 405-7
8. Eiben B; Hammans W; Hansen S; Trawicki W; Osthelder B; Stelzer A; Jaspers KD; Goebel R. On the complication risk of early amniocentesis versus standard amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12 (3): 140-4
9. Garza-Fernandez L; Cabra-Zurita R; Grether P; Garcia-Leon F; Kably-Ambe A. Estudio analitico de la amniocentesis en el diagnostico genetico prenatal. Estudio transversal de casos. *Ginecol Obstet Mex* 1998; 66: 237-41
10. Hahnemann JM; Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)--diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 801-20
11. Jansen MW; Brandenburg H; Wildschut HI; Martens AC; Hagenaars AM; Wladimiroff JW; in 't Veld PA. The effect of chorionic villus sampling on the number of fetal cells isolated from maternal blood and on maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Prenat Diagn* 1997; 17 (10): 953-9
12. Josefsson A; Molander E; Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (5): 497-9
13. Longoni S; Ackermann M; Viollier EH. Welche Bedeutung hat ein AFPplus-Screening im Praxialtag. Eine Auswertung von 2641 Analysen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86 (18): 741-7
14. Manning JE; Ragavendra N; Sayre J; Laifer-Narin SL; Melany ML; Grant EG; Crandall BF. Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to trisomy 21: a prospective sonographic study of high-risk pregnant women. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170 (4): 1083-4
15. Nagel HT; Vandenbussche FP; Keirse MJ; Oepkes D; Oosterwijk JC; Beverstock G; Kanhai HH. Amniocentesis before 14 completed weeks as an alternative to transabdominal chorionic villus sampling: a controlled trial with infant follow-up. *Prenat Diagn* 1998; 18 (5): 465-75
16. Nyberg DA; Luthy DA; Resta RG; Nyberg BC; Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (1): 8-14
17. Ockenden J. Nuchal screening, just what some women need? *Mod Midwife* 1997; 7 (3): 26-8
18. Pinette MG; Blackstone J; Pan Y; Pinette SG. Measurement of fetal nasal width by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 842-5

19. Roberts T; Mugford M; Piercy J. Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and comparing cost effectiveness: a decision analysis approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (9): 960-70
20. Salihu HM; Boos R; Schmidt W. Antenatally detectable markers for the diagnosis of autosomally trisomic fetuses in at-risk pregnancies. *Am J Perinatol* 1997; 14 (5): 257-61
21. Shimizu T; Salvador L; Hughes-Benzie R; Dawson L; Nimrod C; Allanson J. The role of reduced ear size in the prenatal detection of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 1997; 17 (6): 545-9
22. Shipp TD; Bromley B; Lieberman E; Benacerraf BR. The second-trimester fetal iliac angle as a sign of Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (1): 15-8
23. Snijders RJ; Noble P; Sebire N; Souka A; Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352 (9125): 343-6
24. Stoll C; Alembik Y; Dott B. Impact of routine fetal ultrasonographic screening on the prevalence of Down syndrome in non aged mothers. *Ann Genet* 1998; 41 (1): 27-30
25. Tavares P; Tavares A; Rendeiro P; Palmares C. Comparison between CVS and early amniocentesis (comment). *Comment on: Prenat Diagn* 1997; 17 (4): 311-7. *Prenat Diagn* 1998; 18 (1): 87
26. The Canadian Early and Mid trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomized trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998; 351 (9098): 242-7
27. Valentin L. Screening for fetala kromosomavvikelser. Ultraljud med matning av nackupplarningen effektivast. *Lakartidningen* 1997; 94 (34): 2810-2, 2815-6
28. Wilson RD; Johnson J; Windrim R; Dansereau J; Singer J; Winsor EJ; Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diag Ther* 1997; 12 (2): 97-101
29. Yagel S; Anteby EY; Hochner-Celnikier D; Ariel I; Chaap T; Ben-Neriah Z. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178 (1 Pt 1): 40-4
30. Zoppi MA; Ibba RM; Floris M; Monni G. Can fetal iliac bone measurement be used as a marker for Down's syndrome screening? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (1): 19-22

C.8.2.6 Ausschlußgründe: Betrachtung einzelner Aspekte des Screenings hinsichtlich Methodik, Kostengesichtspunkten, Labormedizin, Immunoassays oder zu an der Durchführung beteiligten Berufsgruppen, die für die Erstellung des Berichtes nicht von Belang waren

1. ACOG committee opinion. Genetic evaluation of stillbirths and neonatal deaths. Number 178, November 1996. Committee on Genetics. Am College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56 (3): 287-9
2. Chik L; Spencer K; Johnson MP; Ayoub M; Krivchenia EL; Dombrowski MP; Sokol RJ; Evans MI. Precise gaussian distribution functions of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta-subunit of human chorionic gonadotropin for trisomy 21 screening: improved accuracy for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 882-6
3. Durand-Zaleski I; Chaix C. Modelling of decision analysis and costs. *Eur Radiol* 1998; 8 (3): 491-3
4. Dyson DC; Danbe KH; Bamber JA; Crites YM; Field DR; Maier JA; Newman LA; Ray DA; Walton DL; Armstrong MA. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl J Med* 1998; 338 (1): 15-9
5. Eng CM; Schechter C; Robinowitz J; Fulop G; Burgert T; Levy B; Zinberg T; Desnick RJ. Prenatal Genetic Carrier Testing Using Triple Disease Screening. *JAMA* 1997; 278 (15): 1268-72

6. EUCROMIC Quality Assessment Group. Quality Guidelines and Standards for Genetic Laboratories/Clinics in Prenatal Diagnosis on Fetal Samples Obtained by Invasive Procedures. *Eur J Hum Gen* 1997; 5: 342-50
7. Fairgrieve S; Magnay D; White I; Burn J. Maternal serum screening for Down's syndrome: a survey of midwives' views. *Public Health* 1997; 111 (6): 383-5
8. Goldberg JD; Wohlferd MM. Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (6): 1349-52; discussion 1352-3
9. Goshen R; Gonik B; Ariel I; Weiss Y; de Groot N; Hochberg A. High levels of maternal serum human chorionic gonadotropin in Down syndrome pregnancies: the possible role of a transcription factor on chromosome 21. *Fetal Diagn Ther* 1999;14 (2): 106-11
10. Kennedy DM; Edwards VM; Worthington DJ. Evaluation of different weight correction methods for antenatal serum screening using data from two multi-centre programmes. *Ann Clin Biochem* 1999;36 (Pt 3): 359-64
11. Kennedy SJ; Blough RA; Kenner CA; Walker ME. An assessment of two training interventions designed to increase the knowledge of obstetrical nurses and nurse-midwives about the maternal serum triple screen. *Prenat Diagn* 1998; 18 (7): 713-20
12. Larsen SO; Christiansen M; Norgaard-Pedersen B. Calculation of roc curves in multidimensional likelihood ratio based screening with Down's syndrome as a special case. *J Med Screen* 1998; 5 (2): 57-62
13. Larsen SO; Christiansen M; Norgaard-Pedersen B. Inclusion of serum marker measurements from a previous pregnancy improves Down syndrome screening performance. *Prenat Diagn* 1998; 18 (7): 706-12
14. Newby D; Aitken DA; Crossley JA; Howatson AG; Macri JN; Connor JM. Biochemical markers of trisomy 21 and the pathophysiology of Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1997;17 (10):941-51
15. Papp C; Adam Z; Toth-Pal E; Torok O; Varadi V; Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med* 1997; 6 (1): 53-7
16. Qin QP; Christiansen M; Oxvig C; Pettersson K; Sottrup Jensen L; Koch C; Norgaard Pedersen B. Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin Chem* 1997; 43 (12): 2323-32
17. Reynolds TM. Atypicality or specific screen: which is better at detecting non-Down's chromosomal anomalies? *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 6): 675-80
18. Reynolds TM. Atypicality revisited: further data on the effectiveness of the Mahalanobis distance in Down's syndrome screening. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 3): 311-3
19. Schlund GH. Pränatale Diagnostik. Haftungsfragen. *Gynäkologe* 1999; 32 (7): 576-578
20. Schneider H. Schwangerschaftsabbruch, pränatale Diagnostik und intrauterine Therapie. *Ethik in der Medizin* 1998; 10: S46-S57
21. Sokol AI; Kramer RL; Yaron Y; O'Brien JE; Muller F; Johnson MP; Evans MI. Age-specific variation in aneuploidy incidence among biochemical screening programs. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (4): 971-3
22. Spencer K. Between-pregnancy biological variability of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta hCG: implications for Down syndrome screening in subsequent pregnancies. *Prenat Diagn* 1997;17 (1):39-45
23. Vintzileos AM; Ananth CV; Fisher AJ; Smulian JC; Day-Salvatore D; Beazoglou T. An economic evaluation of first-trimester genetic sonography for prenatal detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (4): 535-9
24. Watt HC; Wald NJ. Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat Diagn* 1998;18 (8): 842-5

C.8.2.7 Ausschlußgründe: Dargestellte Inhalte sind identisch, ähnlich mit berücksichtigten Publikationen der Autoren, Inhalte wurden bereits in berücksichtigten Publikationen ausführlich dargestellt, keine neuen, zusätzlichen Informationen

1. Bayertz K. What's special about molecular genetic diagnostics? *J Med Philos* 1998; 23 (3): 247-54
2. Bazzett LB; Yaron Y; O'Brien JE; Critchfield G; Kramer RL; Ayoub M; Johnson MP; Evans MI. Fetal gender impact on multiple-marker screening results. *Am J Med Genet* 1998; 76 (5): 369-71
3. Biermann F. Retrospektive Untersuchung zur Bedeutung des sog. "Triple-Tests" im Rahmen der nicht invasiven Pränataldiagnostik von Chromosomenanomalien, insbesondere der Trisomie 21 (Down-Syndrom) aus der Sicht der Praxis. Dissertation Uni Düsseldorf, 1998
4. Chitty LS. Antenatal screening for aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10 (2): 91-6
5. Choo V. Thin line between research and audit. *Lancet* 1998; 352 (9125): 337-8
6. Crandall BF; Chua C. Risks for fetal abnormalities after very and moderately elevated AF-AFPs. *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 837-41
7. Daly S; Scott JM. The prevention of neural tube defects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10 (2): 85-9
8. Ghidini A; Spong CY; Grier RE; Walker CN; Pezzullo JC. Is maternal serum triple screening a better predictor of Down syndrome in female than in male fetuses? *Prenat Diagn* 1998; 18 (2): 123-6
9. Huang T; Watt HC; Wald NJ; Morris JK; Mutton D; Alberman E. Reliability of statistics on Down's syndrome notifications. *J Med Screen* 1997; 4 (2): 95-7
10. Kadir RA; Economides DL. The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9 (4): 244-7
11. Kallen K. Down's syndrome and maternal smoking in early pregnancy. *Genet Epidemiol* 1997; 14 (1): 77-84
12. Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *J Med Screen* 1998; 5 (4): 172-7
13. Perona M; Mancini G; Dall'Amico D; Guaraldo V; Carbonara A. Repeat testing of mothers with high human chorionic gonadotrophin levels in Down's syndrome screening. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27 (4): 253-6
14. Press N; Browner CH. Why women say yes to prenatal diagnosis. *Soc Sci Med* 1997; 45 (7): 979-89
15. Sadler M. Serum screening for Down's syndrome: how much do health professionals know? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (2): 176-9
16. Santalahti P; Aro AR; Hemminki E; Helenius H; Ryyanen M. On what grounds do women participate in prenatal screening? *Prenat Diagn* 1998; 18 (2): 153-65
17. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18 (3): 225-34
18. Thilaganathan B; Slack A; Wathen NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10 (4): 261-4
19. Wahlstrom J. Enklare fosterdiagnostik ger nya etiska problem. Blodprov pa gravid kan avsloja Downs syndrom. *Lakartidningen* 1998; 95 (12): 1270, 1273-4
20. Wald NJ; Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17 (9): 821-9
21. Yagel S; Anteby E. A rational approach to prenatal screening and intervention. *Hum Reprod* 1998; 13 (5): 1126-8

Anhang 1

Dokumentation der Recherchen

Doku 1: HTA-Reports, Reviews, Richtlinien	Doku 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien
Review-Nr. 4 Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien - insbesondere des Down Syndroms - und Neuralrohrdefekte	Review-Nr. 4 Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien - insbesondere des Down Syndroms - und Neuralrohrdefekte
Berücksichtigte Einrichtungen:	Berücksichtigte Jahrgänge: 1990 bis: 1999
ANDEM ' CRD 3 CC 3 UKCHO ' KEZ / ZFR ' SBU 3 SPRI ' TNO-VG ' AHCPR 3 CCOHTA 3 ECRI '	Datenbanken: MEDLINE 3 EMBASE 3 BIOSIS 3 Bioethicsline 3 Current Contents 3 Biological Abstracts 3 EBM Reviews - Best Evidence 3 HealthSTAR 3 HSTAT 3 HTA 3 DARE 3 CC 3 TA-Datenbanken 3 Andere: GBV, VLB 3
Weitere Einrichtungen:	Weitere Datenquellen:
CETS 3 Gezondheidsraad (GR) 3	(falls ja, bitte gesondert spezifizieren) Dt. Gesellschaft für Humangenetik 3 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 3 Expertenbefragung ' Fachgesellschaften 3 Forschungseinrichtungen ' Andere: KBV, MHH Abtlg. Frauenheilkunde, Endokrinologie 3

Doku 3a: Suchgeschichte Medline

Zeitraum: 01. Januar 1990 - Januar.1999

Recherchedatum: Februar 1999

Schritt	Suchtext	Records
#1	'GENETIC SCREENING' / ALL SUBHEADINGS	3122 records
#2	'MASS SCREENING' / ALL SUBHEADINGS	14263 records
#3	'GENETIC COUNSELING' / ALL SUBHEADINGS	1929 records
#4	'AMNIOCENTESIS' / ALL SUBHEADINGS	1497 records
#5	'CHORIONIC VILLI SAMPLING' / ALL SUBHEADINGS	1016 records
#6	'PRENATAL DIAGNOSIS' / ALL SUBHEADINGS	6285 records
#7	'DOWN SYNDROME' / ALL SUBHEADINGS	3852 records
#8	'CHROMOSOME ABNORMALITIES' / ALL SUBHEADINGS	4459 records
#9	'ALPHA-FETOPROTEINS' / ALL SUBHEADINGS	3034 records
#10	'BIOLOGICAL MARKERS' / ALL SUBHEADINGS	18535 records
#11	'NEURAL TUBE DEFECTS' / ALL SUBHEADINGS	1379 records
#12	#7 or #8 or #11	9424 records
#13	TRIPLE SCREEN*	45 records
#14	TRIPLE TEST	70 records
#15	TRIPLE MARKER	31 records
#16	BIOCHEMICAL SCREEN*	202 records
#17	MATERNAL SERUM HCG	53 records
#18	RISK ASSESSMENT	7508 records
#19	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #9 or #10 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	53113 records
#20	#19 and #12	1846 records
#21	#20 not CASE-REPORT in TG	1642 records
#22	#21 and HUMAN in TG	1631 records
#23	'META-ANALYSIS' / ALL SUBHEADINGS	4566 records
#24	explode 'REVIEW LITERATURE' / all subheadings	719 records
#25	'EVALUATION STUDIES' / all subheadings	33837 records
#26	'RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS' / all subheadings	10818 records
#27	#23 or #24 or #25 or #26	48692 records
#28	#27 and TRISOMY	9 records
#29	#27 and DOWN SYNDROME	19 records
#30	#27 and DOWN'S SYNDROME	8 records
#31	#27 and NEURAL TUBE DEFECT	2 records
#32	#27 and ALPHA near FETOPROTEIN	11 records
#33	#27 and HCG	6 records
#34	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	28 records

Schritt	Suchtext	Records
#35	#22 and OVERVIEW	6 records
#36	#22 and RANDOMIZED near TRIAL in PT	10 records
#37	#22 and GUIDELINE* in PT	7 records
#38	#22 and CONSENSUS near CONFERENCE in PT	0 records
#39	#22 and RANDOMIZED near TRIAL	5 records
#40	#22 and GUIDELINE*	17 records
#41	#22 and META-ANALY*	4 records
#42	#22 and COST*	98 records
#43	#22 and EFFECTIV*	104 records
#44	#22 and EFFICAC*	43 records
#45	#22 and EFFICIEN*	54 records
#46	#22 and BLIND	13 records
#47	#22 and SPECIFICITY	154 records
#48	#22 and RECOMMENDATION*	12 records
#49	#22 and RANDOM ALLOCATION	2 records
#50	#22 and INDICATION	47 records
#51	#22 and ETHIC*	35 records
#52	#34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51	485 records

Doku 3b: Suchgeschichte Embase

Datum der Recherche: 11.06.1999

Schritt	Suchtext	Records
#1	exp 'DOWN SYNDROME'/limit to (human and yr=1990-1999)	3558 records
#2	exp 'TRISOMY 21'/limit to (human and yr=1990-1999)	829 records
#3	exp 'PRENATAL DIAGNOSIS'/limit to (human and yr=1990-1999)	13668 records
#4	exp 'ALPHA FETOPROTEIN' or exp 'BIOCHEMISTRY' or exp 'CHORIONIC GONADOTROPIN' or exp 'ESTRIOL' or 'GENETIC SCREENING'/limit to (human and yr=1990-1999)	14100 records
#5	'TRIPLE SCREENING'.mp./limit to (human and yr=1990-1999)	9 records
#6	'TRIPLE TEST'.mp./limit to (human and yr=1990-1999)	52 records
#6	#1 or #2	4035 records
#7	#3 and #4 or #5 or #6	26722 records
#8	#6 and #7	1146 records
#9	#8 and ('OVERVIEW'.mp. or 'GUIDELINE'.mp. or 'CONSENSUS'.mp. or 'META-ANALYSIS'.mp. or 'COST*'.mp. or 'EFFECTIVE*'.mp. or 'RANDOMIZED'.mp. or 'BLIND'.mp. or 'SPECIFICITY'.mp. or 'RECOMMENDATION'.mp. or 'INDICATION'.mp. or 'ETHIC*'.mp.)	430 records

Die Recherchen in BIOSIS, Biological Abstracts und EBM Reviews - Best Evidence wurden analog derjenigen in Embase durchgeführt. Die Zahl der gefundenen Dokumente stellt sich wie folgt dar:

Datenbank	records (vgl. #8 der Embase-Recherche)	records (vgl. #9 der Embase-Recherche)
BIOSIS	189 records	26 records
BIOLOGICAL ABSTRACTS	227 records	42 records
EBM Review - Best Evidence	178 records	5 records

Doku 3c: Suchgeschichte The Cochrane Library, Issue 4, 1999

Datum der Recherche: 25.11.1999

Schritt	Suchtext	Records
#1	(DOWN and SYNDROME)	177 records
#2	TRISOMY	19 records
#3	(TRIPLE and SCREENING)	20 records
#4	(TRIPLE and TEST)	194 records
#5	(BIOCHEMICAL and SCREENING)	67 records
#6	(ALPHA and FETOPROTEIN)	79 records
#7	(CHORIONIC GONADOTROPIN)	307 records
#8	ESTRIOL	199 records
#9	INHIBIN	30 records
#10	PAPP	42 records
#11	((((((((#1 or #2) or #3) or #4) or #5) or #6) or #7) or #8) or #9) or #10)	1065 records
#12	(#11 and PRENATAL)	39 records
#13	(#11 and (FIRST and TRIMESTER))	28 records
#14	(#11 and (SECOND and TRIMESTER))	24 records
#15	((#11 and PREGNAN*) and DIAGNOS*)	73 records
#16	((((#12 or #13) or #14) or #15)	105 records

Anhang 2

Dokumentation der Qualitätsbewertung

Berücksichtigte Dokumente

1. HCEU, 1993 (Checkliste 1a)
2. Dick, 1996 (Checkliste 1a)
3. USPSTF, 1996 (Checkliste 1a)
4. RCOG, 1997 (Checkliste 1a und 1b)
5. Häusler et al. 1996 (Checkliste 1a)
6. Conde-Agudelo & Kafury-Goeta, 1998 (Checkliste 1b)
7. Wald et al., 1998 (Checkliste 1b)
8. CETS, 1999 (Checkliste 1a und 1b)
9. Cuckle et al., 1999 (Checkliste 1b)
10. Smith et al., 1996 (Checkliste 1b)
11. Serrat-Prat et al., 1998 (Checkliste 1b)
12. Cuckle, 1995 (Checkliste 1b)
13. Pauer & Rauskolb, 1999 (Checkliste 1a)

Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Primärstudien

Checkliste 1a - Kontextdokumente

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr. Titel:	An evaluation of screening for Down's syndrome. Health Care Evaluation Unit (HCEU), Department of Epidemiology and Public Health Medicine, University of Bristol, Gamlin C.		
Autoren:	University of Bristol Print Services. Bristol. 1993. pp. 31 Append.		
Quelle:			
Dokumenttyp:	HTA-Bericht	Praxisrichtlinie	Anderes Dokument 3
Adressaten:	Entscheidungsträger 3	Kliniker 3	Patienten 1 Andere 1

Klas	A - Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlaß und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	3	'	'
Q A	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	3	'	'
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	3	'	'
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	3	'	'
I	c) Efficacy	3	'	'
I	d) Effectiveness	3	'	'
I	e) Nebenwirkungen	3	'	'
I	f) Indikationen	3	'	'
I	g) Kontraindikationen	'	'	'
I	h) Praxisvariation	3	'	'
I	i) Versorgungsstrukturen	'	'	'
I	j) Kostengesichtspunkten	'	3	'
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	3	'	'
Klas	B - Methodik der Informationsgewinnung			
Q A	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas	C - Methodik der Bewertung und Dokumentation			
Q A	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas	D - Methodik der Informationssynthese			
I	1. Wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	'	3	'
I	2. Wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	3	'	'
I	3. Wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt?	3	'	'
Klas	E - Schlußfolgerungen - Ergebnisse			
Q B	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	'	3	'
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	3	'	'
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
Q C	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	'	'	3
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	'	'	3
Klas	F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	3	'
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	3	'	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Bitte im Text kommentieren:
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.
Abschließende Beurteilung:
Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt 3 ausgeschlossen '

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.:			
Titel:	Recommendations arising from the 32 nd Study Group: Screening for Down syndrome in the first trimester		
Autoren:	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists		
Quelle:	In: Grudzinskas JG; Ward RHT. Screening for Down Syndrome in the First Trimester. RCOG Press. London. 1997: 353-356		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	3	Quantitative Informationssynthesen: 3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	3	'	'
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
3Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	3	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	'	3	'
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	3	'	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	3	'	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	3	'	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	3	'	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	3	'	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	3	'
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	'	3	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
 I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen

Checkliste 1a - Kontextdokumente

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.			
Titel:	Triple-Test-Szenario für die Steiermark.		
Autoren:	Häusler MCH; Berghold A; Zierler H; Behmel A; Pertl B.		
Quelle:	Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 1996; 36: 169-177		
Dokumenttyp:	HTA-Bericht	Praxisrichtlinie	Anderes Dokument 3
Adressaten:	Entscheidungsträger 3	Kliniker	Patienten
			Andere

Klas	A - Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlaß und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	3	'	'
Q A	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	3	'	'
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	3	'	'
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	'	3	'
I	c) Efficacy	3	'	'
I	d) Effectiveness	3	'	'
I	e) Nebenwirkungen	'	3	'
I	f) Indikationen	3	'	'
I	g) Kontraindikationen	'	'	'
I	h) Praxisvariation	'	3	'
I	i) Versorgungsstrukturen	3	'	'
I	j) Kostengesichtspunkten	3	'	'
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	'	3	'
Klas	B - Methodik der Informationsgewinnung			
Q A	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas	C - Methodik der Bewertung und Dokumentation			
Q A	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	'	3	'
Q C	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3

Klas	D - Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I	1. Wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	'	3	'
I	2. Wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	3	'	'
I	3. Wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt?	'	3	'
Klas	E - Schlußfolgerungen - Ergebnisse			
Q B	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	'	3	'
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
Q C	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	'	'	3
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	'	'	3
Klas	F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	3	'
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	3	'	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	'	3	'
	e) Vergütungssysteme?	'	'	3
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Bitte im Text kommentieren:		
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?		
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.		
Abschließende Beurteilung:		
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3
	ausgeschlossen	'

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.:			
Titel:	Triple-Marker Test as screening for down syndrome: a meta-analysis.		
Autoren:	Conde-Agudelo A; Kafury-Goeta AC		
Quelle:	Obstetrical and Gynecological Survey 1998; 53 (6): 369-376		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	Quantitative Informationssynthesen:	3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	3	'	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	3	'	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	3	'	'
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	3	'	'
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
3Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	3	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	3	'
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	3	'	'
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	'	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	'	'	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	'	3	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	3	'	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	3	'	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	3	'
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	'	3
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	'	3	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.			
Titel:	Antenatal screening for Down's syndrome		
Autoren:	Wald NJ; Kennard A; Hackshaw A; McGuire A		
Quelle:	Health Technology Assessment 1998; 2 (1): 112p		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	3	Quantitative Informationssynthesen: 3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	'	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	'	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	'	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	'	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	'	3	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	'	'	3
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	'	3	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	'	3	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	3	'	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	3	'
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	'	3	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
 I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen '

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.			
Titel:	Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down		
Autoren:	Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CETS)		
Quelle:	(CETS 99-4 RF). Montréal. 1999. xviii-92p		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	3	Quantitative Informationssynthesen: '

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	'	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	'	'
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	'	'	'
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	3	'	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	3	'	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	3	'	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	'	3	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	'	3
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	'	3	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
 I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen '

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr. Titel:	Does the addition of unconjugated estriol in maternal serum screening improve the detection of trisomy 21? A meta-analysis.		
Autoren:	Smith ER; Petersen J; Okorodudu AO; Bissell MG		
Quelle:	Clin Lab Manag Rev 1996; 10 (2): 176-181		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	3	Quantitative Informationssynthesen: 3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas	B - Methodik der Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	3	'	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas	C - Bewertung der Information			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas	D - Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	3	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	'	'	3
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	'	3	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	'	3	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	'	3	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas	F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	'	3
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	3	'	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen '

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	4		
Referenz Nr.:	Trade-offs in Prenatal Detection of Down Syndrome.		
Titel:	Serra-Prat M; Gallo P; Jovell AJ; Aymerich M; Estrada MD		
Autoren:	Am J Public Health 1998; 88: 551-557		
Quelle:	Am J Public Health 1998; 88: 551-557		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	3	Quantitative Informationssynthesen: 3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	3	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	3	'
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	3	'	'
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	3	'	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	3	'	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	'	3	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	'	3
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	'	3	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen ' .

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.:	12		
Referenz Nr.			
Titel:	Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening.		
Autoren:	Cuckle HS		
Quelle:	Prenat Diagnos 1995; 15:1057-1065		
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	Quantitative Informationssynthesen:	3

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	3	'	'
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'
Klas C - Bewertung der Information				
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3
Klas D - Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	3	'	'
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	'	'	3
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	'	'	3
2. Qualitative Informationssynthesen:				
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	'	'	'
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	'	'	'

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	3	'	'
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	3	'	'
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	'	3	'
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	'	3	'
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	'	'	3
Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	'	3	'
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	3	'	'
	c) Indikationsstellung?	'	3	'
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	3	'	'
	e) Vergütungssysteme?	3	'	'
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	'	3	'
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	'	3	'

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung:			
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3	ausgeschlossen

Checkliste 1a - Kontextdokumente

Bericht Nr.:	4				
Referenz Nr. Titel:	Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte (Triple-Test). Zusammenfassender Bericht über die Konsensustagung 1998				
Autoren:	Pauer HU; Rauskolb R				
Quelle:	medgen 1999; 11:36-39				
Dokumenttyp:	HTA-Bericht	Praxisrichtlinie	3	Anderes Dokument	
Adressaten:	Entscheidungsträger	Kliniker	3	Patienten	Andere

Klas	A - Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?	Klas	D - Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlaß und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	'	3	'	I	1. Wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	'	3	'
Q A	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	3	'	'	I	2. Wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	'	3	'
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:				I	3. Wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt?	'	3	'
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	3	'	'	Klas E - Schlußfolgerungen - Ergebnisse				
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	3	'	'	Q B	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	3	'	'
I	c) Efficacy	3	'	'	Q A	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	'	3	'
I	d) Effectiveness	3	'	'	I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	3	'	'
I	e) Nebenwirkungen	3	'	'	I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	'	3	'
I	f) Indikationen	3	'	'	Q C	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	'	'	3
I	g) Kontraindikationen	'	'	'	I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	3	'	'
I	h) Praxisvariation	'	3	'	Klas F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
I	i) Versorgungsstrukturen	3	'	'	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
I	j) Kostengesichtspunkten	'	3	'	a) Epidemiologie der Zielkondition?				
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	3	'	'	b) Entwicklungsstandes der Technologie?				
Klas B - Methodik der Informationsgewinnung					c) Indikationsstellung?				
Q A	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	3	'	'	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?				
Q B	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	'	3	'	e) Vergütungssysteme?				
Q B	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	'	3	'	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?				
Q B	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	'	3	'	g) Patienten- und Providerpräferenzen?				
Klas C - Methodik der Bewertung und Dokumentation					Legende: Klass. Klassifikation der Frage				
Q A	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	'	'	3	Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt;				
Q C	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	'	'	3	I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung				
Q C	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	'	3	'					
Q C	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	3	'	'					
Q C	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	'	'	3					

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt;
 I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Bitte im Text kommentieren:		
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?		
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.		
Abschließende Beurteilung:		
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt	3
	ausgeschlossen	'

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs /Fall- Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)

Bericht Nr.:	4
Referenz Nr.	
Titel:	
Autoren:	
Quelle:	

Klas	A - Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	n. a
Q A	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/ eindeutig definiert?
Q A	2. Wurden die Ein- und Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?
Q A	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfaßt?
Q B	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?
Q B	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. für die Mehrheit der „Standardnutzer“ der Intervention?
Q A	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?
B - Zuordnung der Studienteilnehmer					
Q A	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/ Kontrollen der gleichen - bzw. bei Fall-Kontrollstudien einer ähnlichen - Grundgesamtheit?
Q A	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?
Q B	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert/mit einem standardisierten Randomisierungsverfahren?
Q C	4. Erfolgte die Randomisierung blind?
Q A	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?
C. Intervention bzw. Exposition					
Q A	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfaßt?
Q B	2. Wurden Interventions-/Exponierten- und Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention/Exposition gleich therapiert?
Q B	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfaßt?
Q A	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?
Q A	5. Bei RCTs: Wurde - falls die Studie als placebo-kontrolliert bezeichnet wird - dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?

	D. Studien-Administration	Ja	Nein	?	n. a
Q B	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „over-matching“?
Q B	2. Waren bei Multicenter-Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?
Q A	3. Wurde sichergestellt, daß Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?
E. Outcome-Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?
Q A	2. Wurden Outcomes valide & reliabel erfaßt?
Q B	3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?
Q C	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfaßt?
F. Drop-Outs					
Q A	1. War die „Response-Rate“ bei Interventions- und Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorten über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?
Q A	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?
Q B	3. Wurden die Outcomes der drop-outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt (Intention-to-treat-Analyse)?
Q B	4. Falls Differenzen gefunden wurden, sind diese signifikant?
Q B	5. Falls Differenzen gefunden wurden, sind diese relevant?
G. Statistische Analyse					
Q A	1. Sind beschriebene analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?
Q B	2. Wurden für die Mittelwerte und Signifikanztests und/oder Konfidenzintervalle angegeben?
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Grafiken zugrundeliegenden Werte angegeben?

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt;

Abschließende Beurteilung:	
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt . ausgeschlossen .

Checkliste 2b: Diagnosestudien

Bericht Nr.:	4
Referenz Nr.:	
Titel:	
Autoren:	
Quelle:	

Klas	A. Beschreibung der Ausgangssituation	Ja	Nein	?	n. a.
Q A	1. Gab es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?	'	'	'	'
Q A	2. Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?	'	'	'	'
Q A	3. Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?	'	'	'	'
Q A	4. Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?	'	'	'	'
B. Durchführung der Prüfung					
Q B	1. Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?	'	'	'	'
Q A	2. Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnosestellung ohne Kenntnis der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?	'	'	'	'
Q B	3. Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?	'	'	'	'
Q A	4. Wurde die zu untersuchende Technik und der „golden standard“ bei allen Patienten angewendet?	'	'	'	'
C. Ergebnispräsentation					
Q A	1. Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?	'	'	'	'
Q B	2. Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?	'	'	'	'
D. Diskussion					
Q B	1. Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?	'	'	'	'
Q B	2. Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?	'	'	'	'
Q B	3. Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?	'	'	'	'
Q B	4. Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?	'	'	'	'

Legende: Klass. Klassifikation der Frage
 Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfasst; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
 I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung
 n. a. Nicht anwendbar

Abschließende Beurteilung:	
Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt ' ausgeschlossen '