

**DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT (ACCURACY) UND OUTCOMES
DES ULTRASCHALL IM ERSTEN SCHWANGERSCHAFTS-
TRIMENON FÜR DIE ENTDECKUNG DER IN ÖSTERREICH
WESENTLICHEN SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN
EXKLUSIVE DER FESTSTELLUNG EINES DOWN SYNDROMS:
ein systematischer Review**

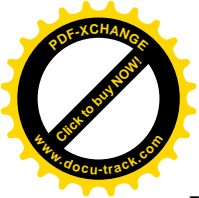
Mag. Ingrid Wilbacher, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Ingrid.Wilbacher@hvb.sozvers.at
Dr. Karla Soares-Weiser, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*, ksoares@netvision.net.il
Dr. Jos Kleijnen, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*, jos@systematic-reviews.com
Dr. Irmgard Schiller-Fruehwirth, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungs-
träger*, Irmgard.Schiller-Fruehwirth@hvb.sozvers.at
Dr. Stefan Puig, *Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg*, stefan.puig@pmu.ac.at
Mag. Dagmar Bernardis, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Dagmar.Bernardis@hvb.sozvers.at
Dr. Gottfried Endel, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Gottfried.Endel@hvb.sozvers.at

Ziel:

Ein systematischer Review zur diagnostischen Genauigkeit des Ultraschalls im ersten Schwangerschaftstrimenon.

Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung im
Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
In Zusammenarbeit mit
Kleijnen Systematic Reviews Ltd.

Übersetzung aus dem Englischen: Andrea Weisser

**Kontakt:**

Mag. Ingrid Wilbacher
Evidenzbasierte wirtschaftliche Gesundheitsversorgung
im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
Kundmanngasse 21
A- 1030 Wien
Tel.: +43 1/71132-3615
Fax: +43 1/71132-3786
Email: ingrid.wilbacher@hvb.sozvers.at

Autoren:

Mag. Ingrid Wilbacher, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Ingrid.Wilbacher@hvb.sozvers.at
Dr. Karla Soares-Weiser, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*, ksoares@netvision.net.il
Dr. Jos Kleijnen, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*, jos@systematic-reviews.com
Dr. Irmgard Schiller-Fruehwirth, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungs-*
träger, Irmgard.Schiller-Fruehwirth@hvb.sozvers.at
Dr. Stefan Puig, *Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg*, stefan.puig@pmu.ac.at
Mag. Dagmar Bernardis, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Dagmar.Bernardis@hvb.sozvers.at
Dr. Gottfried Endel, *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger*,
Gottfried.Endel@hvb.sozvers.at



Inhaltsverzeichnis

- Inhaltsverzeichnis3**

- Kurzbericht.....8**
 - Hintergrund.....8
 - Methodik.....8
 - Ergebnisse.....8
 - Zusammenfassung.....9

- Hintergrund10**

- Methodik11**
 - Ziele.....11

- Kriterien für den Einschluss der Studien in die Untersuchung.....12**
 - Einschlusskriterien12
 - Ausschlusskriterien12
 - Literatursuche12
 - Quality Assessment13
 - Datenmanagement.....13
 - Datenextraktion13
 - Analyse14

- Ergebnisse15**
 - Literatursuche15
 - Qualitätsbewertung.....15
 - Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien16
 - Diagnostische Genauigkeit von Ultraschall im ersten Schwanger-schaftstrimenon zur Entdeckung von Chromosomenanomalien16
 - Studien, die Nackentransparenz messen, um Chromosomenanomalien zu entdecken (inklusive T 21).....16
 - Multivariate Regressionsanalyse.....17
 - Studien, die die Nackentransparenz zur Feststellung von Chromosomen-anomalien (exklusive T21) messen17
 - Studien zur Entdeckung von Chromosomenanomalien anhand des Fehlens des



Nasenbeins (inklusive T21)	18
Studien zur Entdeckung von Chromosomenanomalien anhand des Fehlens des Nasenbeins (exklusive T21).....	19
Studien mit Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte (inklusive T21)	20
Studien mit Risikokalkulation basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exclusive T21).....	20
Studien, die verschiedene Ultraschalluntersuchungen zur Feststellung aller Chromosomenanomalien (inklusive T21) beschreiben.....	21
Studien, die verschiedene Ultraschallmessungen zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exclusive T21) beschreiben	22
Diagnostische Genauigkeit von Chorionizität in Zwillingschwanger-schaften mittels fötalem Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon.....	23
Diagnostische Genauigkeit des Gestationsalters mittels fötalem Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon	24
Diagnostische Genauigkeit der Prognose von Schwangerschaftsdiabetes mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon	25
Diagnostische Genauigkeit der Vorhersage von Frühgeburt mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon	26
Erfahrung des Untersuchers und Ultraschallausstattung	26
Update.....	26
Diskussion	28
Chromosomenanomalien	28
Chorionizität.....	30
Gestationsalter.....	31
Schwangerschaftsdiabetes.....	32
Frühgeburten	32
Soziologische/Gesellschaftsbetrachtung.....	33
Allgemeine Diskussion.....	34
Zusammenfassung	36
Empfehlungen.....	38
Abkürzungsverzeichnis.....	39
Konkurrierende Interessen.....	41



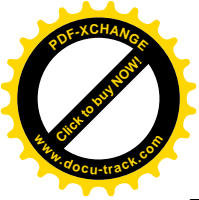
Beiträge der Autoren	42
Danksagung.....	43
Referenzen.....	45
Abbildungsverzeichungen	57
Abb. 1	57
Abb. 2	58
Abb. 3	58
Abb. 4	59
Abb. 5	59
Abb. 6	60
Abb. 7	60
Abb. 8	61
Abb. 9	61
Abb. 10	62
Abb. 11	62
Abb. 12	63
Abb. 13	63
Abb. 14	64
Abb. 15	65
Abb. 16	66
Abb. 17	66
Abb. 18	67
Abb. 19	68
Abb. 20	68
Abb. 21	69
Abb. 22	69
Abb. 23	70
Abb. 24	71
Abb. 25	71
Abb. 26	72
Abb. 27	73



Abb. 28	73
Abb. 29	74
Abb. 30	74
Abb. 31	75
Abb. 32	75
Abb. 33	76
Abb. 34	76
Abb. 35	77
Tabellenverzeichnis.....	78
Tabelle 1 Ergebnisse der Medline Suche - Outcomes	78
Tabelle 2 Ergebnisse der Medline Suche - Accuracy	78
Tabelle 3 Ergebnisse der Embase Suche- Outcomes	79
Tabelle 4 Ergebnisse der Medline Suche - Accuracy	80
Tabelle 5 Ergebnisse der Cinahl Suche - Outcomes	80
Tabelle 6 Ergebnisse der Cinahl Suche - Accuracy.....	81
Tabelle 7 Ergebnisse der Lilacs Suche – Accuracy.....	81
Tabelle 8 Studiencharakteristika und Ausschlussgründe von potentiellen Studien.....	82
Tabelle 9 Liste aller inkludierten Studien mit Studiendesign	83
Tabelle 10 Qualitätsbewertungsfragen	84
Tabelle 11 Details der Qualitätsbewertung jeder inkludierten Studie	85
Tabelle 12 Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21.....	86
Tabelle 13 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21 (10 Studien).....	87
Tabelle 14 Studien, die Nackenfaltendichte messen exklusive T21.....	88
Tabelle 15 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, exklusive T 21 (9 Studien).....	89
Tabelle 16 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, inklusive T21	90
Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21	91
Tabelle 18 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, inklusive T21	92
Tabelle 19 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, exklusive T21	93
Tabelle 20 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, inklusive T21.....	94



Tabelle 21 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, exklusive T21	95
Tabelle 22 Ergebnisse – Überblick über DOR, Sensitivitäts- und Spezifitätsbereiche	96
Tabelle 23 Unterschiede in den zwei Gruppen in der Studie von Bennett et al.	96
Tabelle 24 Vergleich der Vorteile des Ultraschalls im ersten vs. im zweiten Schwangerschaftstrimenon in der Studie von Bennett et al.	96
Tabelle 25 Unterschiede in der Scan Gruppe und der Gruppe ohne Scan bei Harrington et al.....	96
Tabelle 26 Ergebnisse von Kelecky et al.	96
Tabelle 27 Erfahrung des Untersuchers und Ausstattungsdetails.....	97
Tabelle 28 Zitationsliste der für das Update identifizierten Studien	98



Kurzbericht

Diagnostische Genauigkeit (Accuracy) und Outcomes des Ultraschalls im ersten Schwangerschaftstrimenon für die Entdeckung der in Österreich wesentlichen Schwangerschaftskomplikationen exklusive der Feststellung des Down Syndroms.
Ein systematischer Review.

Erstautorin

Mag. Ingrid Wilbacher
Evidenzbasierte wirtschaftliche Gesundheitsversorgung
im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
Kundmanngasse 21
A- 1030 Wien
Tel.: +43 1/71132-3615
Fax: +43 1/71132-3786
Email: ingrid.wilbacher@hvb.sozvers.at

Hintergrund

Ein systematischer Literaturreview soll Klarheit darüber bringen, welche Testgenauigkeit und Outcomes eine Ultraschalluntersuchung im ersten Drittel der Schwangerschaft (bis zur 12. Woche) für die in Österreich wesentlichen Schwangerschaftskomplikationen bietet.

Methodik

Die Literatursuche erfolgte in Medline, Embase, Cinahl und Lilacs für Testgenauigkeits- und Ergebnisdaten der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon hinsichtlich folgender Endpunkte: Chromosomenanomalien exklusive Down Syndrom, Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaft, Frühgeburtsrisiko, Gestationsdiabetes und Gestationsalter.

Es wurde eine generelle Suche für relevante Studien durchgeführt, Referenzen in gefundenen Artikeln sowie in systematischen Reviews wurden gecheckt, und Experten kontaktiert.

Die Studien wurden unabhängig von zwei Reviewern unter Benutzung des QUADAS Instruments und der entsprechenden Checklisten des CRD Reports 4 [4] beurteilt.

Ergebnisse

Von den 415 identifizierten Studien erfüllten 25 die Inklusionskriterien. 21 Studien behandelten Chromosomenanomalien, 2 Studien die Feststellung des Gestationsalters, eine Studie die Prognose von Schwangerschaftsdiabetes und eine von Chorionizität. Es konnte keine Studie gefunden werden, die das Risiko von Frühgeburt im ersten Schwangerschaftstrimenon mittels Ultraschall untersucht.

Wir fanden eine gepoolte Sensitivität von 71% (41-85%) für die Nackenfaltenmessung bei Inklusion der Ergebnisse für T21, mit gepoolter Spezifität von 96% (87-100%), sowie eine gepoolte Sensitivität von 71% (50-94%) für die Nackenfaltenmessung bei Exklusion der Ergebnisse für T21, mit gepoolter Spezifität von 96% (87-100%). Studien, die das Nichtvorhandensein des Nasenbeins messen, hatten Sensitivitätsbereiche von 9-77% bei Inklusion von T21, mit Spezifitätsbereichen von 97-100%, und Sensitivitätsbereiche von 30-88% bei Exklusion von T21, mit Spezifitätsbereichen von 97-100%. Für die Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte war die



gepoolte Sensitivität 77% (57-89%) und die gepoolte Spezifität 96% (90-98%) bei Inklusion von T21, die gepoolte Sensitivität 77% (53-86%) und die gepoolte Spezifität 96% (90-98%) bei Exklusion von T21.

Bei den Studien mit unterschiedlichen anderen Meßparametern bewegte sich die Sensitivität von 53-100% bei Inklusion von T21, bei Spezifitäten von 94-100%, und die Sensitivität bei Exklusion von T21 von 63-100%, die Spezifität von 94-100%. Generell ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede der Spezifität und Sensitivität zwischen der Exklusion von T21 oder der Inklusion aller Chromosomenanomalien.

Evidenz zur Feststellung des Risikos für Gestationsdiabetes in der Screeningpopulation wurde nicht gefunden. Zwei Studien verglichen die Schätzung des Gestationsalters zwischen erstem und zweitem Trimester bzw. zwischen der Messung der Scheitel-Steiß-Länge und der letzten Menstruation. Beide Studien berichten keine signifikanten Unterschiede.

Die Feststellung der Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften mittels Ultraschall in einem dafür qualifizierten Zentrum wird mit 100% Sensitivität und 98% Spezifität berichtet. Die Daten zur Untersucherqualifikation waren unzureichend.

Zusammenfassung

Die Evidenz zur Entdeckung von Chromosomenanomalien ist relativ gut, allerdings müssen die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung durch Chromosomenuntersuchung bestätigt werden, die Verfügbarkeit solcher Tests im Gesundheitssystem sollte dazu sichergestellt sein. Die schwangeren Frauen sollten klar informiert werden über die Konsequenzen eines solchen Tests, der nicht verpflichtend, sondern optional angeboten werden sollte.

Sponsor

Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger

Beginn des Reviews: September 2006

Ende des Review: Juli 2007

Berichtsdatum: Jänner 2008



Hintergrund

Die Mutter-Kind-Pass Untersuchungen inkludieren derzeit Ultraschalluntersuchungen im zweiten und dritten Trimenon. Österreichische Experten der Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen eine weitere Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftstrimenon. Die Entscheidung darüber obliegt dem Österreichischen Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend, dem Obersten Sanitätsrat und der Österreichischen Sozialversicherung.

Ein systematischer Literaturreview soll Klarheit darüber bringen, welche Testgenauigkeit und Ergebnisse eine Ultraschalluntersuchung in dieser zeitigen Schwangerschaftsphase (12. Woche +2) der in Österreich wesentlichsten Schwangerschaftskomplikationen bei Mutter oder Fötus hat.

Inwieweit eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung als Screening im ersten Trimenon der Schwangerschaft von medizinischer Relevanz ist, soll in diesem Review hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Accuracy und Outcomes geklärt werden. Der zusätzliche Nutzen für Mutter oder Kind soll anhand der definierten Endpunkte wissenschaftlich evaluiert werden. Das Studienprotokoll ist auf der Webseite des Hauptverbands der Österreichischen Sozialversicherungsträger veröffentlicht [1].



Methodik

Ziele

Anhand der aus den Sozialversicherungsdaten und der internationalen Literatur erstellten PICO Fragen wurden mittels Diskussion in der Peer Group (Dr. Gottfried Endel, Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, Mag. Ingrid Wilbacher) folgende als relevant für den geplanten Review ausgewählt:

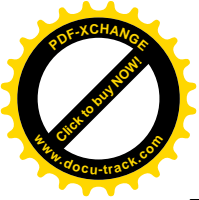
Ermittlung der Accuracy der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (inkl. 12. Woche) der Schwangerschaft hinsichtlich folgender Zielkrankheiten:

- Sonstige Chromosomenanomalien **exklusive** Down Syndrom (Chimäre 46,XX/46,XY, Chimäre 46,XX/46,XY mit Hermaphroditismus verus, Hermaphroditismus verus mit Karyotyp 46,XX, Reine Gonadendysgenese, 46,XX mit Streak-Gonaden, 46,XY mit Streak-Gonaden, Fragiles X-Chromosom, Syndrom des fragilen X-Chromosoms, ICD 10 Q99)
- Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaft
- Erhöhtes Frühgeburtsrisiko (ICD 10 P 07)
- Schwangerschaftsdiabetes
- Bestimmung des Gestationsalters

Ermittlung der Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (inkl. 12. Woche) der Schwangerschaft versus Ultraschalluntersuchung im zweiten und/oder dritten Trimenon hinsichtlich folgender Zielkrankheiten:

- Sonstige Chromosomenanomalien **exklusive** Down Syndrom (Chimäre 46,XX/46,XY, Chimäre 46,XX/46,XY mit Hermaphroditismus verus, Hermaphroditismus verus mit Karyotyp 46,XX, Reine Gonadendysgenese, 46,XX mit Streak-Gonaden, 46,XY mit Streak-Gonaden, Fragiles X-Chromosom, Syndrom des fragilen X-Chromosoms, ICD 10 Q99)
- Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaft
- Erhöhtes Frühgeburtsrisiko (ICD 10 P 07)
- Schwangerschaftsdiabetes
- Bestimmung des Gestationsalters

Die Methodik zur PICO Fragenerstellung ist auf der Homepage des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger dargestellt [2].



Kriterien für den Einschluss der Studien in die Untersuchung

Die Kriterien für den Einschluss der Studien basieren auf den definierten PICO Fragen. Diagnosestudien werden inkludiert, wenn sie die Darstellung einer Vierfeldertafel der Ultraschall Ergebnisse im Vergleich zum Referenzstandard ermöglichen. Für den Referenz Standard werden ausschließlich Studien akzeptiert, die den definierten Outcome messen, nicht solche, die einen solchen Outcome vorhersagen. Für die Evaluierung des Gestationsalters werden alle Arten von Referenz Standards inkludiert.

Für Studien, die Screeningergebnisse im ersten Trimenon der Schwangerschaft gegen solche im zweiten oder dritten Trimenon vergleichen, werden randomisierte Kontrollstudien und kontrollierte Beobachtungsstudien mit parallelen Kontrollgruppen inkludiert.

Einschlusskriterien

- Accuracy Studien (Studien mit Daten für 4 Felder Tafel – negativ getestet, keine geschätzten Negative)
- Studien mit Früh- versus Spätscreening (RCT bzw. observationell mit parallel verfolgten Gruppen)
- Screeningpopulation
- Ultraschalluntersuchung im ersten SS Trimenon; transvaginal und/oder abdominell
- Publikationsdatum ab 1.1.1996
- Screeningvergleich mit Befundbestätigung post partum/ post abortum/ post Amniozentese (CVB)

Ausschlusskriterien

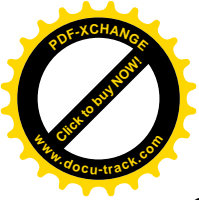
- Doppler und Echokardiographie – da im niedergelassenen Bereich nur unter spezieller Indikationsstellung bzw. spezieller technischer Voraussetzung möglich
- Studien, die nur Down Syndrom untersuchen
- Studien an Risikopopulation
- Kombination mit biochemischen Markern
- Tierexperimentelle Studien
- Kein US im ersten Trimenon

Literatursuche

Die folgenden Datenbanken wurden durchsucht: Medline, Embase, DARE, HTA, Cinahl, Lilacs und das National Research Register von 1996 bis zum aktuellen Datum. Die Suche wurde vom 23. August 2006 bis 10. September 2006 durchgeführt.

Weiters wurden Referenzen in den gefundenen Artikeln und systematischen Reviews gecheckt, Experten kontaktiert und das World Wide Web unter Nutzung der Suchmaschine Google nach relevanter Literatur durchsucht.

Ausgewählte Ergebnisse wurden zur weiteren Bearbeitung in die Reference Manager Datenbank geladen. Die Suchstrategien wurden für jede einzelne Datenbank extra entwickelt und sind in den Tabellen 1-7 verfügbar.



Quality Assessment

Die Beurteilung der Relevanz hinsichtlich der Inklusion der Studien erfolgte nach Titel und Abstrakt von zwei unabhängigen Reviewern, Uneinigkeiten wurden per Diskussion geklärt. Volltexte der potentiell als relevant eingestuft Studien wurden bestellt und für die Inklusion doppelt gecheckt.

Die Qualitätsbewertung der Testgenauigkeit in den Studien wurde unter Nutzung des QUADAS [3] Instruments durchgeführt und entsprechend für die Zielsetzung des Review adaptiert.

Die Qualitätsbewertung der randomisierten Studien und der kontrollierten Beobachtungsstudien wurde unter Anwendung der adaptierten Checkliste des CRD Report 4 [4]¹ durchgeführt.

Die Qualitätsbewertung erfolgte einerseits als deskriptive Darstellung der generellen Studienqualität, andererseits wurde sie wenn möglich als Variable in die Meta-Regressionsanalyse zur Ermittlung des Einflusses der Studienqualität auf die Diagnosegenauigkeit einbezogen. Qualitätsbewertungstabellen wurden getrennt für die verschiedenen Studien und Fragestellungen im Review in Microsoft Excel entwickelt.

Die Qualitätsbewertung wurde von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten Reviewer gegengetestet.

Datenmanagement

Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde unter Zuhilfenahme von Formularen in Microsoft Access und Excel durchgeführt. Die Formulare wurden bei einer kleinen Anzahl an Studien getestet und entsprechend angepasst. Daten wurden von einem Reviewer extrahiert und von einem zweiten gegengeprüft. Folgende Informationen wurden für alle Studien extrahiert: Studiendetails (Titel, Studienziel, Studiendesign, Ort, Setting). Zusätzlich wurden Informationen hinsichtlich Testdetails (durchgeführter Test, Gold Standard, Details der Testdurchführung, Zeitpunkt des Gestationsalter, Methoden, Zeitintervall zwischen Tests, usw.), Teilnehmerdetails (Anzahl der Teilnehmer, Anzahl der Ultraschallbilder, Alter, Geschlecht, Inklusionskriterien) und Ergebnisse (Daten um die 2x2 Tabelle zu erstellen) erfasst. Alle Untersucher wurden gelistet, und separat als Allgemeinmediziner, Gynäkologe oder Ultraschalltechniker ausgewiesen.

Weitere Details, die aus den inkludierten Studien erhoben wurden, waren:

Studieneigenschaften

- Retro-/ prospektives Studiendesign mit Vierfeldertafel
- Diagnosebestätigung durch Pathologie/ Autopsie
- Genetische Untersuchung (Karyotypisierung) durchgeführt
- Anteil der Risikopopulation (Frauen über 35, mütterliche Vorerkrankungen, vorherige Missbildungen)
- Bestätigung unklarer Befunde durch einen zweiten Experten
- Weitere Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester

¹ http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/crd4_ph5.pdf



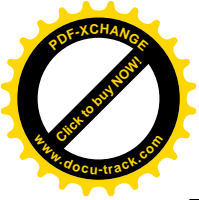
Untersuchungsarten

- Ultraschall transvaginal
- Ultraschall transabdominell
- Untersuchung durchgeführt vom Arzt, Röntgentechniker, Pflegeperson, Hebamme oder anderen
- Jahre an Erfahrung mit Ultraschalluntersuchungen
- Spezielle Ausbildung für die Durchführung des Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimester

Analyse

Für jede Untersuchung, oder kombinierte Untersuchung wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Likelihood-Quotient, positiver und negativer Vorhersagewert, basierend auf unterschiedlicher Prävalenzschätzung, und Diagnostic Odds Ratio berechnet. Diagnostic Odds Ratio Berechnungen haben den Vorteil des einzelnen Indikators für die Diagnosetestgenauigkeit, im Vergleich zu den meisten anderen Berechnungen, die paarweise gewertet werden müssen. Die DOR bringt Ergebnisse zwischen 0 und unendlich, je höher, desto höher die Testgenauigkeit.

Heterogenitäten bei Sensitivität, Spezifität, Likelihood ratio und DOR wurden mittels Chi Quadrat und I-Quadrat berechnet und durch Darstellung der Galbraith Plots visualisiert. Bestand Homogenität hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, wurden die jeweilig gepoolten Werte unter Anwendung des Zufallseffektmodells errechnet. Wenn eine dieser Messungen Evidenz für Heterogenität zeigte, wurden die weiteren Berechnungen anhand der DOR erstellt. Konnte Homogenität nicht ausgeschlossen werden, wurden die DORs gepoolt, um eine sROC Kurve zu berechnen, getrennt für jeden Studientyp. Bestand Nachweis für Heterogenität wurde eine Zufallseffekt Metaregression gerechnet, abhängig von der Datenmenge.



Ergebnisse

Literatursuche

Die Literatursuche ergab 4239 Referenzen. Diese Referenzen wurden nach Relevanz des Abstract-Titels gefiltert. 415 Referenzen wurden als potentiell relevant erachtet und im Volltext geordnet. Zusätzlich wurden weitere 28 Referenzen beschafft, die durch genaue Überprüfung der bibliographischen Referenzen aus den potentiell inkludierten Studien ausgewählt wurden. 3 Referenzen waren nicht zu erhalten. Unter den potentiell relevanten Studien wurden 32 Studien, die nicht in Englischer Sprache verfasst wurden, für diesen Review bewertet, nur eine deutschsprachige Studie (Tercanli) erfüllte die Inklusionskriterien.

Abb. 1 zeigt das Flussdiagramm des Reviewprozesses und die Anzahl der Studien, die nach Beurteilung und Überprüfung entsprechend der Inklusions- und Exklusionskriterien exkludiert wurden.

Insgesamt erfüllten 25 Studien zur Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftstrimenon die Inklusions- und Exklusionskriterien: 21 Studien zum Thema Chromosomenanomalien, eine Studie zu Chorionizität, eine Studie zu Schwangerschaftsdiabetes und zwei Studien zum Thema Gestationsalter. Es wurde keine Studie gefunden, die das Risiko einer Frühgeburt mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon evaluierte. 17 der inkludierten Studien wurden in Europa durchgeführt (Österreich, Dänemark, Ungarn, Italien, Türkei und Großbritannien), zwei in den USA, zwei in Brasilien, eine in Australien, eine in Israel und eine in Taiwan.

Tabelle 8 Studiencharakteristika und Ausschlussgründe von potentiellen Studien zeigt die Studiencharakteristika und die Gründe für die Exklusion von potentiell relevanten Studien. Tabelle 9 Liste aller inkludierten Studien mit Studiendesign zeigt die Studiencharakteristika der inkludierten Studien und die Datenbank, in der sie gefunden wurden.

Qualitätsbewertung

Das QUADAS Tool für diesen Review beinhaltet 14 Fragen, gelistet in Tabelle 10 Qualitätsbewertungsfragen. Abb. 2 zeigt wie viele Studien als „ja“, „nein“ oder „unklar“ für jede QUADAS Frage eingestuft wurden. In mehr als 80% der Studien bestand die Annahme, dass die Bevölkerung vergleichbar der in Österreich ist, es wurde ein klar definierter Referenzstandard angewandt, der die Zielkriterien exakt erfassen konnte. Die Zeitabstände zwischen Referenzstandard und Index Tests waren angemessen, die Anwendung des Referenzstandards erfolgte separat vom Index Test, Ergebnisse des Index Tests wurden ohne Vorkenntnisse der Ergebnisse des Referenzstandards interpretiert. Die gleichen klinischen Daten wie in der Praxis waren für die Interpretation des Index Tests verfügbar. Im Gegensatz dazu wurden nur bei 32% der Studien Details zur Auswahl der Studienpopulation berichtet, und in nur 23% der Studien wurde bei allen Studienteilnehmerinnen mit demselben Referenzstandard getestet.

Details zum Index Test und zum Referenzstandard wurden in 27% beziehungsweise 9% der Studien angeführt, 36% beschrieben uninterpretierbare Resultate. Ungefähr 50% der Studien listeten Gründe für das Ausscheiden von Teilnehmern vor Studienabschluss auf.

Details der Qualitätsbewertung der inkludierten Studien sind in Tabelle 11 Details der Qualitätsbewertung jeder inkludierten Studie ersichtlich.

Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien

Abb. 3 zeigt das Verhältnis von „ja“, „nein“ oder „unklar“ für die einzelnen Punkte zur Qualitätsbeurteilung der randomisiert kontrollierten Studien. Die zwei inkludierten randomisierten Studien haben eine geeignete Zufallsauswahl und Verblindung der Allokation, Patienten, Ultraschalluntersucher und Untersucher des Referenztests waren jedoch nicht verblindet. Die Auswahlkriterien sind klar beschrieben, die Patientencharakteristika in den Gruppen gleich, eine Kalkulation der Stichprobengröße wurde durchgeführt. Die Daten wurden mittels der Intention-to-treat Analyse beurteilt, die Ergebnisse wurden unter Angabe der Variabilität der Effekgröße präsentiert.

Diagnostische Genauigkeit von Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon zur Entdeckung von Chromosomenanomalien

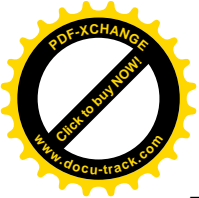
21 Studien erbrachten 49 Datensätze für den Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon zur Feststellung von Chromosomenanomalien in unselektierter Population. Die Daten wurden für alle Chromosomenanomalien (inklusive Trisomie 21) gesammelt. Für Chromosomenanomalien exklusive Trisomie 21 wurden folgende Softmarker berücksichtigt: Nackenfaltendichte, Fehlen des Nasenbeins, Omphalozele, Plazentaquotient; für die Risikokalkulation wurden Gestationsalter und Nackentransparenz berücksichtigt.

Studien, die Nackentransparenz messen, um Chromosomenanomalien zu entdecken (inklusive T 21)

Tabelle 12 Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21 zeigt die relevanten Daten der inkludierten Studien, die die Nackentransparenz messen, um Chromosomenanomalien (inklusive T 21) zu entdecken. Sensitivität, Spezifität, Diagnostic Odds Ratio (DOR), positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio = LR), negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (LR), mit jeweils 95% Konfidenzintervall werden für jede Studie dargestellt. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn die Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels des „fixed effect“ Modells mit der MetaDisc Software durchgeführt. (Version 1.1.4) [5].

Zehn Studien ergaben 10 Datensätze zur diagnostischen Genauigkeit von Nackenfaltendichte zur Detektion der Chromosomenanomalien (inklusive T 21). Alle, außer einer retrospektiven Studie (Brizot_Brazil 2001) waren prospektive diagnostische Kohortenstudien. Der in diesen Studien verwendete Referenzstandard war Karyotyping für alle Frauen, oder Karyotyping für Frauen mit positivem Befund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit negativem Befund im Ultraschall. Alle Studien untersuchten Frauen von der 10. bis zur 14. Schwangerschaftswoche und der Cut-Off für den Messwert der Nackenfaltendichte variierte zwischen 2,5 bis 4 mm oder lag über dem 95% Perzentil.

Die Sensitivitätswerte (Abb. 4) der inkludierten Studien reichten von 41% (Spezifität 100%) bis 85% (Spezifität 98%); die aggregierte Sensitivität lag bei 71% (95% CI: 67-76, $I^2 = 16,3\%$). Die Spezifitätswerte (Abb. 5) reichten von 100% (Sensitivität 41%) bis 87% (Sensitivität 70%). Die DOR Werte (Abb. 6) reichten von 15.91 bis 236,4; die aggregierte DOR war 86,4 (95% CI: 52.1-143.3, $I^2 = 72,6\%$). Die Positive LR reichte von 5.54 (-LR = 0.35) bis 106.5 (-LR = 0.59), die negative LR reichte von 0.15 (+LR = 35.44) bis 0.59 (+LR = 106.5). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für die aggregierte Spezifität festgestellt werden, diese Ergebnisse werden daher nicht präsentiert. Die Ergebnisse der inkludierten Studien werden in Tabelle 12 Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21 gelistet.



Zusätzlich dazu zeigt Abb. 7 die Streuung von Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.88, SE: 0.02), aufgrund der signifikanten statistischen Heterogenität sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Multivariate Regressionsanalyse

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt um die Ursachen der Heterogenität der diagnostischen Genauigkeitsstudien von Nackenfaltendichte zur Feststellung von allen Chromosomenanomalien (inklusive T 21) zu messen. Mittels der Moses-Shapiro-Littenberg Methode [6] wurden Kovariaten zum Modell hinzugefügt.

Die antilogarithmischen Veränderungen der resultierenden geschätzten Parameter wurden als RDOR der korrespondierenden Kovariable interpretiert. Sie kennzeichnen die Veränderung in der diagnostischen Performanz der Nackenfaltendichte pro Erhöhung der Einheit in der Kovariate [5].

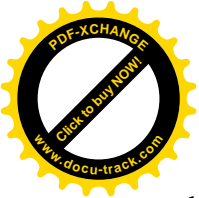
Das Regressionsmodell $D = \alpha + \beta S$ wurde um die Variablen der QUADAS Fragen (Punktzahl über oder unter 9), das durchschnittliche mütterliche Alter (Alter über oder unter 35 Jahren), und den Cut-off der Nackenfaltendichtemessung (2.5-4mm oder 95% Perzentil), erweitert. Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Tabelle 13 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21 (10 Studien) ersichtlich. Keine der Variablen war in der Analyse signifikant und daher wird die beobachtete Heterogenität nicht weiter erklärt. Die Möglichkeit, dass diese Variablen zur Erklärung der beobachteten Heterogenität beitragen könnten, wird hiermit jedoch nicht ausgeschlossen. Vielmehr könnte diese mangelnde Verbindung durch die kleine Anzahl an gepoolten Studien in der Meta-Regression oder durch die geringe, bei einem Großteil der Studien vorherrschende, Berichtsqualität verursacht worden sein.

Studien, die die Nackentransparenz zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exklusive T21) messen

Tabelle 14 Studien, die Nackenfaltendichte messen exklusive T21 gibt einen Überblick über die relevanten Eigenschaften der inkludierten Studien, die die Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exclusive T21) messen. Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn die Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der MetaDisc Software durchgeführt [5].

Neun Studien berichten über die diagnostische Genauigkeit der Nackenfaltenmessung zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exclusive T21). Alle, außer einer retrospektiven Studie (Brizot_Brazil 2001) waren prospektive diagnostische Kohortenstudien. Der in diesen Studien verwendete Referenzstandard war das Karyotyping für alle Frauen, oder Karyotyping für Frauen mit positivem Befund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit negativem Befund im Ultraschall. Alle Studien untersuchten Frauen in der 10. bis zur 14. Schwangerschaftswoche und der Cut-Off der Nackenfaltendichte lag bei allen Studien bis auf einer (cut off über dem 95% Perzentil) zwischen 2,5 bis 4 mm.

Die Sensitivität (Abb. 8) der inkludierten Studien erstreckte sich von 50 (Spezifität 100 %) bis 94% (Spezifität 98%); die gepoolte Sensitivität betrug 71% (95% CI: 67, 76 $I^2 = 28.2\%$). Spezifität (Abb. 9) rangierte von 100% (Sensitivität 50%) bis 87% (Sensitivität 63%). DOR (Abb. 10) lag zwischen 11.18 und 611.15; gepoolte DOR betrug 117.3 (95% CI: 54.2, 254.1, $I^2 = 73.8$). Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis erstreckte sich von 5.06 (-LR = 0.42)



bis 129.4 (-LR = 50). Das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis rangierte von 0.06 (+LR = 39.15) bis 0.50 (+LR = 129.4). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für gepoolte Spezifität beobachtet werden, diese Ergebnisse wurden nicht präsentiert. Ergebnisse für die inkludierten Studien sind in Tabelle 14 Studien, die Nackenfaltendichte messen exklusive T21 ersichtlich.

Abb. 11 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.88, SE: 0.02). Die Resultate sollten jedoch, wie stets bei einer Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

Multivariate Regressionsanalyse

Eine Multivariate Regressionsanalyse zur Entdeckung der Ursachen der Heterogenität in den diagnostischen Genauigkeitsstudien wurde durchgeführt. Wie oben berichtet, wurde das Regressionsmodell $D = \alpha + \beta S$ um die Variablen der QUADAS Objekte (Punktezah über oder unter 9), das durchschnittliche mütterliche Alter (Alter über oder unter 35 Jahren), und den Cut-off zur Nackenfaltendichtemessung (2.5-4mm oder 95% Perzentil), erweitert.

Die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse werden in Tabelle 15 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, exklusive T 21 (9 Studien) angeführt. Keine der Variablen war in der Analyse signifikant und damit wird die beobachtete Heterogenität nicht weiter erklärt. Die Möglichkeit, dass diese Variablen zur Erklärung der beobachteten Heterogenität beitragen könnten, wird hiermit jedoch nicht ausgeschlossen. Vielmehr könnte diese mangelnde Assoziation durch die kleine Anzahl an gepoolten Studien in der Meta-Regression oder durch die geringere, bei einem Großteil der Studien vorherrschende, Berichtsqualität verursacht worden sein.

Studien zur Entdeckung von Chromosomenanomalien anhand des Fehlens des Nasenbeins (inklusive T21)

Tabelle 16 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, inklusive T21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien, die das Fehlen des Nasenbeins zur Detektion von Chromosomenanomalien (inklusive T21), untersuchen. Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn der Level der Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der MetaDisc Software durchgeführt[5].

Sechs Studien berichten über die diagnostische Genauigkeit des Fehlens des Nasenbeins, das als Softmarker zur Feststellung von Chromosomenanomalien (inclusive T21) verwendet wird. Alle, außer einer retrospektiven Studie (Monni_Italy 2001) waren prospektive Kohortenstudien. Drei Studien verwendeten Karyotyping als Referenzstandard für alle Frauen, und drei Studien verwendeten Karyotyping für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise den Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen in der 9. bis zur 14. Schwangerschaftswoche.

Die Sensitivitätswerte (Abb. 12) der inkludierten Studien reichten von 9% (Spezifität 100%) bis 77% (Spezifität 99%); die Spezifität (Abb. 13) reichte von 100% (Sensitivität 9%) bis 97% (Sensitivität 52%). Die DOR Werte (Abb. 14) erstreckten sich von 22.71 bis 1446.7. Die positive LR reichte von 18.81 (-LR = 0.49) bis 334.1 (-LR = 0.23). Die negative LR reichte von 0.23 (+LR = 334.1) bis 0.91 (+LR = 20.74). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für die aggregierte Spezifität festgestellt werden, diese Ergebnisse werden daher nicht

präsentiert. Die Ergebnisse aller inkludierten Studien werden in Tabelle 16 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, inklusive T21 aufgelistet.

Abb. 15 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.98, SE: 0.03). Die Resultate sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Multivariate Regressionsanalyse

Eine Multivariate Regressionsanalyse zur Ursachensuche der Heterogenität wurde aufgrund der kleinen Anzahl an Studien nicht durchgeführt.

Studien zur Entdeckung von Chromosomenanomalien anhand des Fehlens des Nasenbeins (exklusive T21)

Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien, die das Fehlen des Nasenbeins zur Detektion von Chromosomenanomalien (exklusive T21) untersuchen. Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn der Level der Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der MetaDisc Software [5] durchgeführt.

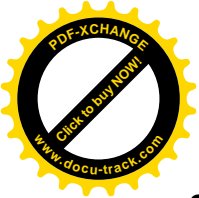
Sechs Studien berichten über die diagnostische Genauigkeit des Fehlens des Nasenbeins, das als Softmarker zur Feststellung von Chromosomenanomalien (inklusive T21) verwendet wird. Alle Studien waren prospektive Kohortenstudien. Drei Studien verwendeten Karyotyping als Referenzstandard für alle Frauen, drei Studien verwendeten Karyotyping für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise den Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen von der 9. bis zur 14. Schwangerschaftswoche. (Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21).

Die Sensitivitätswerte (Abb. 16) der inkludierten Studien reichten von 30% (Spezifität 99%) bis 88% (Spezifität 99%); Die Spezifitätswerte (Abb. 17) reichten von 100% (Sensitivität 50%) bis 97% (Sensitivität 33%). Die DOR Werte (Abb. 18) reichten von 17.27 bis 3235.3. Die positive LR reichte von 11.91 (-LR = 0.69) bis 381.5 (-LR = 0.12). Die negative LR reichte von 0.12 (+LR = 381.5) bis 0.71 (+LR = 25.05). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für die aggregierte Spezifität festgestellt werden, diese Ergebnisse werden daher nicht präsentiert. Die Ergebnisse aller inkludierten Studie werden in Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21 aufgelistet.

Abb. 19 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.99, SE: 0.03). Die Resultate sollten jedoch, wie bei jeder Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

Multivariate Regressionsanalyse

Eine Multivariate Regressionsanalyse zur Entdeckung der Ursache der Heterogenität unter den diagnostischen Genauigkeitsstudien zur Messung des Nasenbeins um Chromosomenanomalien (exklusive T21) festzustellen, wurde aufgrund der kleinen Anzahl an Studien nicht durchgeführt.



Studien mit Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte (inklusive T21)

Tabelle 18 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, inklusive T21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien für die Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (inklusive T21). Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn der Level der Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels eines fixen Effektmodells mit der MetaDisc Software (Version 1.1.4) [5] durchgeführt.

Fünf Studien berichten über die Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte zur Feststellung von allen Chromosomenanomalien (inklusive T21). Alle Studien waren prospektive Kohortenstudien. Zwei Studien verwendeten Karyotyping als Referenzstandard für alle Frauen und drei Studien verwendeten Karyotyping für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen in der 9. bis zur 14. Schwangerschaftswoche. Eine Studie erwähnte explizit den Cut-Off, der für die Risikokalkulation verwendet wurde (1:400) (Tabelle 18 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, inklusive T21).

Die Sensitivitätswerte (Abb. 20) der inkludierten Studien reichten von 57% (Spezifität 94%) bis 89% (Spezifität 90%); die aggregierte Sensitivität lag bei 77% (95%CI: 69-83%, $I^2 = 64.3\%$). Die Spezifität (Abb. 21) reichte von 98% (Sensitivität 59%) bis 94% (Sensitivität 57%). Die DOR (Abb. 22) reichte von 21.84 bis 94.07; die aggregierte DOR betrug 68.58 (95% CI: 43.26-108.72, $I^2 = 22.4\%$). Die positive LR reichte von 9.31 (-LR = 0.12) bis 34.65 (-LR = 0.41). Die negative LR reichte von 0.12 (+LR = 9.31) bis 0.45 (+LR = 9.93). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für die aggregierte Spezifität und die positive LR festgestellt werden, diese Ergebnisse werden daher nicht präsentiert. Die Ergebnisse aller inkludierten Studien werden in Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21 aufgelistet.

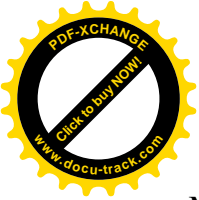
Abb. 23 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.95, SE: 0.02). Die Resultate sollten jedoch, wie bei jeder Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

Multivariate Regressionsanalyse

Eine Multivariate Regressionsanalyse zur Ursachensuche der Heterogenität in den Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (inklusive T21) wurde aufgrund der kleinen Anzahl an Studien nicht durchgeführt.

Studien mit Risikokalkulation basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exklusive T21)

Tabelle 19 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, exklusive T21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien für die Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exklusive T21). Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nur dargestellt, wenn der Level der Inkonsistenz unter 75% lag. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der



MetaDisc Software (Version 1.1.4) [5] durchgeführt.

Vier Studien berichten über die Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte zur Feststellung von allen Chromosomenanomalien (exklusive T21). Alle Studien waren prospektive Kohortenstudien. Eine Studie verwendete Karyotyping als Referenzstandard für alle Frauen und drei Studien verwendeten Karyotyping für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen in der 10. bis zur 14. Schwangerschaftswoche. Eine Studie (Tercanli_Deutschlad 2001) erwähnte explizit den Cut-Off, der für die Risikokalkulation verwendet wurde (1:400) (Tabelle 19 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, exklusive T21).

Die Sensitivitätswerte (Abb. 24) der inkludierten Studien reichten von 53 (Spezifität 98%) bis 86% (Spezifität 90%); die aggregierte Sensitivität lag bei 77% (95% CI: 66-86%, $I^2 = 53.7\%$). Die Spezifität (Abb. 25) reichte von 98% (Sensitivität 53%) bei 90% (Sensitivität 86%). Die DOR (Abb. 26) reichte von 53.94 bis 127.0; aggregierte DOR betrug 74.28 (95% CI: 41.91-131.64, $I^2 = 0.0\%$). Die positive LR reichte von 8.95 (-LR = 0.16) bis 31.18 (-LR = 0.47). Die negative LR reichte von 0.15 (+LR = 19.0) bis 0.47 (+LR = 31.18). Signifikante Heterogenität (I^2 über 75%) konnte für die aggregierte Spezifität und die positive LR festgestellt werden, diese Ergebnisse werden daher nicht präsentiert. Die Ergebnisse für jede inkludierte Studie werden in Tabelle 19 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, exklusive T21 aufgelistet.

Abb. 27 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.96, SE: 0.02). Die Resultate sollten jedoch, wie bei jeder Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

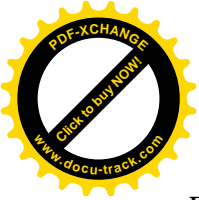
Multivariate Regressionsanalyse

Eine Multivariate Regressionsanalyse zur Offenlegung der Ursachen der Heterogenität Studien zur Messung der Feststellung von Chromosomenanomalien (exklusive T21) mittels Risikokalkulation basierend auf dem mütterlichen Alter und der Nackenfaltendichte wurde aufgrund der kleinen Anzahl an Studien nicht durchgeführt.

Studien, die verschiedene Ultraschalluntersuchungen zur Feststellung aller Chromosomenanomalien (inklusive T21) beschreiben

Tabelle 20 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, inklusive T21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien, welche die unterschiedlichen Ultraschallmessungen zur Entdeckung aller Chromosomenanomalien (inklusive T21) beschreiben. Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nicht dargestellt, auch wenn der Level an Inkonsistenz unter 75% lag, da diese Studien verschiedene Marker zur Feststellung von Chromosomenanomalien verwendeten und diese nicht kombiniert werden sollten. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der MetaDisc Software (Version 1.1.4) [5] durchgeführt.

Vier Studien beschreiben die unterschiedlichen Ultraschallmessungen zur Entdeckung aller Chromosomenanomalien (inklusive T21). Drei Studien waren prospektive Kohortenstudien, eine eine retrospektive Kohortenstudie (Monni_Italien 2005). Alle Studien verwendeten Karyotyping als Referenzstandard für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen im ersten Schwangerschaftstrimenon, außer einer, die



Frauen in der 12 bis zur 16 Schwangerschaftswoche untersuchte (Blazer_Israel 2004). Die Risikokalkulation für Chromosomenanomalien basierte auf verschiedenen Markern (Omphalozele, Volumen der Plazenta, Nackenfaltendichte oder Nasenbein) sichtbar bei transabdominalem und/oder transvaginalem Ultraschallscan (Tabelle 20 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, inklusive T21).

Die Sensitivitätswerte (Abb. 28) der inkludierten Studien reichten von 53 (Spezifität 90%) bis 100% (Spezifität 100%). Die Spezifität (Abb. 29) reichte von 100% (Sensitivität 100%) bis 90% (Sensitivität 53%). Die DOR (Abb. 30) reichte von 10.35 bis 28247.8. Die positive LR reichte von 5.40 (-LR = 0.52) bis 1413.3 (-LR = 0.05). Die negative LR reichte von 0.05 (+LR = 1413.3) bis 0.52 (+LR = 5.40). Die Ergebnisse aller inkludierten Studien werden in Tabelle 20 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, inklusive T21 aufgelistet.

Abb. 31 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.52, SE: 0.40). Die Resultate sollten jedoch, wie bei jeder Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

Es wurde keine multivariate Regressionsanalyse zur Ursachensuche der Heterogenität durchgeführt.

Studien, die verschiedene Ultraschallmessungen zur Feststellung von Chromosomenanomalien (exklusive T21) beschreiben

Tabelle 21 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, exklusive T21 zeigt die relevanten Merkmale der inkludierten Studien die unterschiedliche Ultraschallmessungen zur Entdeckung aller Chromosomenanomalien (exklusive T21) beschreiben. Es sind darin die Sensitivität, die Spezifität, DOR Werte und positive und negative LR mit 95% Konfidenzintervall für jede einzelne Studie enthalten. Aggregierte Daten wurden nicht dargestellt, auch wenn der Level an Inkonsistenz unter 75% lag, da diese Studien verschiedene Marker zur Feststellung von Chromosomenanomalien verwendeten und diese nicht kombiniert werden sollten. Alle Analysen wurden mittels eines fixed effect Modells mit der MetaDisc Software (Version 1.1.4) [5] durchgeführt.

Vier Studien ergaben 4 Datensätze, die unterschiedliche Ultraschallmessungen zur Entdeckung aller Chromosomenanomalien (exklusive T21) beschreiben. Drei Studien waren prospektive Kohortenstudien, eine betrachtete eine retrospektive Kohorte (Monni_Italien 2005). Alle Studien verwendeten Karyotyping als Referenzstandard für Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund beziehungsweise Schwangerschaftsoutcome für jene mit einem negativen Ultraschallbefund. Alle Studien untersuchten Frauen im ersten Schwangerschaftstrimenon, außer einer, die Frauen von der 12 bis zur 16 Schwangerschaftswoche untersuchte (Blazer_Israel 2004). Die Risikokalkulation von Chromosomenanomalitäten basierte auf verschiedenen Markern (Omphalozele, Volumen der Plazenta, Nackenfaltendichte oder Nasenbein) kombiniert mit einem transabdominalen und/oder transvaginalen Ultraschallscan (Tabelle 21 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, exklusive T21).

Die Sensitivitätswerte (Abb. 32) der inkludierten Studien reichten von 62% (Spezifität 90%) bis 100% (Spezifität 100%). Die Spezifität (Abb. 33) reichte von 100% (Sensitivität 100%) bis 90% (Sensitivität 62%). Die DOR (Abb. 34) reichte von 15.33 bis 22301.0. Die positive LR reichte von 6.37 (-LR = 0.42) bis 1394.7 (-LR = 0.06). Die negative LR reichten von 0.06 (+LR = 1394.7) bis 0.42 (+LR = 6.37). Die Ergebnisse aller inkludierten Studien werden in

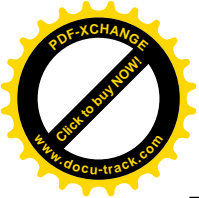


Tabelle 21 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, exklusive T21 gelistet. Abb. 35 zeigt die Streuung der Sensitivität und Spezifität in einer ROC Kurve (AUC: 0.59, SE: 0.31). Die Resultate sollten jedoch, wie bei jeder Metaanalyse von diagnostischen Tests, mit Vorsicht interpretiert werden.

Es wurde keine Multivariate Regressionsanalyse zur Entdeckung der Ursachen der Heterogenität durchgeführt.

Ein Überblick über alle Resultate für die Chromosomenanalyse wird in Tabelle 22 Ergebnisse – Überblick über DOR, Sensitivitäts- und Spezifitätsbereiche gegeben.

Diagnostische Genauigkeit von Chorionizität in Zwillingsschwangerschaften mittels fötalem Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon

Österreichische Experten betonten, dass es essenziell wäre, die Chorionizität bei Zwillingsschwangerschaften im ersten Schwangerschaftstrimenon festzustellen. Die Chorionizität kann nämlich in diesem frühen Stadium verlässlich diagnostiziert werden, Zwillingsschwangerschaften mit erhöhtem Risiko für ein Fetofetales Transfusionsyndrom können so identifiziert werden. Das FFTS führt zu einer bis zu 50% höheren Sterblichkeitsrate bei monochorional-monoamnioten Zwillingen.

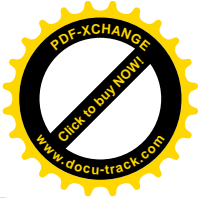
Daher wurde beschlossen, die Chorionizität als Frage in den Review zu inkludieren. Das Screening für Chorionizität sollte in einer Spezialabteilung durchgeführt werden, in der die Risikoschwangerschaft bis zur Geburt beobachtet wird. Ein Teil der Untersuchung ist die Diagnose der Zwillingsschwangerschaft. Die Experten waren der Meinung, dass die Diagnostik der Zwillingsschwangerschaft im niedergelassenen Bereich durchgeführt werden kann und nicht auf Genauigkeit evaluiert werden muss. Ein Screening für Zwillingsschwangerschaft kann jedoch nur valide sein, wenn die nachfolgende Ultraschalluntersuchung zur Feststellung von Chorionizität eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist. Daher sollte die Frage, ob die Genauigkeit des Ultraschalls zur Feststellung der Chorionizität in Zwillingsschwangerschaften im ersten Schwangerschaftstrimenon höher ist als im zweiten, untersucht werden.

Es konnte eine retrospektive Studie über die diagnostische Genauigkeit des Ultraschalls im ersten Schwangerschaftstrimenon zur Feststellung der Chorionizität in einer Stichprobe von 463 Zwillingsschwangerschaften über einem Zeitraum von 6 Jahren identifiziert werden (Menon_Österreich 2005).

Die Studie über Chorionizität beschreibt die Diagnostik mittels vaginalem Ultraschall zwischen der 10. und 14. Schwangerschaftswoche [7] mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 98% unter Verwendung des Lambda Sign, oder 92% Sensitivität und Spezifität mittels der Membrandicke zwischen den Zwillingen (Caroll 2002). Die Menon Studie verwendet ein retrospektives diagnostisches Kohortendesign zum Vergleich der Diagnostik der Chorionizität mittels transvaginalen Ultraschalls in den ersten 14 Schwangerschaftswochen oder nach der 15. SS Woche. Der verwendete Referenzstandard war die post partale Diagnose der Chorionizität. Details der Studie sind in Tabelle 9 Liste aller inkludierten Studien mit Studiendesign ersichtlich.

Die Autoren beschreiben 428 aus 436 korrekt auf Chorionizität diagnostizierte Zwillingsschwangerschaften, pathologisch bestätigt. Diese Ergebnisse zeigen eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 97.9% und einen positiven Vorhersagewert von 88.2% für den Ultraschall zur Erkennung der Monochorionizität.

Da keine andere Studie gefunden wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.



Diagnostische Genauigkeit des Gestationsalters mittels fötalem Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon

Eine der wissenschaftlichen Fragestellungen, die im Zusammenhang mit der Genauigkeit und den Effekten des frühen Ultraschallscans stehen, ist die Feststellung des Gestationsalters. In zahlreichen Empfehlungen von Guidelines [8] zur Schwangerschaftsbetreuung ist die Messung der SSL für die Festlegung des Gestationsalters und des erwarteten Geburtstermins – wenn notwendig mit dem Ziel der Vermeidung oder Reduzierung nicht notwendiger Geburtseinleitungen – angeführt.

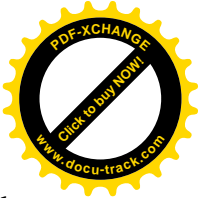
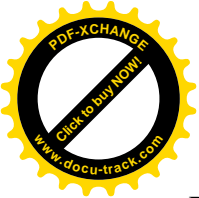
In Österreich steht der gesetzlich geregelte Mutterschutz im Zusammenhang mit dem berechneten Geburtstermin. Für normal verlaufende Schwangerschaften beginnt der Mutterschutz acht Wochen vor dem berechneten Geburtstermin. Im Falle einer Frühgeburt, einer Mehrlingsschwangerschaft oder eines Kaiserschnitts beginnt der Mutterschutz bereits 12 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin, prospektiv oder retrospektiv (§162 ASVG).

Zwei randomisierte Studien mit akzeptablem Studiendesign (RCT, Kohorte), publiziert nach dem 01.01.1996, wurden gefunden, die das Gestationsalter bei Screeningpopulation, und Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon (inklusive 14. Schwangerschaftswoche) betrafen. Beide Studien wurden als qualitativ gut beurteilt. Sie berichten im Speziellen von einem angemessenen Procedere zur Randomisierung und zur verdeckten Gruppenzuordnung, einer klar beschriebenen Stichprobengrößenkalkulation und geeigneten Kriterien, sowie ähnlichen Basiseigenschaften der Patienten. Die Daten wurden basierend auf der Intention-to-treat Analyse analysiert. Es wurde keine Verblindung der Leistungserbringer, Untersucher und Patienten angestrebt. Obwohl beide Studien darauf abzielten, die Genauigkeit in Hinsicht auf die Voraussage des Gestationsalters zu messen, haben sie das auf unterschiedliche Art und Weise getan, daher war jede Studie einzeln zusammenzufassen.

Bennett et al. [9] verglichen Schätzungen des Gestationsalters im ersten Schwangerschaftstrimenon (Wochen 8-12) mittels SSL-Messung versus im zweiten Trimenon (19 Wochen) mittels Biometrie. Jeweils zwei unterschiedliche Teams führten die Ultraschalluntersuchungen im ersten und im zweiten Schwangerschaftstrimenon durch. Das durchschnittliche mütterliche Alter der 196 Frauen lag bei 29,3 Jahren (Spanne von 16-40). Die Studie wurde in Kanada durchgeführt, wobei die meisten Schwangerschaften Einlingsschwangerschaften waren. Die Endpunkte waren ausgelöste Wehen (aus allen Gründen), Berichtigung des Gestationsalters, Spätgeburten, Geburt nach dem Geburtstermin und Kaiserschnitt.

Sie stellten Unterschiede in der Berichtigung des Gestationsalter (41,3% im ersten Schwangerschaftstrimenon versus 10,9% im zweiten Schwangerschaftstrimenon; RR 0.26, 95% CI 0.15-0.46, $P < 0.001$), bei Einleitung der Geburt 4,8% im ersten Schwangerschaftstrimenon versus 13 % im zweiten Schwangerschaftstrimenon; RR 0.37, 95% CI 0.14-0.96, $P = 0.04$) und Geburt bei oder nach 287 Schwangerschaftstagen 6,7% im ersten Schwangerschaftstrimenon versus 16,3% im zweiten Schwangerschaftstrimenon) (Tabelle 23 Unterschiede in den zwei Gruppen in der Studie von Bennett et al.) fest. Es konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in der Geburtsart (vaginal oder per Kaiserschnitt) und im neonatalen Outcome festgestellt werden.

Bennett et al. verglichen die Vorteile des Ersttrimesterultraschalls und die des Ultraschalls im zweiten Schwangerschaftstrimenon in ihrer Diskussion. (Tabelle 24 Vergleich der Vorteile des Ultraschalls im ersten vs. im zweiten Schwangerschaftstrimenon in der Studie von Bennett et al.).



Die Autoren berichten außerdem von einer Medline Suche in den Jahren 1970 bis 2002 und fanden keine Studie, welche die Frage des Ersttrimesterultraschalls (mit SSL Messung) als Strategie zur Verminderung der Geburtseinleitungsraten behandelten.

Neun von 12 möglichen Qualitätskriterien wurden in dieser Studie laut unserer Reviewmethode erfüllt. Die drei Qualitätskriterien, die negative Antworten lieferten, konzentrierten sich auf die Verblindung, die nicht klar beschrieben wurde.

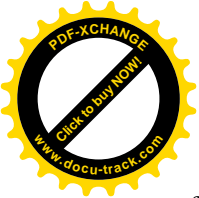
Generell ist die Studie von guter Qualität, es besteht allerdings die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung bei der Datierung der Übertragung mit 287 Tagen, da der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon nur eine Datierung innerhalb von 4-5 Tagen und ein Ultraschall im zweiten Schwangerschaftstrimenon innerhalb von 7-14 Tagen erlaubt. Die Gründe für die Einleitung der Geburt wurden nicht angeführt, daher könnten andere Indikationen außer dem Datum (wie z.B. Schwangerschaftsdiabetes oder Makrosomie) zu den Ergebnissen beitragen. Die Autoren meinen, dass ein Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon für Nicht-Risiko-Schwangerschaften in einer Verminderung der Geburtseinleitungsrate für Spätgeburten resultieren könnte.

Harrington et al. [10] berichten über eine multizentrische randomisierte Studie, die zwei Gruppen von schwangeren Frauen mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren vergleichen. Bei der ersten Gruppe wurde der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon (8.-12. Woche) zur Messung der SSL durchgeführt. Bei der zweiten Gruppe ohne Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon wurde das Gestationsalter ausgehend von der letzten Menstruation berechnet. Die Hauptendpunkte waren Korrektur des errechneten Geburtstermins, die Geburtseinleitungsrate für Übertragung, Gesamtheit der Geburtseinleitungen und Art der Geburt. Geschätzte und tatsächliche SSL wurden als sekundäre Endpunkte verwendet.

Es wurde kein Unterschied in der Geburtseinleitungsrate für Übertragung (Ultraschallgruppe 19/233; 8,15%; Gruppe ohne Ultraschall 17/230; 7,39%) gefunden, der errechnete Geburtstermin wurde bei 13/233; 5,6% (Ultraschallgruppe) versus 2/230; 0,87% (Gruppe ohne Ultraschall) berichtet. Die Rate natürlicher Geburten war größer in der Gruppe mit Ultraschall (154/233; 66,5%) als in der ohne Ultraschall (132/230; 57,4%). Keine dieser Ergebnisse war statistisch signifikant, es gab auch keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl von vaginalen Geburten oder solchen durch Kaiserschnitt. Bei acht Frauen in der Gruppe ohne Ultraschall (3,4%) und drei in der Gruppe mit Ultraschall (1,2%) bestand der Verdacht der fetalen Wachstumsreduktion; niedriges Geburtsgewicht bestätigte dies bei sieben der acht Schwangerschaften der Gruppe ohne Ultraschall und bei zwei der drei in der Gruppe mit Ultraschall. (Tabelle 25 Unterschiede in der Scan Gruppe und der Gruppe ohne Scan bei Harrington et al.)

Diagnostische Genauigkeit der Prognose von Schwangerschaftsdiabetes mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon

Kelecky et al. [11] berichteten über eine prospektive Studie in einer unselektierten Population, die alle Frauen mit einem bereits bestehenden Risiko für Schwangerschaftsdiabetes exkludierte. Nackenfaltendichte wurde als Beurteilungskriterium (Cut-Off bei dem 95. Perzentil) herangezogen. Ein in der Studie diskutierter pathophysiologischer Mechanismus war die mögliche Erhöhung der microvaskulären Durchlässigkeit durch Hyperglykämie und die Tatsache, dass eine direkte Beziehung zwischen Hyperglykämie und angeborenen Fehlbildungen beim Herzen bestehen könnte. (Kelecky bezieht sich auf [12], [13]). Zwei Gruppen von Frauen wurden anhand der Nackenfaltendichte verglichen: 389 Frauen mit einer



foetalen Nackenfaltendichte über dem 95. Perzentil und 386 altersgleiche Frauen mit einer Nackenfaltendichte im Normbereich. In der 24.-28. Schwangerschaftswoche wurde ein 50g Glukose Screening Test durchgeführt und bei positivem Resultat mit 100g Glukose-Toleranz-Test ergänzt. Die primären Outcomeparameter waren die Prävalenz des Schwangerschaftsdiabetes, erhöhte Glukosetoleranz und die Anzahl der makrosomen Kinder. Zwei Reviewer beurteilten die Qualität der Studie mit gut anhand neun positiver QUADAS Items.

Die Autoren berichteten von signifikanten Unterschieden zwischen den zwei Gruppen bei pathologischer Glukosetoleranz im 100g oralen Glukosetoleranztest (3.6% versus 2.1%, Tabelle 26) und bei makrosomen Säuglingen. Makrosomie kam in der Gruppe mit einer Nackenfaltendichte über dem 95. Perzentil häufiger vor (6.2% versus 4.4%). Kelecki et al. schließen daraus, dass die Nackenfaltendichte über dem 95. Perzentil im Zusammenhang mit einer pathologischer Glukosetoleranz steht. Allerdings waren die p-Werte nahe am Cut-Off Level für Signifikanz, und es gab keinen Unterschied im 50g OGTT und vor allem keinen Unterschied in der Prävalenz von Schwangerschaftsdiabetes, bei neun Frauen in der Gruppe mit Nackenfaltendichte im Normbereich und zehn in der Gruppe der Nackenfaltendichte über dem 95. Perzentil wurde Schwangerschaftsdiabetes diagnostiziert ($p=0,795$).

Diagnostische Genauigkeit der Vorhersage von Frühgeburt mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon

Keine Studie, welche die Rolle des Ultraschalls im ersten Schwangerschaftstrimenon beim Vorhersagen einer Frühgeburt untersucht, erfüllte unsere Inklusionskriterien.

Erfahrung des Untersuchers und Ultraschallausstattung

Von den 25 Studien, die in diesen Review inkludiert sind, war der Ultraschalluntersucher in sieben Studien ein Geburtshelfer, in zehn Studien ein Techniker, in einer Studie ein Allgemeinmediziner, in einer Studie eine Hebamme und in sechs Studien nicht erwähnt.

Die Erfahrung des Untersuchers wurde in acht Studien mit einem FMF Zertifikat nachgewiesen, in einer Studie mit einheitlicher Schulung und entsprechenden Details berichtet und in einer Studie mit mehr als zwei Jahren Erfahrung, sowie unklar in 15 Studien.

Die Untersuchung war in vier Studien transabdominal, in zwei Studien transvaginal, in elf Studien sowohl transabdominal, als auch transvaginal und unklar in acht Studien.

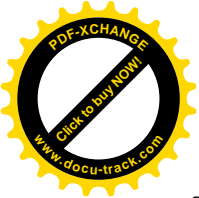
Die technische Qualität mit Angaben zu Megahertz wurde in zehn von 25 Studien berichtet. In drei dieser zehn Studien wurden 6 MHz verwendet, in drei weiteren 3.5 bis 5 MHz, in zwei Studien wurden 5 bis 8 MHz, in einer Studie 3,5 bis 7,5 MHz und in einer weiteren wurden 6,5 bis 7,5 MHz verwendet.

In fünf der 25 inkludierten Studien wurden verschiedene Ultraschallgeräte verwendet. In zehn Studien wurde der Name der Ultraschallgeräte nicht angeführt, zehn Studien berichteten von sechs verschiedenen Ultraschallgeräten für die Untersuchung. Die Details werden in Tabelle 27 Erfahrung des Untersuchers und Ausstattungsdetails aufgelistet.

Aufgrund der schlechten Datenqualität wurden keine aggregierten Daten berechnet.

Update

Um den Review aktuell zu halten, wurde eine Suche nach Publikationen vom 01.10.2006 bis 19.02.2008 durchgeführt, mit der gleichen Suchstrategie in Pubmed wie bei der anfänglichen



Suche. 118 Ergebnisse für Studien zur Accuracy und 45 für Vergleichsstudien wurden gefunden. 38 Studien überschritten sich in den zwei Suchergebnissen. Nach dem Review auf Titel- und Abstraktebene wurden 109 Studien exkludiert. (1 Bibliography, 18 mit Kombination von Ultraschall und Biochemie, 18 Fallstudien, ein Kommentar, sechs Studien mit Doppler-Messungen, ein Editorial, eine Guideline, eine slowakische Publikation, zwei Briefe, 15 Reviews, 39 mit anderen Zielsetzungen als unseren, vier mit selektiver Population und drei Studien mit Ultraschalluntersuchung nicht im ersten Trimester). Neun Studien wurden bestellt und im Volltext gelesen (Tabelle 28 Zitationsliste der für das Update identifizierten Studien). Alle diese Studien mußten anhand unserer Inklusions- und Exklusionskriterien exkludiert werden.

Keine Daten für Vierfeldertafel (Benoit, Czuba, Pons, Evans, Scott, Watson)

Selektierte Population (Benoit, Watson)

Kein Ersttrimester Ultraschall (Benoit, Scott)

Keine Bestätigung der Ultraschallergebnisse (Czuba)

Daten kombiniert mit Labordaten (Breathnach)

Nicht unsere Fragestellung (Westin).

Die Studie von El Kateb et al. 2007 untersuchte den Outcome monochorioner Zwillingsschwangerschaften. In dieser Studie waren nur Schwangerschaften mit bereits diagnostizierter Chorionizität inkludiert.

Es wurden keine weiteren Studien gefunden, die in unseren Review zu inkludieren gewesen wären.



Diskussion

Chromosomenanomalien

Wir konnten in unserem Review eine aggregierte Sensitivität von 71% (41-85%) für die Nackenfaltendichtemessung für die Entdeckung von Chromosomenanomalien inklusive T21 mit einer aggregierten Spezifität von 96% (87-100%) feststellen. Für die Nackenfaltendichtemessung für die Entdeckung von Chromosomenanomalien exklusive T21 konnte eine aggregierte Sensitivität von ebenfalls 71% (50-94%) und eine aggregierte Spezifität von 96% (87-100%) gemessen werden. Studien, die das Fehlen des Nasenbeins inklusive T21 untersuchen, hatten Sensitivitätsbereiche von 9-77% und Spezifitätsbereiche von 97-100%. Für das Fehlen des Nasenbeins exklusive T21 konnten Sensitivitätsbereiche von 30-88% und Spezifitätsbereiche von 97-100% festgestellt werden. Für die Risikokalkulation basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte inklusive T21 lag die aggregierte Sensitivität bei 77% (57-89%) und die aggregierte Spezifität bei 96% (90-98%), exklusive T21 lag die aggregierte Sensitivität bei 77%, (53-86%) mit einer aggregierten Spezifität von 96% (Umfang 90-98%).

Bei Studien, die verschiedene Ultraschallmessparameter beschreiben, lag der Sensitivitätsbereich bei 53-100% und der Spezifitätsbereich bei 94-100% inklusive T21, exklusive T21 lag der Sensitivitätsbereich bei 63-100% und der Spezifitätsbereich bei 94-100%. Generell konnten keine großen Unterschiede zwischen den Ergebnissen mit Fokus auf allen Chromosomenanomalien inklusive oder exklusive T21 festgestellt werden.

Das mütterliche Alter, Cut-Off Wert für die Nackenfaltendichte oder QUADAS Resultate hatten in der multivariaten Regressionsanalyse bei Studien, die die Nackenfaltendichte messen, keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

Die Ergebnisse spiegeln generell eine angemessene Sensitivität und eine mittelmäßige Spezifität zur Feststellung von Chromosomenanomalien mittels Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon wider, mit falsch positiven Raten bis zu 12% und durchschnittlichen falsch positiven Raten bei etwa 5%. Die Ergebnisse waren ähnlich mit oder ohne Inklusion von T21, sogar geringfügig besser für die Feststellung aller Chromosomenanomalien exklusive T21. Studien, die ausschließlich T21 untersuchten, waren nicht inkludiert.

Verschiedene Reviews und ihre inkludierten Studien, die Chromosomenanomalien mittels Ultraschalluntersuchung diagnostizieren, überschneiden sich mit den in unseren Review inkludierten Studien. Es konnten jedoch Unterschiede bei den Schwangerschaftswochen (8-16 Wochen versus bis zu 12 Wochen plus zwei), inkludierter Population und Publikationsdatum der inkludierten Studien festgestellt werden. Cut-Off Werte für die Nackenfaltendichte variieren, aber in den meisten Studien wurden 2.5 mm, 3mm, das 95. Perzentil oder das 99. Perzentil verwendet. Die meisten Reviews berichten von relativ großen Sensitivitätsbereichen, aggregierte Daten lagen aber bei fast allen um 70%. Spezifitätsraten wurden nicht in allen Reviews berichtet, aber wenn doch, dann lagen sie bei 90-100%. Falsch positive Raten werden in den meisten Reviews mit ca. 4-5% angegeben [14], [15], [16], [17], [18], [19].

Beke [20] berichtet in einem Review von 12 Studien, die die Nackenfaltendichte (subcutanes Ödem) messen. Die Cut-Off Werte variieren zwischen 2.5 mm, 3 mm, 5-6 mm, dem 95. Perzentil, dem 99. Perzentil und der bereinigten SSL. Die Schwangerschaftswochen reichen von der 8. bis zur 16., es wurde jedoch nicht berichtet ob die Populationen selektiert oder



unselektiert waren. Die Feststellungsrate von Chromosomenanomalien variiert in den inkludierten Studien zwischen 2,86 und 48,15%. Der abnormale Karyotyp war hauptsächlich T21.

Brambati et al. [21] inkludierten zehn Studien, die die Nackenfaltendichte mit Cut-Off Werten von >2.5 mm zwischen der 8. und 15. Schwangerschaftswoche in unselektierten Populationen messen. Sensitivitätsbereiche von 33% bis 93.5% und Spezifitätsbereiche von 90.5% bis 99% werden berichtet.

Bindra et al. [14] zeigen die Ergebnisse von 13 Studien, die die Nackenfaltendichte mittels Ultraschall mit Cut-Offs von 2.5 mm, 3mm, dem 95. Perzentil und dem 99. Perzentil zwischen der 9. und der 14. Schwangerschaftswoche messen. Es werden Resultate von 170.343 Schwangerschaften kombiniert und eine Sensitivität von 77% (Bereich von 57-100%) und falsch positiven Raten von 4,7% (Bereich von 0,4-8%) für T21 angegeben.

Taipale et al. [15] inkludieren 14 Studien mit Nackenfaltendichtemessung und Cut-Off Werte von 2.5mm, 3mm, dem 95. Perzentil und dem 99. Perzentil zwischen der 8. und 14. Schwangerschaftswoche und berichten eine Sensitivität von 72% für T21 und für jegliche Aneuploidie von 69%, mit einer falsch positiven Raten von 4,2% (totale Raten).

Sherer et al. [18] berichten sieben Studien mit Nackenfaltendichtemessung in unselektierten Populationen bei einem Cut-Off Bereich zwischen 2.5mm und 4mm zwischen der 8. und 16. Schwangerschaftswoche. Die Sensitivitätsbereiche liegen zwischen 0 und 86%,

Nicolaides 2003 [16] inkludierte 14 Studien, die die Nackenfaltendichte mit einem Cut-Off von 2.5mm, 3mm, dem 95. Perzentil und dem 99. Perzentil zwischen der 9. und 14. Schwangerschaftswoche untersuchen und berichtet von Feststellungsraten der T21 von 77% (Bereich von 57-100%) und falsch positiven Raten von gesamt 4,7% (Bereich von 0.4-8%).

Stewart und Malone [17] berichten über acht Studien, die die Nackenfaltendichte in unselektierten Populationen mit Cut-Off Werten von 2.5mm, 3mm, dem 95. Perzentil und dem 99. Perzentil zwischen der 8. und der 15. Schwangerschaftswoche messen. Diese Studien berichten eine Sensitivität von 70% (Bereich von 20-91%) für alle Aneuploidien, 70% für das Down-Syndrom (Bereich von 29-91%) und einen positiven Vorhersagewert von 10% (Bereich von 3-24%).

Chitty et al. [22] diskutieren sechs Studien in nicht selektierten Populationen, welche die Nackenfaltendichtemessung und Cut-Off Werten von 2.5 mm und 3mm zwischen der 8. und der 13. Schwangerschaftswoche beschreiben. Sie berichten von einer gesamten Sensitivität zur Feststellung von Aneuploidien von 70% (Bereich von 40-100%) und zur Feststellung von T21 von 62% (Bereich von 33-100%) mit einer falsch positiven Rate von 4% (Bereich von 0.9-6.3%).

Snijders et al. [23] berichten acht Studien, welche die Nackenfaltendichte in unselektierten Populationen messen. Die Cut-Off Werte lagen bei 2,5mm, 3mm und 4mm zwischen der 8. und 15. Schwangerschaftswoche. Die Feststellungsraten von T21 reichen von 33% bis 90%, mit falsch positiven Raten von 0.6 bis 6.3%.

Nicolaides 2004 [19] inkludierte 19 Studien mit einer Gesamtsensitivität von 76,8% mit 4,2% falsch postiven Raten zur Feststellung von T21 mittels Nackenfaltendichtemessung und 69% Sensitivität mit 1.4% falsch positiven Raten bei Messung des Nasenbeins bei vier post



mortem radiologischen Studien.

Die meisten Autoren weisen darauf hin, dass die gute Schulung des Untersuchers von ausschlaggebender Wichtigkeit ist.

Chorionizität

Monteagudo [24] berichtet in einem Review über verschiedene Methoden (Anzahl an Chorionsäcken, Anzahl an amniotischen Säcken, Geschlechtsunterscheidung) mit einer diagnostischen Genauigkeit zwischen 50-100% zur Feststellung von Chorionizität mittels transvaginalen Ultraschall in einem frühen Schwangerschaftsstadium (acht Wochen postmenstrual).

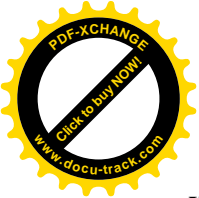
Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon kann die Chorionizität mittels Geschlechtsunterscheidung mit einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von 100% bei unterschiedlichem Geschlecht und einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 51% bei gleichem Geschlecht festgestellt werden. Die Sensitivitäten bei der Untersuchung der Anzahl der Plazenten lagen bei 32% und 95,8. Die Spezifitäten lagen bei 100% und 57,9%. Lambdazeichen wurden mit Sensitivitäten von 7% und 83% gemessen (es wurden keine Spezifitäten angeführt). Die Sensitivitäten für die Zählung der Zwischenwillingsmembran wurden mit 94% für monochorione Mehrlingsschwangerschaften und 100% für dichorione Mehrlingsschwangerschaften angegeben. Das Fehlen einer dicken Membran ($\geq 2\text{mm}$) wird mit einem Vorhersagewert von bis zu 82% für Monochorionizität angeführt.

Im Falle eines Auftretens von FFTS kann dieses anhand von Symptomen wie einer rasch anwachsenden Gebärmutter [25] und/oder unterschiedlich wachsenden Föten im Ultraschall erkannt werden. FFTS steht im Zusammenhang mit mütterlichem Hyperaldosteronismus unabhängig von Renin-Angiotensin Veränderungen.

Laser Fetoskopie ist der Goldstandard in der Behandlung des FFTS, wofür ein spezielles Training erforderlich ist [26]. Eine Laseroperation der fetofötalen Verbindung der Corionplatte zwischen den Zwillingen ist die Behandlung der ersten Wahl, sofern sich das Syndrom vor der 26. Gestationswoche entwickelt [27].

Die Überlebensraten nach der Laserkoagulation werden mit 57% [28], 70% [29], 71.5% [30], 77.4% [31], und zwischen 55 und 69% [32] bis zu 100% [33] angegeben. Zumindest ein Fötus überlebt in 74% [28], 81% [29], und 83.5% [30]. Beim zeitigen Auftreten des FFTS reduziert sich die neonatale Morbidität mit dem Gestationsalter und nach erfolgreicher Laserfetoskopie. Die neonatale Morbidität aufgrund von FFTS war bei Leclen [34] in der Gruppe mit Amnioreduktion und in Fällen mit fehlgeschlagener Lasertherapie höher. Obwohl sich der perinatale Outcome bei FFTS nach der Lasertherapie verbessert, bleiben die neonatalen Sterbe- und Morbiditätsraten hoch.

Im Jahr 2005 wurden in Österreich 587 Mehrlingsgeburten (ICD 10 O84) in öffentlichen Krankenhäusern dokumentiert. Eine Unterscheidung in Zwillingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften kann aufgrund des verwendeten Dokumentationslevels (PEGASUS) nicht vorgenommen werden. Die Berechnungen wurden daher unter der Annahme, dass alle Schwangerschaften Zwillingsschwangerschaften waren, durchgeführt. 67.424 Geburten wurden im Jahr 2005 in Österreich dokumentiert. Aus der Literatur ist bekannt, dass 13,7 % der Zwillingsschwangerschaften monochorione Schwangerschaften sind (Menon 2005) und 20% der monochorionen Zwillinge ein FFTS [49] entwickeln. Monochorione Zwillinge haben eine 5-8-mal höhere Morbidität und Mortalität (Menon 2005).



Wenn 13,7% der Zwillingspaare monochorion sind, gab es 80 Fälle (=160 Babies) 2005 in Österreich. Wenn 20% der monochorionen Paare vom FFTS betroffen sind, gab es in Österreich geschätzte 16 Fälle im Jahr 2005. Ein Screening nach FFTS wäre für 0,02% der Schwangerschaften relevant. Bei so wenig Fällen ist ein Gesamtscreening der Bevölkerung daher nicht sinnvoll.

Gestationsalter

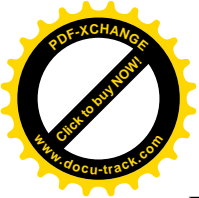
Harrington et al. [10] berichten von Geburtseinleitung nach 41 Gestationswochen als Routinevorgehensweise in den meisten Kliniken in Großbritannien. Geburtseinleitung geht meist mit einem längeren stationären Krankenhausaufenthalt einher, kürzerem aber intensiverem Monitoring auf der Geburtenabteilung und einer höheren Eingriffsrate (Harrington beziehen sich auf [35]).

Die Schätzung des Gestationsalters aufgrund von LMP hat sich als unverlässlich herausgestellt [36], [37], [38], die Datierung des Geburtstermins nach LMP führt zu Schätzungen von zu zeitiger Geburtstermine. Die Datierung mittels Ultraschall führt zu einer 70%igen Reduzierung der Anzahl an Schwangerschaften, die als übertragen zählen [39], [40]. Crowther et al. [41] fanden heraus, dass 24% der Frauen eine Berichtigung des Geburtstermins aufgrund einer Diskrepanz von zehn oder mehr Tagen zur LMP erfuhren. Ewigman et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 1990 (n=2171) [42] keinen Nutzen der Routine-Ultraschalluntersuchung in Bezug auf die Geburtseinleitung feststellen.

Zwei Cochrane Reviews [43], [44] zeigen, dass die genaue Berechnung des Gestationsalters mittels frühem Ultraschall und darauf folgender Berichtigung des Geburtstermins das Vorkommen von Geburtseinleitungen aufgrund von offensichtlichen Spätgeburten oder länger dauernden Schwangerschaften reduziert. Die NICE Guidance für *Routine care for the Healthy Pregnant Woman* [8] empfiehlt einen frühen Ultraschall zur genauen Feststellung des Gestationsalters basierend auf einer *Category I Evidence*. Die zitierten Referenzen (Kapitel 4.6 Gestationsalterbewertung, Seite 144ff) basieren auf Ultraschalluntersuchungen vor der 24. SSW (Neilson 1999), vor der 17. SSW (Crowther 1999), in der 24. bis 29. SSSW (Savitz et al. 2003), in der 18.SSW (Tunon et al. 1996), vor der 20. SSW (Backe and Nakling 1994) und in der 16. bis 18. SSW (Blondel et al. 2002).

Kalish et al. [45] berichten in ihrem Review, dass die Fötenbeurteilung nach Gestationssackmessung einen Vorhersagefehler von bis zu zwei Wochen beinhaltet. SSL erlaubt es, das Gestationsalter (Daya 1993; Wisser 1994) behaftet mit kleinen systematischen und zufälligen Fehlern und einer absoluten Abweichung von weniger als drei Tagen (Kalish 2004), präzise und sehr schnell zu errechnen. Für die Gestationsaltermessung im zweiten Schwangerschaftstrimenon beschreibt Kalish den Ultraschall als ein verlässlich einsetzbares Instrument. Für mehrere Parameter konnte gezeigt werden, dass sie zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit der Gestationsalterbeurteilung führen (Chervenak 1998; Kalish 2004), die Genauigkeit im dritten Schwangerschaftstrimenon ist weniger verlässlich.

Demianczuk et al. [46] berichten, dass die genaue Datierung des Geburtstermins das stärkste Argument für eine frühe Ultraschallroutineuntersuchung ist (laut Neilson et al. [43]; Ultraschall vor der 24. Woche). Die Messung der SSL zwischen der 8. und der 12. Woche ist die genaueste Methode, da sie das geschätzte Datum mit einer Abweichung von fünf Tagen voraussagen kann (Standardabweichung zwei Tage; Selbing [47]). Das genaue Datieren des Geburtstermins verringert die Anzahl an Geburtseinleitungen aufgrund Übertragung und ist wichtig für die Festlegung des Termins bei geplantem Kaiserschnitt, um iatrogenen Frühgeburten vorzubeugen. (Crowley [44]; Mongelli [48]).



Eine genaue Bestimmung des Geburtstermins trägt auch zur Beurteilung des fötalen Wachstums und der Interpretation der mütterlichen Serum-Screening-Werte bei (SOGC 1997 [49]). Bei Frauen, die einen regelmäßigen Menstruationszyklus und keine oralen Kontrazeptiva kurz vor der Schwangerschaft eingenommen hatten, ist die Festsetzung des Geburtstermins mittels Ultraschall weniger wichtig (laut Olsen [50]). Unter diesen Umständen kann der Ultraschall zwischen der 18. und 20. Schwangerschaftswoche zur Bestätigung des Gestationsalters dienen. Demianczuk et al. (SOGC Clinical Practice Guidelines) empfehlen keinen Ersttrimester Ultraschall zur Feststellung der Schwangerschaft, keinen Ultraschall zur Geburtstermindatierung bei Übereinstimmung der letzten LMP und der physischen Untersuchung, und keinen Ultraschall um einen unvermeidbaren Abort zu untersuchen. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nur dann indiziert, wenn das Datum der letzten Menstruation ungewiss ist.

Von den 67.424 registrierten Geburten in PEGASUS aus dem Jahr 2005 sind 228 als Übertragungen dokumentiert. (ICD 10 O 48) und 165 Störungen im Zusammenhang mit Übertragungen und hohem Geburtsgewicht (ICD 10 P08). Die Rate der kodierten übertragenen Schwangerschaften beträgt aus diesen Daten 0,58% (228+165 of 67.424). Als *small-for-date-babies* (ICD 10 P07) wurden n=3.814 registriert, dies ergibt eine Rate von 5,6% (3814/67.424). Diese Daten lassen annehmen, dass Übertragung eine gewisse Angst erzeugt und deshalb eher zu Geburtseinleitungen als zum Abwarten führt.

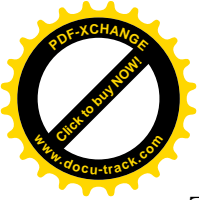
Schwangerschaftsdiabetes

Eine österreichische Studie aus dem Jahr 2005 von Leipold et al. [51] untersuchte die Korrelation zwischen Nackenfaltendichte im ersten Schwangerschaftstrimenon und der Entwicklung von Schwangerschaftsdiabetes. Die Nackenfaltendichte war signifikant korreliert mit der SSL, abnormalem Karyotyp und Schwangerschaftsdiabetes. Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes waren signifikant älter (durchschnittlich fünf Jahre) und hatten einen höheren BMI und eine höhere HbA_{1C} im Vergleich zu der Gruppe mit normalen Glukosetoleranzwerten. Korrigiert um die SSL, Schwangerschaftsdiabetes und normale Glukosetoleranz, konnte keine signifikante Korrelation mehr mit der Nackenfaltendichte festgestellt werden. Interessanterweise wurde in der Studie von Narchi et al. [52] eine signifikante Korrelation zwischen GDM und der Inzidenz chromosomaler Störungen gefunden, die Inzidenz von T21 war 3,75 pro 1000 Kinder bei Müttern mit GDM und 1,36 pro 1000 Kinder bei Müttern mit normaler Glukosetoleranz.

Frühgeburten

Ein Review aus dem Jahr 2006 [53] summiert die Evidenz für preventive Interventionen zur Vermeidung von Frühgeburtlichkeit. Als Frühgeburt wird in Großbritannien eine Geburt nach der vollendeten 24. und vor Beginn der 37. Gestationswoche definiert. Dies betrifft 6-15% der Geburten und stellt ein hohes weltweites Problem dar [54]. Die Ursachen und die Subgruppen, die mit Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang stehen, beinhalten spontan einsetzende vorzeitige Wehen (31–50%), Mehrlingsschwangerschaften (12–28%), vorzeitigen Blasensprung (6–40%), medizinische Indikationen wie Hypertonie, intrauterine Wachstumsverzögerung, Blutungen und Neugeborenenensepsis (Chorioamnionitis) (20–25%) und viele andere Ursachen, wie Muttermundschwäche oder Gebärmutterfehlbildungen (10%) [55]. Frühgeburtlichkeit ist die Ursache für 50-70% der neonatalen Morbidität und Mortalität. Je niedriger das Gestationsalter bei der Geburt ist desto höher ist das Risiko eines nachteiligen perinatale Outcomes [56].

Varma et al. [53] führten einen systematischen Review und eine kritische Bewertung der Literatur durch, um Evidenz für die Reduzierung der Frühgeburtsraten und damit im



Zusammenhang stehender perinataler Morbidität und Mortalität zu finden.

Darüberhinaus berücksichtigt dieser Review sowohl Gesundheitsansätze, die Risikofaktoren für alle schwangeren Frauen ansprechen, als auch präventive Strategien wie Ultraschall, die nur auf asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko abzielen.

Die Autoren fanden keine Evidenz dafür, dass zeitige Schwangerschaftsbetreuung und zeitige Feststellung des Geburtstermins (Woche 10-13) die Frühgeburtenrate senken kann, und unzureichende Evidenz dafür, dass mit psychologischer Unterstützung und Hausbesuchen, Information zum Thema Frühgeburt, Bettruhe, Flüssigkeitszufuhr, Reduzierung von Arbeitsbelastung und psychischem Stress oder Sicherstellung eines BMI von mehr als 20 vor der Konzeption eine entsprechende Reduktion der Frühgeburtsrate erreicht werden kann [57], [58].

Varma et al. zitieren zwei Metaanalysen [59], [60], die zeigen, dass erhöhte pränatale Betreuung ohne spezifische Fachuntersuchungen, wie fötaler biophysikalischer oder mikrobiologischer Überwachung, weder das Risiko von Frühgeburten, von geringem Geburtsgewicht noch die perinatalen Mortalität von Frauen mit niedrigem Risiko reduziert. Die größte Cervikalcerclagestudie [61] zeigte, dass die Cervikalcerclage zwischen der 12. und 16. Gestationswoche bei Frauen mit anamnestisch erhöhtem Risiko einer Muttermundschwäche das Risiko an Frühgeburten (<34 Wochen) zwar reduzierte, jedoch die perinatale Mortalität nicht verringerte.

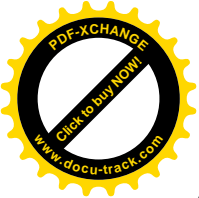
Soziologische/Gesellschaftsbetrachtung

Im aktuellen Review über den Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon findet sich in den inkludierten Studien zur Feststellung von Chromosomenanomalien (unabhängig vom verwendeten Marker) ein positiver Vorhersagewert zwischen 1,7% und 80%, durchschnittlich von 18% (nicht gewichtet).

Wenn man die gleiche Berechnung wie Smith-Bindman et al. [62] anwendet, würde das zu einem Risiko von 1:1,25 – 1:59 (Durchschnitt 1:5,5) führen, dass der Fötus tatsächlich eine Chromosomenanomalie aufweist. Aufgrund des Risikos eines Aborts, der in Zusammenhang mit invasivem diagnostischem Testen steht, (1%) wird 1 Frau von 5.900 bis zu 1 aus 125 (im Durchschnitt 1 von 1.800) einen gesunden Fötus verlieren. Unter der Annahme, dass ein Risiko für invasives Testen von 0,5% besteht, wird 1 Frau aus 12.000 bis zu 1 aus 250 (im Durchschnitt 1 von 3600) einen gesunden Fötus aufgrund des invasiven Tests verlieren.

Wenn man die gleiche Kostenanalyse wie Ritchie et al. [63] anwendet und die Kosten nach der Geburt für nicht festgestellte Anomalien analysiert, würde das den Kostennutzen der 1. Screeningstrategie erhöhen (Nackenfaltendichtemessung im ersten Schwangerschaftstrimenon und Anomaliescan im Zweiten). Die Kosten wurden als monetäre Kosten für das Gesundheitssystem definiert, der Nutzen als beste Feststellungsrate von Störungen. Gesellschaftliche Kosten wurden nicht berechnet.

Wird das Anomaliescreening im ersten Schwangerschaftstrimenon als Screeningtool im Mutter-Kind-Pass inkludiert, beinhaltet dies das Risiko des Informations- und Kommunikationsverlustes, „da es üblich ist, den Ultraschall durchzuführen“. Die Frauen (Eltern) müssen jedoch über die Konsequenzen ihrer Entscheidung und über einen möglichen Schwangerschaftsabbruch nach einem positiven Anomaliescreening Bescheid wissen.



Allgemeine Diskussion

Die meisten der inkludierten Studien wurden, selbst wenn sie eine fortlaufende unselektierte Population von schwangeren Frauen untersuchten, in einem Krankenhaus und nicht im niedergelassenen Bereich, wie es normalerweise in Österreich für die Betreuung der Schwangeren im ersten Schwangerschaftstrimenon üblich ist, durchgeführt. Es kann daher sein, dass die Studienpopulationen nicht entsprechend vergleichbar mit der im niedergelassenen Bereich sind. Weiters variiert der Schulumseffekt beim Ultraschall mit der Anzahl an untersuchten Frauen. – in einer Klinik kann eine höhere Anzahl an Untersuchungen pro Arzt vorausgesetzt werden als im niedergelassenen Bereich. Die Betreuung der Schwangeren wird in Österreich im niedergelassenen Bereich meist durch einen Facharzt für Gynäkologie und Frauenheilkunde durchgeführt.

Die Abweichung der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien bei der Sensitivität und Falsch-Positiv-Raten kann mit unterschiedlichen Qualitätsniveaus, unterschiedlicher Erfahrung und unterschiedlichem Ausbildungsstand der Untersucher zusammenhängen. Unsere Ergebnisse aus der Extraktion der Qualitätsdetails wie die Erfahrung des Untersuchers und technische Details der Ausstattung waren aufgrund unzureichend berichteter Daten nicht vergleichbar. Ein anderer Review, der über Ultraschall bei Schwangerschaft in Zusammenhang mit der Erfahrung des Untersuchers und der Qualität der technischen Ausstattung steht, wurde kürzlich in Deutschland publiziert [64]. Die Autoren fanden nur wenige Studien, die den Einfluss der Qualifikation und der Erfahrung direkt vergleichen. Außerdem wurden nur wenige Studien, (Primärstudien oder Reviews) identifiziert, die die Genauigkeit von verschiedenen Geräten direkt vergleichen.

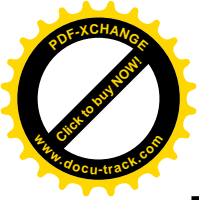
Es wird berichtet, dass die Nutzung dynamischer Cut-off Werte in Bezug auf mütterliches Alter und SSL für die Messung der Nackenfaltdichte in höheren Erkennungsraten resultiert als fixierte Cut-off-Werte wie z.B. 3mm. Bei der Nackenfaltenmessung korreliert eine höhere Entdeckungsrate mit der höheren Qualifikation/ Ausbildung des Untersuchers sowie mit höherer technischer Qualität des Geräts. Die Autoren des deutschen Reviews empfehlen, dass die Ultraschallgeräte mindestens 256 Graustufen beinhalten sollten und dass ein Qualitätsmanagement für Screening Untersuchungen stattfinden sollte, da keine präzise Methode aus den inkludierten Studien erkennbar ist.

Eine mögliche Verzerrung in unserem Review könnte der Publikationsbias sein, da sein Effekt die Daten der geschätzten Testgenauigkeit unter Umständen weniger günstig darstellen würde [65].

Einen weiteren Bias könnte die Beschäftigung von drei Mitarbeitern bei der Erstellung dieses Reviews beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (Hauptfinanzierer des Österreichischen Gesundheitssystems im niedergelassenen Bereich und auch einer der drei Finanzierer der Ultraschalluntersuchungen im Mutter-Kind-Pass) darstellen. Derzeit werden Ultraschalluntersuchungen im ersten Schwangerschaftstrimenon häufig aufgrund einer Indikation durchgeführt. Wenn die Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht im Mutter-Kind-Pass inkludiert ist, zahlt die Sozialversicherung für durchgeführte Ultraschalluntersuchung im niedergelassenen Bereich zusätzlich zu den im Mutter-Kind-Pass Vorgeschriebenen im niedergelassenen Bereich separat. Daher ist es keine Kosten-, sondern eine Evidenzfrage, ob der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon in den Mutter-Kind-Pass inkludiert werden soll oder nicht. Wir sind daher überzeugt, dass dieser Bias vernachlässigbar ist, da die Autoren in der Hinsicht kein direktes Interesse bezüglich des Österreichischen Gesundheitssystems haben können.



Die Ergebnisse dieses Reveiws zeigen die beste Evidenz aus den fünf PICO Fragen für die Feststellung eines erhöhten Risikos für Chromosomenanomalien. Es ist jedoch weitere Forschungstätigkeit notwendig, um diagnostische Prozeduren mit weniger falsch positiven Raten zur Verfügung stellen zu können. Essenziell ist die Implementation einer entsprechend validen Patienteninformationen über die Konsequenzen vor Durchführung der Ultraschalluntersuchung. Die Entscheidung für die Untersuchung beinhaltet ethische Implikationen, daher muss die Untersuchung klar und deutlich als optional für die Mutter (Eltern) angeboten werden. Bevor ein Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon als Screening eingeführt wird, sollten genügend Ressourcen zur Durchführung einer Chorionzottenbiopsie in einem angemessenen Zeitrahmen nach der positiven Untersuchung gewährleistet sein, um unnötigen psychischen Stress bei den Schwangeren mit positivem Ultraschallbefund zu vermeiden.



Zusammenfassung

Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon kann eine adäquate Testgenauigkeit beim Screening nach Chromosomenanomalien mit der Einschränkung von möglichen hohen falsch positiven Raten und Karyotyping als definitivem diagnostischem Tool erreichen.

Obwohl das FFTS theoretisch zu jeder Zeit bei Mehrlingsschwangerschaften auftreten kann, wird es meist um die 20. Schwangerschaftswoche entdeckt und behandelt. Die Ultraschalluntersuchung nach Chorionizität im ersten Schwangerschaftstrimenon wäre nur für eine sehr geringe Anzahl von Schwangerschaften relevant und wird daher nicht als Screening-relevant betrachtet.

Das Gestationsalter sollte vor der 20. Schwangerschaftswoche ermittelt werden. Eine Empfehlung für den Ultraschall mit diesem Ziel kann nicht auf das erste Schwangerschaftstrimenon eingeschränkt werden.

Die Gewährung des Wochengeldes erfordert in Österreich die Festlegung eines Geburtstermins, daher sollte eine Schätzung des Gestationsalters bis spätestens zur 28. Schwangerschaftswoche erfolgen.

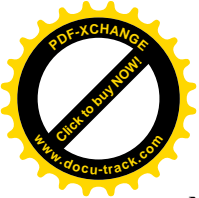
Die meisten Studien zur Erkennung eines Schwangerschaftsdiabetes mittels Nackenfaltendichtemessung im Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon inkludierten selektierte Populationen, das heißt nur Frauen mit bereits bestehendem Diabetes, nur eine Studie erfüllte die Inklusionkriterien für unseren Review. Es konnte keine Evidenz dafür gefunden werden, dass durch die Nackenfaltendichtemessung die Entwicklung von Schwangerschaftsdiabetes Mellitus in einer unselektierten Population vorhergesagt werden kann.

Die Entdeckung eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt scheint eine große Herausforderung in der Schwangerschaftsbetreuung zu sein. Es wurden unterschiedliche Strategien evaluiert, aber nur wenige weisen genügend Evidenz auf. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon hat keine solche Evidenz, er ist zwar wichtig für die Bewertung der Länge des Gebärmutterhalses im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon, jedoch nicht im ersten Schwangerschaftstrimenon.

Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon als Screeningtool ist

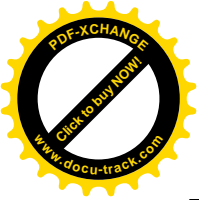
- für die Feststellung von erhöhtem Risiko für Chromosomenanomalien mit einer aggregierten Sensitivität von 71%, einer Spezifität von 98% und falsch positiven Raten zwischen 5% und 12% zu berücksichtigen
- zur Feststellung von Chorionizität in Mehrlingsschwangerschaften nützlich, jedoch nicht als Screening
- verwendbar zur Schätzung des Gestationsalter, die jedoch bis zur 20. Woche erfolgen kann und nicht unbedingt vor der 14. Woche stattfinden muss
- zur Feststellung von Schwangerschaftsdiabetes nicht evidenzbasiert
- in Zusammenhang mit Frühgeburt zu wenig erforscht

Ein zusätzlicher Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon soll auf die Komplikationsvermeidung oder -reduktion für Mutter und/oder Kind während der Schwangerschaft und bei der Geburt abzielen.



Nur die Komplikationen im Zusammenhang mit später Terminierung von schweren chromosomalen Schäden des Fetus können mit einem zusätzlichen Ultraschall im ersten Trimester reduziert werden.

Für die Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftstrimenon unter Anwendung von Softmarkern wie Nackenfaltendichte oder fehlendem Nasenbein, sollte der Untersucher entsprechend gut qualifiziert sein.



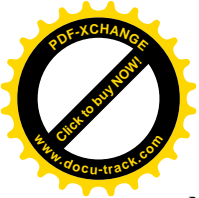
Empfehlungen

1. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon kann das Organscreening im zweiten Schwangerschaftstrimenon nicht ersetzen.
2. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon erfordert eine Einverständniserklärung der Frauen (Eltern). Die Limitation und Risiken dieser Untersuchung müssen verstanden worden sein.
3. Wenn der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon angeboten wird, muss die Chorionzottenbiopsie in adäquater Art und Weise zur Verfügung stehen.
4. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon zur Feststellung von Chorionizität stellt kein Screening Ziel dar.
5. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon sollte den Frauen als Option und nicht als Verpflichtung vermittelt werden.
6. Der Ultraschall im ersten Schwangerschaftstrimenon muss in ein Qualitätsmanagementsystem zur Sicherstellung der entsprechend guten Ausbildung des Untersuchers inkludiert werden.



Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
ASVG	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz
AUC	Bereich unter der ROC Kurve (Area under the ROC curve)
BMI	Body mass index
BUN	Name einer Studie zu Screening mittels Nackenfaltenmessung und Laboranalyse (Biochemistry and Foetal Nuchal Translucency Screening)
CI	Konfidenzintervall
CINAHL	Datenbank für Pflege- und Gesundheitsassoziierte Literatur (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRL	Scheitel-Steiß-Länge (Crown rump length)
CVS	Chorionzottenbiopsie (Chorion villus sampling)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EBHVB	Abteilung für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EDD	Erwarteter Geburtstermin
Et al.	Et altera
Excl.	Exklusive
FGR	Fötale Wachstumsrate
FMF	Foetal Medicine Foundation
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
FPR	Falsch-Positive-Rate
GDM	Schwangerschaftsdiabetes
GP	Allgemeinmediziner
HTA	Health Technology Assessment
I ²	Inkonsistenz
I-A	Evidenzempfehlung basierend auf mindestens einem RCT als Teil der verfügbaren Literatur guter Qualität und Konsistenz hinsichtlich spezifischer Empfehlungen
ICD	Internationale Diagnosekodierung
II-2B	Evidenzempfehlung basierend auf der Verfügbarkeit gut durchgeführter klinischer Studien, aber keiner RCTs, als Grundlage für die Empfehlungen
Incl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVF	Künstliche Befruchtung im Labor (In vitro fertilisation)
LILACS	Lateinamerikanische Datenbank für Gesundheitswissenschaft (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature)
LMP	Letzte Menstruationsperiode
LR	Likelihood
MTOP	Medizinische Terminierung der Schwangerschaft



NB	Nasenbein
NICE	National Institute of Clinical Excellence (England)
NT	Nackenfalte
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P	Wahrscheinlichkeit
PAPP-A	pregnancy-associated protein A
PEGASUS	Projekt Elektronisches Gesundheits- Auskunftssystem und Service
PICO	Patient/ Problem – Intervention – Control/ Comparison – Outcome
PPROM	Vorzeitiger Blasensprung
PRISMA	Analysesystem für die Qualität von Metaanalysen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
PTD	Frühgeburt
QUADAS	Qualitätsevaluierung für diagnostische Studien
QUOROM	Qualitätsevaluierung für das berichten von Metaanalysen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RDOR	Relative diagnostic Odds ratio
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relatives Risiko
SE	Standard Irrtum
SOGC	Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Kanada (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)
β-HCG	Beta - Human Chorionic Gonatotropin
STOP	Chirurgische Terminierung der Schwangerschaft
TA	Transabdominal
TN	Richtig negative
TP	Richtig positive
T21	Trisomie 21
TTTS	Feto-fetales Zwillingstransfusionssyndrom
TV	Transvaginal
UK	United Kingdom
US	Ultraschall
USA	United States of America



Konkurrierende Interessen

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen zu haben.



Beiträge der Autoren

GE wirkte am Studiendesign mit und war für die Datenbankwartung zuständig. ISF hat am Reviewprozess teilgenommen und den Kurzbericht entworfen. IW führte die Projektleitung durch, wirkte am Studiendesign und am Reviewprozess mit und entwarf das Studienprotokoll und den Endbericht gemeinsam mit JK. KSW wirkte am Reviewprozess mit. JK wirkte beim Studiendesign, im Reviewprozess und am Protokoll- und Enberichtsentwurf mit.

SP nahm am Reviewprozess teil. DB nahm am Reviewprozess teil.

Alle Autoren haben den Endbericht gelesen und geben diesen frei.



Danksagung

Andrea Weisser, angestellt beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, andrea.weisser@hvb.sovzers.at – keine separate Finanzierung

Hauptsponsor - Studie:

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Sponsoren - Autoren:

Dr. Gottfried Endel angestellt beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, keine separate Finanzierung

Mag. Ingrid Wilbacher angestellt beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, keine separate Finanzierung

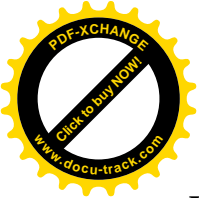
Dr. Irmgard Schiller-Fruehwirth, angestellt beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, keine separate Finanzierung

Dagmar Bernardis angestellt beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, keine separate Finanzierung

Dr. Karla Soares-Weiser, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*

Dr. Jos Kleijnen, *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*

Kleijnen Systematic Reviews Ltd wurde vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger laut Vertrag finanziert



Hauptfinanzierer:

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger hat in keiner Weise das Studiendesign, die Sammlung, Analyse und Interpretation der Daten, die Manuskripterstellung oder die Entscheidung zur Publikation der Studie beeinflusst.



Referenzen

[1] Wilbacher I. Protocol: Diagnostic accuracy and outcomes of ultrasound in the first trimester of pregnancy for the detection of complications relevant for Austrian Population, exclusive of screening for Down syndrome. 2007. Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, sector Evidence Based Medicine
[<http://www.hauptverband.at/mediaDB/119419.PDF>]

Ref Type: Generic

Ref ID: 1318

[2] Wilbacher I. Report PICO. 2007. Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, sector Evidence Based Medicine
[http://www.hauptverband.at/portal/index.html?ctrl:cmd=render&ctrl>window=hvbportal.channel_content.cmsWindow&p_menuid=65859&p_tabid=5&p_pubid=136131].

Ref Type: Generic

Ref ID: 1316

[3] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J: **The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews.** *BMC Med Res Methodol* 2003, **3**: 25.

Ref ID: 5

[4] Khan KS, ter Riet G, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. Study quality assessment. **The University of York** [http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/crd4_ph5.pdf]

Ref Type: Generic

Ref ID: 1321

[5] Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A: **Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data.** *BMC Med Res Methodol* 2006, **6**: 31.

Ref ID: 1

[6] Moses LE, Shapiro D, Littenberg B: **Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations.** *Stat Med* 1993, **12**: 1293-1316.

Ref ID: 10

[7] Menon DK: **A retrospective study of the accuracy of sonographic chorionicity determination in twin pregnancies.** *Twin Research & Human Genetics: the Official Journal of the International Society for Twin Studies Vol 8(3)(pp 259-261), 2005* 2005, 259-261.

Ref ID: 1282

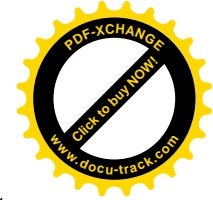
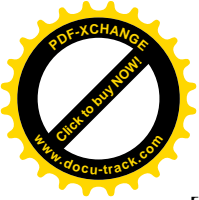
[8] Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2003. National Institute for Clinical Excellence.

Ref Type: Generic

Ref ID: 1319

[9] Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA: **First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial.[see comment].** *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004, **190**: 1077-1081.

Ref ID: 95



[10] Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C: **Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women.** *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* Vol 113(2)(pp 171-176), 2006 2006, 171-176.

Ref ID: 49

[11] Kelekci S, Yilmaz B, Savan K, Sonmez S: **Can increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy predict gestational diabetes mellitus.** *Journal of Obstetrics & Gynaecology* Vol 25(6)(pp 579-582), 2005 2005, 579-582.

Ref ID: 57

[12] Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW: **Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells.** *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998, **47**: 1953-1959.

Ref ID: 1314

[13] Brausewetter F, Jehle PM, Jung MF, Boehm BO, Brueckel J, Hombach V *et al.*: **Microvascular permeability is increased in both types of diabetes and correlates differentially with serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and vascular endothelial growth factor (VEGF).** *Horm Metab Res* 2001, **33**: 713-720.

Ref ID: 1312

[14] Bindra R, Heath V, Nicolaides KH: **Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. [Review] [69 refs].** *Clinical Obstetrics & Gynecology* 730, **45**: 661-670.

Ref ID: 429

[15] Taipale P, Hiilesmaa V: **Ultrasonographic screening for fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* Vol 78(7)(pp 563-572), 1999 1999, 563-572.

Ref ID: 1145

[16] Nicolaides KH: **Screening for chromosomal defects.** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2003, **21**: 313-321.

Ref ID: 364

[17] Stewart TL, Malone FD: **First trimester screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. [Review] [55 refs].** *Seminars in Perinatology* 1999, **23**: 369-381.

Ref ID: 753

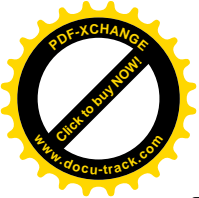
[18] Sherer DM, Manning FA: **First-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidy. [Review] [85 refs].** *American Journal of Perinatology* 1999, **16**: 103-120.

Ref ID: 703

[19] Nicolaides KH: **Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. [Review] [218 refs].** *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004, **191**: 45-67.

Ref ID: 211

[20] Beke A: **Ultrasound markers which indicate chromosome analysis.** *Ultrasound*



Review of Obstetrics & Gynecology Vol 3(4)()(pp 259-272), 2003 2003, 259-272.
Ref ID: 557

[21] Brambati B, Tului L, Alberti E: **Sonography in the first trimester screening of trisomy 21 and other fetal aneuploidies.** [Review] [73 refs]. *Early Pregnancy* 1996, **2**: 155-167.
Ref ID: 925

[22] Chitty LS, Pandya PP: **Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester.** *Prenatal Diagnosis Vol 17(13)()*(pp 1269-1281), 1997 1997, 1269-1281.
Ref ID: 1281

[23] Snijders R: **First-trimester ultrasound.** *Clin Perinatol* 2001, **28**: 333-52, viii.
Ref ID: 89

[24] Monteagudo A: **Sonographic assessment of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies: How, when and why?** *Croatian Medical Journal Vol 39(2)()*(pp 191-196), 1998 1998, 191-196.
Ref ID: 1237

[25] Huber A, Hecher K: **How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome?** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, **18**: 543-556.
Ref ID: 1301

[26] Pedreira DA, Acacio GL, Drummond CL, Oliveira RC, Deustch AD, Taborda WG: **Laser for the treatment of twin to twin transfusion syndrome.** *Acta Cir Bras* 2005, **20**: 478-481.
Ref ID: 1290

[27] Robyr R, Quarello E, Ville Y: **Management of fetofetal transfusion syndrome.** *Prenat Diagn* 2005, **25**: 786-795.
Ref ID: 1289

[28] Ierullo AM, Papageorghiou AT, Bhide A, Fratelli N, Thilaganathan B: **Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator.** *BJOG* 2007, **114**: 689-693.
Ref ID: 1300

[29] Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Devlieger R *et al.*: **Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands.** *Fetal Diagn Ther* 2007, **22**: 190-194.
Ref ID: 1298

[30] Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackeloer BJ, Hecher K: **Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation.** *Obstet Gynecol* 2006, **108**: 333-337.
Ref ID: 1302

[31] Gray PH, Cincotta R, Chan FY, Soong B: **Perinatal outcomes with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome.** *Twin Res Hum Genet* 2006, **9**: 438-443.
Ref ID: 1303



[32] Duncan KR: **Twin-to-twin transfusion: update on management options and outcomes.** *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005, **17**: 618-622.

Ref ID: 1307

[33] Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP *et al.*: **Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery?** *BJOG* 2007, **114**: 694-698.

Ref ID: 1297

[34] Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, Couderc S, Castela F, Ortqvist L, Ville Y: **Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins.** [see comment]. *Am J Obstet Gynecol* 2007, **196**(5): 450.e1-7.

[35] Yudkin P, Frumar AM, Anderson AB, Turnbull AC: **A retrospective study of induction of labour.** *Br J Obstet Gynaecol* 1979, **86**: 257-265.

Ref ID: 1283

[36] Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ: **Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age.** *Obstet Gynecol* 1985, **65**: 613-620.

Ref ID: 1311

[37] Waldenstrom U, Axelsson O, Nilsson S: **A comparison of the ability of a sonographically measured biparietal diameter and the last menstrual period to predict the spontaneous onset of labor.** *Obstet Gynecol* 1990, **76**: 336-338.

Ref ID: 18

[38] Geirsson RT, Busby-Earle RM: **Certain dates may not provide a reliable estimate of gestational age.** *Br J Obstet Gynaecol* 1991, **98**: 108-109.

Ref ID: 1304

[39] Gardosi J, Vanner T, Francis A: **Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy.** *Br J Obstet Gynaecol* 1997, **104**: 792-797.

Ref ID: 1305

[40] Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J: **Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates.** *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174**: 278-281.

Ref ID: 1296

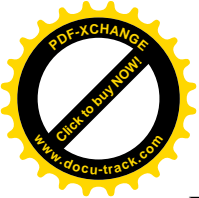
[41] Crowther CA, Kornman L, O'Callaghan S, George K, Furness M, Willson K: **Is an ultrasound assessment of gestational age at the first antenatal visit of value? A randomised clinical trial.**[see comment]. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999, **106**: 1273-1279.

Ref ID: 267

[42] Ewigman B, LeFevre M, Hesser J: **A randomized trial of routine prenatal ultrasound.** *Obstet Gynecol* 1990, **76**: 189-194.

Ref ID: 1306

[43] Neilson JP: **Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000182.



Ref ID: 1292

[44] Crowley P: **Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term.** *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000170.

Ref ID: 1308

[45] Kalish RB, Chervenak FA: **Sonographic determination of gestational age.** *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology Vol 5(4)(pp 254-258)*, 2005 2005, 254-258.

Ref ID: 68

[46] Demianczuk NN, Van den Hof MC, Farquharson D, Lewthwaite B, Gagnon R, Morin L *et al.*: **The use of first trimester ultrasound.[see comment].** *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC* 2003, **25**: 864-875.

Ref ID: 316

[47] Selbing A, Fjallbrant B: **Accuracy of conceptual age estimation from fetal crown-rump length.** *J Clin Ultrasound* 1984, **12**: 343-346.

Ref ID: 1286

[48] Mongelli M, Wong YC, Venkat A, Chua TM: **Induction policy and missed post-term pregnancies: a mathematical model.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001, **41**: 38-40.

Ref ID: 1295

[49] Members of the SOGC Genetics Committee and Diagnostic Imaging Committee.. The use of ultrasound in conjunction with maternal serum screening for aneuploidy. Committee Opinion. No 17. 1997.

Ref Type: Generic

Ref ID: 1320

[50] Olsen O, Aaroe CJ: **Routine ultrasound dating has not been shown to be more accurate than the calendar method.** *Br J Obstet Gynaecol* 1997, **104**: 1221-1222.

Ref ID: 1291

[51] Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E: **First-trimester nuchal translucency screening in pregnant women who subsequently developed gestational diabetes.** *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2005, **12**: 529-532.

Ref ID: 30

[52] Narchi H, Kulaylat N: **High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers.** *Arch Dis Child* 1997, **77**: 242-244.

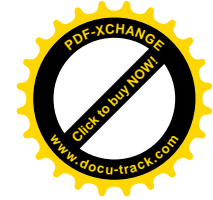
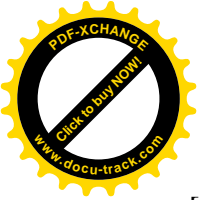
Ref ID: 1293

[53] Varma R, Gupta JK, James DK, Kilby MD: **Do screening-preventative interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery-A critical appraisal of the literature.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology Vol 127(2)(pp 145-159)*, 2006 2006, 145-159.

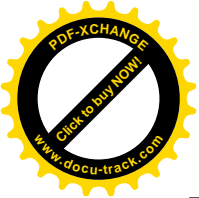
Ref ID: 3

[54] Moutquin JM: **Classification and heterogeneity of preterm birth.** *BJOG* 2003, **110 Suppl 20**: 30-33.

Ref ID: 4



- [55] Slattery MM, Morrison JJ: **Preterm delivery.** *Lancet* 2002, **360**: 1489-1497.
Ref ID: 1285
- [56] Ward RM, Beachy JC: **Neonatal complications following preterm birth.** *BJOG* 2003, **110 Suppl 20**: 8-16.
Ref ID: 1284
- [57] Berkman ND, Thorp JM, Jr., Hartmann KE, Lohr KN, Idicula AE, McPheeters M *et al.*: **Management of preterm labor.** *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000, 1-6.
Ref ID: 1313
- [58] Lu MC, Tache V, Alexander GR, Kotelchuck M, Halfon N: **Preventing low birth weight: is prenatal care the answer?** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003, **13**: 362-380.
Ref ID: 1299
- [59] Carroli G, Villar J, Piaggio G, Khan-Neelofur D, Gulmezoglu M, Mugford M *et al.*: **WHO systematic review of randomised controlled trials of routine antenatal care.** *Lancet* 2001, **357**: 1565-1570.
Ref ID: 1309
- [60] Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gulmezoglu M. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
Ref Type: Generic
Ref ID: 1315
- [61] **Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage.** *Br J Obstet Gynaecol* 1993, **100**: 516-523.
Ref ID: 1294
- [62] Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD: **Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis.** *JAMA* 2001, **285**: 1044-1055.
Ref ID: 2
- [63] Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, Wright D, Iqbal K, Penney G: **Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities.** *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005, **112**: 866-874.
Ref ID: 109
- [64] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien. Vorbericht S05-03. Köln: IQWiG; 2007.
- [65] Scherer RW, Langenberg P, von Elm E: **Full publication of results initially presented in abstracts.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007, MR000005.
Ref ID: 1287



Liste der potentiell relevanten Studien, die exkludiert wurden

[66] Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Mezei G, Joo JG, Csaba A *et al.*: **Trisomies and other chromosome abnormalities detected after positive sonographic findings.** *J Reprod Med* 2005, **50**: 675-691.

Ref ID: 33

[67] Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS: **Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening.** *Int J Gynaecol Obstet* 2004, **84**: 5-9.

Ref ID: 26

[68] Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, Waters JJ, Nicolaides KH: **Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study.** *BMJ* 2006, **332**: 452-455.

Ref ID: 12

[69] Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L *et al.*: **Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population?** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, **21**: 128-134.

Ref ID: 8

[70] Crowther CA, Kornman L, O'Callaghan S, George K, Furness M, Willson K: **Is an ultrasound assessment of gestational age at the first antenatal visit of value? A randomised clinical trial.** *Br J Obstet Gynaecol* 1999, **106**: 1273-1279.

Ref ID: 22

[71] Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T: **First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district general hospital setting.** *J Obstet Gynaecol* 2002, **22**: 159-165.

Ref ID: 17

[72] Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM: **First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population.** *Br J Obstet Gynaecol* 1998, **105**: 58-62.

Ref ID: 14

[73] Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Buttarelli M, Schneider H: **First-trimester umbilical cord diameter: a novel marker of fetal aneuploidy.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002, **19**: 235-239.

Ref ID: 21

[74] Gonzalez R C. Diagnóstico prenatal invasivo al final del primer trimestre: resultados de un ensayo internacional randomizado. Vera C, Carvajal C J. *Rev.chil.obstet.ginecol* 69(3): 263-265. 2004.

Ref Type: Generic

Ref ID: 36

[75] Hewitt BG, de Crespigny L, Sampson AJ, Ngu AC, Shekleton P, Robinson HP: **Correlation between nuchal thickness and abnormal karyotype in first trimester fetuses.** *Med J Aust* 1996, **165**: 365-368.

Ref ID: 7



[76] Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Jr., Macri JN: **First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency.** *Obstet Gynecol* 2000, **96**: 207-213.

Ref ID: 15

[77] Lewis PR, Pasalio R: **First-trimester tests for trisomies 21 and 18 as sensitive as triple screen.** *J Fam Pract* 2004, **53**: 184-186.

Ref ID: 20

[78] Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL *et al.*: **First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population.** *Obstet Gynecol* 2004, **104**: 1222-1228.

Ref ID: 16

[79] Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL *et al.*: **First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome.** *Obstet Gynecol* 2005, **106**: 288-294.

Ref ID: 19

[80] Mustafa SA, Brizot ML, Carvalho MH, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M: **Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002, **20**: 356-359.

Ref ID: 32

[81] O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B *et al.*: **First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies.** *Obstet Gynecol* 2006, **107**: 869-876.

Ref ID: 3

[82] 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**: 381-386.

Ref ID: 18

[83] Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P: **First trimester Down Syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population.** *Int J Gynaecol Obstet* 2001, **75**: 311-312.

Ref ID: 2

[84] Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Ban Z, Papp Z: **Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases.** *J Ultrasound Med* 2006, **25**: 711-717.

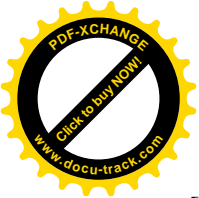
Ref ID: 27

[85] Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH: **Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13 + 6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, **25**: 464-467.

Ref ID: 5

[86] Rosati P, Guariglia L: **Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000, **16**: 245-250.

Ref ID: 28



[87] Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C: **Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies.** *BJOG* 2006, **113**: 664-674.

Ref ID: 4

[88] Schouwink MH, Fong BF, Mol BW, van d, V: **Ultrasonographic criteria for non-viability of first trimester intra-uterine pregnancy.** *Early Pregnancy* 2000, **4**: 203-213.

Ref ID: 34

[89] Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH: **The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, **7**: 421-423.

Ref ID: 30

[90] Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L: **Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, **26**: 504-511.

Ref ID: 35

[91] Souka AP, Krampal E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH: **Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, **18**: 9-17.

Ref ID: 24

[92] Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH: **Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience.** *BJOG* 2003, **110**: 281-286.

Ref ID: 29

[93] Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P: **Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital.** *J Med Assoc Thai* 2006, **89**: 588-593.

Ref ID: 13

[94] Taipale P, Hiilesmaa V: **Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation.** *Obstet Gynecol* 2001, **97**: 189-194.

Ref ID: 25

[95] Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V: **Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy.** *Obstet Gynecol* 2003, **101**: 273-278.

Ref ID: 23

[96] 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**: 261-264.

Ref ID: 11



[97] van Bogaert LJ: **Accuracy of menstrual history in early pregnancy.** *S Afr Med J* 2003, **93**: 678-679.

Ref ID: 1

[98] Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL: **The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, **12**: 385-390.

Ref ID: 31

[99] Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G: **Changes in nuchal translucency thickness in normal and abnormal karyotype fetuses.** *BJOG* 2003, **110**: 584-588.

Ref ID: 6

Liste der inkludierten Studien

[99] Acacio GL, Barini R, Pinto JW, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M: **Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities.** *Sao Paulo Med J* 2001, **119**: 19-23.

Ref ID: 1

[100] Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA: **First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial.** *Am J Obstet Gynecol* 2004, **190**: 1077-1081.

Ref ID: 2

[101] Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M: **Fetal omphalocele detected early in pregnancy: associated anomalies and outcomes.** *Radiology* 2004, **232**: 191-195.

Ref ID: 3

[102] Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M: **First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, **18**: 652-655.

Ref ID: 4

[103] Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK: **Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement.** *J Soc Gynecol Investig* 2006, **13**: 280-284.

Ref ID: 5

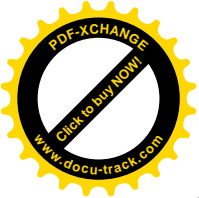
[104] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaidis KH: **Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, **22**: 31-35.

Ref ID: 6

[105] D'Alton M, Cleary-Goldman J: **First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial.** *Semin Perinatol* 2005, **29**: 240-246.

Ref ID: 7

[106] D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G *et al.*: **Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks.** *Ultrasound Obstet*



Gynecol 1997, **10**: 375-380.

Ref ID: 9

[107]D'Ottavio G, Mandruzzato G, Meir YJ, Rustico MA, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G *et al.*: **Comparisons of first and second trimester screening for fetal anomalies.** *Ann N Y Acad Sci* 1998, **847**: 200-209.

Ref ID: 8

[108]Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K: **Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women.** *Prenat Diagn* 1998, **18**: 29-34.

Ref ID: 10

[109]Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C: **Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women.** *BJOG* 2006, **113**: 171-176.

Ref ID: 11

[110]Kelekci S, Yilmaz B, Savan K, Sonmez S: **Can increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy predict gestational diabetes mellitus.** *J Obstet Gynaecol* 2005, **25**: 579-582.

Ref ID: 12

[111]Menon DK: **A retrospective study of the accuracy of sonographic chorionicity determination in twin pregnancies.** *Twin Res Hum Genet* 2005, **8**: 259-261.

Ref ID: 13

[112]Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K: **First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002, **19**: 240-242.

Ref ID: 14

[113]Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C: **Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience.** *Croat Med J* 2005, **46**: 786-791.

Ref ID: 15

[114]O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J: **First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom--the first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000, **40**: 292-295.

Ref ID: 16

[115]Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C *et al.*: **Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, **22**: 36-39.

Ref ID: 17

[116]Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y: **Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness**



measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, **106**: 1029-1034.

Ref ID: 18

[117] 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**: 343-346.

Ref ID: 19

[118] Tercanli S, Holzgreve W, Batukan C, Gerber A, Ermis H, Miny P: **[Screening for aneuploidy by first trimester nuchal translucency measurement: results from a prospective trial including 1980 cases in a single center in Switzerland].** *Ultraschall Med* 2002, **23**: 22-26.

Ref ID: 20

[119] Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC: **First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome.** *Br J Radiol* 1999, **72**: 946-948.

Ref ID: 21

[120] Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M: **Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses.** *Prenat Diagn* 2003, **23**: 784-787.

Ref ID: 22

[121] Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, Horvath E, PAI A, Kovacs L *et al.*: **Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, **80**: 1104-1109.

Ref ID: 23

[122] Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V *et al.*: **Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, **25**: 227-233.

Ref ID: 24

[123] Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G: **Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies.** *Prenat Diagn* 2003, **23**: 496-500.

Ref ID: 25

Abbildungsverzeichungen

Abb. 1

Flow chart of studies through review process

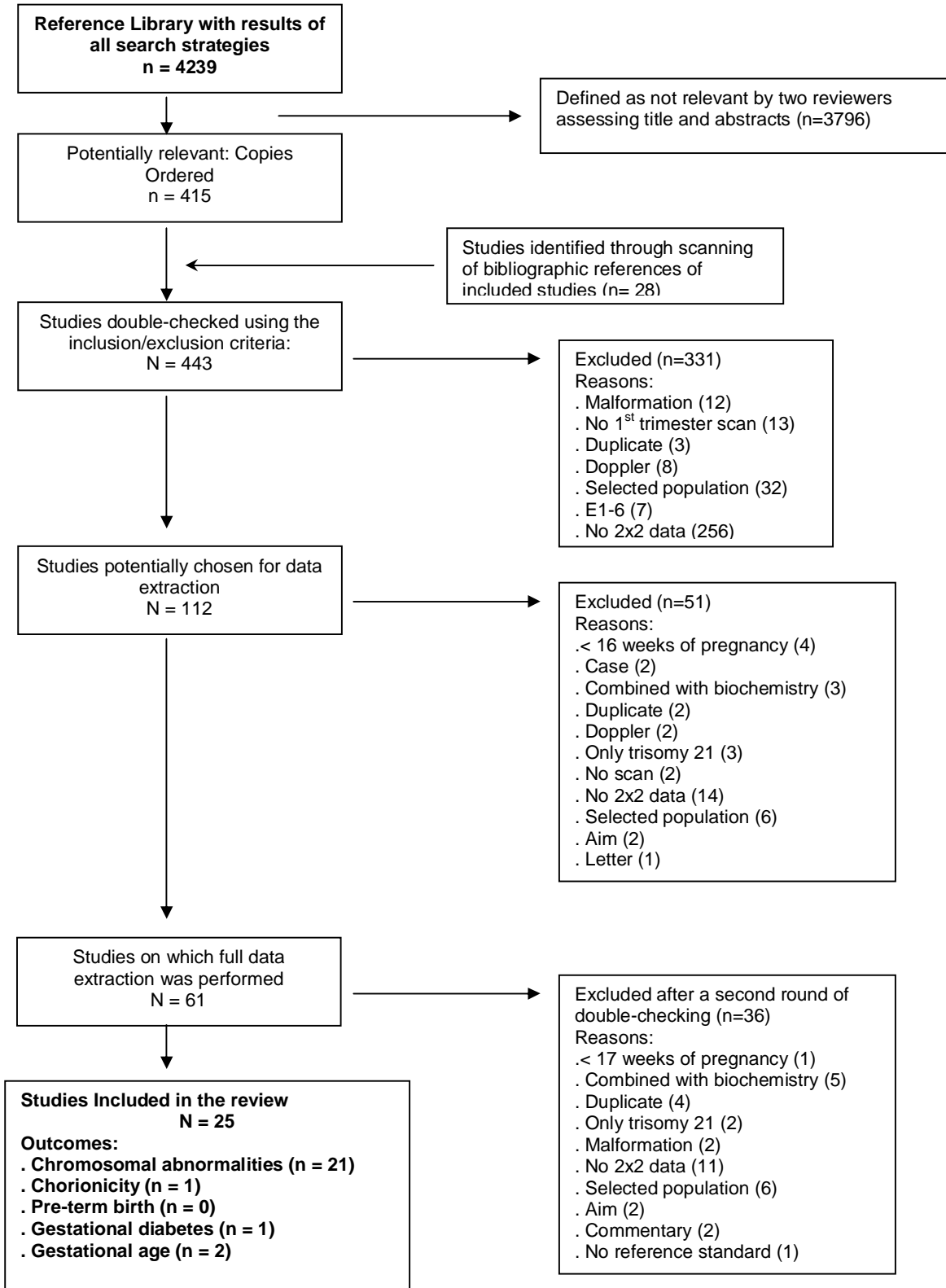


Abb. 2

Proportion of studies rated as yes, no, or unclear for each of the QUADAS items

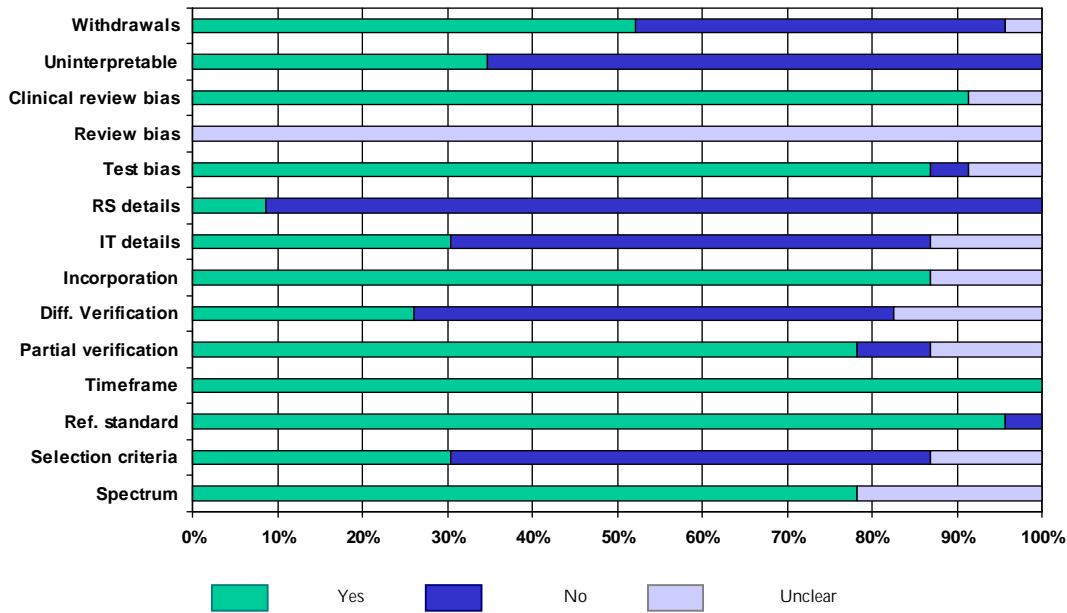


Abb. 3

Proportion of controlled studies rated as yes, no, or unclear for each of the RCT items

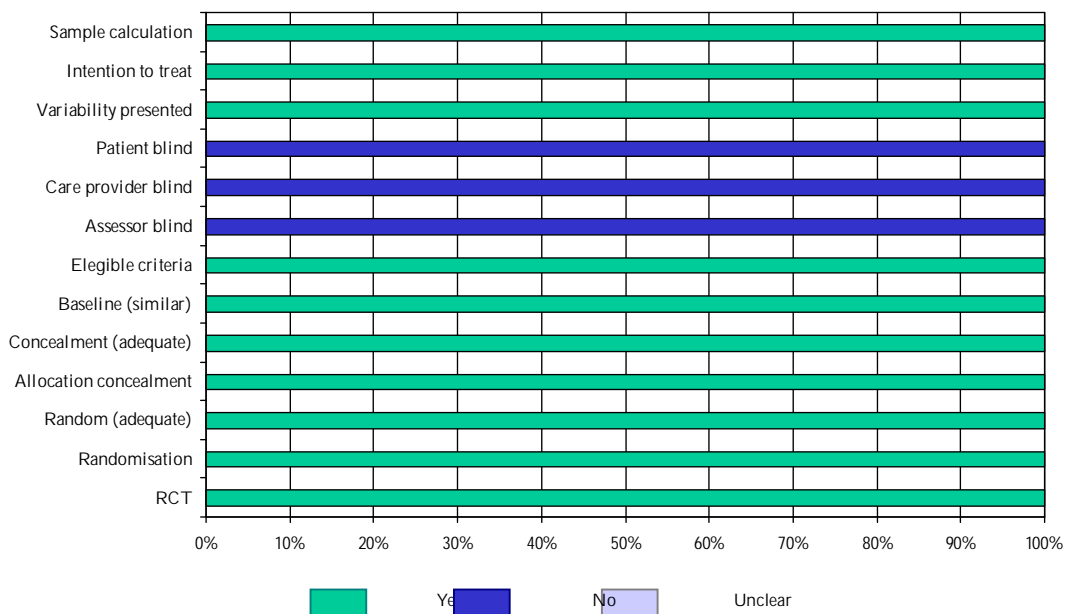


Abb. 4

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the nuchal translucency thickness

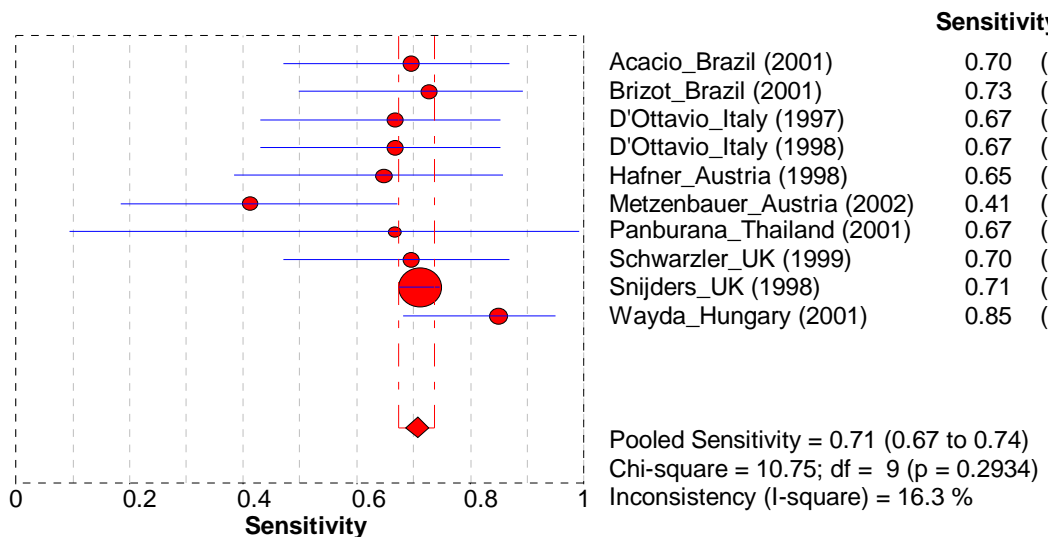


Abb. 5

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the nuchal translucency thickness

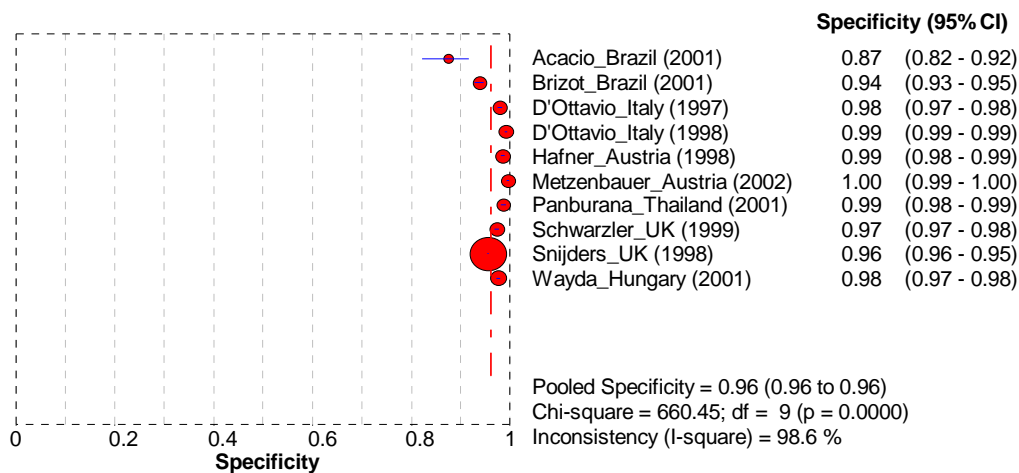


Abb. 6

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the nuchal translucency thickness

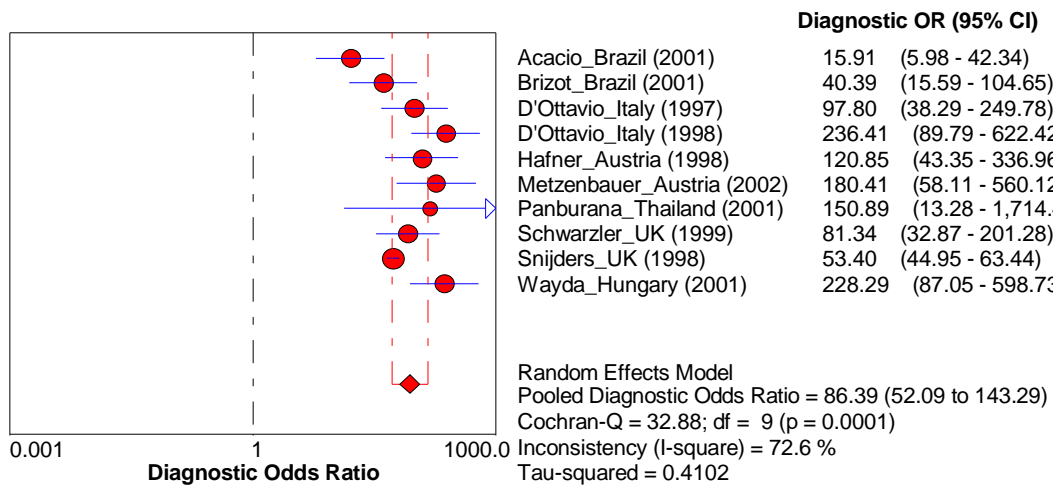


Abb. 7

Detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the nuchal translucency thickness: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

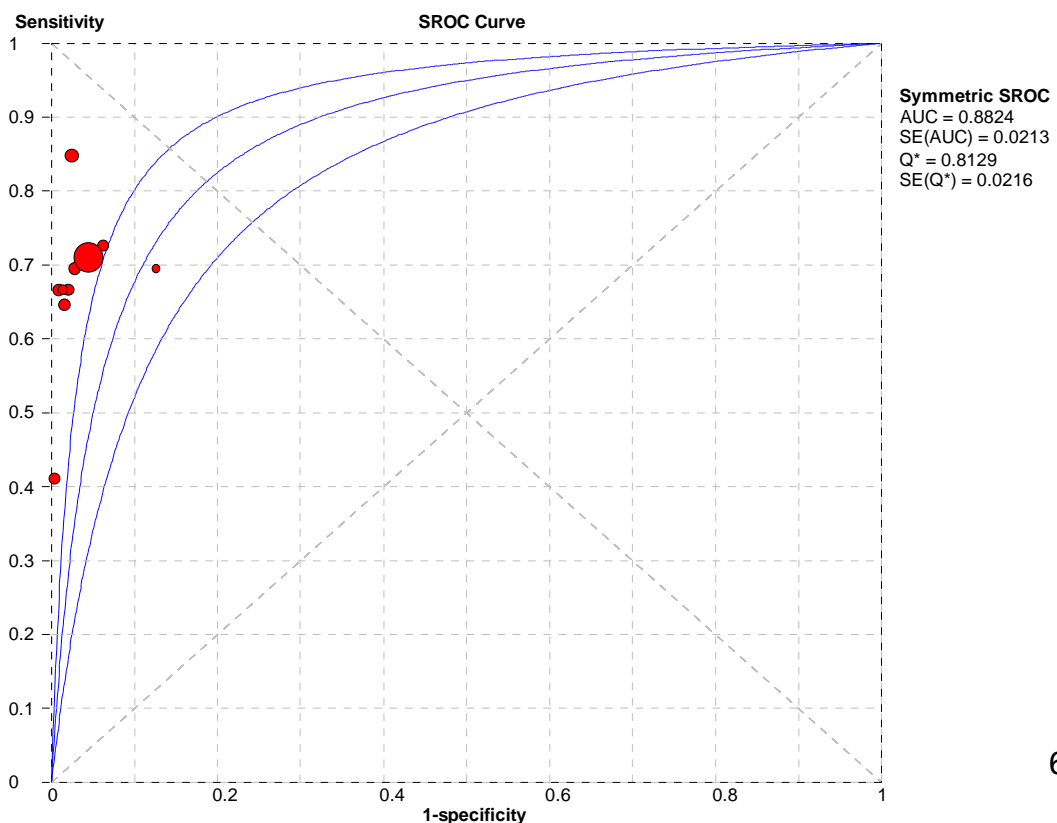


Abb. 8

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the nuchal translucency thickness

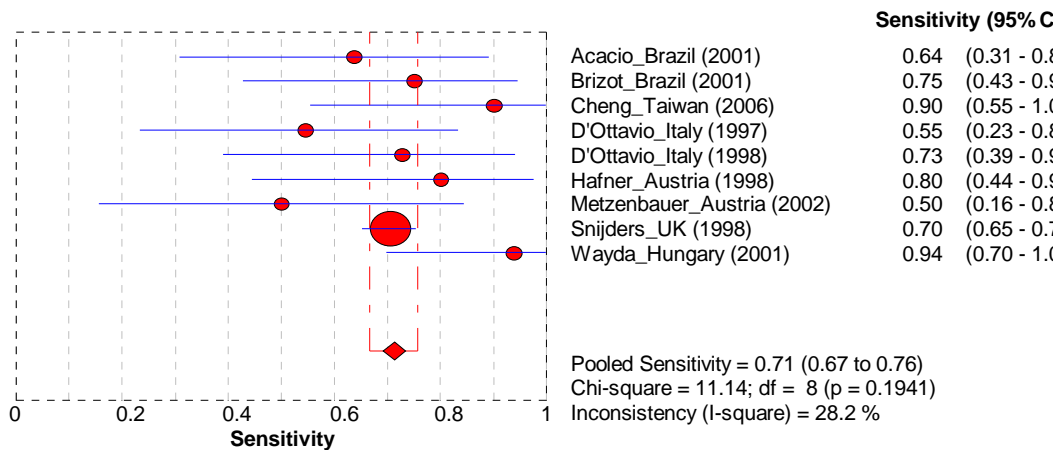


Abb. 9

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the nuchal translucency thickness

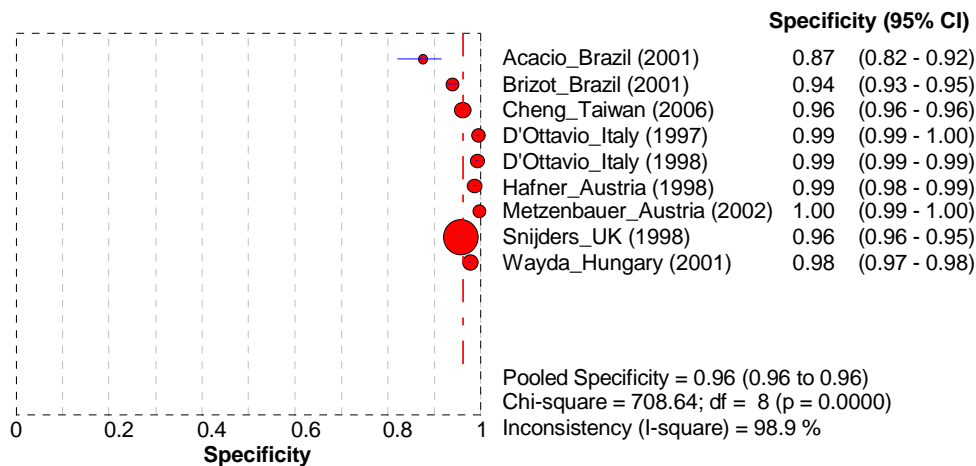


Abb. 10

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the nuchal translucency thickness

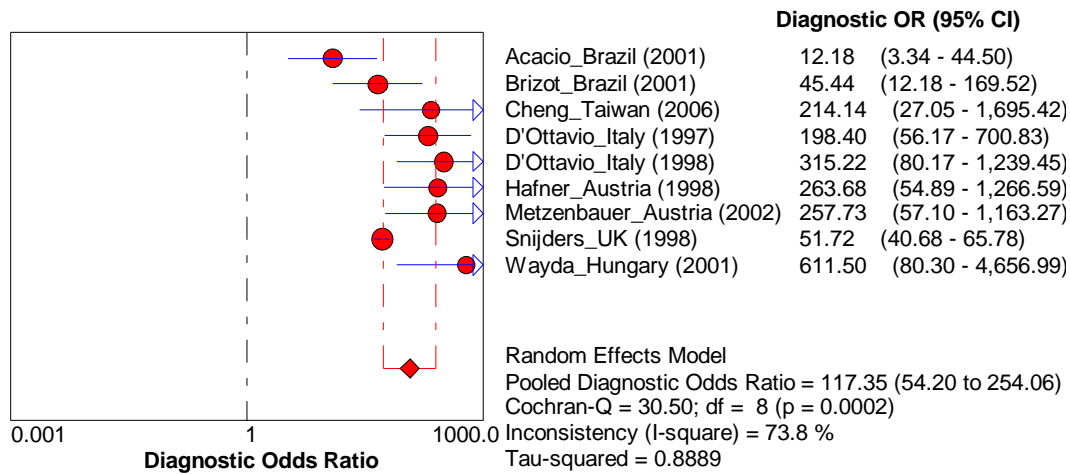


Abb. 11

Detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the nuchal translucency thickness: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

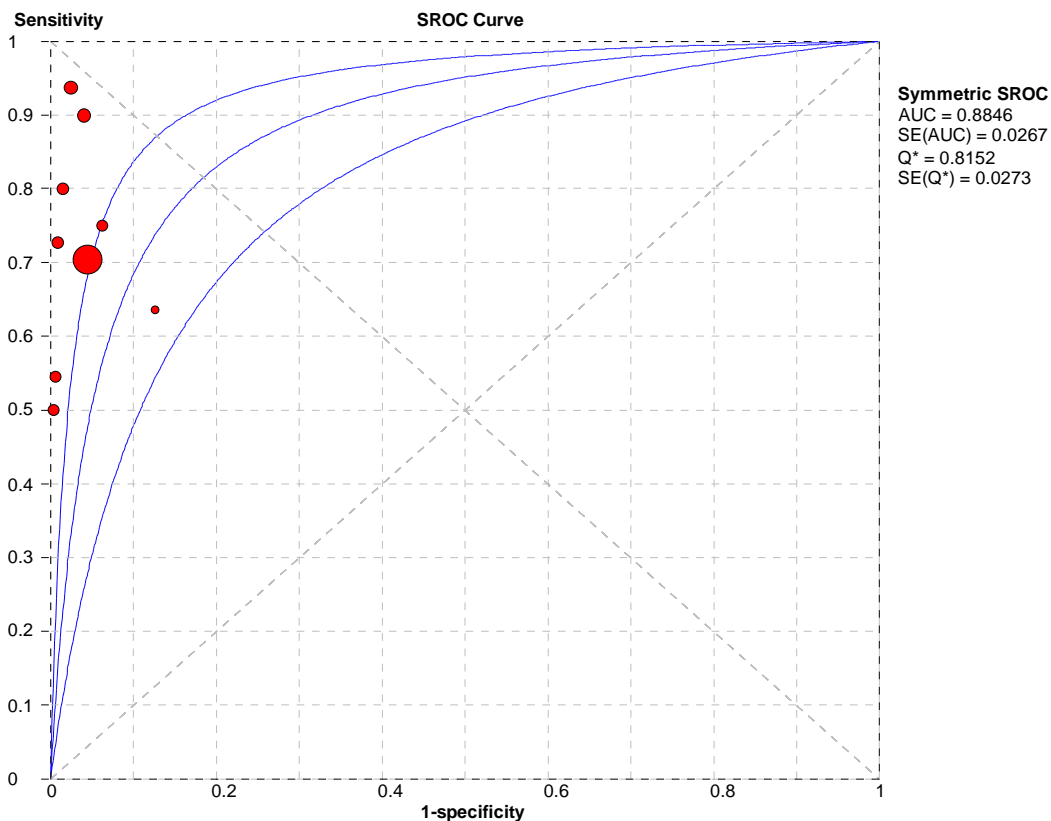


Abb. 12

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the absence of nasal bone

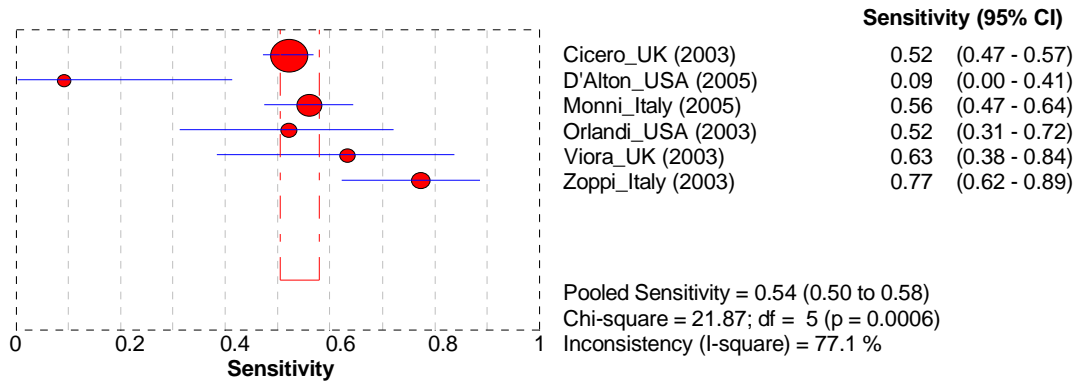


Abb. 13

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the absence of nasal bone

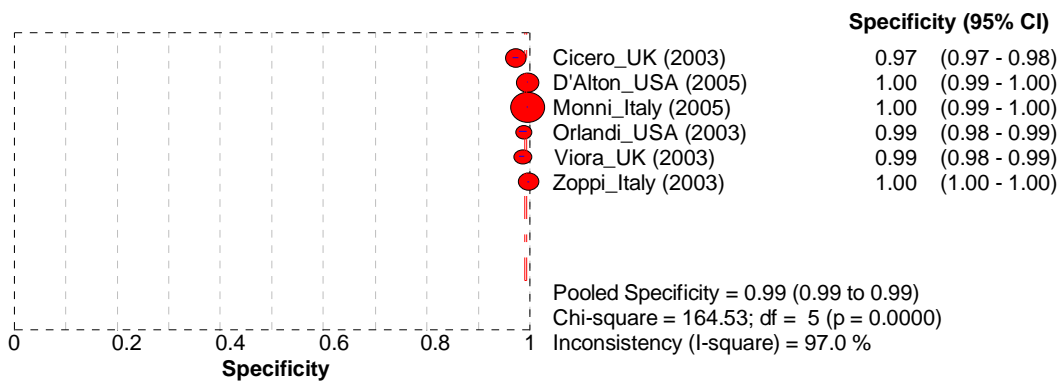
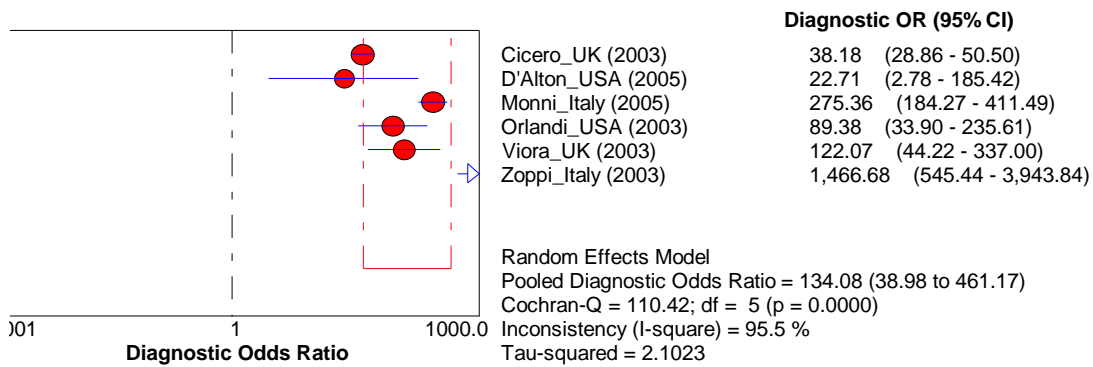




Abb. 14

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities by measuring the absence of nasal bone



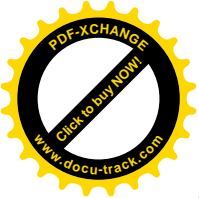


Abb. 15

Detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring the absence of nasal bone: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

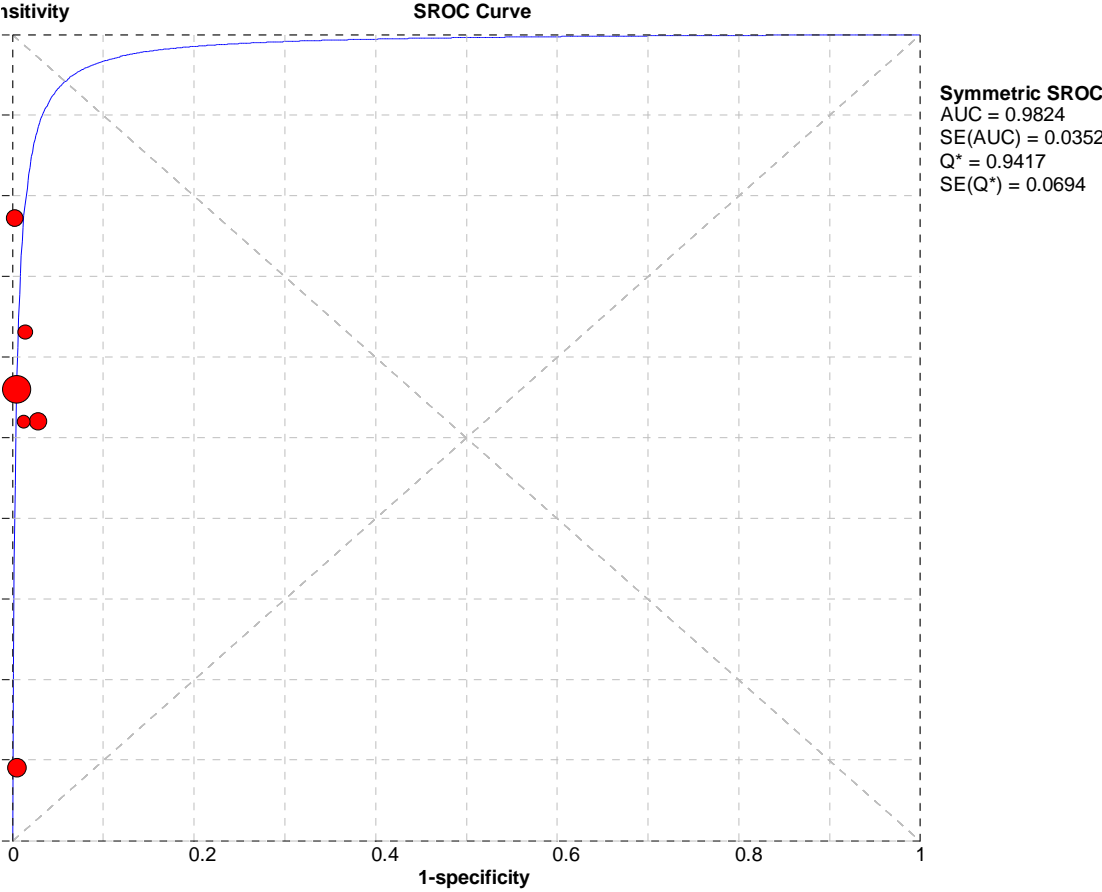


Abb. 16

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the absence of nasal bone

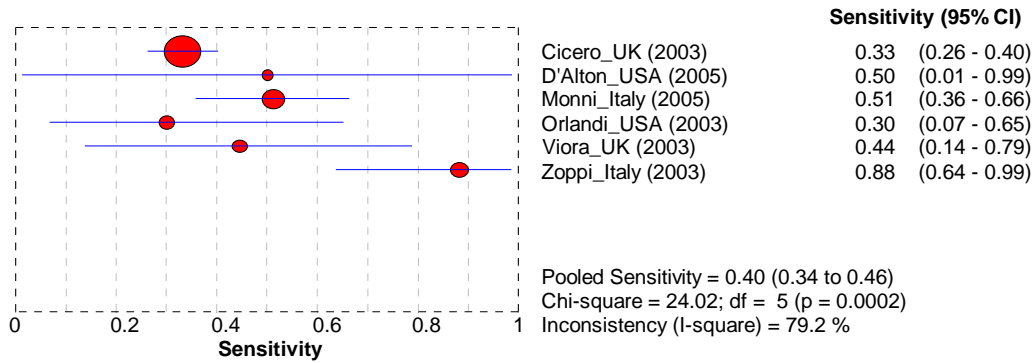


Abb. 17

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the absence of nasal bone

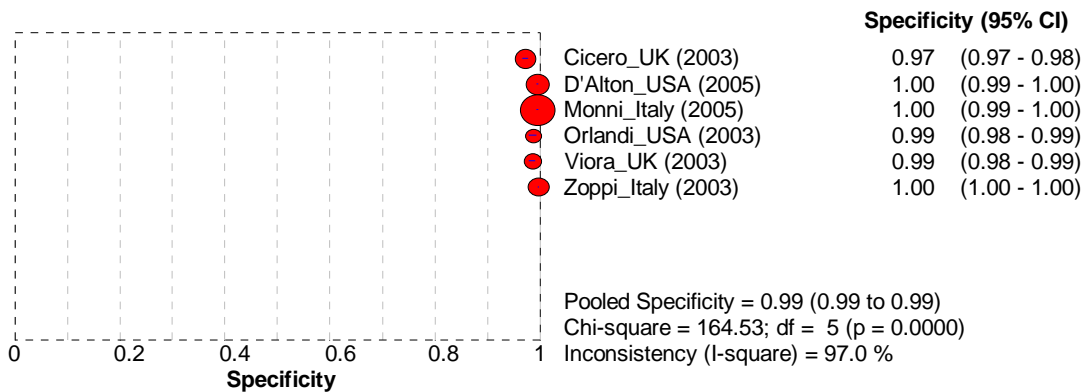
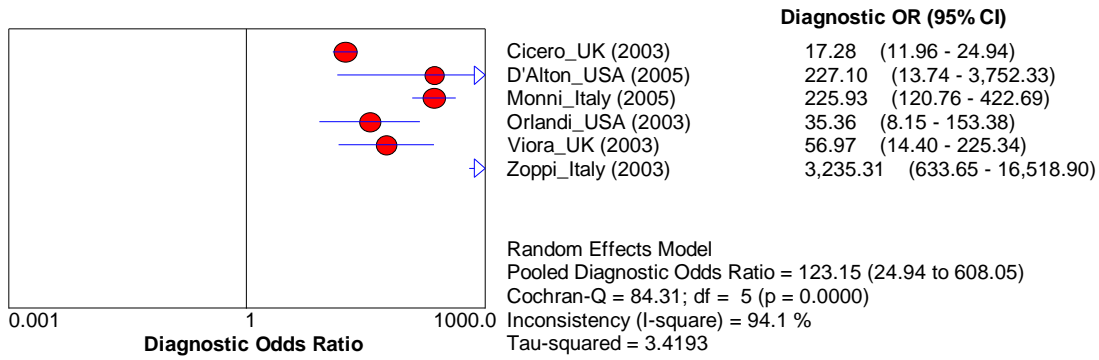




Abb. 18

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the absence of nasal bone



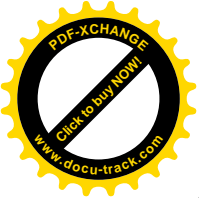


Abb. 19

Detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring the absence of nasal bone: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

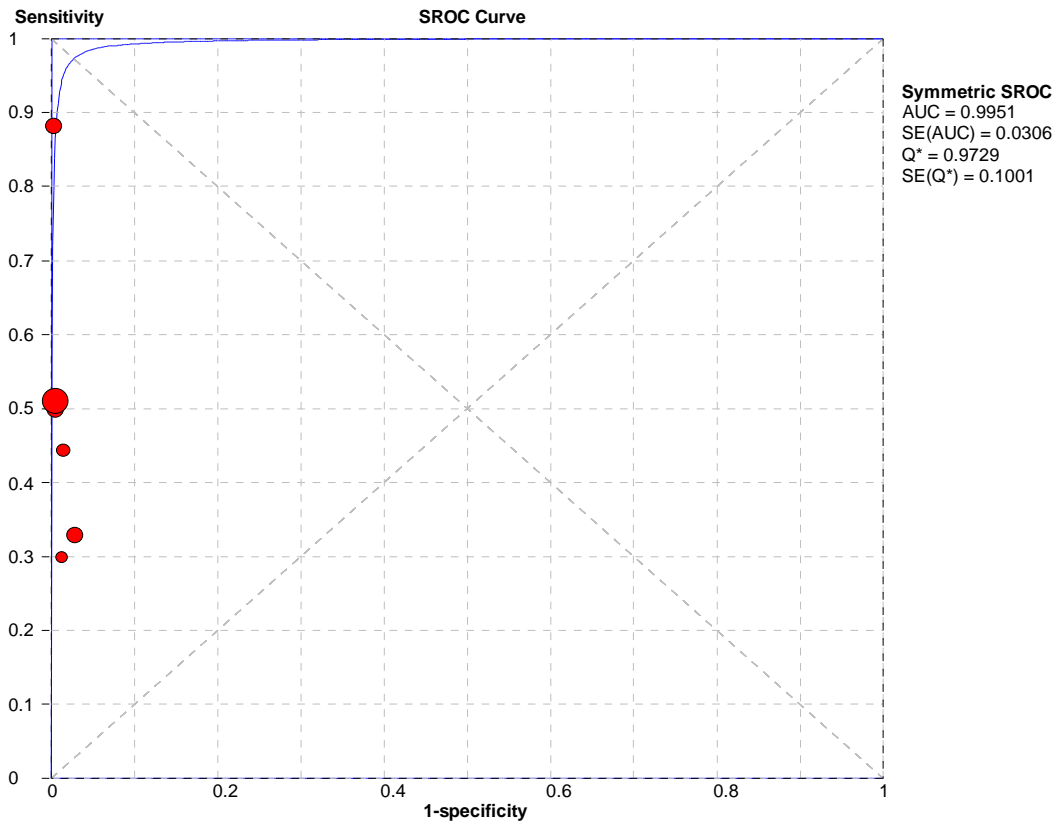
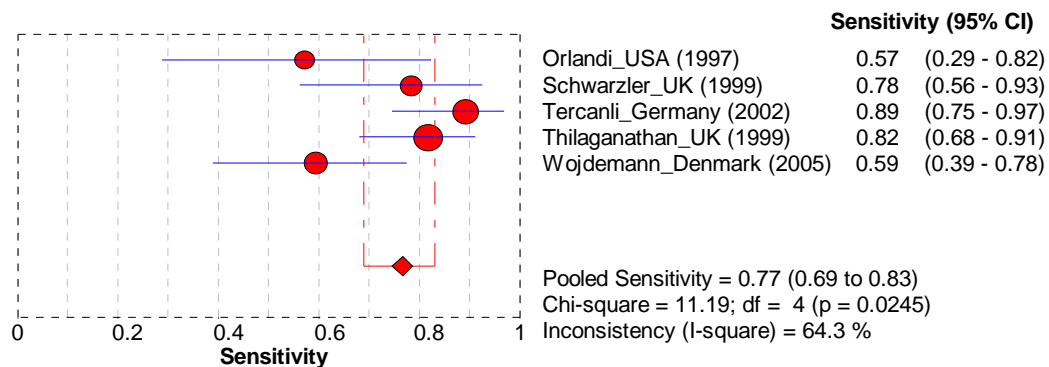


Abb. 20

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT



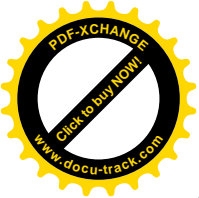


Abb. 21

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT

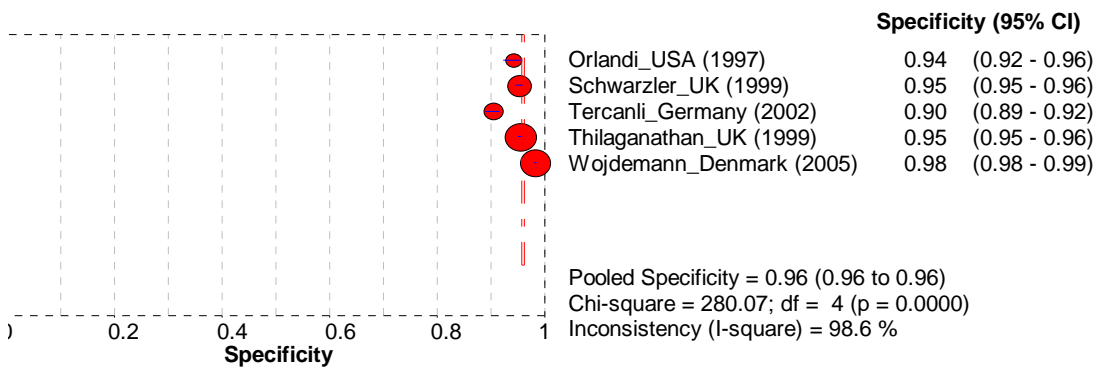


Abb. 22

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT

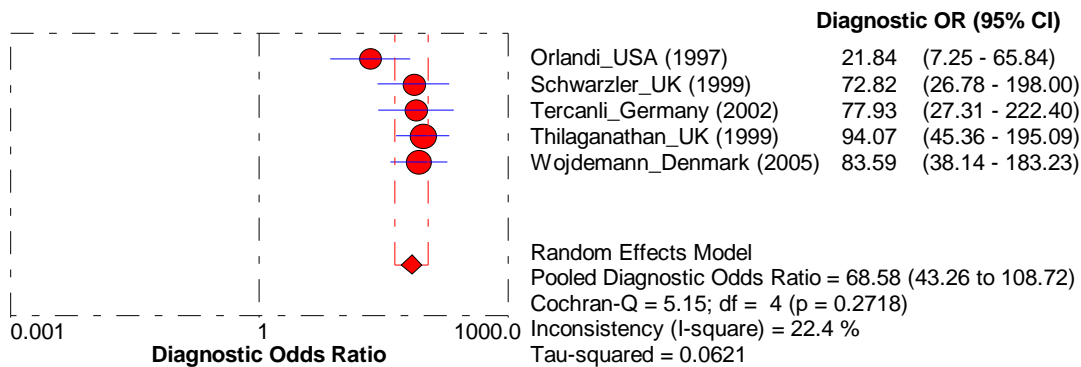
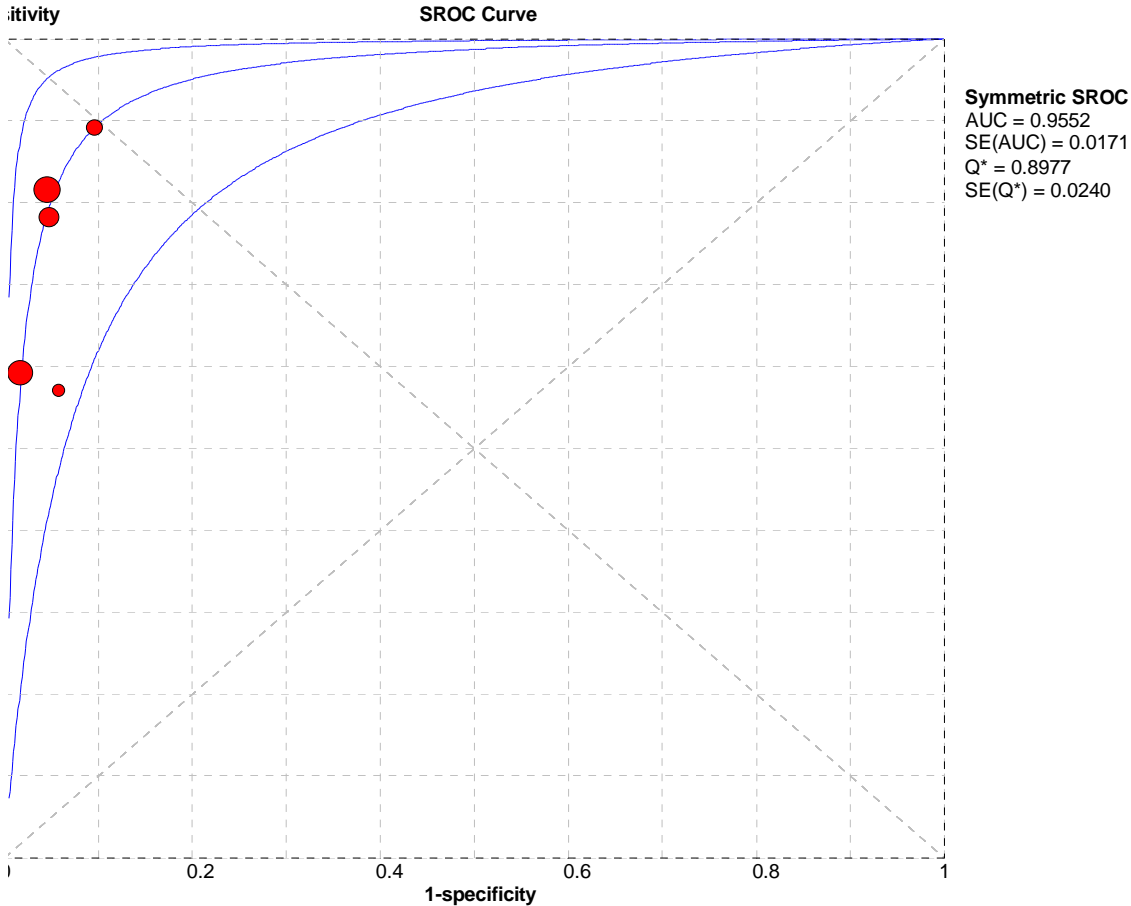




Abb. 23

Detection of all chromosomal abnormalities (including T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space



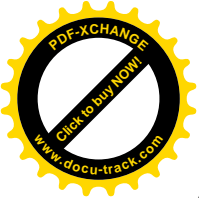


Abb. 24

Sensitivities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT

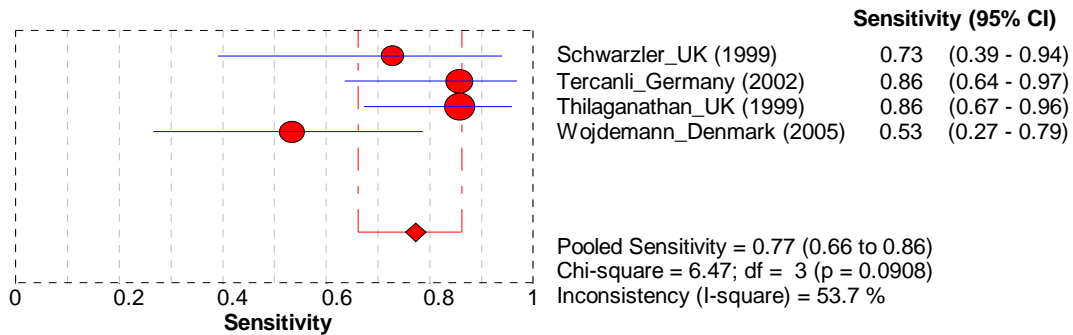


Abb. 25

Specificities for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT

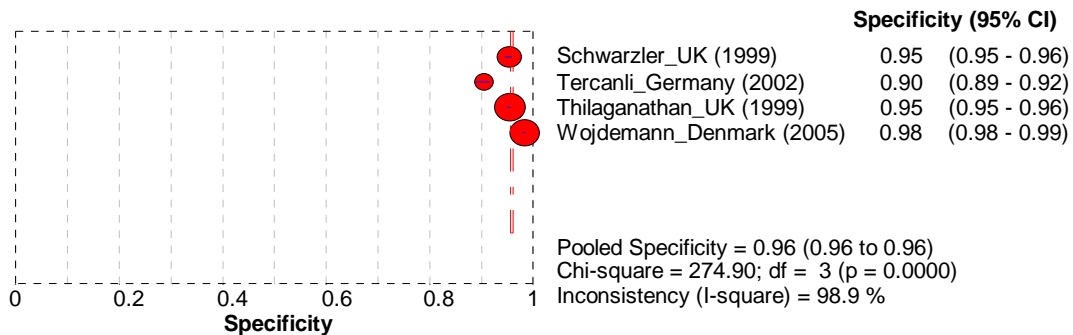




Abb. 26

DOR for diagnostic cohort studies evaluating the detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT

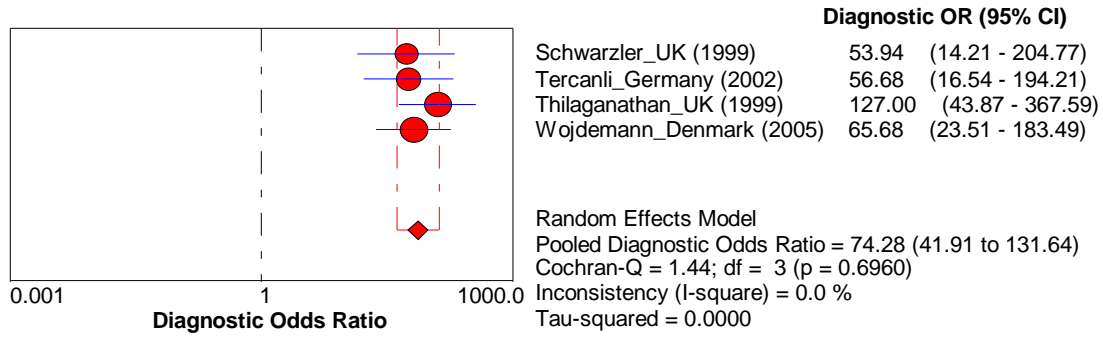


Abb. 27

Detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by measuring a calculation of risk based on maternal age, and NT: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

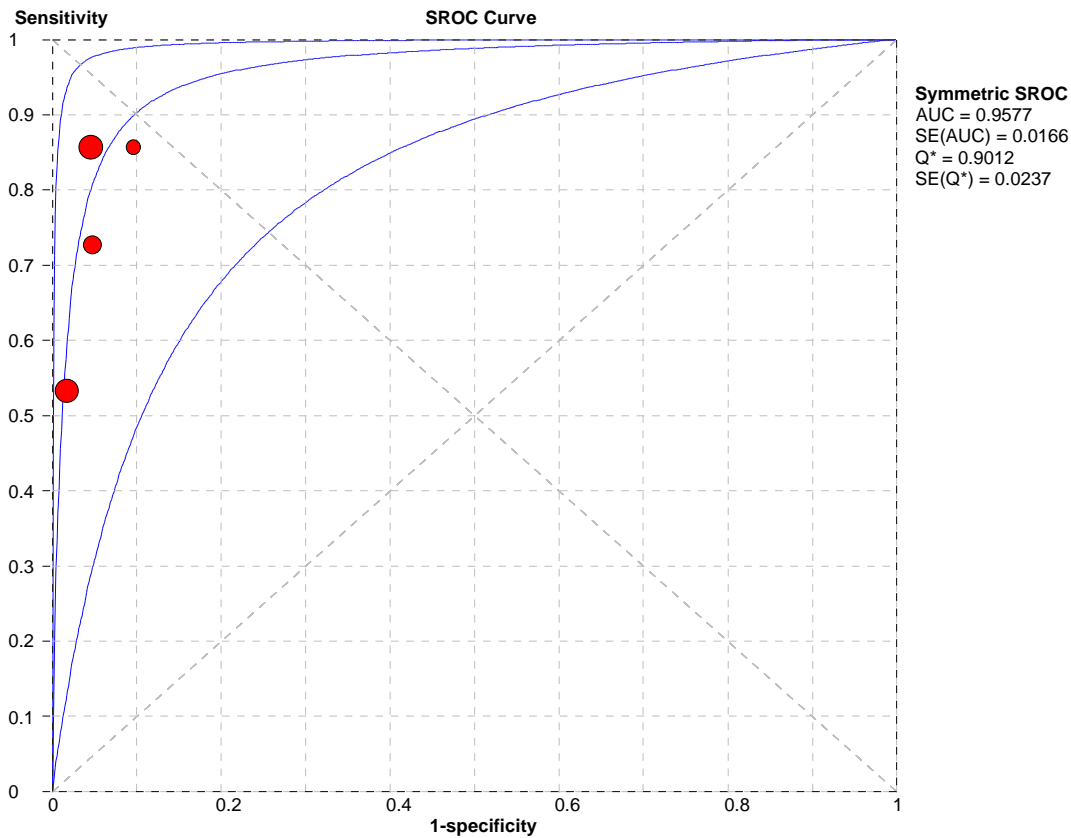
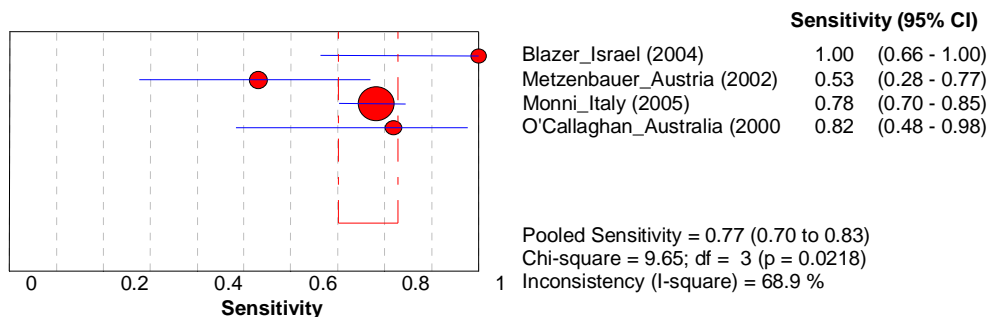


Abb. 28

Sensitivities for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect all chromosomal abnormalities (including trisomy 21)



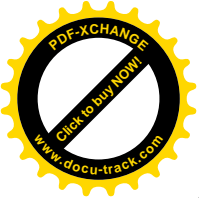


Abb. 29

Specificities for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect all chromosomal abnormalities (including trisomy 21)

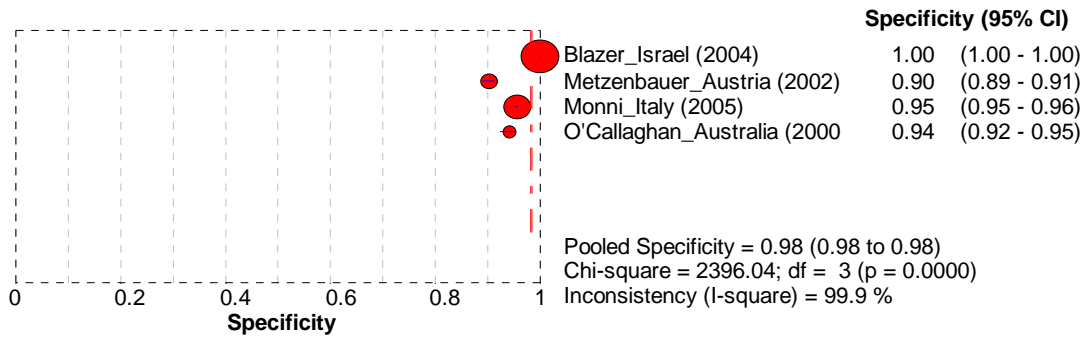


Abb. 30

DOR for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect all chromosomal abnormalities (including trisomy 21)

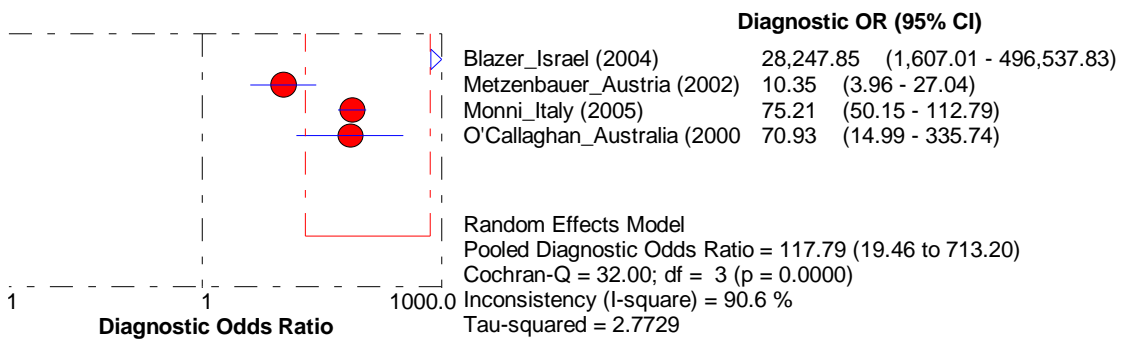


Abb. 31

Detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by different ultrasound measurements: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space

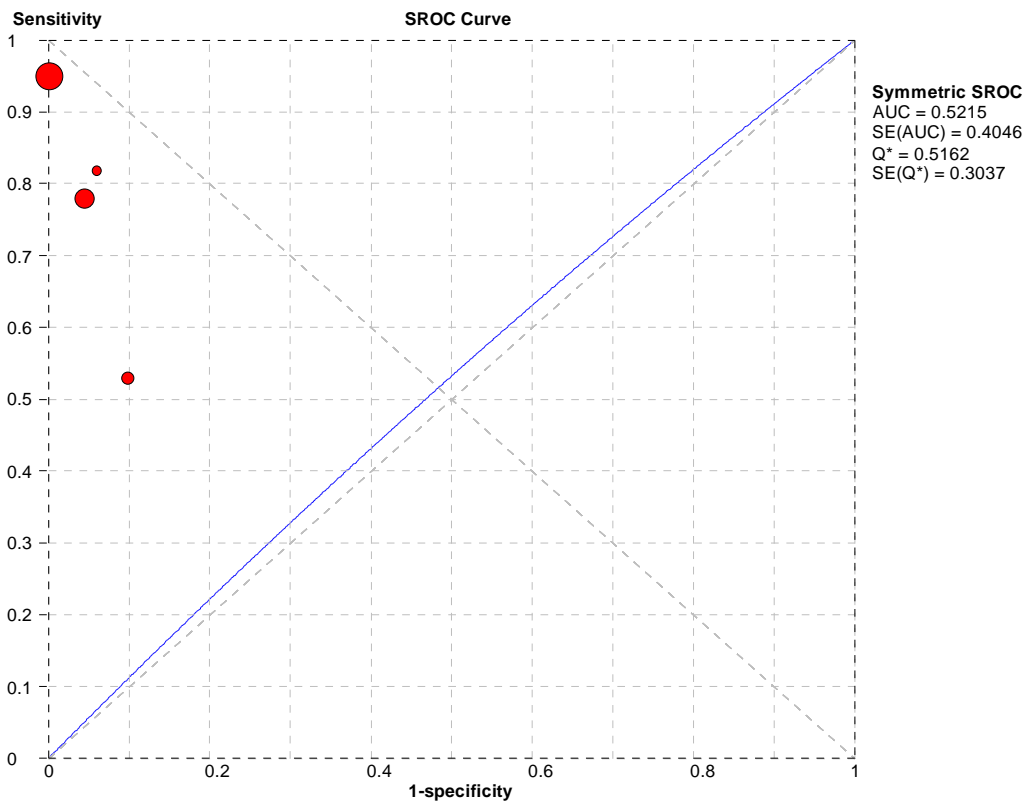
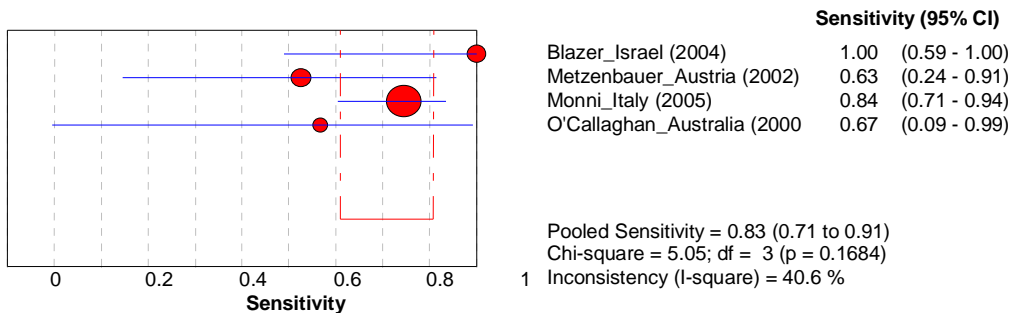


Abb. 32

Sensitivities for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect chromosomal abnormalities (excluding trisomy 21)



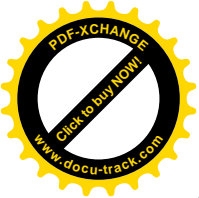


Abb. 33

Specificities for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect chromosomal abnormalities (excluding trisomy 21)

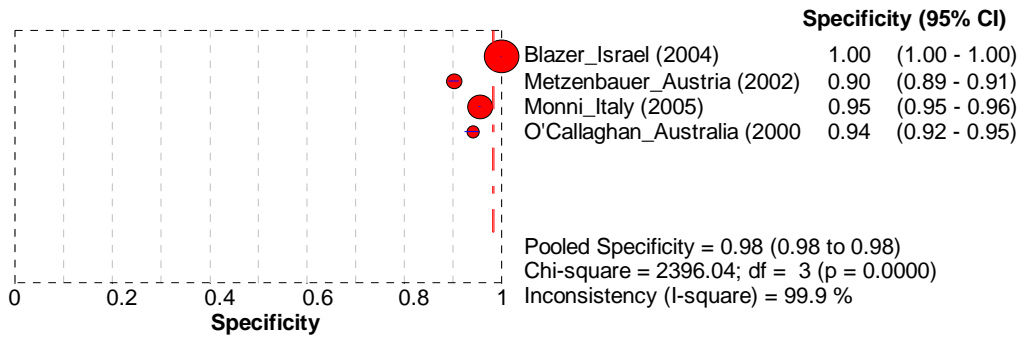


Abb. 34

DOR for diagnostic cohort studies describing different ultrasound measurements to detect chromosomal abnormalities (including trisomy 21)

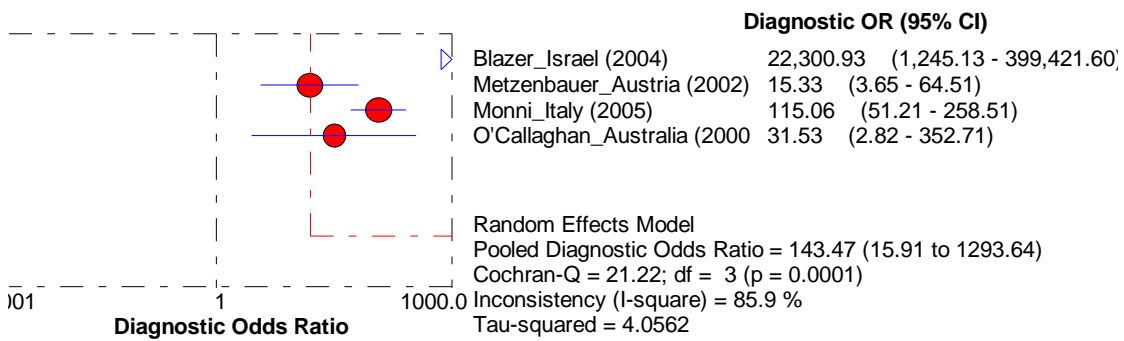
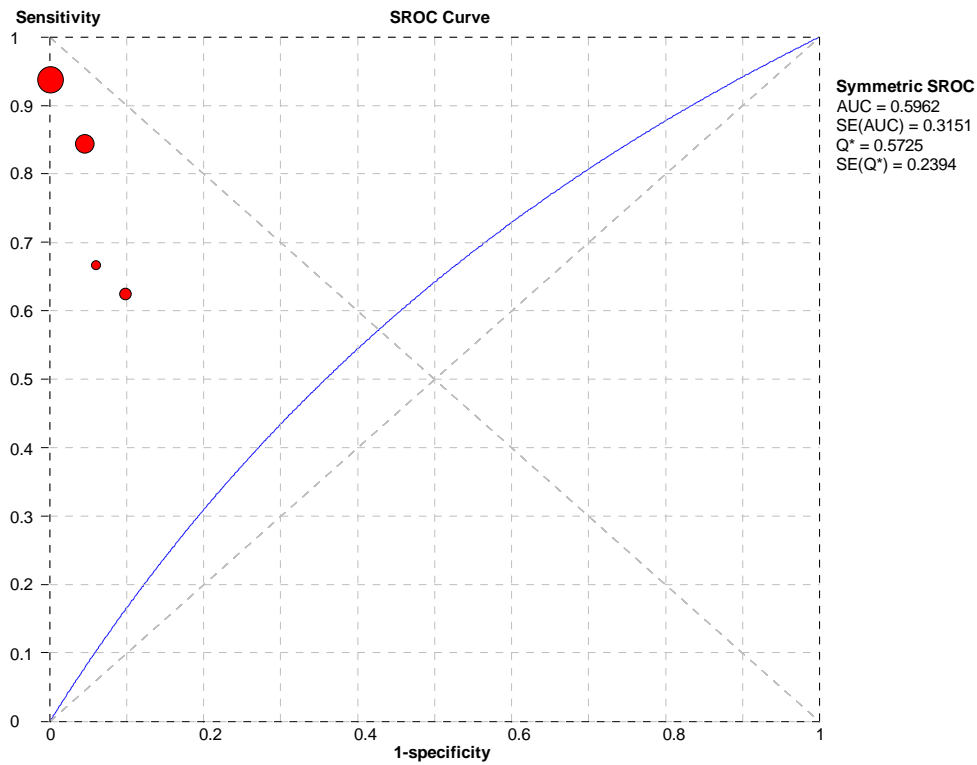




Abb. 35

Detection of chromosomal abnormalities (excluding T21) by different ultrasound measurements: sensitivity and 1-specificity plotted in the ROC space





Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ergebnisse der Medline Suche - Outcomes

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	9170
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	16162
3	exp Clinical Trials/	193918
4	exp Research Design/	216276
5	exp Treatment Outcome/	291062
6	exp Double-Blind Method/	90532
7	exp Single-Blind Method/	10558
8	((single or double or triple) adj3 blind\$3).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	120481
9	random\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	486959
10	controlled clinical trial.pt.	74768
11	clinical trial.pt.	455937
12	(clinical adj trial\$1).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	586148
13	exp Epidemiologic Research Design/	472717
14	(control\$3 adj trial\$1).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	292591
15	randomi#ed controlled trial.pt.	233178
16	comparative study/	1343564
17	or/3-16	2381580
18	1 and 2 and 17	390
19	limit 18 to humans	390
20	limit 19 to yr="1996 - 2006"	334

Tabelle 2 Ergebnisse der Medline Suche - Accuracy

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	9160
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	16148
3	exp "Sensitivity and Specificity"/	216138
4	exp Diagnosis/	3914349
5	diagnos\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	1206136
6	sensitiv\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	732282
7	predict\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	471803
8	accura\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	229300
9	or/3-8	5076163
10	1 and 2 and 9	1257
11	limit 10 to humans	1256
12	limit 11 to yr="1996 - 2006"	987

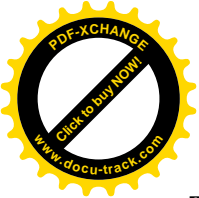


Tabelle 3 Ergebnisse der Embase Suche- Outcomes

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	7387
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	191297
3	exp Clinical Trials/	402678
4	exp Research Design/	1057970
5	exp Treatment Outcome/	337526
6	exp Double-Blind Method/	61061
7	exp Single-Blind Method/	6068
8	((single or double or triple) adj3 blind\$3).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	100919
9	random\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	343722
10	controlled clinical trial.pt.	0
11	clinical trial.pt.	0
12	(clinical adj trial\$1).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	447864
13	exp Epidemiologic Research Design/	622451
14	(control\$3 adj trial\$1).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	135023
15	randomi#ed controlled trial.pt.	0
16	comparative study/	81848
17	or/3-16	2141891
18	1 and 2 and 17	570
19	limit 18 to humans	565
20	limit 19 to yr="1996 - 2006"	487



Tabelle 4 Ergebnisse der Medline Suche - Accuracy

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	7387
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	191297
3	exp "Sensitivity and Specificity"/	28907
4	exp Diagnosis/	1709819
5	diagnos\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	1333466
6	sensitiv\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	573444
7	predict\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	404802
8	accura\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	286509
9	or/3-8	2798767
10	1 and 2 and 9	1727
11	limit 10 to humans	1699
12	limit 11 to yr="1996 - 2006"	1394

Tabelle 5 Ergebnisse der Cinahl Suche - Outcomes

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	424
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	1144
3	exp Clinical Trials/	38903
4	exp Research Design/	174536
5	exp Treatment Outcome/	30633
6	exp Double-Blind Method/	0
7	exp Single-Blind Method/	0
8	((single or double or triple) adj3 blind\$3).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	11110
9	random\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	50991
10	controlled clinical trial.pt.	0
11	clinical trial.pt.	18196
12	(clinical adj trial\$1).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	34432
13	exp Epidemiologic Research Design/	0
14	(control\$3 adj trial\$1).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	11503
15	randomi#ed controlled trial.pt.	0
16	comparative study/	35719
17	or/3-16	220517
18	1 and 2 and 17	35
19	limit 18 to humans [Limit not valid in: CINAHL; records were retained]	35
20	limit 19 to yr="1996 - 2006"	35

Tabelle 6 Ergebnisse der Cinahl Suche - Accuracy

	Search History	Results
1	exp Pregnancy Trimester, First/	424
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	1144
3	exp "Sensitivity and Specificity"/	8634
4	exp Diagnosis/	236756
5	diagnos\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	76030
6	sensitiv\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	24173
7	predict\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	34556
8	accura\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	13889
9	or/3-8	293881
10	1 and 2 and 9	108
11	limit 10 to humans [Limit not valid in: CINAHL; records were retained]	108
12	limit 11 to yr="1996 - 2006"	106

Tabelle 7 Ergebnisse der Lilacs Suche – Accuracy

	Search History	Results
1	("gravidez/" and primeiro trimestre) or ("embarazo/" and primero trimestre) or "pregnancy tests" or "pregnancy trimester, first/" or "pregnancy, first trimester/"	139
2	"ultrasonografia fetal/" or "ultrasonografia pre-natal/" or "ultrasonografia prenatal/" or "ultrasonography, fetal/" or "ultrasonography, prenatal/"	346
3	"diagnosis" or "diagnosis, prenatal" or "diagnosis, prenatal/" or "diagnostico intra-uterino/" or "diagnostico intrauterino/" or "diagnostico por imagem/" or "diagnostico por ultra-som/" or "diagnostico por ultrasonido/" or "diagnostico pre-natal" or "diagnostico pre-natal por ultra-som/" or "diagnostico pre-natal ultra-sonico/" or "diagnostico pre-natal/"	62947
4	1 and 2 and 3	17

Tabelle 8 Studiencharakteristika und Ausschlussgründe von potentiellen Studien

Study ID	Title (first 3 words)	Design	Weeks of preg	Reference standard	Cut-off	Reason for exclusion
Beke (2005)	Trisomies and other	Prospective (Cohort study)	first trimester	Karyotyping	NT \geq 3mm	Selected population
Cheng (2004)	Pregnancy outcomes with	Retrospective (cohort study)	11 to 14	Karyotyping	NT \geq 3mm	No data for 2x2
Chitty (2006)	Fetal nuchal translucency	Observational study	11 to 13	Karyotyping	NT \geq 3,5mm	Selected population
Conoscenti (2003)	Does cervical length	Prospective (Cohort study)	13 to 15	Birth < 37, 34 weeks	50th percentile	No data for 2x2
Crowther (1999)	Is an ultrasound	Prospective (RCT)	up to 17	Not reported	CRL \geq =10 diff	Up to 17 weeks
Drysdale (2002)	First-trimester pregnancy	Prospective (Cohort study)	before 12	Karyotyping	risk > 1:300	Just T21
Economides (1998)	First trimester	Prospective (Cohort study)	11 to 14	Karyotyping	NT \geq 99th percentile, NT>4mm	No data for 2x2
Ghezzi (2002)	First-trimester umbilical	Prospective (Cohort study)	10 to 14	Not reported		No data for 2x2
Gonzalez (2004)	Diagnostico prenatal invasivo					Comment
Hewitt 1996	Correlation between nuchal	Prospective (Cohort study)	up to 14	Karyotyping	NT \geq 3mm	Selected population
Krantz (2000)	First Trimester Down	Prospective (Cohort study)	9 to 13+6		Risk calculation	Combined with serum
Lewis (2003)	First trimester tests	Prospective (Cohort study)	10 to 13+6	Karyotyping		Combined with serum
Malone (2005)	First-Trimester Septated	Prospective (Cohort study)	10 to 13+6	Karyotyping	NT \geq 3mm	No data for 2x2
Malone (2004)	First trimester nasal	Prospective (Cohort study)	10 to 13+6	Karyotyping	Nasal bone	Double with D'Alton
Mustafa (2002)	Transvaginal ultrasonography in	Prospective (Cohort study)	11 to 14,	Delivery date	Plazenta praevia	Not the aim
O'Leary (2006)	First-Trimester Combined	Prospective (Cohort study)	11 to 13+6	Karyotyping		Just T21
Orlandi (1997)	First trimester screening	Prospective (Cohort study)	10 to 13+4			Combined with serum
Panburana (2001)	First trimester down	Prospective (Cohort study)	10 to 13	Karyotyping	NT \geq 3mm	No data for 2x2
Papp (2006)	Prenatal Diagnosis of	Retrospective (case-control)	10 to 22	Karyotyping	NT \geq 3mm	No data for 2x2
Peralta (2005)	Gap between fetal	Prospective (Cohort study)	10 to 14	Karyotyping	Nasal bone	Selected population
Rosati (2000)	Prognostic value of	Prospective (Cohort study)	10 to 15		NT \geq 3mm	Selected population
Saltvedt (2006)	Detection of malformations	Prospective (RCT)	12 to 14	Extended anomaly scan	NT \geq 3.5mm	Malformations
Schouwink (2000)	Ultrasonographic criteria for	Prospective (Cohort study)	> 12 weeks	Second scan		No data for 2x2
Sepulveda (1996)	The lambda sign	Prospective (Cohort study)	10 to 14	Karyotyping		No Gold Standard
Sladkevicius (2005)	Ultrasound dating at	Prospective (Cohort study)	12 to 14+6	Date of oocyte retrieval	Not reported	Combined with serum
Souka (2001)	Outcome of pregnancy	Retrospective (case-control)	11 to 14	Delivery	NT>3,5mm	Double with Snijders 1998
Spencer (2003)	Screening for chromosomal	Prospective (Cohort study)	10 to 14	Karyotyping	1:300 risk	Combined with serum
Srisupundit (2006)	Fetal structural anomaly	Prospective (Cohort study)	11 to 14	Karyotyping	NT \geq 95th percentile	Malformations
Taipale (2001)	Predicting delivery date	Prospective (Cohort study)	8 to 16+6	Delivery date	CRL>15mm, BPD<36mm,	Selected population
Taipale (2003)	Learning Curve in	Prospective (Cohort study)	13 to 14	Karyotyping	NT>3mm	Not the aim
Taliganathan (1997)	First trimester nuchal	Retrospective (cohort study)	11 to 14	Karyotyping	NT>3mm	Double with Thilaganathan 1999
van Bogaert (2003)	Accuracy of menstrual	Prospective (Cohort study)	early pregnancy			Comment
Whitlow (1998)	The significance of	Prospective (Cohort study)	11 to 14+6	Karyotyping		No data for 2x2
Zoppi (2003)	Changes in nuchal	Prospective (Cohort study)		Not reported	NT \geq 95th percentile	No data for 2x2

Tabelle 9 Liste aller inkludierten Studien mit Studiendesign

Study details[1]	Titel, first words	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Database
Acacio_Brazil (2001)	Nuchal translucency: an ultrasound marker	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping	Ovid
Bennet_USA (2004)	First trimester ultrasound with nuchal translucency	RCT		age	Medline
Blazer_Israel (2004)	Fetal omphalocele detected early	Prospective cohort	Dez.16	karyotyping + pregnancy outcome	Medline
Brizot_Brazil (2001)	First-trimester screening for chromosomal	Retrospective cohort	Okt.14	karyotyping + pregnancy outcome	Medline
Cheng_Taiwan (2006)	Association of fetal choroid plexus cysts	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
D'Alton_USA (2005)	First and second trimester evaluation of risk	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
D'Ottavio_Italy (1997)	Screening for fetal anomalies	Prospective cohort	13-15	karyotyping	Medline
D'Ottavio_Italy (1998)	Comparison of first and second trimester	Prospective cohort	14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
Harrington_UK (2006)	Does a first trimester	RCT		age	Embase
Kelecki_Turkey (2005)	Can increased nuchal translucency	Prospective cohort		diabetes	Embase, Medline
Menon_Malaysia (2005)	A retrospective study of the accuracy	Retrospective cohort		twins	Embase
Monni_Italy (2005)	Nuchal translucency and nasal bone	Retrospective cohort	Not specified	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
O'Callaghan_Australia (2000)	First trimester ultrasound with nuchal translucency	Prospective cohort	Nov.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
Orlandi_USA (2003)	Measurement of nasal bone length	Prospective cohort	Sep.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
Schwarzler_UK (1999)	Screening for fetal aneuploidies	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
Snijders_UK (1998)	UK multicentre project on assessment of risk	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping	Embase
Tercanli_Germany (2003)	[Screening for aneuploidy	Prospective cohort	Nov.14	karyotyping	Medline
Thilaganathan_UK (1999)	First trimester nuchal translucency	Prospective cohort	Okt.14	karyotyping + pregnancy outcome	Embase, Medline
Viora_UK (2003)	Ultrasound evaluation of fetal nasal bone	Prospective cohort	Nov.13	karyotyping	Embase
Wayda_Hungary (2001)	Four years experience of first-trimester	Prospective cohort	10.Dez	karyotyping + pregnancy outcome	Embase
Wojdemann_Denmark (2005)	Improved first-trimester Down syndrome	Prospective cohort	Nov.14	karyotyping + pregnancy outcome	Medline
Zoppi_Italy (2003)	Absence of fetal nasal bone and aneuploidies	Prospective cohort	Not specified	karyotyping	Embase, Medline



Tabelle 10 Qualitätsbewertungsfragen

	Questions for quality assessment
Q1	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice in Austria?
Q2	Were selection criteria clearly described?
Q3	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?
Q4	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?
Q5	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?
Q6	Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?
Q7	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference
Q8a	Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit its replication?
Q9	Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?
Q10	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
Q11	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?
Q12	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?
Q13	Were uninterpretable/ intermediate test results reported?
Q14	Were withdrawals from the study explained?

Tabelle 11 Details der Qualitätsbewertung jeder inkludierten Studie

STUDY ID (First author + year)	Q1: Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice in Austria?	Q2. Were selection criteria clearly described?	Q3. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Q4. Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Q5. Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?	Q6. Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?	Q7. Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	Q8a. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	Q9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	Q10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Q11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Q12. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Q13. Were uninterpretable/intermediate test results reported?	Q14. Were withdrawals from the study explained?	TOTAL (number of cells with "YES")
Acacio 2001	unclear	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	no	7
Blazer 2004	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	no	8
Brizot 2001	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	no	yes	unclear	yes	no	no	8
Cheng 2006	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	no	yes	unclear	yes	no	no	8
Cicero 2003	unclear	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	no	7
D'Alton 2005	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	yes	yes	10
D'Ottavio 1997	yes	unclear	yes	yes	yes	no	unclear	no	no	yes	unclear	yes	no	no	6
D'Ottavio 1998	yes	unclear	yes	yes	yes	no	unclear	yes	no	no	unclear	unclear	no	no	5
Hafner 1998	yes	yes	yes	yes	unclear	unclear	yes	unclear	no	unclear	unclear	yes	yes	yes	8
Kelecki 2005	unclear	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	unclear	yes	no	no	7
Metzenbauer 2002	yes	yes	no	yes	unclear	unclear	yes	unclear	no	yes	unclear	yes	yes	yes	8
Monni 2005	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	unclear	yes	yes	yes	11
O'Callaghan 2000	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	no	7
Orlandi 2003	unclear	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	unclear	yes	yes	yes	11
Schwarzler 1999	yes	unclear	yes	yes	yes	no	unclear	no	no	yes	unclear	yes	no	yes	7
Snijders 1998	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	yes	8
Tercalini 2002	yes	yes	yes	yes	no	unclear	yes	no	yes	yes	unclear	yes	no	yes	9
Thilaganathan 1999	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	yes	yes	9
Viora 2003	yes	yes	yes	yes	unclear	unclear	yes	unclear	no	unclear	unclear	yes	yes	yes	8
Wayda 2001	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	no	yes	8
Wojdemann 2005	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	no	yes	unclear	yes	no	yes	10
Zoppi 2003	yes	no	yes	yes	no	no	yes	no	no	yes	unclear	yes	yes	unclear	7
Menon 2005	unclear	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	unclear	unclear	no	no	7
yes	18	7	22	23	18	6	20	7	2	20	0	21	8	12	0
no	0	13	1	0	2	13	0	13	21	1	0	0	15	10	0
unclear	5	3	0	0	3	4	3	3	0	2	23	2	0	1	0

Tabelle 12 Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Acacio_Brazil (2001)	Prospective cohort	10-14	karyotyping	NT ≥ 2.5mm	16	26	7	181	0.70 (0.47; 0.87)	0.87 (0.82; 0.92)	15.91 (5.98; 42.32)	5.54 (3.53; 8.68)	0.35 (0.19; 0.65)
Brizot_Brazil (2001)	Retrospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 95% percentile	16	157	6	2378	0.73 (0.50; 0.89)	0.94 (0.93; 0.95)	40.39 (15.59; 104.6)	11.74 (8.72; 15.81)	0.29 (0.15; 0.57)
D'Ottavio_Italy (1997)	Prospective cohort	13-15	karyotyping	NT ≥ 4mm	14	70	7	3423	0.67 (0.43; 0.85)	0.98 (0.97; 0.98)	97.8 (38.29; 249.8)	33.27 (22.7; 48.7)	0.34 (0.19; 0.62)
D'Ottavio_Italy (1998)	Prospective cohort	14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 4mm	14	34	7	4019	0.67 (0.43; 0.85)	0.99 (0.99; 0.99)	236.4 (89.79; 622.4)	79.47 (50.6; 124.7)	0.35 (0.18; 0.61)
Hafner_Austria (1998)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 2.5mm	11	63	6	4153	0.65 (0.38; 0.86)	0.98 (0.98; 0.99)	120.8 (43.35; 336.9)	43.3 (28.2; 66.4)	0.36 (0.19; 0.68)
Metzenbauer_Austria (2002)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 3.5mm	7	11	10	2835	0.41 (0.18; 0.67)	1.00 (0.99; 1.00)	180.4 (58.11; 560.1)	106.5 (46.9; 241.6)	0.59 (0.40; 0.88)
Panburana_Thailand (2001)	Prospective cohort	10-13	karyotyping	NT ≥ 2.5mm	2	27	1	2037	0.67 (0.09; 0.99)	0.99 (0.98; 0.99)	150.9 (13.28; 1714.5)	50.96 (21.1; 123.3)	0.34 (0.07; 1.67)
Schwarzler_UK (1999)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 95% percentile	16	123	7	4377	0.70 (0.47; 0.87)	0.97 (0.97; 0.98)	81.34 (32.89; 201.2)	25.45 (18.4; 35.1)	0.31 (0.17; 0.58)
Snijders_UK (1998)	Prospective cohort	10-14	karyotyping	NT ≥ 2.5mm	463	4209	188	91267	0.71 (0.67; 0.74)	0.96 (0.96; 0.96)	53.40 (44.95; 63.44)	16.13 (15.2; 17.1)	0.30 (0.27; 0.34)
Wayda_Hungary (2001)	Prospective cohort	10-12	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 2.5mm	28	163	5	6645	0.85 (0.68; 0.95)	0.98 (0.97; 0.98)	228.3 (87.05; 598.7)	35.44 (28.7; 43.7)	0.15 (0.07; 0.35)
<i>Pooled results (only for I² ≤ 75%)</i>									<i>0.71 (0.67; 0.74)</i>	<i>I² = 98.6%</i>	<i>86.39 (52.09; 143.29)</i>		



Tabelle 13 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, inclusive T21 (10 Studien)

Variables	Coefficient	SE	p-value	RDOR	95% CI
Constant	Jän.42	02.Jän	0.51	---	---
S	-0.35	0.20	0.16	---	---
Mean age	0.05	0.21	0.81	01.Mai	0.62; 1.79
NT cut-off	0.54	0.57	0.39	Jän.71	0.40; 7.35
QUADAS	0.55	0.88	0.56	Jän.73	(0.18; 16.80)

Tabelle 14 Studien, die Nackenfaltendichte messen exklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Acacio_Brazil (2001)	Prospective cohort	10-14	karyotyping	NT ≥ 2.5mm	7	26	4	181	0.63 (0.31; 0.89)	0.87 (0.82; 0.92)	11.18 (3.33; 45.5)	5.06 (2.85; 8.99)	0.42 (0.19; 0.91)
Brizot_Brazil (2001)	Retrospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 95% percentile	9	157	3	2378	0.75 (0.43; 0.94)	0.94 (0.93; 0.95)	44.43 (12.18; 169.5)	12.11 (8.45; 17.36)	0.27 (0.10; 0.71)
Cheng_Taiwan (2006)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 3mm	9	314	1	7471	0.90 (0.55; 1.00)	0.96 (0.95; 0.96)	214.1 (27.05; 1695.4)	22.31 (17.67; 28.2)	0.10 (0.02; 0.67)
D'Ottavio_Italy (1997)	Prospective cohort	13-15	karyotyping	NT ≥ 4mm	6	21	5	3472	0.54 (0.23; 0.83)	0.99 (0.99; 1.00)	198.4 (56.16; 700.8)	90.73 (45.6; 180.5)	0.46 (0.24; 0.87)
D'Ottavio_Italy (1998)	Prospective cohort	14	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 4mm	8	34	3	4019	0.73 (0.39; 0.94)	0.99 (0.99; 0.99)	315.2 (80.16; 1239.5)	86.7 (52.9; 141.9)	0.27 (0.10; 0.72)
Hafner_Austria (1998)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 2.5mm	8	63	2	4153	0.80 (0.44; 0.97)	0.98 (0.98; 0.99)	263.6 (58.11; 1266.6)	53.5 (36.1; 79.48)	0.20 (0.06; 0.70)
Metzenbauer_Austria (2002)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 3.5mm	4	11	4	2835	0.50 (0.16; 0.84)	1.00 (0.99; 1.00)	257.7 (57.1; 1163.3)	129.4 (52.1; 321.4)	0.50 (0.25; 1.00)
Snijders_UK (1998)	Prospective cohort	10-14	karyotyping	NT ≥ 2.5mm	229	4209	96	91267	0.70 (0.65; 0.75)	0.96 (0.96; 0.96)	51.7 (40.68; 65.77)	15.98 (14.8; 17.25)	0.31 (0.26; 0.37)
Wayda_Hungary (2001)	Prospective cohort	10-12	karyotyping + pregnancy outcome	NT ≥ 2.5mm	15	163	1	6645	0.94 (0.70; 1.00)	0.98 (0.97; 0.98)	611.5 (80.3; 4657.0)	39.15 (32.1; 47.71)	0.06 (0.01; 0.42)
Pooled results (only for I² ≤ 75%)									0.71 (0.67; 0.76)	I² = 98.9%	117.35 (54.20; 254.06)		



**Tabelle 15 Regressionsanalyse für Studien, die Nackenfaltendichte messen, exklusive T
21 (9 Studien)**

Variables	Coefficient	SE	p-value	RDOR	95% CI
Constant	3.57	1.60	0.09	---	---
S	-0.48	0.16	0.04	---	---
Mean age	0.18	0.18	0.38	Jän.19	0.72; 1.98
NT cut-off	0.24	0.54	0.68	Jän.27	0.28; 5.64
QUADAS	-0.64	0.60	0.35	0.53	0.10; 2.78

Tabelle 16 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, inklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Cicero_UK (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping	absence of NB	224	93	206	3265	0.52 (0.47; 0.57)	0.97 (0.97; 0.98)	38.17 (28.86; 50.5)	18.81 (15.1; 23.44)	0.49 (0.45; 0.54)
D'Alton_USA (2005)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	absence of NB	1	21	10	4769	0.09 (0.00; 0.41)	1.00 (0.99; 1.00)	22.71 (2.78; 185.4)	20.74 (3.05; 141.0)	0.91 (0.76; 1.10)
Monni_Italy (2005)	Retrospective cohort	Not specified	karyotyping + pregnancy outcome	absence of NB	79	76	62	16424	0.56 (0.47; 0.64)	0.99 (0.99; 1.00)	275.4 (184.3; 411.5)	121.6 (93.1; 159.0)	0.44 (0.37; 0.53)
Orlandi_USA (2003)	Prospective cohort	9-14	karyotyping + pregnancy outcome	absence of NB	13	12	12	990	0.52 (0.31; 0.72)	0.99 (0.98; 0.99)	89.37 (33.90; 235.61)	43.42 (22.1; 85.44)	0.49 (0.32; 0.73)
Viora_UK (2003)	Prospective cohort	11-13	karyotyping	absence of NB	12	24	7	1709	0.63 (0.38; 0.84)	0.99 (0.98; 0.99)	122.1 (44.22; 337.0)	45.6 (26.97; 77.11)	0.37 (0.21; 0.67)
Zoppi_Italy (2003)	Prospective cohort	Not specified	karyotyping	absence of NB	34	8	10	3451	0.77 (0.62; 0.88)	0.99 (0.99; 1.00)	1466.7 (545.4; 3943.8)	334.1 (164.2; 680)	0.23 (0.13; 0.40)
<i>Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)</i>									$I^2 = 77.1\%$	$I^2 = 97.0\%$	$I^2 = 95.5\%$		

Tabelle 17 Studien, die das Fehlen des Nasenbeins untersuchen, exklusive T 21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Cicero_UK (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping	Absence of NB	224	93	206	3265	0.52 (0.47; 0.57)	0.97 (0.97; 0.98)	38.17 (28.86; 50.5)	18.81 (15.1; 23.44)	0.49 (0.45; 0.54)
D'Alton_USA (2005)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	Absence of NB	1	21	10	4769	0.09 (0.00; 0.41)	1.00 (0.99; 1.00)	22.71 (2.78; 185.4)	20.74 (3.05; 141.0)	0.91 (0.76; 1.10)
Monni_Italy (2005)	Retrospective cohort	Not specified	karyotyping + pregnancy outcome	Absence of NB	79	76	62	16424	0.56 (0.47; 0.64)	0.99 (0.99; 1.00)	275.4 (184.3; 411.5)	121.6 (93.1; 159.0)	0.44 (0.37; 0.53)
Orlandi_USA (2003)	Prospective cohort	9-14	karyotyping + pregnancy outcome	Absence of NB	13	12	12	990	0.52 (0.31; 0.72)	0.99 (0.98; 0.99)	89.37 (33.90; 235.61)	43.42 (22.1; 85.44)	0.49 (0.32; 0.73)
Viora_UK (2003)	Prospective cohort	11-13	karyotyping	Absence of NB	12	24	7	1709	0.63 (0.38; 0.84)	0.99 (0.98; 0.99)	122.1 (44.22; 337.0)	45.6 (26.97; 77.11)	0.37 (0.21; 0.67)
Zoppi_Italy (2003)	Prospective cohort	Not specified	karyotyping	Absence of NB	34	8	10	3451	0.77 (0.62; 0.88)	0.99 (0.99; 1.00)	1466.7 (545.4; 3943.8)	334.1 (164.2; 680)	0.23 (0.13; 0.40)
<i>Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)</i>									$I^2 = 77.1\%$	$I^2 = 97.0\%$	$I^2 = 95.5\%$		

Tabelle 18 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, inklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Orlandi_USA (1997)	Prospective cohort	9-14	karyotyping	NT + chemistry	8	42	6	688	0.57 (0.29; 0.82)	0.94 (0.92; 0.96)	21.84 (7.24; 65.84)	9.93 (5.79; 17.05)	0.45 (0.25; 0.83)
Schwarzler_UK (1999)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	18	212	5	4288	0.78 (0.56; 0.92)	0.95 (0.94; 0.96)	72.81 (26.78; 198.0)	16.61 (12.91; 21.38)	0.23 (0.10; 0.49)
Tercanli_Germany (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping	NT + maternal age (Risk 1:400)	33	186	4	1757	0.89 (0.75; 0.97)	0.90 (0.89; 0.92)	77.93 (27.31; 222.4)	9.31 (7.81; 11.12)	0.12 (0.05; 0.30)
Thilaganathan_UK (1999)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	40	440	9	9313	0.82 (0.68; 0.91)	0.95 (0.95; 0.96)	94.07 (45.36; 195.1)	18.09 (15.4; 21.26)	0.19 (0.11; 0.35)
Wojdemann_De nmark (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	16	147	11	8448	0.59 (0.39; 0.78)	0.98 (0.98; 0.99)	83.59 (38.14; 183.23)	34.65 (24.38; 49.24)	0.41 (0.26; 0.65)
Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)									0.77 (0.69; 0.83)	$I^2 = 98.6\%$	68.58 (43.26; 108.72)		

Tabelle 19 Studien, die Risiko messen, basierend auf mütterlichem Alter und Nackenfaltendichte, exklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Schwarzler_UK (1999)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	8	212	3	4288	0.73 (0.39; 0.94)	0.95 (0.94; 0.96)	53.94 (14.21; 204.8)	15.44 (10.54; 22.69)	0.29 (0.11; 0.75)
Tercanli_Germany (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping	NT + maternal age (Risk 1:400)	18	186	3	1757	0.86 (0.64; 0.97)	0.90 (0.89; 0.92)	56.68 (16.54; 194.2)	8.95 (7.17; 11.18)	0.16 (0.05; 0.45)
Thilaganathan_UK (1999)	Prospective cohort	10-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	24	440	4	9313	0.86 (0.67; 0.96)	0.95 (0.95; 0.96)	127.0 (43.87; 367.6)	19.0 (15.92; 22.67)	0.15 (0.06; 0.37)
Wojdemann_Denmark (2003)	Prospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + maternal age	8	147	7	8448	0.53 (0.27; 0.79)	0.98 (0.98; 0.99)	65.68 (23.51; 183.49)	31.18 (18.92; 51.40)	0.47 (0.28; 0.82)
Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)									0.77 (0.66; 0.86)	$I^2 = 98.9\%$	74.28 (41.91; 131.64)		

Tabelle 20 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, inklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR	
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Blazer_Israel (2004)	Prospective cohort	12-16	karyotyping + pregnancy outcome	US + omphalocele	9	29	0	43858	1.00 (0.66; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)	28247 (1607; 496537)	1413.3 (959.1; 2082.8)	0.05 (0.00; 0.75)	
Metzenbauer_Austria (2002)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	Placental volume + NT	9	279	8	2567	0.53 (0.28; 0.77)	0.90 (0.89; 0.91)	10.35 (3.96; 27.04)	5.40 (3.40; 8.57)	0.52 (0.31; 0.86)	
Monni_Italy (2005)	Retrospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + NB	110	744	31	15769	0.78 (0.70; 0.84)	0.95 (0.95; 0.96)	75.21 (50.15; 112.8)	17.31 (15.48; 19.37)	0.23 (0.17; 0.31)	
O'Callaghan_Australia (2000)	Prospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	US + NT	9	59	2	930	0.82 (0.48; 0.98)	0.94 (0.92; 0.95)	70.93 (14.99; 335.74)	13.71 (9.44; 19.91)	0.19 (0.05; 0.68)	
Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)										$I^2 = 68.9\%$	$I^2 = 99.9\%$	$I^2 = 90.6\%$		

Tabelle 21 Studien, die unterschiedliche Messparameter untersuchen, exklusive T21

Study details[1]	Study design	Weeks of pregnancy	Reference standard	Softmarker (cut-off)	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR	+LR	-LR
											(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Blazer_Israel (2004)	Prospective cohort	12-16	karyotyping + pregnancy outcome	US + omphalocele	7	29	0	43858	1.00 (0.59; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)	22301 (1245; 399421)	1394.7 (932.4; 2086.3)	0.06 (0.00; 0.92)
Metzenbauer_Austria (2002)	Prospective cohort	10-13	karyotyping + pregnancy outcome	Placental volume + NT	5	279	3	2567	0.62 (0.24; 0.91)	0.90 (0.89; 0.91)	15.33 (3.64; 64.51)	6.37 (3.68; 11.03)	0.42 (0.17; 1.02)
Monni_Italy (2005)	Retrospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	NT + NB	38	744	7	15769	0.84 (0.70; 0.93)	0.95 (0.95; 0.96)	115.1 (51.21; 258.5)	18.74 (16.23; 21.64)	0.16 (0.08; 0.32)
O'Callaghan_Australia (2000)	Prospective cohort	11-14	karyotyping + pregnancy outcome	US + NT	2	59	1	930	0.67 (0.09; 0.99)	0.94 (0.92; 0.95)	31.52 (2.81; 352.71)	11.17 (4.84; 25.82)	0.35 (0.07; 1.75)
Pooled results (only for $I^2 \leq 75\%$)									$I^2 = 40.6\%$	$I^2 = 99.9\%$	$I^2 = 85.9\%$		

Tabelle 22 Ergebnisse – Überblick über DOR, Sensitivitäts- und Spezifitätsbereiche

Measurement parameter	DOR ranges	Sensitivity ranges	Specificity ranges
NT incl. T21	15-236	41-85%	87-100%
NT excl. T21	12-611	50-94%	87-100%
Nb incl. T21	22-1466	9-77%	97-100%
Nb excl. T21	17-3235	33-88%	97-100%
Risk	21-94	57-89%	90-98%

Tabelle 23 Unterschiede in den zwei Gruppen in der Studie von Bennett et al.

Endpoint	First trimester scan group	Second trimester scan group
Adjustment of gestational age	41,3%	10,9%
Labour induction	4,8%	13,0%
Delivery at \geq 287days	6,7%	16,3%

Tabelle 24 Vergleich der Vorteile des Ultraschalls im ersten vs. im zweiten Schwangerschaftstrimenon in der Studie von Bennett et al.

First trimester scan	Second trimester scan
Dating within days (\pm 4-5 days)	Dating within weeks (\pm 7-14 days)
Early diagnosis of missed abortion and ectopic pregnancy	Diagnosis of congenital anomalies
Early diagnosis of multiple pregnancy	

Tabelle 25 Unterschiede in der Scan Gruppe und der Gruppe ohne Scan bei Harrington et al.

Endpoint	Scan group	No scan group
Induction rate for prolonged pregnancy	8,15%	7,39%
Correction of EDD	5,5%	0,87%
Spontaneous labour	66,5%	57,4%
Suspected FGR	1,2%	3,4%

Tabelle 26 Ergebnisse von Kelecky et al.

	NT normal	NT >95 percentile	p-value
Abnormal 50g OGTT	56 (14,5%)	54(13,9%)	0,626
Abnormal 100g OGTT	8 (2,1%)	14 (3,6%)	0,048
Gestational diabetes (prevalence)	9 (2,3%)	10 (2,6%)	0,795
Macrosomia	17 (4,4%)	24 (6,2%)	0,045

Tabelle 27 Erfahrung des Untersuchers und Ausstattungsdetails

	assessor of test	assessor experience	type of measurement	technical quality	instrument
Acacio(2001)	Obstetrician	FMF certificate	TA and/or TV*	unclear/not reported	different instruments
Bennett(2004)	Obstetrician	unclear	TA and/or TV	unclear/not reported	not reported
Blazer(2004)	Sonographer/Technician	>2 years experience	TA and/or TV	6 MHz	ESI 3000
Brizot(2001)	Sonographer/Technician	FMF certificate	TA and/or TV	unclear/not reported	not reported
Cheng(2006)	Obstetrician	unclear	TA	6 MHz	Aloka 2100
Cicero(2003)	Sonographer/Technician	unclear	unknown	unclear/not reported	not reported
D'Alton(2005)	Sonographer/Technician	uniform training	unknown	unclear/not reported	not reported
D'Ottavio(1997)	other or unclear	unclear	TV	unclear/not reported	not reported
D'Ottavio(1998)	other or unclear	unclear	TA and/or TV	3,5-5MHz	Accuson 128XP
Hafner(19989)	Obstetrician	unclear	TA and/or TV	5/8MHz	Accuson 128XP
Harrington(2006)	Sonographer/Technician	unclear	TA and/or TV	6 MHz	Toshiba SSA250 or 270
Kelecki(2005)	Obstetrician	FMF certificate	unknown	unclear/not reported	not reported
Menon(2005)	Sonographer/Technician	unclear	TA and/or TV	3,5-5MHz	Toshiba SSA250 or 271
Metzenbauer(2002)	Sonographer/Technician	unclear	unknown	unclear/not reported	Voluson 530 or 730
Monni(2005)	other or unclear	unclear	TA	unclear/not reported	not reported
O'Callaghan(2000)	GP	FMF certificate	unknown	unclear/not reported	different instruments
Orlandi(2003)	other or unclear	unclear	unknown	unclear/not reported	not reported
Schwarzler(1999)	Sonographer/Technician	unclear	TA and/or TV	unclear/not reported	not reported
Snijders(1998)	Sonographer/Technician	FMF certificate	TA and/or TV	unclear/not reported	different instruments
Tercanli(2002)	Obstetrician	FMF certificate	unknown	unclear/not reported	different instruments
Thilaganathan(1999)	Midwife/Nurse	FMF certificate	TA	3,5-7,5MHz	different instruments
Viora(2003)	Sonographer/Technician	unclear	TA	3,5-5MHz	Aloka 2100
Wayda(2001)	Obstetrician	unclear	TV	6,5-7,5MHz	Combison 530
Wojdemann(2005)	other or unclear	FMF certificate	TA and/or TV	5/8MHz	Three Logic 700 MR
Zoppi(2003)	other or unclear	unclear	unknown	unclear/not reported	not reported



Tabelle 28 Zitationsliste der für das Update identifizierten Studien

<p>Benoit B, Levailant JM. [Ultrasonography in twin pregnancies]. Rev Prat. 2006 Dec 31;56(20):2236-7.</p>
<p>Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):651-7.</p>
<p>Czuba B, Borowski D, Cnota W, Sieroszewski P, Grettka K, Pietryga M, Wyrwas D, Czekierdowski A, Wloch A, Wielgos M, Ultrasonographic assessment of fetal nuchal translucency (NT) at 11th and 14th week of gestation--Polish multicentre study. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Apr;28(2):175-81.</p>
<p>El Kateb A, Nasr B, Nassar M, Bernard JP, Ville Y. First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. Prenat Diagn. 2007 Oct;27(10):922-5.</p>
<p>Pons JC, Hoffmann P, Bringer S, Deutsch V, Lisik F, Schaal JP. [Management of twin pregnancy]. Rev Prat. 2006 Dec 31;56(20):2227-35.</p>
<p>Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaidis KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. Fetal Diagn Ther. 2007;22(6):401-4. Epub 2007 Jul 24.</p>
<p>Scott A. Nuchal translucency measurement in first trimester Down syndrome screening. Issues Emerg Health Technol. 2007 Jun;(100):1-6.</p>
<p>Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. J Ultrasound Med. 2007 Sep;26(9):1209-14.</p>
<p>Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):150-8.</p>