

Routine-Ultraschall in der Schwangerschaft - auf die perinatale Mortalität (allein) kommt es nicht an

Dr. Heiner C. Bucher

Medizinische Universitätspoliklinik, Basel/Schweiz und

Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University/Canada

Stiftung «Paracelsus Heute»

Eine Meta-Analyse von Studien zur Wirkung des Routine-Ultraschalls auf das Schwangerschaftsergebnis zeigt auf, dass die perinatale Mortalität scheinbar gesenkt wird, dass die Lebendgeburtsrate und die perinatale Morbidität (Apgar) aber unverändert bleiben. Die Senkung der perinatalen Mortalität entpuppt sich als statistischer Artefakt, der Routine-Ultraschall führt zu keiner Verbesserung des Schwangerschaftsergebnisses. In der Praxis handelt es sich beim Routine-Ultraschall um ein Missbildungsscreening. Schwangere sollten ihre Zustimmung in Kenntnis dieses Sachverhaltes geben oder verweigern können.

Eine routinemässige Ultraschalluntersuchung aller Schwangeren wird in den meisten westeuropäischen Ländern im Gegensatz zu den USA empfohlen. In diesem Beitrag wird die Leistungsfähigkeit des Ultraschall-Screenings untersucht und die Berechtigung eines Routine-Screenings aller schwangeren Frauen überprüft.

Die Sonographie ist die genaueste Methode zur Bestimmung des Gestationsalters. Sie kann die Anzahl von Geburts-Einleitungen aufgrund einer fälschlich angenommenen Übertragung reduzieren. Der Ultraschall in der Schwangerschaft ist des weiteren die Methode der Wahl, um einen Entwicklungsrückstand und Mehrlingsschwangerschaften zu diagnostizieren. Schliesslich ist die Ultraschalluntersuchung eine brauchbare Methode zur Entdeckung fetaler Missbildungen. Trotz dieser eindrucklichen Leistungsfähigkeit der modernen Sonographie ist die entscheidende Frage aber, ob ein routinemässiges Ultraschall-Screening einen entscheidenden Einfluss auf den Ausgang einer Schwangerschaft hat und wie der Gesamtnutzen eines sonographischen Screenings aller Schwangeren aussieht.

Aus methodischen Gründen kann die Frage des Gesamtnutzens eines routinemässigen Screenings in der Schwangerschaft nur mittels randomisiert kontrollierter Studien beantwortet werden, welche das Schwangerschaftsergebnis im Falle eines routinemässigen Ultraschalls mit demjenigen im Falle eines selektiven, klinisch indizierten Ultraschalls vergleichen. Des weiteren müssen geeignete Erfolgskriterien («end-points») formuliert werden, da durch das Screening

etwa die perinatale Mortalität aufgrund eines statistischen Artefaktes gesenkt werden kann, ohne Verbesserung des Schwangerschaftsergebnisses. Im folgenden soll in einer Meta-Analyse solcher Studien diesen Fragen nachgegangen werden.

Mittels einer systematischen Literatursuche mit Hilfe von MEDLINE wurden die entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien identifiziert. Eine Studie wurde in die Meta-Analyse einbezogen, wenn die folgenden Einschlusskriterien erfüllt waren: Die Studie musste den *routinemässigen* Ultraschall mit einem *selektiven* Ultraschall bei Schwangeren vergleichen. Zudem hatte eine randomisierte Gruppenzuordnung der Studienteilnehmerinnen vor der ersten Sonographie zu erfolgen. Schliesslich konnten nur Studien berücksichtigt werden, welche vollständige Angaben zur perinatalen Mortalität und zur Anzahl der ursprünglich in die Studie einbezogenen Schwangerschaften enthielten. Acht randomisierte Studien wurden identifiziert, vier davon erfüllten die erwähnten Einschlusskriterien und wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen (Tab. 1). In allen vier Studien erzielte die Randomisierung vergleichbare Interventions- und Kontrollgruppen bezüglich möglicher Störfaktoren («confounder») wie Alter der Schwangeren, Parität, Zivilstand, sozioökonomischer Status und Nikotinkonsum.

Studie	Anzahl Teilnehmerinnen	Einschlußzeitpunkt	Screening-schema	% Schwangere mit Studien-gruppe	% Schwangere mit US Kontroll-gruppe
Helsinki	9310	Alle Schwangeren bei erstmaliger Schwangerschaftskontrolle im Gesundheitszentrum	einmalig (16. - 20. SS-Woche)	86,8	77,0
Trondheim	1017	Alle Schwangeren bei erstmaliger Schwangerschaftskontrolle bei Hausarzt	zweimalig (19. + 32. SS-Woche)	89,4	10,2
Stockholm	4997	Schwangere ohne vorherige US-Indikation bei Kontrolle in drei Spitälern	einmalig (15. SS-Woche)	64,2	31,8
Missouri	915	Schwangere ohne vorherige US-Indikation bei Kontrolle in zwei Spitälern	zweimalig (10. + 18. SS-Woche)	83,8	23,9

Tab. 1: Vergleich von Routine- mit selektivem Ultraschall in randomisiert kontrollierten Studien

Insgesamt waren 15'153 Schwangere in die vier Studien eingeschlossen worden, 7'992 in den Interventionsgruppen und 7'943 in den Kontrollgruppen. Mehrlingsschwangerschaften wurden ebenfalls in die vorliegende Analyse einbezogen und wurden bezüglich Schwangerschaft, Geburt und perinatalem Todesfall als *ein Fall* gezählt. (Dieses Vorgehen verzerrt möglicherweise das Ergebnis, da einem routinemässigen Ultraschall speziell in der Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften ein grosser Nutzen zugesprochen wird. Ein Ausschluss der Mehrlingsschwangerschaften oder deren Rechnung als Mehrfach-Ereignisse zeigte in einer gesonderten Analyse jedoch ein unverändertes Ergebnis. Eine separate Analyse aller Mehrlingsschwangerschaften ergab zu wenig Fälle für eine sinnvolle statistische Auswertung.)

In die *Trondheim*- und *Helsinki*-Studie wurden die Frauen anlässlich der Schwangerschaftsdiagnose aufgenommen, während in *Missouri* und *Stockholm* Schwangere in die Studie eingeschlossen wurden, die bei Feststellung der Schwangerschaft oder bei einer Kontrolluntersuchung in der 12. Woche noch keine Indikation für eine Ultraschalluntersuchung gezeigt hatten.

Folgende Studienendpunkte wurden analysiert: (1) Lebendgeburtsrate, (2) perinatale Mortalität, (3) Neugeborene mit einem *Apgar* < 7 nach 1 Minute, (4) Zahl künstlich eingeleiteter Geburten. Die Meta-Analyse wurde nach der statistischen Methode von MANTEL und HAENZSEL durchgeführt.

Die perinatale Mortalität ist ein häufig verwendetes Mass zur Bestimmung des Schwangerschaftsausganges. Die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft im Falle einer sonographisch festgestellten Missbildung kann jedoch zu einer Reduktion der perinatalen Mortalität führen, ohne dass dabei die Rate der Lebendgeburten verbessert wird. Missbildungen sind eine der Hauptursachen perinataler Todesfälle. Induzierte Aborte bei sonographisch festgestellten Missbildungen verfälschen die perinatale Mortalitätsrate, denn sie reduzieren den Zähler der perinatalen Mortalität in viel stärkerem Ausmass als den Nenner; mit andern Worten: Eine vorselektionierte missbildungsfreie Untersuchungsgruppe kann nicht mit einer unselektionierten Gruppe verglichen werden. Aus diesem Grund muss die Rate der Lebendgeburten (Lebendgeburten pro Schwangerschaften) als ein sinnvolleres Mass zur Beurteilung der Effektivität des routinemässigen Ultraschalls in der Schwangerschaft berücksichtigt werden. In anderen Meta-Analysen über den Nutzen des Routine-Ultraschalls blieb ein unverfälschtes Erfolgs-Mass wie die Lebendgeburtsrate bisher unberücksichtigt.

Die Ergebnisse der vier randomisierten Studien werden in *Tab. 2* gezeigt: die Zahl «verlorener» Schwangerschaften durch *drop-outs*, Missgeburten, intrauterine Todesfälle und durch induzierte Aborte als auch die Zahl perinataler Todesfälle und der Lebendgeburten. Die Anzahl der *drop-outs* war gering, mit Aus-

	Helsinki		Trondheim	
	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Anzahl Schwangere	9310		1017	
Ausgeschieden vor Randomisierung			8	
Randomisiert	4691	4619	510	499
Nicht schwanger	15	2		
Schwangerschaftsabbruch	26	21		
Verweigerinnen				
Ausgeschieden/kein Follow-up	1	3	1	2
Fehlgeburten	285	284	13	19
Induzierter Abort (Missbildungen)	11			
Geburten	4389	4347	502	482
Zwillinge	72	76	12	8
Todesfälle	20	39	5	5
Lebendgeburten	4334	4272	491	474
Niedriger Apgar (< 7 nach 1 min)	286	276	34	23
Geburtseinleitungen	594	569	32	38

Tab. 2: Vier randomisierte Studien: Schwangerschafts-Verlauf, perinatale Todesfälle

nahme der *Missouri*-Studie. Missgeburten hatten den höchsten Anteil am Schwangerschafts-«Verlust». Demgegenüber hatten perinatale Todesfälle und induzierte Aborte aufgrund sonographisch festgestellter Missbildungen einen relativ geringen Einfluss auf die Gesamtzahl nicht erfolgreich beendeter Schwangerschaften.

Abb. 1 zeigt die Wirkung des Routine-Ultraschalls auf die Lebendgeburtsrate und die perinatale Mortalität in den vier Studien, wiedergegeben anhand der *odds ratio's* mit den 95%-Vertrauensintervallen. Die Lebendgeburtsrate wurde auf einer «intention-to-screen»-Basis analysiert (Lebendgeburtsrate per randomisierte Schwangerschaften). Der Heterogenitäts-Test wurde für alle Endpunktvariablen berechnet zur Beurteilung der Wirkungs-Konsistenz zwischen den vier Studien. Die Meta-Analyse zeigt eine signifikant niedrigere *perinatale Mortalität* in den Ultraschallgruppen (*odds ratio* = 0.63, 95%-Vertrauensintervall: 0.41 - 0.97), jedoch eine identische *Lebendgeburtsrate* in Ultraschall- und Kontrollgruppe (*odds ratio* = 0.99, 95%-Vertrauensintervall: 0.85 - 1.15). Die signifikante Reduktion der perinatalen Mortalität ist hauptsächlich durch die Ergebnisse der *Helsinki*-Studie zustande gekommen, auch wenn der Heterogenitäts-Test keine diesbezüglichen signifikanten Unterschiede zwischen den vier Studien zeigt ($p = 0.59$). Die Reduktion der perinatalen Mortalität in der *Helsinki*-Studie ist vor allem auf die sonographisch entdeckten Missbildungen

Stockholm		Missouri	
Studiengruppe	Kontrollgruppe	Studiengruppe	Kontrollgruppe
	4997		915
	4		
2482	2511	459	456
6	3		
		11	5
		46	38
96	106	26	24
		2	2
2430	2442	376	394
51	40	4	14
12	12	2	4
2370	2390	372	383
199	201	36	28
140	218	28	31

und Lebendgeburten

mit den darauffolgenden induzierten Aborten zurückzuführen. Die Lebendgeburtensrate hingegen wird vor allem durch Missgeburten und andere Ereignisse vor der Entbindung determiniert. Die Lebendgeburtensrate dient also als Mass zur Erfolgs-Beurteilung der gesamten Schwangerschaft, zu welcher Komplikationen während des Geburtsvorganges nur wenig beitragen.

Ferner zeigt sich, dass kein signifikanter Unterschied in der *perinatalen Morbidität* besteht zwischen den Gruppen mit routinemässigem oder selektivem Ultraschall, gemessen am Anteil mit einem *Apgar* < 7 nach 1 Minute (*odds ratio* = 1.05, 95%-Vertrauensintervall: 0.93 - 1.19). Die Anzahl induzierter Geburten zeigt sich in der Screening-Gruppe in der *Stockholm*-Studie signifikant niedriger. Dieses Resultat steht jedoch im Widerspruch zu den Resultaten der anderen drei Studien. Die Meta-Analyse zeigt eine *odds ratio* von 0.91 (95%-Vertrauensintervall: 0.82 - 1.01, Chi-Quadratstest für Heterogenität: $p = 0.005$). Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass die Anzahl induzierter Geburten vielmehr das Ergebnis unterschiedlicher geburtshilflicher Richtlinien ist als ein Resultat des routinemässigen Ultraschalls. Die Rate der Geburts-Induktionen ist deshalb ein wenig aussagekräftiges Mass zur Beurteilung der perinatalen Morbidität.

Bisherige Studien über die Effektivität des routinemässigen Ultraschalls in der Schwangerschaft haben offensichtlich dem Problem gültiger und aussagekräfti-

Auf Seite 54 ist die Abbildung fehlerhaft
Berücksichtigen Sie diese Korrektur

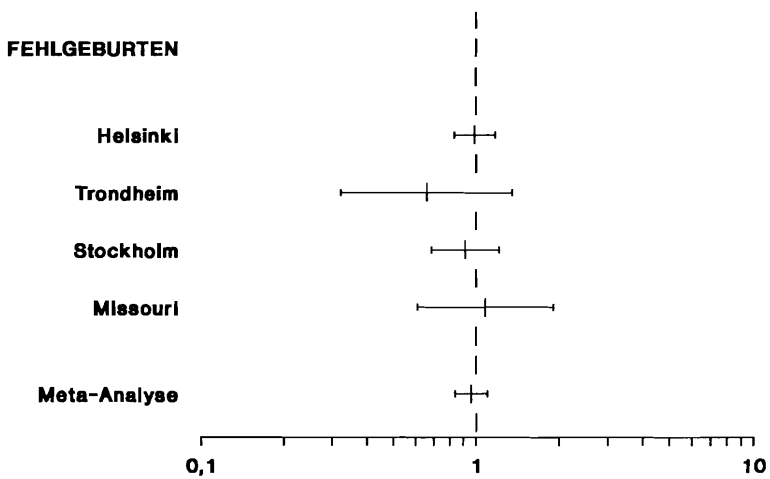
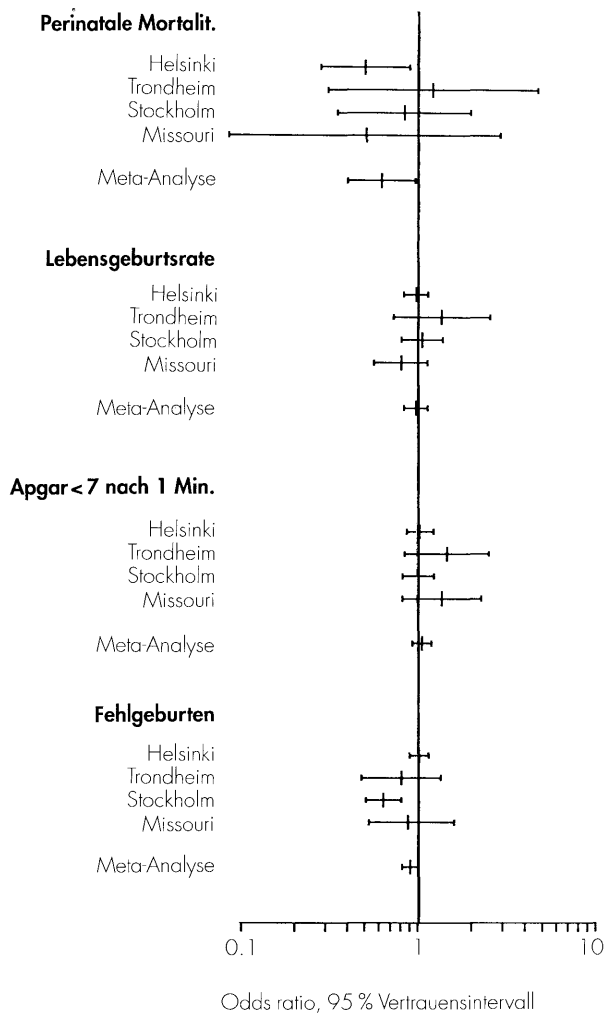


Abb. 1: Schwangerschafts-Ergebnis in randomisierten Studien - Meta-Analyse

ger Endpunkt-Variablen zu wenig Beachtung geschenkt, wenn bisher die *perinatale Mortalität* als das entscheidende Erfolgskriterium galt. Wie diese Studie zeigt, wird die perinatale Mortalität künstlich geschönt durch einen **hochselektiven** Verlust von Föten vor der Entbindung. Als alternatives Mass zur Beurteilung des Gesamterfolges einer Schwangerschaft muss deshalb die *Lebendgeburtsrate* mitberücksichtigt werden. Letztere kann allerdings nicht ganz als Ersatzparameter der konventionellen perinatalen Mortalitätsrate betrachtet werden; in ihr sind auch alle Schwangerschafts-Misserfolge vor der Geburt mit eingeschlossen. Die Lebendgeburtsrate könnte durch eine ungleiche Verteilung von Missgeburts-Risikofaktoren (Alter, sozioökonomischer Status, Nikotinkonsum, Parität) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beeinflusst werden. In allen in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien war dies jedoch nicht der Fall. Ein noch aussagekräftigeres Mass zur Beurteilung des Schwangerschaftserfolges wäre möglicherweise die Lebendgeburtsrate z. B. 28 Tage nach der Geburt, weil damit auch mögliche Auswirkungen der Schwangerschaft auf den Gesundheitszustand des Neugeborenen einige Zeit nach der Geburt miterfasst würden. Als Alternative könnte man sich auch die Rate *gesunder* Neugeborener vorstellen



(lebende Neugeborene ohne Gesundheitsschädigungen). Solche unverfälschte und gesamtheitlichere Erfolgsparameter sind bei der Durchführung und Beurteilung künftiger Studien auf jeden Fall zu berücksichtigen.

Meta-Analysen haben ihre bekannten Grenzen. Ein entscheidender Punkt sind die Auswahlkriterien für die einbezogenen Studien. Auch wenn eine ausgedehnte Literatursuche durchgeführt wird, besteht nämlich immer die Gefahr, dass unpublizierte Studien (oft mit negativen Ergebnissen) nicht entdeckt werden (*publication bias*). Der Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten legt jedoch den Schluss nahe, dass diese Meta-Analyse vollständig ist.

Es kann schliesslich argumentiert werden, dass der Sinn des routinemässigen Ultraschalls in der Schwangerschaft im Missbildungsscreening liegt. Da nur die *Helsinki*-Studie speziell ein Missbildungsscreening zum Ziel hatte und heute bessere Sonographiegeräte mit höherem Auflösungsvermögen zur Verfügung stehen, kann angenommen werden, dass heute mit der routinemässigen Ultraschalluntersuchung ein wirksames Missbildungsscreening in der Schwangerschaft betrieben werden kann. Der routinemässige Einsatz des Ultraschalls in der Schwangerschaft hat deshalb als pränatales Screening auf fetale Missbildungen möglicherweise seinen Platz. Dabei darf aber das Risiko falsch positiver Missbildungsdiagnosen nicht übersehen werden. Im Routine-Betrieb ausserhalb klinischer Studien muss von einer höheren Rate von Missbildungs-Überdiagnosen ausgegangen werden.

Für die Verwendung des Routine-Ultraschalls in der Schwangerschaft bedarf es folglich unbedingt der ausdrücklichen Information der Schwangeren, dass es sich um ein Missbildungsscreening handelt; dazu sollte die Schwangere ihre Einwilligung auf informierter Basis geben oder verweigern können («informed consent»).

Diese Meta-Analyse zeigt auf, dass die routinemässige Ultraschalluntersuchung das Ergebnis der Schwangerschaft nicht verbessert: Die *Lebendgeburtsrate* kann nicht gesteigert und die *perinatale Morbidität* nicht vermindert werden.

Weiterführende Literatur

BUCHER HC, SCHMIDT JG. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Metaanalysis of various outcome measures. *British Medical Journal* 1993; 307: 13 - 17

BUCHER HC, SCHMIDT JG. Routine ultrasound scanning in pregnancy - author's reply. *British Medical Journal* 1993; 307: 560

BUCHER H, GUTZWILLER F. Checkliste Gesundheitsberatung und Prävention. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993