Aus der
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München - Innenstadt

Medizinische Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

# Entwicklung und Nutzung klinisch relevanter Instrumente der Qualitätssicherung in der humanen Reproduktionsmedizin in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung informationstechnologischer Werkzeuge und epidemiologischer Analysen

Habilitationsschrift
zur Erlangung der
venia legendi
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
für das Lehrgebiet
Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt von
Dr. med. Markus S. Kupka
wissenschaftlicher Mitarbeiter
an der Universität

München 2004

**Inhalt**


| | | | Seite |
|---|---|---|---|
| 1 | Zusammenfassung | | 3 |
| 2 | Einführung | | |
| | 2-1 | Grundlagen der Qualitätssicherung | |
| | | 2-1-1 Überblick | 4 |
| | | 2-1-2 Leitlinien | 10 |
| | | 2-1-3 Evidence Based Medicine, Good Clinical Practice | 13 |
| | | 2-1-4 Cochrane Collaborations | 13 |
| | | 2-1-5 Medizinische Register | 14 |
| | 2-2 | Etablierte Qualitätssicherungskonzepte | |
| | | 2-2-1 Gynäkologie und Onkologie | 17 |
| | | 2-2-2 Pränatal- und Geburtsmedizin | 20 |
| | | 2-2-3 Assistierte Reproduktion | 22 |
| | 2-3 | Medizinische Informatik | |
| | | 2-3-1 Aufgaben der Medizinischen Informatik | 28 |
| | | 2-3-2 Werkzeuge der Informationstechnologie | 29 |
| | | 2-3-3 Kommunikationsplattformen | 31 |
| | | 2-3-4 Softwaregestützte Wirtschaftlichkeitsanalysen | 34 |
| | 2-4 | Etablierung einer neuen reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware | 37 |
| | 2-5 | Prognosefaktoren in der Reproduktionsmedizin | |
| | | 2-5-1 Überblick | 41 |
| | | 2-5-2 Reproduktive Anamnese | 49 |
| 3 | Material und Methodik | | |
| | 3-1 | Struktur einer neuen reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware | 52 |
| | 3-2 | Datenanalyse zur reproduktiven Anamnese | 59 |
| 4 | Ergebnisse | | |
| | 4-1 | Pflichtenheft | 64 |
| | 4-2 | Einflüsse der reproduktiven Anamnese auf das ART-outcome | 82 |
| | | 4-2-1 Diagnosegruppen | 83 |
| | | 4-2-2 Schwangerschaftsraten | 83 |
| | | 4-2-3 vorausgehende Schwangerschaften | 84 |
| | | 4-2-4 Alter der Patientin | 87 |
| | | 4-2-5 Ausgang vorausgehender Schwangerschaften | 88 |
| | | 4-2-6 Dauer der Subfertilität | 89 |
| | | 4-2-7 vorausgehende Aborte | 90 |
| 5 | Diskussion | | |
| | 5-1 | Neugestaltung der reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware | 97 |
| | 5-2 | Epidemiologisch orientierte Analyse zur reproduktiven Anamnese | 103 |
| 6 | Literatur | | 113 |
| | Danksagung | | 129 |
| | Verzeichnis der Abkürzungen | | 130 |
| | Verzeichnis der Abbildungen | | 131 |
| | Verzeichnis der Tabellen | | 132 |

# 1 Zusammenfassung

Die humane Reproduktionsmedizin ist in den vergangenen 25 Jahren durch vielfältige Weiterentwicklungen besonders im Bereich der in-vitro-Fertilisation (IVF) geprägt worden. Sie bildet als verhältnismäßig junge Disziplin eine der drei Säulen in der Frauenheilkunde. Ebenfalls rasant sind die Entwicklungen im Bereich der Informationstechnologie (IT). Hier besteht für Ärzte die Möglichkeit, durch Weiterbildung im Bereich Medizininformatik Aspekte der Computertechnologie und klinischen Medizin zu verbinden. Die Schnittmenge beider Felder stellt den roten Faden der vorliegenden Arbeit dar. Dieser Faden wird aus zwei Strängen geflochten:

Zum einen wird das Konzept einer neuen, bundesweit einzusetzenden Softwarelösung für die Datensammlung des Deutschen IVF-Registers (D·I·R) auf der Basis eines vom Autor entwickelten Pflichtenheftes dargelegt. Dabei werden nach einer theoretischen Einführung zum Themenbereich Informationstechnologie in Gynäkologie und Geburtshilfe wesentlichen Strukturelemente des Pflichtenheftes zu den Schwerpunkten Datensatzbeschreibung, Datensicherheit und Datenübermittlung diskutiert. Das Projekt der Anforderungsbeschreibung führt zur konkreten Neugestaltung einer entsprechenden Software und hat somit sichtbaren Nutzen für dieses wichtige Instrument der Qualitätssicherung.

Der zweite Schwerpunkt liegt auf einer epidemiologischen Auswertung von 175.000 Behandlungszyklen des Registers zur Evaluierung der prognostischen Wertigkeit einzelner anamnestischer Parameter. Dabei wird demonstriert, welchen Einfluss die reproduktive Anamnese (vorausgehende Geburten, Aborte, ektope Schwangerschaften, Alter, Diagnosestellung, Partnerwechsel) auf die Erfolgschance von Behandlungen unter Zuhilfenahme von Techniken der assistierten Reproduktion (ART) und somit auch auf die Beratung von Paaren hat. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Auswirkung vorausgehender Fehlgeburten auf die Wahrscheinlichkeit, dass eine ART-Behandlung erneut in einem Abort endet. Analysen dieser Art sind nicht im üblichen Jahresbericht des Registers enthalten. Eine vergleichbar umfangreiche Untersuchung ist weltweit bisher zu diesem Thema nicht publiziert worden.

Jeder dieser beiden Themenschwerpunkte wird getrennt in den unterschiedlichen Abschnitte der Arbeit behandelt.

Für die Fertigstellung war im Rahmen eines DFG-geförderten Auslandsaufenthaltes die Zusammenarbeit mit dem amerikanischen IVF-Register (SART) und der zuständigen staatlichen Behörde (CDC) von großer Hilfe.

# 2 Einführung

## 2-1 Grundlagen der Qualitätssicherung

### 2-1-1 Überblick

Um von Qualitätssicherung (QS) in der humanen Medizin zu sprechen, muss dieser Begriff zunächst definiert werden. Das Wort „Qualität“ leitet sich vom Lateinischen „qualitas/-atis“ ab, eine Vokabel, die ihrerseits dem Interrogativpronomen „qual/is,-e - welch/er,-e,-es“ entstammt. In Ermangelung einer authentischen Übersetzungsmöglichkeit wird „Qualität“ im deutschen Sprachgebrauch zumeist mit „Eigenschaft“ oder „Beschaffenheit“ wiedergegeben. Mangels semantischer Trennschärfe kann Qualität dabei mehrere Interpretationen erfahren: Qualität als essentielle Eigenschaft; Qualität als Ausdruck einer Rangordnung; Qualität als differenzierendes, charakteristisches Attribut; Qualität als Maß für Exzellenz und schlussendlich Qualität als inhärente Eigenschaft (Webster 1997).

Historisch betrachtet ist der Begriff der Qualitätssicherung in der Medizin schon früh eingesetzt worden. Ca. 2000 v. Chr. sah Hammurabis Gesetzgebung bei Fehlbehandlung drastische Bestrafung des durchführenden Arztes vor (Mutilation oder Hinrichtung). Die Beurteilung eines Behandlungserfolges beschränkte sich dabei auf eindeutige, auch durch den Laien überprüfbare Kriterien (Todesfolge, Verletzung, Verschlimmerung der Krankheit). Eines der ersten Projekte zur Evaluierung medizinischer Qualität schuf 1847 Ignaz Semmelweis durch seine „deduktive Methode zur Erkennung des Kindbettfiebers und Begründung der Hygiene“ nach einem intuitiven Qualitätssicherungsprogramm (Kapronczay 1997). 1910 erfolgte die erste Durchführung eines sog. Audits durch Ernest Codman in den USA (A Study in Hospital Efficiency 1996). 1915 entwarf Abraham Flexner ein Struktur-Analyse-Programm zur Anwendung an Krankenhäusern und 1951 erfolgte die Gründung der Joint Commission on Accreditation of Hospitals (JCAH) basierend auf den Ideen von Codman und Flexner (Davies 2001). 1952 entwickelte Paul Lembcke das bis heute übliche sog. Medical Audit (Lembcke 1967). 1953 wurde als erstes Qualitätssicherungsprogramm in den USA die Professional Standards Review Organization (PSRO) gegründet (Roach 1981). 1975 wurde in Bayern die erste deutsche Perinatalerhebung etabliert (Lack 2001).

Das "White Paper" von Terry Chappell bewirkte 1990 in England binnen 3 Jahren die breitflächige Etablierung von QS-Programmen (Chappell 1990). Das Sozialgesetzbuch V §§ 135-9 schreibt seit 1993 Qualitätssicherung für Ärzte in Deutschland vor (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch).

## Einführung

Nicht nur im medizinischen Bereich sind Institutionen bemüht, Definitionen für Qualität zu formulieren. Die American Society for Quality Control (ASQC), das American National Standards Institute (ANSI) und die European Organisation for Quality (EOQ) definiert ihre Vorgabe folgendermaßen: „Qualität ist die Gesamtheit der Merkmale und Merkmalswerte eines Produktes oder einer Dienstleistung bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen".

Die enge Verwandtschaft von Qualität und Standards wird durch die 1947 in Genf gegründete, nicht-staatliche Initiative „International Organization for Standardization (ISO)“ deutlich. Dabei stammt der Begriff ISO vom griechischen Wort isos (gleich). Hier lautet die Definition: „Qualität ist die Gesamtheit von Merkmalen einer Betrachtungseinheit bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen“.

Die International Electrotechnical Commission (IEC) definiert: “Qualität ist die Übereinstimmung zwischen den festgestellten Eigenschaften und den vorher festgelegten Forderungen einer Betrachtungseinheit“.

Die urheberrechtlich geschützten und käuflich erwerbbaren Definitionen der ISO/IEC halten seit einigen Jahren Einzug in europäische Krankenhäuser und ambulante Einrichtungen. Die Absolvierung eines sog. „Audits“ vor einer staatlich anerkannten Institution ist dabei nach einem umfangreichen Analyseprozess der letzte Schritt zur Erlangung eines Zertifikates. Dieses Gütesiegel belegt die Adaptierung der Arbeitsabläufe gemäß festgelegten Qualitätssicherungskonzepten (Struktur- und Prozessqualität). Ein wichtiges Detail ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass dabei die Güte des Produktes (Ergebnisqualität) nicht zwingend eingeschlossen ist.

Entscheidend für die Qualität eines Produktes nach ISO 9000 ff. ist weiterhin nicht sein Preis oder die Qualität der verwendeten Materialien. Entscheidend ist, dass die gestellten Anforderungen an das Produkt erfüllt werden. Dabei müssen sowohl die objektiv messbaren Eigenschaften und Vorgaben des Produzenten als auch die subjektiven Erwartungen der Kunden erfüllt werden (Ollenschläger 2000). Der ISO-Nomenklatur hat sich auch das Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN) und die European Norm (EN) angeschlossen. Somit sind die im medizinischen Bereich verwandten Normen häufig in der Nomenklatur DIN EN ISO 9000 ff. zu finden.

Viele Institutionen sind an der Entwicklung und Implementierung von Qualitätsnormen in der Medizin beteiligt. Eine Auswahl nationaler und internationaler Einrichtungen zeigt Tabelle 1.

| Name der Einrichtung | Abkürzung | Internet-Adresse |
|---|---|---|
| Agency for Healthcare Research and Quality | AHRQ | www.ahrq.gov/qual |
| American Society for Quality Control | ASQC | www.asqc.org |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich-Medizinischen Fachgesellschaften | AWMF | www.awmf-online.de |
| Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin | AQS | www.aqs.de |
| Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, GbR | ÄZQ | www.aezq.de |
| Australian Quality Council | AQC | www.aqc.org.au |
| Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (früher Servicestelle Qualitätssicherung) | BQS<br>SQS | www.bqs-online.de |
| Comité Européen de Normalisation | CEN | www.cenorm.be |
| Deutsches Institut für Normung e.V. | DIN | www.din.de |
| European Foundation for Quality Management | EFQM | www.efqm.org |
| European Organisation for Conformity Assessment | EOTC | www.eotc.be |
| European Organisation for Quality | EOQ | www.eoq.org |
| European Society for Quality in Healthcare | ESQ | www.esqh.net |
| Gesellschaft für Qualitäts-Management in der Gesundheitsversorgung | GQMG | www.gqmg.de |
| Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus | InEK | www.g-drg.de |
| International Organization for Standardization | ISO | www.iso.org |
| Ständige Konferenz Qualitätssicherung der Bundesärztekammer | BÄK | www.bundesaerztekammer.de |

**Tab. 1** Institutionen zur Qualitätssicherung in der Medizin (Auswahl)

Als Werkzeuge der Qualitätssicherung haben sich zahlreiche Mechanismen etabliert. Zentrales Element ist dabei die Analyse von Struktur, Prozess und Ergebnis (Selbmann 1997). In einem Kreislauf wird nicht die einmalige Bestandaufnahme des Ist-Zustandes angestrebt, sondern die kontinuierliche Anpassung von lokalen Gegebenheiten an die Zielvorgaben.

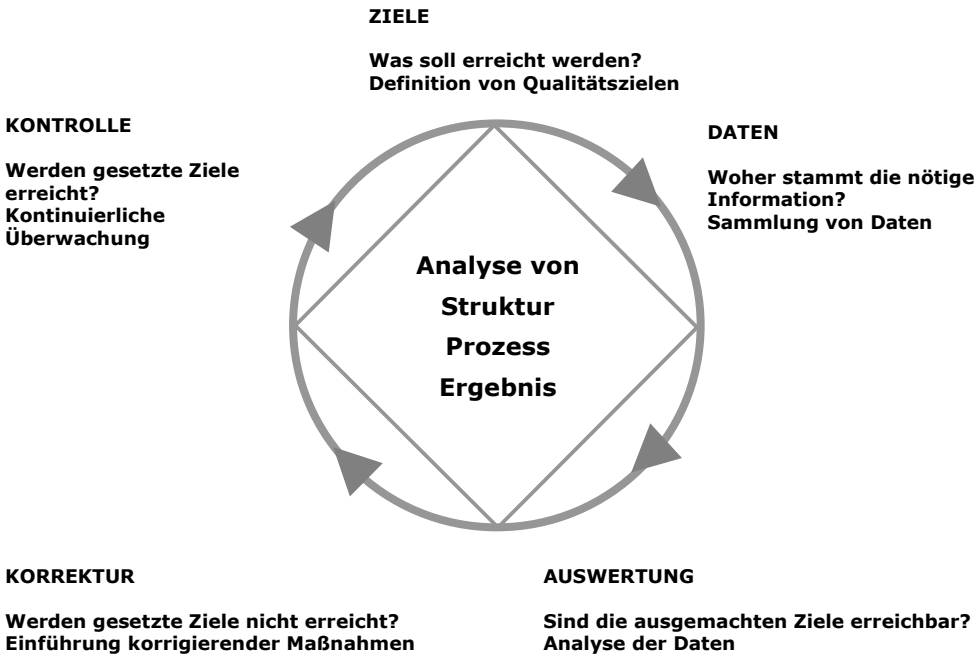


**Abb. 1** Kreislauf der Qualitätssicherung

Nach der problemorientierten Definition der Qualitätssicherungs-Ziele erfolgt eine Datenerhebung mit anschließender Analyse. Treten Abweichungen von den Zielvorstellungen ein, wird eine Korrektur angestrebt und eine erneute Überwachung der Parameter etabliert. Die Ansicht, Qualitätssicherung sei ein Synonym für eine vertiefte Dokumentation, ist unzutreffend. Vielmehr ist die Dokumentation Voraussetzung für eine Qualitätssicherung (Koller 1975). Ebenso bildet die Datenerfassung und Auswertung allein noch kein Qualitätssicherungsprogramm. Ausschlaggebende Elemente einer tatsächlichen Qualitätssicherung sind Zielsetzung, Analyse, Rückschluss und Lösungsumsetzung. Qualitätssicherung impliziert mithin Beurteilung und Intervention. Schwarz beschreibt drei Phasen eines Qualitätssicherungsprogramms, die in Tabelle 2 aufgelistet sind (Schwartz 1981).

Aufgrund der geschilderten Definitionen und Unschärfen bleibt festzuhalten, dass Qualität und Qualitätssicherung konsensusabhängig sind (Immich 1974). Weder gibt es einheitliche Verfahren noch einheitliche Maßstäbe. Qualitätssicherung erwächst aus der gezielten, kritischen Selbstbeobachtung. Sie dient der Problemlösung und darf nicht zum Selbstzweck degenerieren (Nacke 1976). Basis- und Verlaufsdokumentation sind per se keine Qualitätssicherung, sie bilden wie die statistischen Verfahren lediglich die Grundlagen hierfür. Wesentliche Voraussetzungen für Qualitätssicherungsprogramme sind Problemerkennung und Zieldefinition.

Kennzeichnende Merkmale eines Qualitätssicherungsprogramms sind neben dem Ergebnis auch hieraus abgeleitete Folgerungen und Konsequenzen. Somit bedürfen Qualitätssicherungsprogramme ständiger, kritischer Überwachung (Proppe 1975).

| | |
|---|---|
| **Modellphase** | Wissenschaftliche Studie, beginnend mit einer ersten Idee, gefolgt von einem schriftlich fixierten Konzept bis hin zur Institutionalisierung. |
| **Studienphase** | Breitenstudie, beruht auf der Modellphase und bildet die Idee eines „Innovators“, wo Qualitätssicherung erforderlich ist und wie man diese messen könnte. Daraufhin müssen adäquate Werkzeuge und Methoden entwickelt oder zusammengetragen werden. Hierunter fallen beispielsweise auch Standards und Normen.<br>In dieser Phase beteiligen sich neben dem Innovator sogenannte „frühe Anwender“ an ersten Umsetzungen in die Praxis. Machbarkeit und Konsensfähigkeit des Programms werden geprüft, erste Hinweise auf Effektivität sind zu erwarten. Diese Phase ist typischerweise Domäne der Fachgesellschaften, Berufsverbände und kleinerer Arbeitsgruppen, nicht zuletzt auch im universitären Bereich. |
| **Programmphase** | Routine oder Phase der Institutionalisierung. Hier muss sich das Programm für die sogenannten „späten Anwender“ als praktikabel erweisen und im Routine-Einsatz bewähren. Fragen der Dauerfinanzierung und des Effektivitätsnachweises erfahren endgültige Klärung. |

**Tab. 2** Phasen eines Qualitätssicherungsprogramms

Generell wird zwischen internen und externen Qualitätssicherungskonzepten unterschieden. Betreffen die Maßnahmen einen lokalen, abgegrenzten Bereich wie beispielsweise eine Abteilung in einem Krankenhaus, spricht man von interner Qualitätssicherung (Beispiele: Entwicklung von Röntgenbildern, Laboranalytik, Bewertung von Betreuungsprozessen anhand von Leitlinien). Wird ein Bezug zu anderen vergleichbaren Einrichtungen hergestellt, bzw. werden von Dritten Referenzdaten vorgegeben und danach Ergebnisse ausgewertet, spricht man von externer Qualitätssicherung. (Beispiele: Ringversuche für Laboranalytik, QS-Massnahmen nach § 137 SGB V, Evaluation von Qualitätsindikatoren nach § 137 e SGB V).
Einige Werkzeuge der Qualitätssicherung sind sowohl intern, als auch extern anwendbar, wie in Tabelle 3 dargestellt.

| intern | extern | intern/extern |
|---|---|---|
| Klinikkonferenz | Stichprobentechnik | Analyse von Struktur, Prozess, Ergebnis |
| Patientenbefragungen | Ringversuche | Definition von Anforderungen |
| medizinische, administrative, strategische Standards | Indikator-Ermittlung und Monitoring | Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen, Standards |
| Qualitätszirkel | Teilnahme an medizinischen Registern | valide Datenerhebung |
| Jahresberichte | | Planung, Kontrolle, Lenkung |
| Zweitmeinung | | statistischer Vergleich |
| Verbesserungsvorschläge werden belohnt | | evidence based medicine (EBM) |
| strukturierte Selbstbeobachtung | | Analyse von Tracer-Diagnosen |
| Beschwerdewesen | | Literaturrecherche |
| Evaluation von Zufriedenheit von Patienten und Mitarbeitern | | total quality management (TQM) |
| | | Pflichten - Lastenhefte |

**Tab. 3** Werkzeuge der Qualitätssicherung

### 2-1-2 Leitlinien

Ein inzwischen weit verbreitetes Konzept der Qualitätssicherung ist die Erstellung und Publikation von Leitlinien für ärztliches Handeln. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als Zusammenschluss von momentan 140 medizinischen Fachgesellschaften bemüht sich seit 1995 um eine zentrale, standardisierte Publikation von Leitlinien. Auf Anregung des "Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen" koordiniert sie ebenfalls die Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die einzelnen Fachgesellschaften. Für Patienten und Ärzte gleichermaßen zugänglich soll dabei nunmehr durch das Medium Internet eine zeitnahe und übersichtliche Sammlung bereitgestellt werden und das mühsame Suchen bei einzelnen Gesellschaften entfallen. Dies birgt Vor- und Nachteile. Die Publikation via Internet setzt eine auch dem medizinischen Laien verständliche Darstellungsweise voraus und lässt die Fachgesellschaften schon bei der Erstellung der Leitlinien daran denken, dass diese auch dem Patienten zeitnah zur Verfügung stehen, was den Verbindlichkeitsgrad unbeabsichtigt erhöhen kann (Kupka 2000a + b). Momentan sind 1.154 Leitlinien abrufbar.

Die Etablierung von Leitlinien zur Erstellung von Leitlinien war ein wesentlicher Schritt zur Anpassung unterschiedlicher Definitionen und Vorstellungen. Dabei hat aber auch die AWMF selber ihre Definition einer Leitlinie gewandelt. Im Dezember 1999 wurde die Definition einer Leitlinie noch ohne Integration ökonomischer Aspekte wie folgt publiziert: "Die Leitlinien der AWMF sind Empfehlungen für ärztliches Handeln in charakteristischen Situationen. Sie schildern ausschließlich ärztlich-wissenschaftliche und keine wirtschaftlichen Aspekte. Die Leitlinien sind für Ärzte unverbindlich und haben weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung".

Nach aktuellem Stand wird die Leitlinie von der AWMF hingegen folgendermaßen definiert: "Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen. Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von Kontrollierten Klinischen Studien und Wissen von Experten) über effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der Drucklegung wieder. In Anbetracht der unausbleiblichen Fortschritte wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Technik müssen periodische Überarbeitungen, Erneuerungen und Korrekturen unternommen werden. Die Empfehlungen der Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen genutzt werden.

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden."
(www.awmf-online.de).

| | |
|---|---|
| **Leitlinien** | sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen. |
| **Richtlinien** | sind Handlungsregeln einer gesetzlich, berufsrechtlich, standesrechtlich oder satzungsrechtlich legitimierten Institution, die für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich ziehen kann. |
| **Standards** | stellen gemittelte Werte validierter Indikatoren von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität von Kliniken und Ärzten, die mit der erforderlichen Sorgfalt arbeiten, dar. Damit ist das tatsächliche, gegenwärtig gegebene durchschnittliche Leistungsniveau (state of the art) beschrieben.<br>Davon zu trennen sind wiederum Begriffe wie Empfehlungen, Positionspapiere und Stellungnahmen. |

**Tab. 4** Definitionen von Leitlinie, Richtlinie, Standard (Schwartz 1981)

Die Definition der Bundesärztekammer dagegen lautet: "Leitlinien sollen Versorgungsergebnisse verbessern, Risiken minimieren und die Wirtschaftlichkeit erhöhen. Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Leitlinien sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen" (www.bundesaerztekammer.de).
Eine weitere, sehr gebräuchliche Definition von Leitlinien, Richtlinien und Standards hat Schwartz 1981 zusammengestellt (Tabelle 4).
Das Leitlinien nicht immer den Anforderungen entsprechen müssen, verdeutlicht eine Untersuchung von Helou, in der 329 Leitlinien von der AWMF bis Frühjahr 1998 analysiert wurden (Helou 1998). Es wurde eine Checkliste auf Grund der Leitlinien-Definitionen von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung, AWMF, Institute of Medicine, McMaster Gruppe, Scottish Intercollegiate Network und St. George´s Hospital Medical School erstellt. Dabei wurden einfache Fragestellungen verfolgt wie: Ist die Gruppe von Patienten definiert, für die diese Leitlinie gelten soll? Ist genannt, auf welcher wissenschaftlicher Untersuchung die Leitlinie fußt? Ist angegeben, wann erneut geprüft wird, ob die Leitlinie noch Gültigkeit hat?
Die Untersuchung konnte eine Vielzahl von Defiziten aufzeigen. Die AWMF hat sehr viele Initiativen entwickelt, um Leitlinien für Leitlinien zu erstellen. Es wurde eine Clearingstelle einge-

richtet und das Stufenmodell der Leitlinienentwicklung etabliert. Demzufolge wird zunächst durch eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaft ein Vorschlag erarbeitet, der vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird (S1, Expertengruppe). Daraufhin wird in einem Konsensusverfahren mit einer größeren Gruppe von Fachkollegen (80-100) beraten und abgestimmt (S2, formale Konsensfindung). Im letzten Schritt wird der Begriff der Evidenz mit Bewertung vorliegender Studienergebnisse einbezogen. Hier liegt die Herausforderung darin, Konzept und Konstruktion, die den vom Arzt erhobenen objektiven Gesundheitsstatus, die Selbstbeurteilung der Lebensqualität durch den Patienten und Analysen des erwarteten Nutzens, Sensitivitäts-, Schwellen- und Kosteneffektivität in Einklang zu bringen (S 3, Elemente systematischer Entwicklung).

Nahezu alle bisher publizierten Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe entsprechen der Entwicklungsstufe S1. Dabei sind Beiträge zum Vulvakarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, malignem Ovarialtumor, laparoskopischen Operation von Ovarialtumoren und zur perioperative Antibiotikaprophylaxe veröffentlicht. Aus dem Themenschwerpunkt Urogynäkologie sind Beiträge zur Stressharninkontinenz, Descensus genitalis und Harninkontinenz, Dranginkontinenz, Drangsyndrom, Reizblase, Harnwegsinfekt, Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft, Harnleiterstau in der Schwangerschaft, postpartale Störungen von Blasen- und Beckenbodenfunktion, Blasenentleerungsstörungen und zur urogenitalen Atrophie abrufbar. Aus dem Bereich der gynäkologischen Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin sind Empfehlungen zur Empfängnisverhütung, zur Durchführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) zur Behandlung einer Sterilität und zur sonographischen Kontrolle postmenopausaler Patientinnen publiziert. Aus dem Bereich der Geburtshilfe und Perinatalen Medizin stammen Empfehlungen zur Therapie des Bluthochdrucks in der Schwangerschaft, Dopplersonographie in der Schwangerschaft, ärztlichen Betreuung der schwangeren Diabetikerin, antepartale Verlegung von Risiko-Schwangeren, Geburtseinleitung bei Zustand nach Kaiserschnitt, Anwesenheit der Väter bei der Sectio caesarea, vaginal-operative Entbindungen aus Beckenmitte, Schulterdystokie, Tokolyse, Dokumentation der Geburt (Partogramm), Verlegung Neugeborener in Kinderkliniken, Betreuung des gesunden Neugeborenen im Kreißsaal, Betreuung der Neugeborenen diabetischer Mütter, Hyperbilirubinämie - Phototherapie, bakterielle Infektionen des Neugeborenen, Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen, Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit und zur Prophylaxe durch Streptokokken der Gruppe B. Der letzte Themenkomplex beschäftigt sich mit Rechtsfragen, hier u.a. mit der Abfassung von Gutachten in Arzthaftungsprozessen.

### 2-1-3 Evidence Based Medicine - Good Clinical Practice

Einige weitere Begriffe sind im Zusammenhang mit Qualitätssicherungskonzepten zu nennen. Evidenzbasierte oder beleggestützte Medizin (evidence based medicine, EBM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten (Williams 2001). Sie gehört zu den momentan viel diskutierten Mechanismen, um Qualität zu gewährleisten und indirekt dadurch ebenfalls Kosten zu senken. Aus Kanada und Großbritannien kommend verbreitet sich EBM mittlerweile in ganz Europa. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.

Festlegungen der "Guten Klinischen Praxis" (good clinical practice, GCP) werden analog zu Leitlinien und Standards an vielen Stellen des Gesundheitswesens durchgeführt. Auf europäischer Ebene gibt es bisher eine Empfehlung im Bereich Zulassung und Arzneimittelprüfung (Richtlinie 2001/20/EG 2001).

### 2-1-4 Cochrane Collaborations

Der britische Epidemiologe Archie Cochrane zeigte bereits 1972, dass für wichtige Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen häufig nur unzureichende Untersuchungsergebnisse vorhanden sind bzw. die Fachkräfte, Patienten, Forscher und politischen Entscheidungsträger von einer unüberschaubaren Menge an Informationen überflutet werden (Cochrane 1989). Die vielerorts entstandenen Cochrane Collaborations versuchen demzufolge durch das Verfassen, Aktualisieren und Verbreiten von Übersichtsarbeiten zu den Wirkungen von Maßnahmen im Gesundheitswesen diesen Misstand zu beseitigen. Grundprinzip ist dabei die Zusammenarbeit, das Bauen auf das Engagement der Einzelnen, die Vermeidung von Doppelarbeit, die permanente Aktualisierung, die Sicherstellung der Relevanz, die Sicherstellung des Zugangs und die permanente Qualitätsverbesserung der eigenen Arbeit. Mit diesen Maximen arbeitet auch das Deutsche Cochrane Zentrum in Freiburg (www.cochrane.de).

## 2-1-5 Medizinische Register

Die Etablierung medizinischer Datensammlungen eines geographisch umschriebenen Raumes hat eine lange Tradition (Collen 1990). Diese Register konzentrierten sich zunächst hauptsächlich auf die Untersuchung von Todesursachen und deren Kausalität. Hintergrund waren zumeist demographische Erhebungen. Der Begriff der Epidemiologie als Lehre von der Entstehung, Häufigkeit und Verbreitung von Krankheiten und Gesundheitsstörungen sowie deren Folgen unter Hinzuziehung sozialer, gesellschaftspolitischer und volkswirtschaftlicher Aspekte ist damit eng verbunden (Selbmann 1997).

Unter dem Begriff „Register“ wird allgemein ein amtlich geführtes Verzeichnis rechtserheblicher Umstände von öffentlichem Interesse verstanden. Demzufolge werden Medizinische Register häufig von Behörden oder anderen öffentlichen Einrichtungen geführt.

In Deutschland ist das Statistische Bundesamt mit dieser Aufgabe betraut, wenn auch eine Vielzahl bedeutender Register von anderen Stellen geleitet wird. So übernimmt beispielsweise das Robert-Koch-Institut immer mehr die Funktion einer Registerstelle für Infektionserkrankungen. Die Ansiedlung eines bundeseinheitlichen Krebsregisters an das Institut ist geplant aber bisher nicht realisiert.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über Krankheitsregister, nach Gründungsjahren geordnet, die entsprechenden Orte und Gründungspersonen bzw. die Personen, die das Register aufgebaut haben. Das erste epidemiologische Krebsregister der Welt in Hartford Connecticut, USA, wurde von einer jungen Frau, Eleanor Macdonald aufgebaut, die mit 95 Jahren in Houston, Texas, immer noch publizistisch tätig war (Köhler 2003, Griswold 1938).

Die Entwicklung und Förderung von Krankheitsregistern, die in erster Linie Krebsregister waren, wurden nicht stringent weiterentwickelt. 1926 wurde in der Stadt Hamburg ein Krebsregister gegründet. Es stellte für lange Zeit eine Ausnahme dar. Vom Stadtphysikus Sieveking wurde es in einem sehr modernen Sinne als Instrument zur Nachsorge und Überwachung eingerichtet. Es war das erste Krebsregister in Deutschland (Keding 1973).

Durch Proppe und Wagner wurde bereits 1951 an der Hautklinik Kiel am Beispiel der Altersdisposition des Lupus vulgaris demonstriert, dass die Vorteile bei der Verwendung maschineller Auswertungsverfahren eines Krankheitsregisters nicht so sehr in der Bewältigung großen Datenvolumens liegen, sondern vielmehr in der Möglichkeit, die in einen komplexen Sachverhalt wirkenden Einflussfaktoren zu isolieren und ihre Auswirkungen zu beschreiben (Schirren 1975, Wagner 1976).

Für das 1952 in der DDR gegründete Krebsregister wurde 1989 die Meldepflicht aufgehoben. Ein Grund dafür lag in der Datenschutzproblematik.

| Jahr | Erstbeschreibung | Art | Quelle |
|---|---|---|---|
| 1926 | Sieveking, Hamburg | Krebsregister | Keding, 1973 |
| 1928 | Macdonald, Connecticut USA | Krebsregister | Griswold, 1938 |
| 1942 | Clemmesen, Dänemark | Krebsregister | Clemmesen, 1964 |
| 1951 | Wagner, Proppe, Kiel | Lupusregister | Schirren, 1975 |
| 1952 | DDR, Meldepflicht | Krebsregister | |
| 1961 | Pirtkien, Kiel<br>Giere, Wiesbaden | Vergiftungsregister | Pirtkien, 1975 |
| 1964 | Jahn, Berlin | Krebsregister | Jahn, 1964 |
| 1965 | Kiel, Deutsche Gesellschaft für Pathologie | Lymphomregister | |
| 1966 | Griesser, Kiel<br>Ehlers, Göttingen | Verlaufsbeobachtungen | Griesser, 1966 |
| 1967 | Dhom, Saarland | Krebsregister | Merle, 1975 |
| 1970 | Dhom, Homburg | Prostataregister | Dhom, 1974 |
| 1973 | Wagner, Heidelberg | Knochentumorregister | Schulz, 1993 |
| 1974 | Münchner Perinatalkonferenz | Perinatalerhebung | Goerke, 2000 |
| 1980 | Michaelis, Mainz | Kinderkrebsregister | Michaelis, 1985 |

**Tab. 5** Entwicklung medizinischer Register

1965 wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Pathologie in Kiel ein Register für Lymphome eingerichtet. Die Bedeutung der Verlaufsbeobachtung onkologischer Erkrankungen wurde von Griesser und Ehlers bereits 1966 hervorgehoben (Griesser 1966). Erst Ende der 60er Jahre wurde damit begonnen, neue regionale Register aufzubauen. Das Krebsregister des Saarlandes begann bereits 1967 epidemiologisch zu arbeiten. Bis heute ist eine flächendeckende Einrichtung von Krebsregistern und eine bundeseinheitliche Regelung, in welcher Form die Meldepflicht oder das Melderecht erfolgen soll, noch nicht erreicht.

Auffallend ist, dass eher flächenmäßig überschaubare Regionen (Stadtstaaten, kleine Bundesländer) in der Lage waren, Registerstrukturen zu schaffen.

Im Jahre 1969 begann Hermanek an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen mit der Etablierung von Tumor-Klassifikationen und Tumorregistern (Hermanek 1983).

## Einführung

Eine Gruppe von Urologen und Pathologen fasste 1970 auf einem Symposium in Homburg den Beschluss, ein zentrales Prostata-Karzinom-Register für die Bundesrepublik Deutschland zu erstellen. Dieses wurde von Dhom verwirklicht (Dhom 1974). Aufgabe des Registers sollte es sein, eine möglichst große Zahl an klinisch und bioptisch beobachteten Fällen zu erfassen und zu klassifizieren. Außerdem sollte dieses Krebsregister als Referenzzentrum fungieren.

Eines der flächendeckensten Register ist die seit 1974 etablierte Perinatalerhebung (Goerke 2000). Ein annähernd bundeseinheitlicher Datensatz soll die Vergleichbarkeit der Daten garantieren. Koordinierungsstelle hierfür ist die Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in Gynäkologie und Geburtshilfe (www.aig-online.de).

## 2-2 Etablierte Qualitätssicherungskonzepte

### 2-2-1 Gynäkologie und Onkologie

In der Gynäkologie existieren seit Jahren zahlreiche Projekte der Qualitätssicherung. Traditionsgemäß ist dieses Fachgebiet eines der führenden in der Etablierung und Umsetzung von solchen Projekten. Eine entsprechende Auflistung enthält die Schriftreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Maßnahmen der Medizinischen Qualitätssicherung 1994).

Das Projekt „Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie“, welches von 1992 - 1996 an mehr als 50 Frauenkliniken bundesweit durchgeführt wurde, versuchte, Qualitätsindikatoren zu ermitteln und hat beispielsweise durch die einfache Gegenüberstellung von Einweisungsdiagnose und histologischem Ergebnis nach einem operativen Eingriff gezeigt, das die Frequenz von operativen Eingriffen mit der Qualität der Leistung korreliert (Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie 1998, Geraedts 1997a, Berg 2000, Geraedts 1997b).
Auch hier war das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung am Universitätsklinikum Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Math. Hans-Konrad Selbmann federführend.
Die Datenerhebung im Bereich des ambulanten Operierens wird auf Länderebene sehr unterschiedlich gehandhabt. Teilweise ist bereits ein Fragebogen in Anlehnung an die „Datenerhebung zu allg. Gynäkologischen Operationen“ verpflichtend. Mit ähnlichem Inhalt betreibt der Bundesverband für Ambulantes Operieren (BAO) eine Datensammlung (Bröckelmann 1993).
Die Deutsche Mammographie-Studie konnte von 1991 bis 1993 zeigen, dass die Befundqualität hauptsächlich von der Gerätebeschaffenheit und der Möglichkeit des Untersuchers, auf unkompliziertem Weg eine zweite Meinung einzuholen abhängig war (Selbmann 1993). Besonders verdient gemacht hat sich hierbei Prof. W. Höffken aus Köln (Swart 1995).
Die onkologische Datenerfassung gewinnt in Praxis und Klinik im Zeitalter globaler Vernetzung immer größere Bedeutung. Die Erstellung zentraler Tumorregistern mit vereinheitlichten Datensätzen, die Maßnahmen im Zusammenhang mit Qualitätssicherung und Qualitätssteigerung und schließlich die wissenschaftlich orientierte Evaluation neuer Therapiekonzepte in der Onkologie erfordern technische Hilfsmittel aus dem Bereich der Datenverarbeitung (Kupka 2000c).
Hierbei sind die Schaffung übereinstimmender Konzepte mit Definitionen der zu erhebenden Daten eine Aufgabe, die von Gesundheitsorganisationen und Politik gleichermaßen anzustreben

sind. Allein die Vielzahl der Klassifizierungssysteme verdeutlicht die Schwierigkeit, einheitliche Dokumentationsgrundlagen festzulegen:

- Internationale Histologische Klassifikation der Tumore der WHO
- AFIP Atlas der Tumorpathologie (1949)
- TNM-Klassifikation der UICC (seit 1958)
- Manual of Tumor Nomenclature and Coding (MOT-NAC) der American Cancer Society (1965)
- International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) der WHO
- Internationale Nomenklatur der Krankheiten (IND) des CIOMS

Eine bundesweit einheitliche Datenerhebung im Bereich der Onkologie allgemein und der Gynäkologie im Speziellen konnte trotz Krebsregistergesetz bisher nicht geschaffen werden (Gesetz über Krebsregister 1994). Das am 4. November 1994 verabschiedete Gesetz regelte die fortlaufende und einheitliche Erhebung personenbezogener Daten über das Auftreten bösartiger Neubildungen einschließlich ihrer Frühstadien sowie die Verarbeitung und Nutzung dieser Daten.
Für diese Aufgaben hatten die Länder stufenweise in örtlichen Segmenten bis zum 1. Januar 1999 flächendeckend bevölkerungsbezogene Krebsregister einzurichten und zu führen. Sie konnten Ausnahmen von der Flächendeckung bestimmen. Vorgesehen war dabei die Schaffung einer Vertrauensstelle unter ärztlicher Leitung und eine Registerstelle am Robert-Koch-Institut ("Dachdokumentation Krebs“) mit dem Ziel der Datenauswertung. Dieses Gesetz war vom 1. Januar 1995 bis 31. Dezember 1999 gültig.
Ein einheitlicher onkologischer Datensatz findet jedoch bisher aufgrund der föderalen Strukturen in der Gesundheitspolitik noch keine Anwendung (Wächter 1998).
Seit 1993 bemüht sich u.a. die Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin (AQS) um Vorkehrungen zur Abstimmung und Einheitlichkeit auf diesem Gebiet. Des weiteren hat sie die wichtige Aufgabe einer zentralen landesweiten Dokumentationsstelle aller qualitätssichernden Maßnahmen und präsentiert eine Auflistung im Internet (www.aqs.de).
Die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung in der Medizin (ÄZQ) dient in diesem Bereich der innerärztlichen Abstimmung von qualitätssichernden Maßnahmen zwischen Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Daneben sind weitere Institutionen an diesem Vorhaben beteiligt:

- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) in Frankfurt
- Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO),
  Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
  mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
- Kommission Qualitätssicherung in der Onkologie
  (wissenschaftliches Gremium der Deutschen Krebsgesellschaft)
- Arbeitsgruppe zur Koordination klinischer Krebsregister (AKKK)
  am Institut für Medizinische Informatik Justus-Liebig-Universität Giessen,
  arbeitet seit 1985 im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)
  zu Themen der Qualitätssicherung in der Onkologie und deren Umsetzung
- Onkologische Schwerpunkte (OSP)
- Tumorzentren

Im Allgemeinen herrscht eine enge Verbindung zwischen medizinisch sinnvollen Initiativen und der Politik. In der Onkologie werden klare Organisationsstrukturen mit Bundes- und Ländergliederungen erst langsam geschaffen. So war beispielsweise die Einstellung der Tätigkeit von Onkologischen Schwerpunkten in Teilen Nordrhein-Westfalens 1999 mit einer Neustrukturierung der lokalen Datenerhebung durch die Tumorzentren verbunden. Dabei wurde erst 12 Jahre zuvor durch die "Grundsätze zur Verbesserung der onkologischen Versorgung in NRW" (22.10.87) des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW der Ansatz der Bundesregierung, mittels Tumorzentren die Versorgung zu verbessern, zugunsten rechtlich eigenständiger Onkologischer Schwerpunkte (OSP) modifiziert.

Trotz der zunehmenden Integration von Informationstechnologie im Bereich der klinischen Medizin ist eine zufriedenstellende Funktionalität in der onkologischen Datenerfassung noch nicht erreicht worden (Kupka 2003d). Obwohl zahlreiche Klassifizierungssysteme nutzbar sind, Vereinheitlichungen zur Basisdokumentation durchgeführt wurden und ein Krebsregistergesetz verabschiedet wurde, ist eine zur Perinatalerhebung äquivalente Organisationsstruktur noch nicht vorhanden. Hier sind nicht so sehr im Bereich der technischen Möglichkeiten sondern besonders im Bereich der Gesundheitspolitik einschließlich der Finanzierungskonzepte noch Lösungen zu suchen. Für die Qualitätssicherung im Bereich der gynäkologischen Onkologie ist eine einheitliche, zentral auswertbare Datenerhebung unerlässlich. Diese ist ohne moderne Werkzeuge der Informationstechnologie nicht realisierbar (Kupka 2001c). Eine nach Grundregeln der Informationstechnologie festzulegende Beschreibung eines Datensatzes zur Tumordokumentation beispielsweise wurde im Krebsregistergesetz nicht integriert. Ebenso wenig wurde ein spezielles EDV-System beschrieben oder präferiert. Eine ausschließlich digitalisierte Datenübermittlung ist ebenfalls nicht im Gesetzestext verankert.

### 2-2-2 Pränatal- und Geburtsmedizin

In der Geburtshilfe existiert nunmehr im 30. Jahr die bundesweite Perinatalerhebung. Sie ist eines der ältesten Werkzeuge der Qualitätssicherung in der deutschen Medizin überhaupt (Selbmann 1993). Die Perinatalerhebung stellt eine nicht verordnete, sondern freiwillig ins Leben gerufene, ärztliche Maßnahme der Qualitätssicherung dar. Sie wurde auf rein medizinische Belange konzipiert und verfolgte keine ökonomischen Aspekte (Goerke 2000). Dabei ist die Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (www.baq-bayern.de) die älteste Einrichtung dieser Art. Sie bemüht sich aktiv um Weiterentwicklung und Zusammenführung der Datenerhebung (Lack 2001, 2003).
Die auf Länderebene eingerichteten Geschäftsstellen mit direktem Kontakt zu den Geburtskliniken sind fast flächendeckend durch eine Einrichtung auf Bundesebene (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung BQS, Düsseldorf) ersetzt worden. Die enge Verzahnung von wirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Aspekten wird hierbei deutlich. Die BQS ist mit dem Ziel gegründet worden, Fallpauschalen und Sonderentgelte zu analysieren. Damit wird deutlich, das eine enge Verzahnung von Instrumenten der medizinisch ausgerichteten Qualitätssicherung genutzt wird, um ökonomische Wertigkeiten zu evaluieren. Hier liegt die Herausforderung der nächsten Jahre, den ökonomischen Aspekten nicht alleinig Raum zu geben (Kupka 2001e). Auch im Bereich der deutschen Geburtsmedizin ist eine Vielzahl von Institutionen und Gremien eingebunden:

- Leitlinienkommission der DGGG
- Fachgruppe Qualitätssicherung der DGGG
- Board Perinatal- und Geburtsmedizin
- Münchner Konferenz für Qualität (Perinatologie, Neonatologie, operative Gynäkologie) des Koordinierungsausschusses
- Bundeskuratorium Qualitätssicherung bei Fallpauschalen und Sonderentgelten
- Zentraler Datenverarbeitungsservice der SQS - quant GmbH Hamburg
- Fachgruppe Gynäkologie/Geburtshilfe und laparoskopische Gynäkologie mit Moderator für die Vertragspartner der Zusatzvereinbarung BÄK DKG GKV
- Wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsorganisationen der Krankenpflegeberufe
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) als Interessenvertretung der Spitzenverbände der Krankenkassen, des Verbandes der Privaten Krankenversicherung, der Bundesärztekammer und der Deutschen Krankenhausgesellschaft
- Projektgeschäftsstellen in nahezu allen Bundesländern
- Lenkungsgremium und Kuratorium der LÄK, LKG, LVGKV

Eng verbunden mit der technischen Realisierung dieser EDV-gestützten Datenerhebung sind die Initiativen der Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG), die ein eigenes Forum zur Perinatalerhebung geschaffen haben (Kupka 2000h, Kupka 2000i). Hier werden inhaltliche und technische Anfragen von Experten beantwortet, auf den wissenschaftlichen Jahrestagungen konzeptionelle Neuerungen vorgeschlagen und der verbindliche Datensatz via Internet publiziert (Kupka 2000f). So wurden beispielsweise im Jahre 2000 die Pulsoxymetrie und Akupunktur in den Datensatz aufgenommen, ebenso wie die Wassergeburt und neue Techniken der Sectio nach Misgav-Ladach.

Trotz zahlreicher Bemühungen ist eine zentrale Stelle zur Analyse und Publikation aller geburtsmedizinisch erhobenen Daten in Deutschland noch nicht geschaffen. Vereinzelt werden Sammelstatistiken zu speziellen Fragestellungen erstellt (Lack 2003). Die Meldungen an das Statistische Bundesamt beruhen nicht auf den in den Geburtskliniken erhobenen Daten, sondern auf den Angaben der lokalen Meldeämter. Völlig unberücksichtigt bleibt in der Perinatalerhebung die Auswertung von Hausgeburten. Hier ist noch kein einheitliches System gefunden worden, um die meist durch Hebammen geleiteten Entbindungen zu dokumentieren.

Die Neonatal-Erhebung wird im 12. Jahr fortgeführt. Sie ist ähnlich organisiert wie die Perinatalerhebung und erfasst alle bis zum 10. Lebenstag klinisch behandelten Neugeborenen. Leider ist eine direkte Anbindung an die Perinatalerhebung bisher nicht gelungen, so dass Analysen zum Schwangerschaftsverlauf und „fetal outcome“ nur begrenzt möglich sind.

Insgesamt werden in der Geburtsmedizin zum aktuellen Zeitpunkt 18 Leitlinien über die AWMF veröffentlicht.

### 2-2-3 Assistierte Reproduktion

Die Entwicklung der modernen Techniken in der humanen, assistierten Reproduktion reicht noch nicht sehr weit zurück. Das erste „test tube baby“ hat gerade seinen 26. Geburtstag gefeiert (Steptoe, Edwards 1978). Noch leben wir in der „ersten“ Generation dieser modernen Therapieform.

Rasch haben sich Neuerungen in diesem Bereich etabliert. Im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation wurden (hoch-)gereinigte, urinäre Gonadotropine durch rekombinante Präparate abgelöst. Zur Unterdrückung einer vorzeitigen Luteinisierung wurden zunächst hochpotente Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) produziert und durch echte Antagonisten ergänzt. Zunächst erfolgten Follikelpunktionen auf laparoskopischem Weg. Durch die Weiterentwicklung von kompakten Ultraschall-Sonden ist es möglich geworden, die Aspiration transvaginal durchzuführen. Kulturmedien, Kathetersysteme und Techniken der Mikromanipulation von Eizellen wurden ebenfalls weiterentwickelt (Kupka 1999b).

Die schnelle Ausbreitung der therapeutischen Konzepte war eng verbunden mit diagnostischen Fortschritten und einer Öffnung des Verfahrens für Indikationsgruppen, die neben der ursprünglich rein tubaren Sterilität besonders auch andrologische Kausalitäten einschließen.

Wenige Arbeitsbereiche in der klinischen Medizin sind so eng mit ethischen, moralischen, religiösen und psychologischen Aspekten verbunden wie die humane Reproduktionsmedizin. Nach der anfänglichen Begeisterung für die neuen therapeutischen Möglichkeiten wurde speziell in Europa bald der Ruf nach medicolegalen Rahmenbestimmungen für die Gradwanderung zwischen technisch Machbarem und medizinisch-ethisch Vertretbarem laut.

Bereits früh hat Deutschland mit dem Embryonenschutzgesetz eine restriktive Reglementierung geschaffen, die das Wohl der werdenden Eltern, des neu entstehenden Lebens und auch der Solidargemeinschaft berücksichtigt (Gesetz zum Schutz von Embryonen 1990). Dabei spiegelt die erhöhte Mehrlingsrate die leidvollste Erfahrung der neuen Therapiekonzepte wider.

Die Festlegung der transferierbaren Embryonenzahl auf maximal 3 hat den Gesetzgeber mit Weitblick sehr früh erkennen lassen, dass dadurch zwar eine konkurrenzverzerrende Situation im europäischen und weltweiten Vergleich geschaffen wird, innerhalb Deutschlands aber eine Einheitlichkeit gegeben ist, die die im Wettbewerb befindlichen reproduktionsmedizinischen Zentren vor unlauteren Praktiken schützt.

## Einführung

Die in Deutschland etablierten Regelwerke und maßgeblichen Kommentare innerhalb der Reproduktionsmedizin sind folgende:

- Gesetz zum Schutz von Embryonen (EschG)
  BGBl (1990) 1: 2746
- Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer
  Deutsches Ärzteblatt (1998) 95; 49, A-3171
- Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung
  (August 1990, zuletzt geändert 26-02-2002)
  Deutsches Ärzteblatt 99, Heft 27, 5. Juli 2002 A-1924
- Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch (SGB V)
  Gesetzliche Krankenversicherung, § 27a Künstliche Befruchtung
  BGBl (1999) I S.2626
- Muster-Berufsordnung der Bundesärztekammer
  (hierin enthalten: Pflichten in besonderen medizinischen Situationen
  Nr. 14 Schutz des menschlichen Embryos
  Nr. 15 In-vitro-Fertilisation, Embryotransfer
- Empfehlungen zur Durchführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) zur Behandlung einer Sterilität
  Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
  http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/gyn-e002.htm
- Leitlinien für die Einrichtung und Führung eines IVF-Labors der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen
  http://www.agrbm.de/
- Richtlinien zur Durchführung der In-vitro- Fertilisation mit Embryotransfer (IVF) und Embryotransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität
  Dt. Ärztebl. (1985) 82: A-1649, A-1690-1698 (Anhang der Berufsordnung 1985)
  Dt. Ärztebl. 1988; 85 (Anhang der Berufsordnung 1988)
- Richtlinien zur Durchführung des intratubaren Gametentransfers, der In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer und anderer verwandter Methoden
  Dt. Ärztebl. 1994; 91 (im Anhang der Berufsordnung 1994)
- Richtlinien zur Forschung an frühen menschlichen Embryonen
  Dt. Ärztebl. 1985; 82: A-3757-3764
- Stellungnahme zur Assistierten Reproduktion: Mikroinjektion (ICSI), Fehlbildungsrisiko, ovarielle Stimulation und Ovarialkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverbandes der Frauenärzte, Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

## Einführung

Eines der wichtigsten Qualitätssicherungskonzepte in der humanen Reproduktionsmedizin stellt die nationale Datensammlung dar. Das Deutsche IVF-Register (D·I·R) wurde bereits 1982 durch Prof. Dr. Frank Lehmann (Universitätsfrauenklinik Lübeck, Städtische Kliniken Bielefeld - Rosenhöhe) zunächst mit Sitz an der Ärztekammer Westfalen-Lippe in Münster gegründet. Somit ist es - analog zur Perinatalerhebung - auf ärztliche und nicht auf legislative Initiative hin entstanden.

Diese Datensammlung ist als eine der wenigen im humanmedizinischen Bereich bundesweit einheitlich und gibt jährlich einen Ergebnisbericht der momentan 117 Behandlungszentren heraus. Die Teilnahme am Register ist seit 1999 gemäß Berufsordnung verpflichtend (Felberbaum 2000).

In der über 20 jährigen Geschichte der D·I·R hat sich die Art der Datenerhebung weiterentwickelt. Die relevanten Schritte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

| | |
|---|---|
| 1982 | Gründung des Deutschen IVF Registers<br>durch Prof. Dr. Frank Lehmann |
| 1990 | Datenerhebung mit Dokumentationsbögen<br>Entwicklung einer Erfassungssoftware auf Basis einer d-base Datenbank durch die Firma Seeberg GmbH bzw. Medis GmbH. 18 Versionen von dieser Software (IVF-C, MEDIS) wurden entwickelt. |
| 1993 | Leitung des Registers durch Prof. Hanns-K. Rjosk, München. |
| 1995 | Leitung des Registers durch Prof. Ricardo E. Felberbaum, Lübeck. Ansiedlung des Registers an der Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg. |
| 1996 | Das Register wird Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) im Einverständnis mit dem Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ). Die Datensammlung wird um wissenschaftliche Auswertungen und einen strukturierten Jahresbericht erweitert, der jeweils beim Jahrestreffen der Zentren im November die Ergebnisse des Vorjahres publiziert.<br>Letzter Jahrgang mit paralleler Auswertung von Daten, die mit Disketten und Dokumentationsbögen übermittelt wurden. Einführung einer neuen Erfassungssoftware auf Basis einer FileMaker-Pro Datenbank (DIR, RecDate) mit Hilfe der Industrie. |
| 1997 | Einführung der Prospektivität (Beginn der Zyklusdokumentation in die Erfassungssoftware soll spätestens 8 Tage nach Stimulationsbeginn erfolgen). |
| 1998 | Vorstellung der ersten Version eines Pflichtenheftes auf einem Anwender-Treffen in der Ärztekammer Schleswig-Holstein zur Neustrukturierung der Erfassungssoftware. |
| 1999 | Die Teilnahme am Register wird verpflichtend in den Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer und Bestandteil der Berufsordnung. |
| 2002 | Weiterentwicklung der Erfassungssoftware durch Mitarbeiter der Ärztekammer Schleswig-Holstein (DIRmod, DIRpro) und Etablierung eines eigenen Internet-Portals (www.deutsches-ivf-register.de). |

**Tab. 6** Entwicklung des Deutschen IVF Registers

Daneben existiert das bereits erwähnte Regelwerk mit unterschiedlicher Verbindlichkeit für das sensible Spannungsfeld zwischen Ethik und Technik. Das Gesetz zum Schutz von Embryonen ist seit 1991 in Kraft. Das Sozialgesetzbuch V regelt seit 1988 Genehmigungsverfahren zur Durchführung der künstlichen Befruchtung. Die Berufsordnungen der Landesärztekammern legen die Details der IVF-Therapie fest. So gilt beispielsweise in Berlin seit Oktober 1999 die Regelung, dass der Arzt sorgfältig darauf zu achten habe, ob zwischen den Partnern „eine für das Kindeswohl ausreichend stabile Bindung“ besteht. In Nordrhein-Westfalen ist eine IVF-Therapie nur bei verheirateten Paaren erlaubt. In Bayern wurde die Richtlinie der Bundesärztekammer teilweise gar nicht erst implementiert, sondern als „antizipiertes Sachverständigengutachten“ interpretiert. Diese Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion (1998) regelt detailliert die Anzahl der transferierbaren Embryonen.
Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) verabschiedete im Juni 1998 Empfehlungen zur Durchführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) zur Behandlung einer Sterilität. Eine Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Präimplantationsdiagnostik wurde bereits im Februar 2000 publiziert.

| | |
|---|---|
| Deutschland | Deutsches IVF-Register (D•I•R)<br>www.deutsches-ivf-register.de |
| Großbritannien | Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)<br>www.hfea.gov.uk |
| Frankreich | Registre national de la FIV en France (FIFNAT)<br>http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr |
| Niederlande | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie<br>www.nvog.nl/ |
| Österreich | Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG)<br>http://oebig.artware.at |
| USA | Society for Assisted Reproductive Technology (SART)<br>www.sart.org<br>in Kooperation mit<br>United States Department of Health and Human Services<br>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<br>National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion<br>Division of Reproductive Health<br>www.cdc.gov/reproductivehealth/art.htm |
| Europa | European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society<br>of Human Reproduction Embryology (ESHRE)<br>www.eshre.com |
| Global | International Federation of Fertility Societies (IFFS)<br>International Working Group on Registers in Assisted Reproduction<br>www.iffs-reproduction.org |

**Tab. 7** Informationsangebote zu IVF-Registern im Internet

## Einführung

Ein Meinungsbildungsprozess über neue Techniken und daraus erwachsene Reglementierungen findet zwischen vielen beteiligten Institutionen statt. Neben der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) beteiligten sich der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ), das Deutsche IVF-Register (D·I·R), die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM), die Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen und auch Selbsthilfegruppen wie "Wunschkind e.V." an diesem Prozess.

Im europäischen Raum stellt das deutsche Register momentan die umfassenste und fundierteste Datensammlung dar. Dabei werden nicht Sammelstatistiken einzelner Zentren oder Regionen genutzt, sondern jeweils ein Datensatz pro Behandlungszyklus.

Als Kommunikations- und Informationsmedium hat dabei das Internet eine führende Rolle eingenommen (Kupka 2001a). Datensammlungen unterschiedlicher Länder und Regionen sind inzwischen online abrufbar (Tabelle 7).

Momentan sind in 19 europäischen Staaten nationale Register im Bereich der assistierten Reproduktion etabliert. In Frankreich ist seit 1986 ein solches Register am Nationalen Institut für Gesundheit und Medizinforschung (INSERM) eingerichtet worden (de Mouzon 1993). Die Jahresergebnisse (FIVNAT report) werden regelmäßig in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert (French National IVF Registry 1993, French National Register on In Vitro Fertilization 1997). Diese umfassen auch Auswertungen zu detaillierten Teilaspekten (The results of classical in vitro fertilization in male infertility 1995).

In Dänemark wurde 1994 ein nationales Register am Dänischen Wissenschaftszentrum für Epidemiologie für die 16 nationalen IVF-Zentren aufgebaut (Andersen 1999). Interessant ist hierbei die Aufnahme einer unveränderlichen, personenbezogenen Registrierungsnummer, die auch Patientenrückidentifizierungen ermöglichen kann. Ein derartiges Vorgehen ist nach deutschen Datenschutz-Vorgaben (Bundesdatenschutzgesetz 2002, Gesetz des Bundes zur Regelung der Rahmenbedingungen für Informations- und Kommunikationsdienste 1996) nicht möglich.

In Schweden existiert bereits seit 1982 ein nationales IVF-Register, das eine der ersten umfassenden follow-up Studien nach IVF-Therapie ermöglichte (Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1999).

In Finnland wurde erst 1990 ein Register geschaffen, obwohl schon 1982 die ersten IVF-Therapiezentren entstanden. Zunächst wurden die Daten gemeinsam im nationalen Perinatalregister geführt. Dieses wurde als unpraktikabel erkannt, da nur Informationen über geborene Kinder aus einem IVF-Programm vorlagen (Gissler 1995).

In Australien und Neuseeland wird seit 1983 ein Register geführt, das durch einen Zusammenschluss aller nationalen/staatlichen IVF-Zentren getragen wird (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group 1988).

In Lateinamerika ist ein Register geplant, aber noch nicht etabliert (Assisted reproduction in Latin America 1994).

Auf der 20. Jahrestagung der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) wurde 2004 über die Gründung eines Registers im Mittleren Osten berichtet, welches 17 Länder einschließt.

In den USA wird seit 1985 ein Jahresbericht mit Ergebnissen der IVF-Zentren veröffentlicht (Assisted reproductive technology in the United States 1995 1998 1999 2002, In vitro fertilization-embryo transfer in the United States 1989 1990 1991). Dabei wird der Bericht unter der Schirmherrschaft zweier Fachgesellschaften (Society for Assisted Reproductive Technology SART, American Society for Reproductive Medicine ASRM) erstellt, die für die technische Umsetzung und Analyse zunächst mit einer kommerziellen Firma (Medical Research Int. Inc.) und seit 1994 mit der staatlichen Gesundheitsbehörde (Centers for Disease Control and Prevention CDC) kooperieren. Trotz wechselnder Bezeichnung des Registers (National IVF-ET Registry, SART-Registry) ist der strukturelle Aufbau kaum modifiziert worden. Federführend für die Zusammenstellung der zu erhebenden Daten und die technische Umsetzung der Erfassungsbögen bzw. Computerprogramme war die Society for Assisted Reproductive Technology. 1992 stieg durch eine Gesetzesinitiative (Fertility Clinic success Rate and Certification Act 1992) die Teilnahmequote am einheitlichen IVF-Register stark an. Seit 1994 wird jeder Behandlungsfall individuell auf einem Meldebogen erfasst. Zuvor erstellten die einzelnen IVF-Zentren einen Jahresbericht ihrer Einrichtung, der zentral gesammelt und ausgewertet wurde. Bei dieser Veränderung ist entscheidend, dass somit die Möglichkeit besteht, Behandlungszyklen prospektiv zu erfassen, also eine Registermeldung zu erhalten noch bevor der Behandlungsausgang bekannt ist. Hierdurch wird eine Selektion der Ergebnisse verhindert.

Als amerikanische Besonderheit ist die Publikation der zentrumsbezogenen Therapiezahlen und Erfolgsraten zu erwähnen (Kupka 2000g). Hier wird der Öffentlichkeit via Internet oder Druckversion (mehr als 300 Seiten pro Jahr) die Ergebnisqualität verfügbar gemacht (Assisted Reproductive Technology Success Rates 1997, 2000). Editiert wird dieser Bericht von der Women's Health and Fertility Branch, Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion vom Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta-GA.

## 2-3 Medizinische Informatik

### 2-3-1 Aufgaben der Medizinischen Informatik

Informationsverarbeitung in der Medizin ist Betätigungsfeld der Medizinischen Informatik (MI). Sie wird definiert als Wissenschaft von der Informationsverarbeitung und der Gestaltung computergestützter Informationssysteme im Gesundheitswesen mit dem Ziel, unter Anwendung formaler Methoden und Konzepte der Informatik und Einsatz zeitgemäßer Informations- und Kommunikationstechnologien die Gesundheitsfürsorge und Krankenversorgung sowie die medizinische Lehre und Forschung zu unterstützen (Koeppe 1974, Anderson 1974). Dabei beinhaltet sie die Dokumentation, Analyse, Steuerung, Kontrolle und Synthese von Informationsprozessen in der Medizin (Seelos, 1992). Im deutschsprachigen Raum ist der Ausbildungsgang der Medizinischen Informatik an Hochschulen und privaten Einrichtungen etabliert. Er stellt eine gelungene Kombination aus medizinischer Ausbildung und EDV-Fachwissen dar. Genau an dieser Schnittstelle entscheidet sich nicht selten der Erfolg neuer Entwicklungen (Hoffmann 2001). Die Medizinische Informatik umfasst die systematische Verarbeitung von Informationen in der Medizin durch die Modellierung von informationsverarbeitenden Systemen unter der Zielsetzung, diese zu beschreiben, zu analysieren, zu konstruieren und zu bewerten, wobei eigenständige Methoden der Medizin, der Informatik, der Mathematik und der Biometrie angewandt werden und die praktische Systemrealisierung wesentlich durch den Einsatz von Computern erfolgt (Lehmann 2002). Dazu ist der Nachweis einer mindestens 2-jährigen klinischen Tätigkeit, gefolgt von mindestens 1 1/2 Jahren Weiterbildung an einer Weiterbildungsstätte erforderlich. Vermittelt werden dabei u.a. Kenntnisse und Erfahrungen in Medizinischer Dokumentation, Informationssystemen des Gesundheitswesens, wissensbasierten Systemen, Bildverarbeitung, Biosignalverarbeitung, Qualitätssicherung, Datenschutz, Biometrie und betriebswirtschaftliche Aspekte des Gesundheitswesens (Leven 1981). Darüber hinaus verleiht die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS, bis 1991 Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik) ein weiteres Zertifikat „Medizinische Informatik“. Es bescheinigt die Fähigkeit, Aufgaben der Medizinischen Informatik mit wissenschaftlichen Methoden bearbeiten zu können, in der Medizinischen Informatik aus- und weiterzubilden sowie leitende Stellungen in diesem Fachgebiet zu übernehmen. Es ist auf einen beschränkten Personenkreis reduziert und wird nach Beantragung durch Abstimmung verliehen. Die Informationstechnologie ist, unabhängig von der Tatsache, dass sie den innovativsten Industriezweig der letzten 20 Jahre darstellt, ein unabdingbares Werkzeug der Medizininformatik (Hamberger 1994).

### 2-3-2 Werkzeuge der Informationstechnologie

Seit den Anfängen der elektronischen Informationsverarbeitung (Zuse 1970) waren die Entwicklungen auf Seiten der Gerätetechnologie (Hardware) und Programmierung (Software) ausschlaggebend für die kontinuierliche Verbreitung der Informationstechnologie (IT) im Krankenhaus und im ambulantem Bereich. Knapper werdende Ressourcen und reduzierte Budgets führten zu Rationalisierungen und damit häufig zu verstärkter Integration von EDV-Lösungen. Innerhalb nur einer Ausbildungsphase zum Gynäkologen ist es selbstverständlich geworden, online-Dokumentationen in Netzwerken, komplexe Leistungserfassung nach umfassenden Klassifizierungen und administrativen Funktionen per EDV zu tätigen (Kupka 2000j). Längst sind die Argumente, eine digitale Arbeitsunterstützung sei zu kostspielig, von Wirtschaftlichkeitsprüfungen widerlegt.

Die Internet-Technologie ermöglicht mittels grafischer Benutzeroberfläche eine standardisierbare Kommunikation mit einheitlicher Befehlsstruktur. Die Kommunikation und Dokumentation kann hierbei weltweit und ubiquitär geschehen oder aber auch nur klinikweit bzw. beschränkt auf eine bestimmte Benutzergruppe (Tutschek 2000). Letzteres entspricht dem Prinzip des Intranet. Hier können nur Mitglieder einer zuvor definierten Gruppe partizipieren. Im Krankenhausbereich sind im Gegensatz zu ambulanten Einrichtungen, in denen schon seit zwei Jahrzehnten Systemlösungen angeboten werden, oft Eigenentwicklungen von hohem fachlichen Kenntnisstand anzutreffen. Ab einer gewissen Größenordnung jedoch gelingt eine Weiterentwicklung nur mit professioneller Vorgehensweise. Die Anforderungen an solche Lösungen sind vielfältig, wie Abbildung 2 verdeutlicht.

Zu den eigentlichen Instrumenten der Informationstechnologie gehören neben Hard- und Software insbesondere Kenntnisse und Weiterentwicklung komplexer Systeme, in denen ein Zusammenspiel von Programmierung und EDV-Geräten die Grundlage bildet. Somit steht die Ausbildung der Personen im Vordergrund, die mit Informationstechnologie im Gesundheitswesen betraut werden. Der Kanon einer fundierten Ausbildung schließt im Allgemeinen umfangreiche Themenblöcke ein. Dazu zählen die Grundlagen der Netzwerktechnik und Netzsicherheit, der Zugriff auf Verwaltungsnetze durch externe Nutzer, die Datenbanken-Programmierung, die Server-Systemadministration, der Umgang mit Open-Source-Produkten, Linux-Unix-Grundkenntnisse, Kenntnisse über Internetdienste und SQL-Grundlagen, der Umgang mit Performance-Tuning und Sicherheitsvorkehrungen und der Umgang mit multimedialer Software und Visualisierungsmedien.

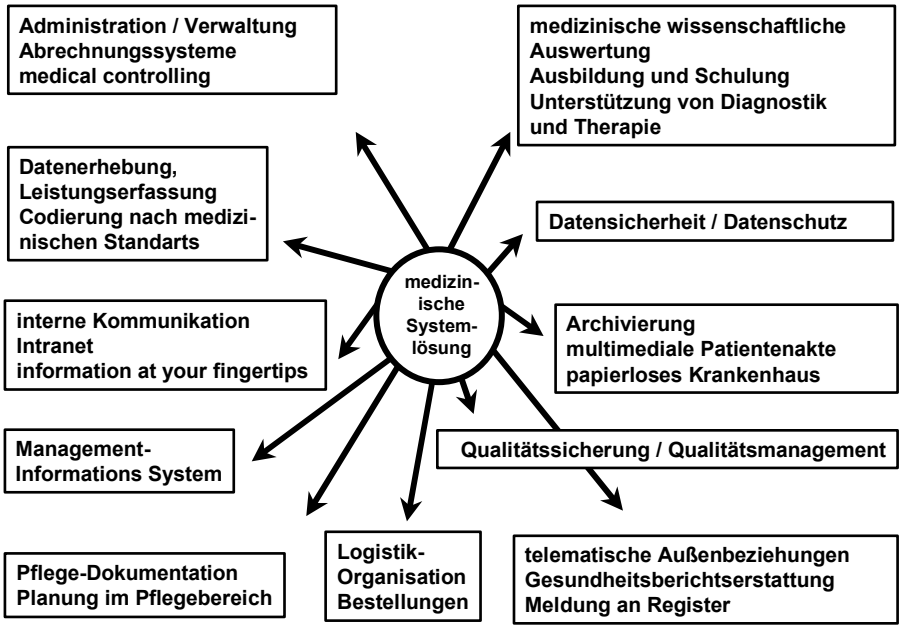


**Abb. 2** Anforderungen an eine IT-gestützte, medizinische Systemlösung

### 2-3-3 Kommunikationsplattformen

Die zeitliche Dynamik neuer Entwicklungen im Bereich der Informationstechnologie bewirkt eine zunehmende Erweiterung der Anwendung besonders im Bereich der Humanmedizin. E-commerce hat längst dieses Feld entdeckt. Logistikunternehmen sehen einen lukrativen Markt. Call-Center und "online-doctor"-Angebote werden immer zahlreicher (Eysenbach 1998).
Telematik in der Medizin (Telemedizin) wird mit zahlreichen Projekten auch auf EU-Ebene gefördert. Bis zum Jahre 2002 hat die Europäische Kommission auf diesem Gebiet alleine über 20 Mio. € Förderungshilfe gewährt (Staatliche Beihilfe auf dem Gebiet der Telematik 1999). Dabei ist mit dem Begriff Telemedizin die Anwendung von Telekommunikationstechnik für Zwecke der medizinischen Versorgung - vom Telefongespräch des Hausarztes mit einem Patienten bis hin zur gemeinsamen Begutachtung von Echtzeit-Computertomogrammen durch Fachärzte in Krankenhäusern auf verschiedenen Kontinenten - gemeint (Reardon 1999).

Durch die Etablierung des World-Wide-Web (WWW) hat die Kommunikationsvielfalt innerhalb der klinischen Medizin und speziell in der Gynäkologie und Geburtshilfe stark zugenommen (McKeown 1997, Tutschek, 2000).
Diese Wertigkeit wird deutlich, wenn europäische und bundesweite Initiativen hier besondere Förderungsschwerpunkte setzen. So wurde vom Bundesministerium für Gesundheit eine Initiative ins Leben gerufen, die ein dezentral organisiertes und expertenbasiertes Informationssystem unterstützen soll (Krüger-Brand 1999). Ziel ist es, ein qualitätsgesichertes, effektives und bedarfsorientiertes Informationsangebot zu schaffen (Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem, www.afgis.de).
Auf europäischer Ebene wird mit dem Projekt "medCERTAIN" ein sehr anspruchsvolles Bewertungssystem unterstützt, bei dem eine neutrale Clearingstelle nach einem Kriterienkatalog Internetangebote bewertet und bei Aufruf einer entsprechenden Internetseite ein Gütesiegel angezeigt wird (EU fördert Gütesiegel medCERTAIN 2000). Dabei kann der Anbieter von Gesundheitsinformationen selbst nicht das Siegel einblenden.
Die Initiativen zur Förderung eines Gütesiegels für medizinische Internet-Angebote zeigen, dass die Vielzahl an Plattformen eine Selektion erforderlich macht (Adelhard 1997, Lüthy 2000).

| | | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt (%) | | 6,5 | 10,4 | 17,7 | 28,6 | |
| Geschlecht | männlich | 19,0 | 15,7 | 23,9 | 36,6 | ← |
| | weiblich | 3,3 | 5,6 | 11,7 | 21,3 | |
| Alter in Jahren | 14 - 19 | 6,3 | 15,6 | 30,0 | 48,5 | |
| | 20 - 29 | 13,2 | 20,7 | 33,0 | 54,6 | ← |
| | 30 - 39 | 12,4 | 18,9 | 24,3 | 41,1 | |
| | 40 - 49 | 7,7 | 11,1 | 10.6 | 32,2 | |
| | 50 - 59 | 3,0 | 4,4 | 15,1 | 22,1 | |
| | 60 und älter | 0,2 | 9,8 | 1,9 | 4,4 | |
| Schulbildung | Volksschule | 1,3 | 2,9 | 4,9 | 7,5 | |
| | weiterf. Schule | 5,9 | 7,5 | 13.7 | 31,4 | |
| | Abitur | 16,5 | 23,9 | 50,9 | 79,2 | |
| | Studium | 29,1 | 48,5 | 62,5 | 86,0 | ← |
| Berufstätigkeit | in Ausbildung | 15,1 | 24,7 | 37,9 | 58,5 | ← |
| | berufstätig | 9,1 | 13,8 | 23,1 | 38,4 | |
| | nicht berufstätig | 0,5 | 1,7 | 4,2 | 6,8 | |

**Abb. 3** Wer nutzt das Internet

In den letzten Jahren hat sich das Internet vom elitären Kommunikations- und Informationsinstrument zu einem Alltagsmedium für breite Nutzerschichten entwickelt (Hamberger 1994, Lee 2001). Gemäß einer Studie des Wirtschaftberatungsunternehmens Roland Berger lag das Verhältnis von geschäftlich und privat genutzten Anschlüssen zwischen 9,0 Mio. und 7,2 Mio. Internetanschlüsse (Berger 1997). 18,3 Millionen Erwachsene in Deutschland nutzen inzwischen das Internet. Das entspricht 28,6 Prozent der Bevölkerung ab 14 Jahren (Abbildung 3). Dies geht aus der ARD/ZDF-Online-Studie 2000 hervor, die die Medienkommission in Auftrag gegeben hat (van Eimeren 2000).

Einer Untersuchung von Wehner zufolge waren im Jahre 1999 rund 9 – 10 % aller Krankenhäuser in Deutschland im Internet präsent (Wehner 2000). Zwei Jahre zuvor waren es lediglich 2 - 3 %. Die Universitätskliniken nahmen davon 78 % ein.

Bei einer Gesamtzahl (gemäß Deutscher Krankenhausgesellschaft in Düsseldorf und Statistischem Bundesamt in Wiesbaden) von 2.172 Krankenhäusern in Deutschland waren somit rund 200 im Internet zu finden.

Von den bundesweit 1.173 gynäkologischen Fachabteilungen liegen keine genaueren Angaben vor. Gemäß der prozentualen Verteilung ist von einer Internetpräsenz von ca. 150 gynäkologischen Fachabteilungen auszugehen.

## Einführung

Zur Bedeutung und Erstellung von Informationsplattformen dieser Art unter Berücksichtigung von Erwartungshaltungen der Patienten/Kunden, Kosten, technischer Realisierung und Sicherheitsaspekten sind bereits einige Publikationen erstellt worden (Kupka 2001d, Heuser 2000, Kupka 2000f, Tutschek 2002, Kupka 2001f).

Es konnte dabei u.a. gezeigt werden, dass Informationsplattformen zur Darstellung des Leistungsprofils einer Klinik, einer Fachabteilung, einer medizinischen Arbeitsgemeinschaft und einer medizinischen Datensammlung mit einfachen Mitteln effizient und anwenderorientiert etablierbar sind (Kupka 2003b).
Folgende vom Autor der vorliegenden Arbeit selbst konzipierten und realisierten Plattformen seien als Beispiele genannt:

Deutsches IVF Register D·I·R
www.deutsches-ivf-register.de

Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG)
www.aig-online.de

Arbeitsgruppe Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik München, LMU
www.ivf-maistrasse.de

Universitätsfrauenklinik Bonn
www.meb.uni-bonn.de/frauen/UFK/

Informationsangebot zum Deutschen IVF-Register
www.meb.uni-bonn.de/frauen//DIR/

### 2-3-4 Softwaregestützte Wirtschaftlichkeitsanalysen

Ein aus der Wirtschaft übernommenes Verfahren der Effizienzprüfung stellt die Prozessmodellierung dar. Hierbei wird softwaregestützt ein Geschäftsprozess realitätsnah abgebildet und jeder Teilschritt mit Zeit-, Material- und manpower-Ressourcen kombiniert.
Optimierungen im zeitlichen oder strukturellen Ablauf, Verkürzung der Durchlaufhäufigkeit bis zum fertigen "Produkt" und Qualitätskontrolle jedes Detailabschnittes sind dadurch realisierbar. In vielen Industriezweigen ist diese effizienzsteigernde und ressourcensparende Prozessanalyse mittels spezieller Software selbstverständlich. Für den medizinischen Bereich sind solche Lösungen bisher noch wenig etabliert (Gleicher 2000).

Dies liegt zum einen an den nicht immer standardisierbaren Abläufen medizinischen Handelns, zum anderen an der nicht immer vorhandenen synergistischen Integration von medizinischen und informationstechnologischen Ansätzen zur Problemlösung.
Gerade im Bereich der humanen Reproduktionsmedizin sind jedoch strukturierte Stufenpläne und problemorientierte Strategien zur Behandlungsoptimierung seit längerer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (Alpüstün 1993, Baeten 1993, Hull 1994).

Im Bereich Reproduktionsmedizin sind bisher nur wenige wissenschaftliche Publikationen zu diesem Thema erschienen, ohne jedoch vergleichbare Software-tools eingesetzt zu haben (Vissers 1998, Econmics of Reproductive and Infant Health 1995).
Untersuchungen unter Einsatz einer solchen prozessorientierten Anwendungssoftware wurden an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bonn durchgeführt (Kupka 2000e).
In dieser Pilotstudie konnte durch die Einführung eines IT-unterstützten Geschäftsprozessmanagements gezeigt werden, dass an einer universitären reproduktionsmedizinischen Einrichtung Kostenersparnisse möglich sind. Die Entkoppelung von Leistungserbringung und Finanzrückfluss in einer komplexen, medizinischen Einrichtung bewirkt jedoch ein anderes Vorgehen als bei rein betriebswirtschaftlich ausgerichteten Industriezweigen.
Dabei stand im Mittelpunkt der Geschäftsprozessmodellierung die realitätsnahe Abbildung der Abläufe. Sie wurden im Zusammenhang mit der Informationsstruktur und der Aufbauorganisation betrachtet. Die Dokumentation dieser Aspekte erfolgte auf Basis von formalen, graphischen Modellen. Die Verwendung solcher Modelle prägt heute mehr und mehr die Tätigkeit von Managern, Controllern, Organisatoren und Systemanalytikern. Die eingesetzte Software (INCOME©

der Firma Promatis, Karlsbad) stellte dabei einfach verständliche, graphische Modellierungstechniken zur Verfügung. Diese Techniken sind in einen methodischen Rahmen eingebunden, der eine effiziente Modellierung sicherstellt. Es wurde der Geschäftsprozess in übersichtlichen graphischen Teilmodellen abgebildet.

So wurden der Beratungs-, Behandlungs- und administrative Weg eines Patientenpaares abgebildet. Der allgemeine Ablauf der analysierten Abteilung wurde in Teilschritte gegliedert und dargestellt (Abbildung 4). Dazu wurden die diagnostischen und therapeutischen Strategien auf mehrere Ebenen projiziert und mit abrechnungsrelevantem Datenmaterial verknüpft. Dieses stammte aus zwei zeitnahen Perioden, in denen ein Wirtschaftsprüfungsunternehmen Analysen vor Ort durchführte. Jede Ebene stellte dabei eine Verfeinerung eines Abschnittes dar.

Das Software-Tool konnte mittels einer Oracle©-Datenbank alle für das Geschäftsprozessmanagement relevanten Informationen verwalten. In diesem workflow-basierten Anwendungssystem wurden die wesentlichen Arbeitsabläufe einer standardisierten Prozedur abgebildet. Die Nutzung aller in den sogenannten Objektspeichern und Verknüpfungselementen der Software möglichen Hintergrundinformationen war nicht möglich. Hier zeigte sich, dass nur bis zu einem gewissen Abstraktionsgrad die Dateneingaben sinnvoll war. So wurden beispielsweise Hintergrundinformationen zu Materialverbrauch und Zeitaufwand pro medizinischer oder administrativer Tätigkeit hinterlegt.

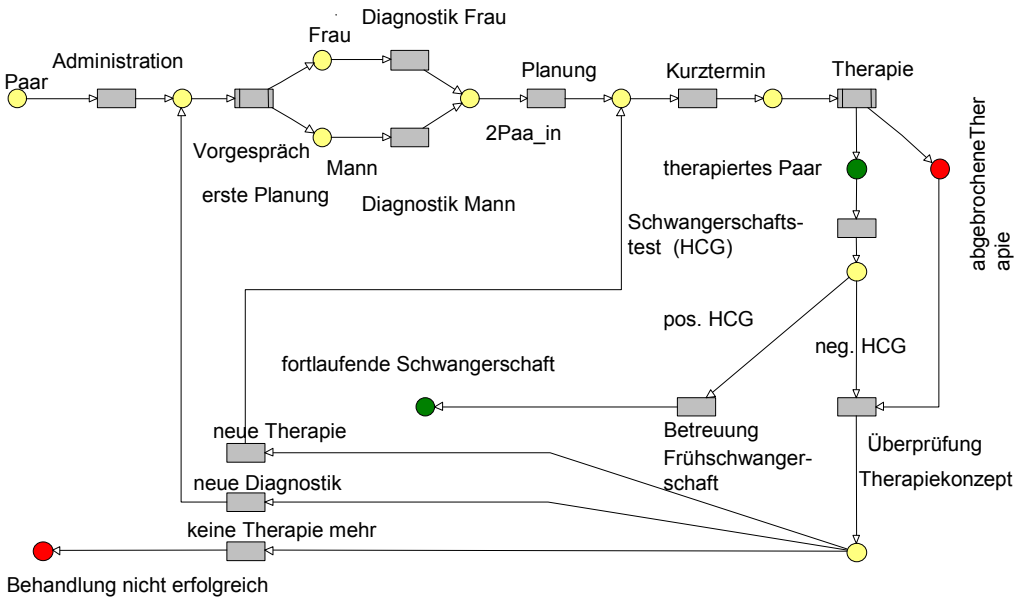


**Abb. 4** Ablauf einer reproduktionsmedizinischen Behandlung als Geschäftsprozess

## Einführung

Der Einsatz der prozessorientierten Anwendungssoftware zeigte in der Vorbereitungsphase die Notwendigkeit, betriebswirtschaftliche und medizinische Aspekte zu verknüpfen. Dazu sind Detailkenntnisse auf beiden Seiten unabdingbar. Nach Erstellung der übergeordneten workflows wurde bald deutlich, dass die teilweise in Pflichtenheften bereits dokumentierten Arbeitsabläufe nur bedingt verzahnt und aufeinander abgestimmt waren. So wurden im operativen und im Laborbereich weit mehr Ressourcen gemeinsam genutzt als im ambulanten Teil der Behandlung mit weniger invasiven Teilschritten.

In der durch die Software möglichen Simulation eines kompletten Durchlaufes aller erstellten Ablaufpläne wurde gezeigt, dass Einsparungen besonders im Bereich manpower und Optimierungen beim time-management möglich waren (Kupka 2001b).

## 2-4 Etablierung einer neuen reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware

Zentrales Werkzeug einer medizinischen Datensammlung ist die Realisierung der Datenerhebung. Abgelöst durch moderne EDV-gestützte Systeme sind heutzutage nur noch selten Papierlösungen anzutreffen. Bei der Erstellung von Softwarelösungen sind besonders Aspekte der Sicherheit, Qualität und Benutzerfreundlichkeit zu beachten. Nur ausgewogene Lösungen haben Aussicht auf Akzeptanz und Effizienz. Hier ist von zentraler Bedeutung, dass bei der Erstellung alle Fachgruppen, besonders Vertreter der Anwendergruppe, die später mit dem Produkt arbeiten sollen, in die Planungs- und Evaluierungsphase mit integriert werden. Allzu oft sind technisch ausgereifte Lösungen nicht alltagstauglich, da medizinische Abläufe und Ausbildungsstand der Anwender nicht ausreichend bedacht wurden.

Die Perinatalerhebung, die immer noch - föderal bedingt - zur medizinischen Qualitätssicherung nicht bundeseinheitlich zusammengeführt wird, hat beispielsweise eine Vielzahl von Neuerungen bezüglich Datensatzbeschreibung und Plausibilitätskontrollen erfahren (Goerke 2000).
Die Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG) hat hierbei ihr Internetportal zur Verfügung gestellt, um die Neuerungen der Datensatzänderungen zu publizieren. Durchschnittlich 25 Firmen in Deutschland bieten entsprechende Software-Lösungen für den Kreissaalbereich an und benötigen zur Abstimmung ihrer Produkte zeitnahe Informationen (Kupka 2000h).

In der gynäkologischen Onkologie existiert eine Vielzahl lokaler Lösungen, die teilweise an regionale Meldestellen adaptiert sind. Ein einheitliches System ist hier trotz Schaffung eines speziellen Gesetzes nicht möglich gewesen.
Abhängig von der Organisationsstruktur vor Ort ist eine Software zur onkologischen Dokumentation im gynäkologischen Bereich unter Umständen mit Meldefunktion an das zuständige Register zu erhalten. So hat das kleine Bundesland Schleswig-Holstein mit der Ärztekammer in Bad Segeberg eine Software-Eigenentwicklung realisiert, die neben der Papierlösung kostenlos angeboten wird. Dies ist auch darin zu begründen, dass abweichend vom Krebsregistergesetz des Bundes das Landesrecht in Schleswig-Holstein eine Meldepflicht für alle Ärztinnen und Ärzte eingeführt hat, da eine Erfassungsquote von mindestens 90% der neu aufgetretenen Krebserkrankungen eines Jahres als notwendig für ein aussagefähiges Krebsregister angesehen wurde (Kupka 1999a).

Eine Aufstellung der aktuell verfügbaren Programme verdeutlicht die relativ geringe Auswahloption, wobei einige Lösungen aus einer ursprünglich rein studienorientierten Datenerfassung entwickelt wurden (Goldschmidt 1998):

- OnkDat 2.0, MedSoft, Witten
- Phoenix 3.41, Metec, Amberg
- ONCO-HELP 2.0, Lilly Pharma, Bad Homburg
- Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS)
  Bereich Tumordokumentation, Institut für Medizinische Informatik, Uni Giessen
- DURIA Onkologie-Modul, Datenverarbeitungsgenossenschaft
  für den Arztberuf, Düren
- ODS - Onkologisches Dokumentationssystem, Asthenis, Aschheim
- IOStudy Office, IOMEDICO, Freiburg
- ONCODOC, Technologiezentrum Informatik, Universität Bremen
- Prodop Software, alfasystem, Konstanz
- OnkoLink, Wiener Krankenanstaltenverbund, Informatik im Gesundheitsverbund
- Medical Registry Services (MRS), Medical Registry Services, New York USA
- Automated Central Tumor Registry System (ACTUR), Naval Medical Information
  Management Center, Wisconsin, USA

Auch im Bereich der Reproduktionsmedizin wurde mit einer Papierlösung begonnen. Zunächst wurden zwei Erfassungsbögen erstellt, die pro Behandlungsfall die medizinischen Daten der IVF-Therapie von der ovariellen Stimulation bis zur Geburt eines Kindes mit pädiatrischem Untersuchungsstatus dokumentierten. 1990 wurde die erste EDV-gestützte Datenerfassung realisiert indem die Erfassungsbögen mit Hilfe eines einfachen d-base Programms (IVF-C, MEDIS) abgebildet wurden. Halbjährig wurden Export-Disketten an das Register gesandt. Die Qualität und Benutzerfreundlichkeit dieser Softwarelösung variierte stark von Version zu Version. So wurden beispielsweise alleine 7 unterschiedliche Formate für Datum-Angaben benutzt. Eine Aufstellung der erfassten Behandlungszyklen pro Software-Version zeigt Abbildung 5. Es wird deutlich, dass aufgrund der Vielzahl von Versionen ein ständiges Anpassen der Datensatzbeschreibung und Plausibilitäten erforderlich war. Ab 1997 war nur noch eine EDV-gestützte Dokumentation möglich. Eine neue Erfassungssoftware wurde mit Hilfe der Industrie auf Basis einer FileMaker-Pro Applikation erstellt. Da dieses Erfassungsprogramm nur den Export vollständig dokumentierter Behandlungen erlaubt, hat die Qualität der Daten ein höheres Niveau erreicht (Felberbaum 1999, Kupka 2000d, Felberbaum 2000).

Des weiteren konnte die Quote an prospektiv erfassten Daten (bis zum 8. Tag nach Stimulationsbeginn muss eine Computereingabe mit Erfassung der Stamm- und Anamnesedaten erfolgen) kontinuierlich gesteigert werden.

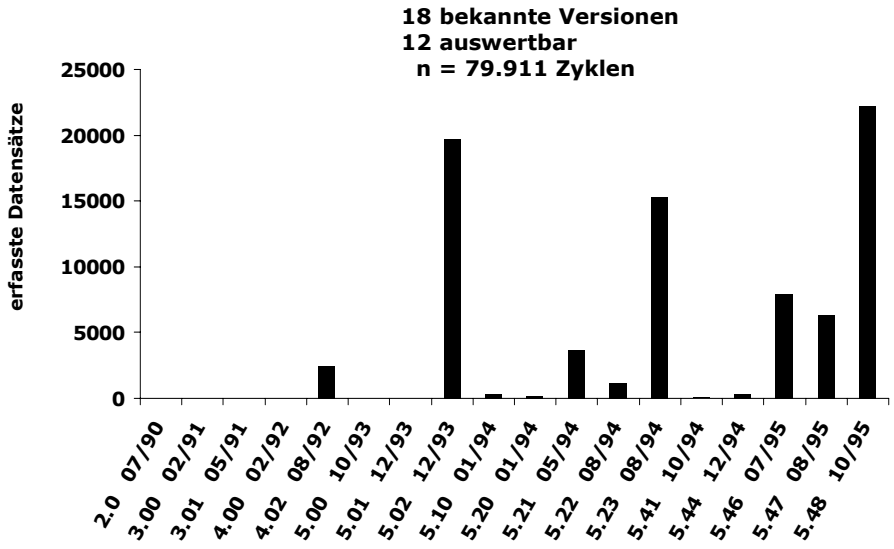


**Abb. 5** Einsatzhäufigkeit unterschiedlicher Versionen der Software IVF-C / Medis

Kaum eine andere Qualitätssicherungsmaßnahme ist durch die Arbeitsweise des D·I·R so detailliert dokumentiert wie im Bereich der deutschen Reproduktionsmedizin. Selbst die Servicestelle Qualitätssicherung (SQS), die im stationären Bereich der budgetorientierten Fallpauschalen und Sonderentgelte arbeitete, verfügte nicht über derart stringente Empfehlungen zur Datenerfassung. Die SQS war durch die Vertragspartner der Rahmenempfehlung, Deutsche Krankenhausgesellschaft und Spitzenverbände der Krankenkassen, unter Beteiligung der Bundesärztekammer und der Pflegeverbände beauftragt, die Qualitätssicherung im beschriebenen Bereich zu entwickeln und auf Bundesebene zu organisieren (Haeske-Seeberg 1998). Zur Datenerfassung setzte sie eine Software-Lösung ein, die aufgrund eines zuvor ausgearbeiteten Pflichtenheftes entwickelt wurde. Ein solches Pflichtenheft für den Bereich der Reproduktionsmedizin ist ebenfalls entworfen worden und konnte somit eine notwendige Neuerung der D·I·R-Software vorbereiten.

Das föderale System in Europa hat noch keine länderübergreifende Struktur geschaffen, die beispielsweise einen einheitlichen Basisdatensatz mit einer zentralen Sammelstelle ins Leben gerufen hätte. Dies wäre in einem so standardisierten Vorgehen wie der humanen Reproduktionsmedizin durchaus möglich. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang natürlich die unterschiedlichen gesetzlichen Auflagen und Ausführungsbestimmungen der verschiedenen Na-

tionen (Koch 2003). So ist auf die relativ isolierte Situation in Deutschland hinzuweisen, die das Embryonenschutzgesetz seit Anfang 1991 bewirkt.

Länderübergreifende Ergebnisdarstellungen basieren bisher auf einer heterogenen Mischung von Register-Daten, Sammelstatistiken ohne zyklus-orientierte Datensammlung, Ergebnissen einzelner großer Behandlungszentren und persönlichen Mitteilungen, die Schätzungen enthalten (Jones 2004).

## 2-5 Prognosefaktoren in der Reproduktionsmedizin

### 2-5-1 Überblick

Nicht nur die Einführung neuer Technologien im Bereich der humanen Reproduktionsmedizin, sondern auch die intensive Diskussion über ethisch-moralische Fragen und gesetzgebende Bedingungen, verbunden mit Schlagworten wie Kosteneffizienz und Rentabilität sowie schlussendlich die international anerkannte Definition der gesunden Einlingsschwangerschaft als oberstes Behandlungsziel haben die Überprüfung von prognostischen Faktoren beeinflusst (Collins 2000, Steinberg 1998).

Nationale Register im Bereich der Fortpflanzungsmedizin geben über Trends und Korrelationen innerhalb dieser sich rasch ändernden Technologie Aufschluss (Lancaster 1996). Auch länderspezifische Bedingungen, die Einstellung von Versicherern und die Qualität der Datenerfassung beeinflussen diese Entwicklung (de Mouzon 1993, Cohen 2001).

So schaffen beispielsweise das deutsche Embryonenschutzgesetz, die Bestimmungen der Landesärztekammern und die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen Behandlungsbedingungen, in dem jede Art von Spenderprogrammen bei der in-vitro Fertilisation (IVF) untersagt werden, bereits einen Tag nach der Oozytengewinnung im Vorkernstadium (Pronukleus-Stadium, PN) entschieden werden muss, welche Zygoten weiterkultiviert werden sollen und welche ggf. kryokonserviert werden können und die maximal übertragbare Embryonenzahl auf drei festgelegt ist.

Seit April 2004 gilt in Italien ein noch restriktiveres Gesetz, das die Kultivierung von maximal drei fertilisierten Oozyten und den Transfer von einem Embryo vorschreibt. Nun fahren italienische Paare nach Deutschland, um hier eine Behandlung zu erhalten. In Österreich gelten andere, weniger restriktive Vorschriften, was in grenznahen Bereichen ebenfalls Auswirkungen hat.

Diese Bedingungen müssen bei einem Vergleichen deutscher Registerdaten mit jenen anderer Länder berücksichtigt werden. Das deutsche IVF-Register (D·I·R) wurde bereits 1982 gegründet und modifiziert seine Datenerfassungsmodalitäten kontinuierlich (Felberbaum 2000). Nahezu alle IVF-Einrichtungen verwenden gegenwärtig eine identische, EDV-gestützte Datenerfassung. Über 100 IVF-Zentren nehmen momentan an der Datensammlung teil. Dabei arbeiten 2/3 im niedergelassenen Bereich, 1/3 sind an Universitätskliniken oder anderen Krankenhäusern etabliert. Dieses Werkzeug der Datenerhebung wird ständig weiterentwickelt und an die Richtlinien der internationalen Arbeitsgruppe für IVF-Register (International Working Group for Registers

on Assisted Reproduction, IWGRAR) unter dem Dach der International Federation of Fertility Societies (IFFS), veröffentlicht durch die WHO, angepasst (Adamson 2001).

In der Beratung von Paaren, die bei unerfülltem Kinderwunsch medizinische Hilfe suchen, ist neben der Aufklärung über Erfolgschancen und Risiken bei der Anwendung von Techniken der assistierten Reproduktion (ART) die Information über prognostische Faktoren von besonderer Bedeutung. Dabei spielen nicht nur medizinische Limitationen eine Rolle, sondern auch das medicolegale Umfeld und immer mehr die Modalitäten der Assekuranz. So ist mit der Änderung des § 27a SGB-V durch das Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) und den entsprechenden Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung seit Jahresbeginn 2004 ein Eigenbeteiligung der Patientenpaare an nahezu allen Kosten von 50% realisiert. Umso mehr wird in Beratungsgesprächen über Erfolgschancen und Finanzierbarkeit einer ggf. erforderlichen ART-Behandlung gesprochen.

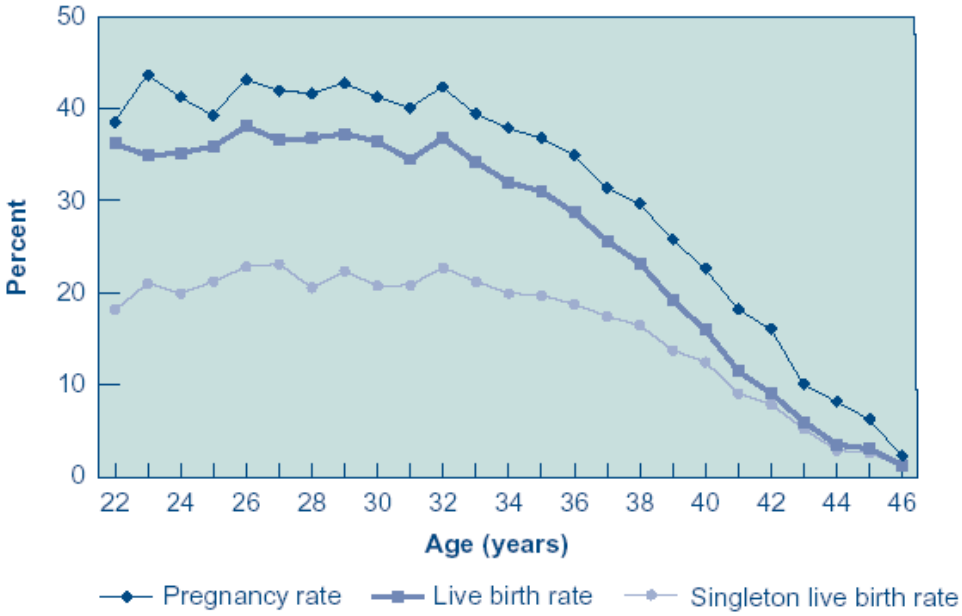


**Abb. 6** Altersabhängigkeit der IVF-Erfolgsraten in den USA 2001

Die Evaluierung von Prognosefaktoren ist also sowohl unter qualitätssichernden Aspekten, als auch im Zusammenhang mit Wirtschaftlichkeit und Kosteneffizienz bei unterschiedlichen Therapiestrategien von Beginn an Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen.

Bereits frühzeitig wurde versucht, Indikatoren für eine erfolgreiche Behandlung zu ermitteln (Hirsch, 1987). Dabei erwies sich unabhängig von der Intensität der reproduktionsmedizinischen

Therapie das Alter der Frau als einer der wichtigsten Faktoren (Dicker 1991, Bassil 1999, Baeten 1993, Preutthipan 1996, Ashkenazi 1996).

Preutthipan beschrieb in einem Kollektiv von 634 IVF-Behandlungszyklen einen signifikanten Abfall der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Frauen > 35 Jahre von 35,2% auf 17,9%. Parallel dazu war ein Anstieg der Abortrate von 15,7% auf 34,6% zu verzeichnen (Preutthipan 1996).

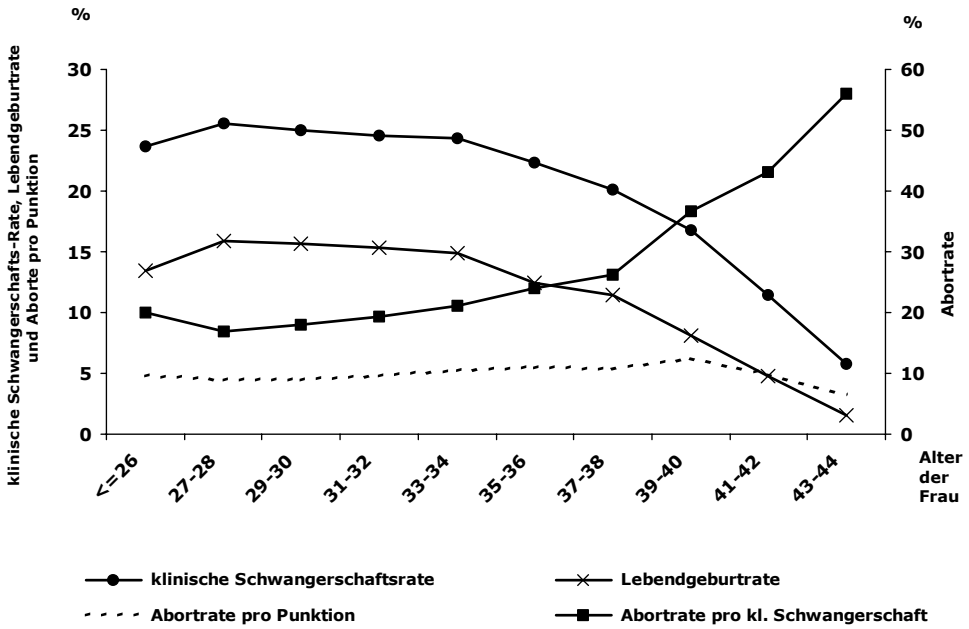


**Abb. 7** Altersabhängigkeit der IVF-Erfolgsraten in Deutschland
n = 178.701 Behandlungszyklen und 19,118 Lebendgeburten (>= 25. SSW)
Daten des Deutschen IVF-Registers 1998 – 2001

Hull beschrieb in einem Kollektiv von 561 IVF-Zyklen einen deutlichen Abfall der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer erst bei Patientinnen über 39 Jahre (31% vs. 16%) (Hull 1996). Templeton untersuchte ein Kollektiv von 52.507 IVF-Zyklen aus dem IVF-Register von Großbritannien und beschrieb eine deutliche Abnahme der Lebendgeburtrate ab einem Alter von 30 Jahren (Templeton 1996).

Dicker beschrieb eine signifikante Abnahme der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Frauen > 37Jahre von 30,1% auf 15,9% (Dicker 1991). Diese Angaben sind auch bei der Auswertung internationaler Register annähernd identisch (Kupka 2003a). Die Alterskorrelationen in Deutschland verdeutlicht Abbildung 7.

Daneben wurden auch Einflussfaktoren wie die Indikationsverteilung bzw. Ätiologie der Subfertilität postuliert (Yovich 1990). Im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers aus dem Jahr 2000 wurde bei 14.465 Behandlungszyklen deutlich gezeigt, dass die höchsten klinischen Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer unter der Indikationsstellung „pathologischer Zyklus“ erreicht wurden. Auffallend war weiterhin, dass unter der ursprünglichen Therapieoption der „Tubenpathologie“ proportional schlechte Ergebnisse verzeichnet wurden.

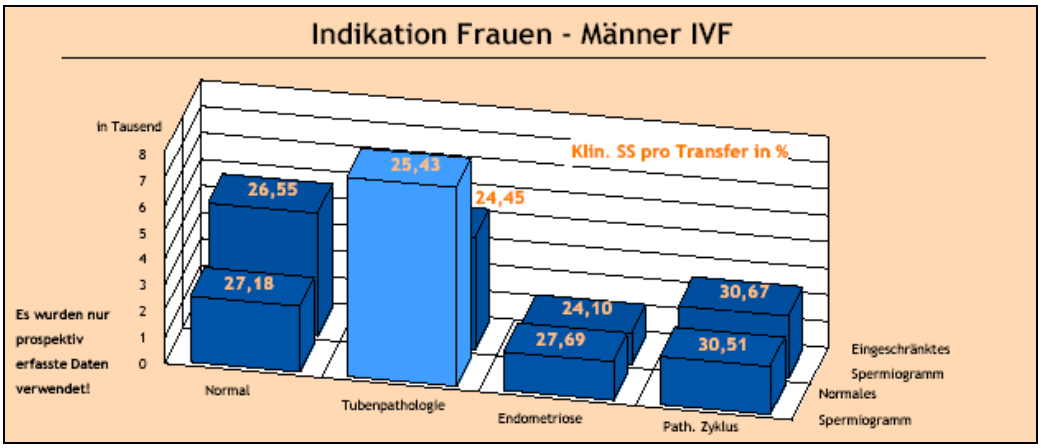


**Abb. 8** Indikationsverteilung und klinische Schwangerschaftsraten bei IVF-Behandlungen (Deutsches IVF-Register - Jahrbuch 2000)

Gegenstand weiterer Untersuchungen waren der Einfluss der Anzahl aspirierter Oozyten (Hughes 1989), die Fertilisierungsrate (Tan 1994, De Vries 1999), Qualitätsparameter des Ejakulates (Bouckaert 1994, Sukcharoen 1996, Van Voorhis 2001), der Anzahl und Qualität der Embryonen (Minaretzis 1998, Padilla 1995, Scott 1991), der Zeit zwischen Oozyten-Aspiration und Embryotransfer (Laverge 2001), des Gewichtes der Patientin (Fedorcsak 2000) und der Auswirkungen des Östradiolwertes am Tag der Ovulationsinduktion auf einen Therapieversuch (Bassil 1999).
Spira beschrieb neben dem Alter der Frau auch Auswirkungen des Lebensstils und Umweltfaktoren auf das reproduktive Zyklusgeschehen (Spira 1986). Inwieweit auch Stress, die Inanspruchnahme einer psychologischen Beratung und die Suche nach alternativen Lösungskonzepten bezüglich des Kinderwunsches – wie z.B. die Adoption – auf die reproduktiven Verhältnisse Einfluss nehmen, konnte an einer Untersuchung von Paaren gezeigt werden, die zahlreiche ART-Behandlungen durchlaufen hatten. Dabei wurde in einem langen follow-up ermittelt, dass bei nahezu 14% dieser Paare ein spontaner Schwangerschaftseintritt nach einer Phase der ART-Therapie zu verzeichen war (Kupka 1998, 2002, 2003c).

## Einführung

Mehrere Versuche wurden unternommen, ein mathematisches Modell zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts durch reproduktionsmedizinische Behandlungen zu entwerfen (Baeten 1993, Hughes 1989, Minaretzis 1998, Templeton 1996, de Mouzon 1998). Templeton analysierte dabei 36.961 IVF-Zyklen, um ein Modell für die Voraussage einer Lebendgeburt einzuführen. Alter, Ursache der Subfertilität, Dauer der Subfertilität und frühere IVF-Versuche waren integriert und wurden jeweils mit einem bestimmten, mathematischen Gewicht bewertet. Dabei wurden exemplarisch „Beispiel-Patientinnen" definiert. Eine 26-jährige Frau mit einer vorherigen Lebendgeburt nach IVF mit einer anschließenden dreijährigen Kinderwunsch-Anamnese bei vorliegender Endometriose ohne weitere Behandlung nach der Geburt kann demnach mathematisch mit einer Wahrscheinlichkeit von 31,3% rechnen, einen aktuellen Behandlungsversuch mit einer Lebendgeburt zu beenden.

Eine 41-jährige Frau ohne vorherige Schwangerschaft mit einer zwölfjährigen Kinderwunsch-Anamnese und zwei vorausgehenden IVF-Behandlungen bei Vorliegen eines tubaren Faktors kann mathematisch mit einer Wahrscheinlichkeit von 2,93% rechnen, einen aktuellen Behandlungsversuch mit einer Lebendgeburt zu beenden (Templeton 1996).

Eimers entwickelte ein mathematisches Modell zur Wahrscheinlichkeitsberechnung eines spontanen Schwangerschaftseintrittes. Dabei wurden das Alter der Frau, die Dauer der Subfertilität, vorausgehende Schwangerschaften, ein Postkoital-Test, Spermiogramm-Parameter und die andrologische Anamnese eingeschlossen. Eine primäre Subfertilität wurde mit 7 Punkten bewertet, ein negativer Postkoital-Test wurde dagegen mit 20 Punkten bewertet. Lag das Alter der Frau über 40 Jahre, wurde dieses ebenfalls mit 20 Punkten bewertet (Eimers 1994).

Thonneau berechnete ein logistisches Regressionsmodell, das verschiedene Risikofaktoren für Subfertilität beinhaltete, z.B. auch vorausgehende ektope Schwangerschaften. Diese wurden jedoch als Chancenreduktion und nicht als Chancenverbesserung für einen aktuellen Therapieversuch bewertet (Thonneau 1992).

Baeten schuf ein Modell, um Faktoren zu ermitteln, die Einfluss auf die uterine Rezeptivität bei IVF Zyklen haben können. Bei Auswertung von 281 Zyklen konnte er keinen signifikanten Unterschied zwischen primärer und sekundärer Subfertilität nachweisen.

Die folgende Formel drückt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Behandlungsergebnisses in Abhängigkeit der Anzahl der Versuche aus. $X_{ij}$ ist dabei die Behandlungsanzahl mit j als Implantationsrate und i als Transferrate (Baeten 1993).

$$L = P(X_{10}, X_{11}, X_{20}, .....X_{ij}, ....X_{kk}/T_1, T_2, ....T_k, u,e)$$

$$= \prod_{i=1}^{k} \left[ \frac{T_i}{\prod_j X_{ij!}} \prod_j \left[ P\left(j/i,u,e\right) \right]^{X_{ij}} \right]$$

Hughes etablierte ein weiteres mathematisches Modell zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen IVF Behandlung. Anhand einer Analyse von 716 Zyklen konnte er zeigen, dass die stärkste neg. Korrelation mit einer erfolgreichen Behandlung das Alter der Frau war. Y steht dabei für das Alter der Frau als die Anzahl der Jahre über 25. F nimmt den Wert 5,27 an, wenn ein vorausgehender IVF-Behandlungsversuch ohne Fertilisierung verlief. Anderenfalls beträgt der Wert 0.

$$P = \frac{1}{1 + e^{1,18+0,094Y+F}}$$

Eine ebenfalls negative Korrelation konnte für die Anzahl der Follikel und gewonnenen Oozyten gezeigt werden.

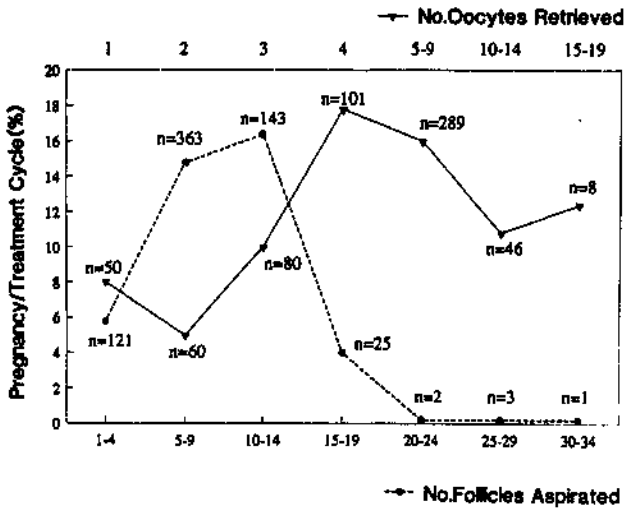


**Abb. 9** Korrelation von Follikelanzahl und Anzahl aspirierter Oozyten zur IVF-Erfolgsrate

Bei mehr als 14 Follikeln bzw. mehr als 9 aspirierten Oozyten sank die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung (Hughes 1989).

## Einführung

Eine häufige Beratungssituation besteht in der Fragestellung, inwieweit ein zuvor erfolgreicher, abgebrochener oder erfolgloser Behandlungszyklus die Erfolgschance eines erneuten Therapieversuches beeinflusst (Baeten 1993).
Engmann beschrieb den positiven Einfluss einer vorherigen, erfolgreichen Behandlung (Lebendgeburt nach IVF) für die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Lebendgeburt nach einem Behandlungsversuch mit dem Faktor 1,5. Dabei analysierte er 7.700 IVF/ICSI-Zyklen eines großen britischen Zentrums im Zeitraum 1984 bis 1997 (Engmann 2001).
Simon verglich bereits 1993 in einem relativ kleinen Kollektiv 70 IVF-Zyklen von Paaren mit einer vorausgehenden Konzeption nach IVF-Therapie mit 201 IVF-Zyklen mit vorausgehender spontaner Konzeption und konnte zeigen, dass die Schwangerschaftsrate bei der aktuellen ART-Behandlung mit 31,4% vs. 19,4% in der Gruppe der Paare mit vorausgehender IVF-Schwangerschaft signifikant höher lag (Simon 1993).

Ein weiteres wichtiges Themengebiet bei der Beratung subfertiler Paare ist die Auswirkung vorausgehender Aborte auf die Erfolgsrate einer ART-Behandlung. Auch das Wiederholungsrisiko spielt hierbei eine wichtige Rolle. Dabei ist die Tatsache, dass Patientinnen, die bereits einen Abort erlitten haben, unter einem erhöhten emotionalen Stressfaktor leiden, unumstritten (Engelhard 2001).
Die Rate klinisch erfasster Fehlgeburten beträgt ca. 10 % (Gilmore 1985). Die Rate an Aborten innerhalb eines Kollektives mit einer ART-Behandlung wird mit 18% - 34% beschrieben (Bulletti 1996). Das amerikanische IVF-Register berichtet im Jahre 2000 bei 65.751 IVF/ICSI-Zyklen (ohne Spenderprogramme) über eine Fehlgeburtrate von 14,9% pro klinischer Schwangerschaft und 5,3 % pro Follikelpunktion (Assisted Reproductive Technology Success Rates 2002).
Epidemiologische Studien haben mögliche Ätiologien untersucht. Das Alter der Frau (Abdalla 1993), morphologische Veränderungen des Uterus (Homer 2000), Genitalinfektionen (Byrn 1986), endokrine Störungen wie die Lutealinsuffizienz, das PCO-Syndrom, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus oder die Hyperprolaktinämie (Roberts 2000) wurden postuliert. Weiterhin sind zahlreiche genetische Faktoren untersucht worden (Zheng 2000).
Eine Untersuchung konnte zeigen, dass basale FSH-Werte > 10 IU/l in der Hälfte der Fälle bei einer IVF-Therapie in einer Fehlgeburt endeten (Cédrin-Durnerin 2003). Daneben wurden auch erhöhte LH-Werte bei einer Clomifen-Citrat/Gonadotropin/GnRH-Antagonisten Stimulation als Korrelat erkannt (Tavaniotou 2003).

## Einführung

Sogenannte immunmodulierte Aborte (IMA) stellen eine eigene Forschungsentität dar. Korrelationen zu Antiphospholipid-Antikörpern, antinukleären Antikörpern, antithyreoiden Antikörpern, natürlichen Killerzellen und Histokompatibilitätskomplexen wurden beschrieben (Kaider 1999, Ghazeeri 2001).

In diesem Zusammenhang wurden auch der Einfluss des Körpergewichtes (Fedorcsak 2000), der Endometriose (Matorras 1998) und psychologischer Faktoren (Bergant 1997, Kupka 2003c) beschrieben.

Als Pendant zu der Vielzahl ätiologischer Faktoren wurden auch zahlreiche Therapiestrategien beschrieben. In einigen Untersuchungen konnte bei vorliegendem Antiphospholipid-Syndrom der positive Einfluss von einer Heparin- bzw. low-dose Aspirin Behandlung gezeigt werden (Lee 2000).

Jakubowicz konnte den positiven Effekt von Metformin – einem Insulin-Sensitizer – beim PCO-Syndrom demonstrieren (Jakubowicz 2002).

Einen möglichen Zusammenhang zwischen ovarieller Stimulation und Fehlgeburtrate konnte im Maus-Modell gezeigt werden (Ertzeid 2001). Ein weiteres aktuelles Forschungsgebiet in diesem Zusammenhang stellt die Präimplantationsdiagnostik dar (Pellicer 1999).

## 2-5-2 Reproduktive Anamnese

Im Vergleich zu anderen Registern sammelt das deutsche IVF-Register D·I·R genaue Angaben zur reproduktiven Anamnese einschließlich vorausgehender Schwangerschaften (Abbildung 10). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung auf diese Angaben ein Schwerpunkt der Auswertungen gelegt.

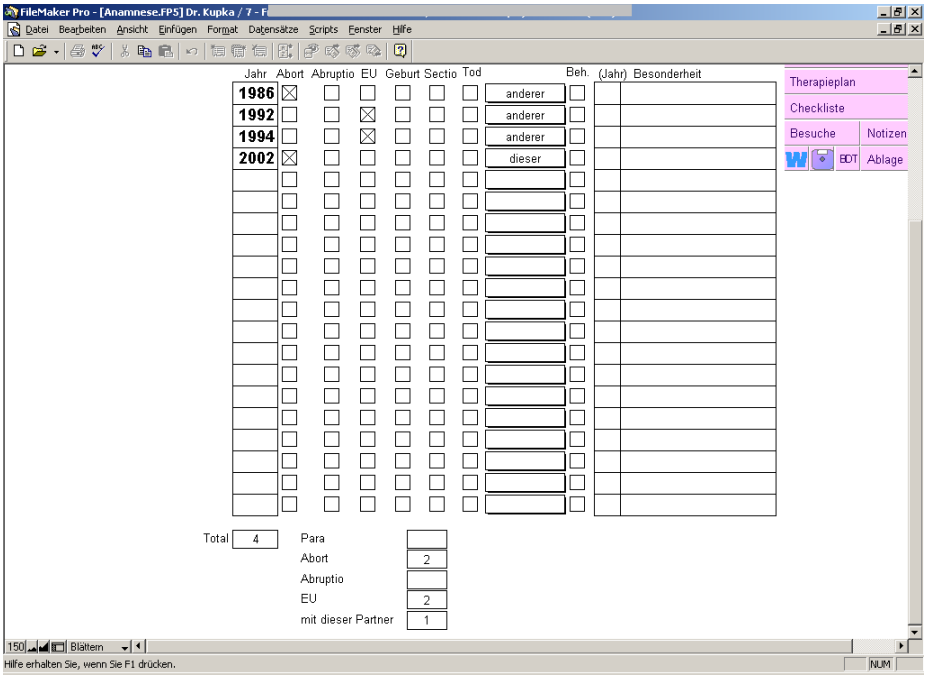


**Abb. 10** Erfassungsbogen „Reproduktive Anamnese“ im D·I·R

Das amerikanische Register (American Society for Assisted Reproductive Technology, SART), das seit 1985 Jahresberichte in unterschiedlicher Form (wissenschaftlich in entsprechenden Fachjournalen und epidemiologisch durch die Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, CDC) veröffentlicht, sammelt lediglich Angaben zur Anzahl vorausgehender Schwangerschaften, Entbindungen ≥ 37. SSW, Frühgeburten < 37. SSW, Fehlgeburten und einer ggf. durchgeführten Tubensterilisation (Abbildung 11).

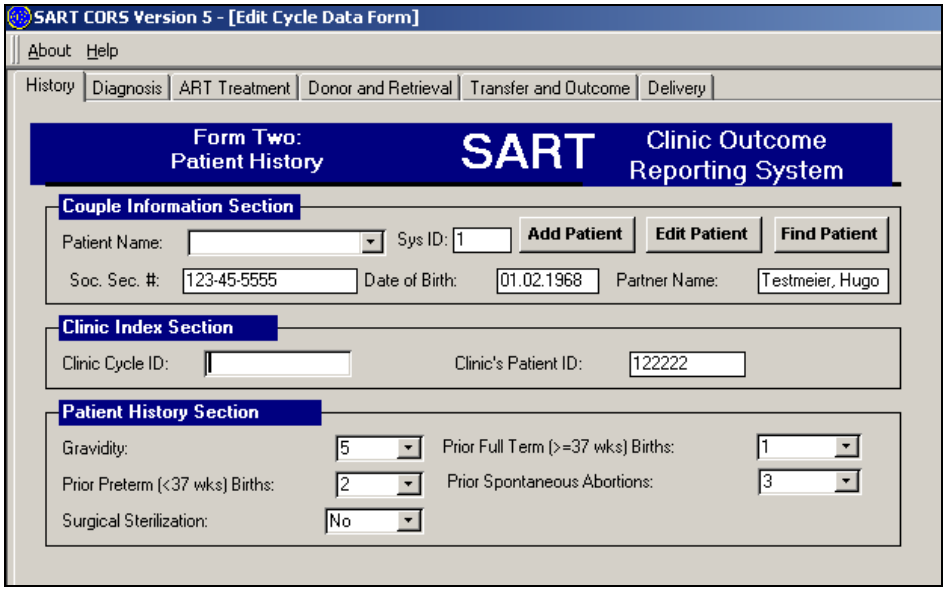


**Abb. 11** Erfassungsmaske „Reproduktive Anamnese“ im SART

Das britische Register (The British Human Fertilization and Embryology Authority, HFEA) wurde als staatliche Behörde 1991 gegründet. Es sammelt Daten zur Anzahl vorausgehender Schwangerschaften, wobei zwischen natürlicher Konzeption und Nutzung von Techniken der assistierten Reproduktion unterschieden wird. Weiterhin werden vorausgehende IVF-Schwangerschaften, die Anzahl von Lebendgeburten und das Jahr der letzten Schwangerschaft erfasst. Das Jahrbuch des französischen IVF Registers (Registre national de la FIV en France, FIVNAT), das seit 1986 arbeitet, beinhaltet nur sehr wenig Informationen zur reproduktiven Anamnese (Abbildung 12).

**En l'absence de ponction, ne pas oublier de remplir aussi le paragraphe TENTATIVE** F I V N A T

**COUPLE**

**Grossesse hors FIV** : couple - homme hors couple actuel - femme hors couple actuel (mettre les nombres quelle que soit leur issue) ..... 73 ☐ Couple ☐ Homme ☐ Femme

**Date de début de l'infécondité (avant la première FIV)** ..... 76 ☐☐ Mois ☐☐☐☐ année

**Tentative après : 1.** échec d'IAC - **2.** échec d'IAD ..... 82 ☐

**Autre pathologie** (en clair) ..... 83 ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ (ne pas coder)

**Indication retenue : 1.** tubaire isolée - **2.** masculine isolée FIV-C - **3.** masculine isolée FIV-D - **4.** tubaire + masculine FIV-C - **5.** tubaire + masculine FIV-D - **6.** ovulatoire **7.** endométriose - **8.** immunologique - **9.** génétique - **10.** DPI - **11.** autre cause **12.** causes multiples - **13.** idiopathique ..... 91 Principale ☐☐ Secondaire ☐☐

Préciser en clair pour génétique, DPI, autre cause et causes multiples : ..... 95 ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ (ne pas coder)

**Abb. 12** Erfassungsbogen „Reproduktive Anamnese" im FIVNAT

Die Datensammlung des D·I·R beinhaltet Angaben zu vorausgehenden Schwangerschaften mit Informationen über das Jahr des Eintritts, dem Ausgang, einem möglichen Partnerwechsel und dem jeweiligen Einsatz von Techniken der assistierten Reproduktion.

Allen Registern gemein ist die Bemühung, den Einsatz elektronischer Erfassungsverfahren zu optimieren (Lancaster 1996, Cohen 2001). Alle genannten Register veröffentlichen in der Zwischenzeit ihre Jahresberichte im Internet (Tabelle 7).

# 3 Material und Methodik

## 3-1 Struktur einer neuen reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware

In der Branche der Informationstechnologie ist ein Verfahren zur Planung und Realisierung neuer Hard- und Software-Produkte etabliert, das sich aufgrund seiner Struktur und Verbindlichkeit bewährt hat. Die schriftliche Erarbeitung dieser Anforderungen wird in einem sog. **Pflichtenheft** zusammengefasst. Eine einheitliche Definition dazu gibt es nicht. Es dient zum einen als Vertragsgrundlage zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer, zum anderen ist es Grundlage der gesamten Entwicklungsarbeit. Es stellt mehr dar als ein Wartungs-Handbuch oder eine Benutzer-Anleitung. Neben einem Pflichtenheft (Anforderungsspezifikationen) werden teilweise auch Produktspezifikationen in einem sog. Lastenheft festgeschrieben. Diese Form der Auftragsfestschreibung ist auch juristisch bedeutend, da viele Rechtsstreitigkeiten in der EDV-Branche mit dem Problemkreis der unzureichenden Anforderungsbeschreibung und damit verbundenen, unzureichenden Lösungskonzepte verbunden sind. Das OLG Köln hat beispielsweise schon recht früh festgeschrieben, dass ein EDV-erfahrener Kunde die von ihm erwarteten Leistungen einer bestellten Anlage in einem sogenannten Anforderungsprofil oder Pflichtenheft so eindeutig wie möglich nach objektiven Kriterien dem Auftragnehmer mitteilen muss. Unklarheiten, die z.B. durch die Verwendung subjektiver Begriffe entstehen, gehen dabei zu Lasten des Kunden (Az.: 19 U 216192, CR 1994, 213). Zentrale Elemente eines Pflichtenheftes sind somit:

1. Analyse der Aufgabenstellung
   - Validierungsanforderungen
   - Testerstellung

2. Festschreibung der Projektziele und Vorgehensweisen
   - Abgrenzung zu anderen Projekten
   - Rahmenbedingungen, Umgebung sondieren
   - Zusammenfassung, Überblick der Leistungsmerkmale
   - Aufgaben des Systems, zu unterstützende Prozesse
   - Beschreibung der Funktionalität

3. Ermittlung geeigneter, problemadäquater Strukturen
   - personelle Lösung
   - Festlegung von Definitionen, Bewertungsmaßstäben
   - Abnahmetests, Abnahmeverfahren, Wartungskonditionen
   - Garantiebedingungen, Gewährleistungen

4. Festsetzung eines Termin- und Kostenrahmens
   - Priorisierung von Funktionen

Es lag nahe, diese Form der Spezifikation auch für die Erstellung eines neuen Software-Produktes zur Erfassung, Plausibilitätsprüfung, Übermittlung und Auswertung von Daten für die Qualitätssicherung in der Reproduktionsmedizin zu nutzen. Dabei wurden drei Ziele verfolgt:

Der Planung und Entwicklung von Software-Anwendungen für den umschriebenen Bereich der Reproduktionsmedizin sollte ein konzeptioneller Rahmen gegeben werden, der spätere ggf. aufwendige Adaptierung und Umstrukturierung verhindern soll. Die Publikation eines offiziellen Datensatzes analog zur bundesweit einheitlichen Perinatalerhebung sollte eine Erleichterung für Software-Hersteller darstellen. Es sei darauf hingewiesen, dass durch die sich stetig ändernden Anforderungen im Bereich der medizinischen Qualitätssicherung, der weiterentwickelten Behandlungsmöglichkeiten von ungewollt kinderlosen Paaren und der Entwicklung im Bereich der Informationstechnologie (IT) keine statische Festschreibung erfolgen konnte, jedoch ein verbindliches Rahmenkonzept für einen definierten Zeitraum gegeben werden sollte.

Erfahrungen mit bereits bekannten Softwareentwicklungen sollten in das Pflichtenheft einfließen. Die reproduktionsmedizinisch tätigen Zentren im niedergelassenen Bereich und die entsprechenden Abteilungen von Krankenhäusern (im weiteren zusammenfassend nur noch „Zentrum“ genannte) sollten unterstützt werden, die in fast allen Bundesländern vorgeschriebene Teilnahme an Maßnahmen der Qualitätssicherung (QS) abzudecken. Hierbei wird auf die Berufsordnungen der Landesärztekammern verwiesen, die fast einheitlich eine Teilnahme am Deutschen IVF-Register (D·I·R) vorschreiben.

Ferner sollten auch Aspekte (zentrums-)interner QS unterstützt werden. Hier stand die Verbesserung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität im Vordergrund. Wirtschaftlichkeit und optimale Nutzung der vorhandenen Ressourcen waren insofern von Interesse, als dass jedem Teilnehmer durch die Datenerhebung auch die Möglichkeit zur Analyse in diesem Zusammenhang gegeben werden soll. Globale Auswertungen zur Wirtschaftlichkeit oder Steuerungselemente im Bereich der Leistungsvergütung sollten nicht verfolgt werden. Ebenso wenig wurden berufs- und gesellschaftspolitische Absichten mit der Erstellung des Pflichtenheftes verfolgt. Verantwortungsvolles medizinisch-ethisches Handeln im Kontext der juristischen Rahmenbedingungen der Reproduktionsmedizin in Deutschland wurde vorausgesetzt.

Ein externes Qualitätssicherungskonzept, das den Vergleich anonymisierter Teilnehmer zum Ziel hat, stellt eine Reihe von methodischen Anforderungen an die Datenerhebung, Datenerfassung und Plausibilitätsprüfung, um valide, abgesicherte (reliable) und damit auch vergleichbare Daten zu erhalten. Die Erfassung und Plausibilitätsprüfung durch unterschiedliche informationstechnologische Werkzeuge beinhaltet grundsätzlich die Gefahr einer Verzerrung der Daten. Die Vorga-

ben des Pflichtenhefts sollten durch die Datenfeldbeschreibung, Plausibilitätsregeln und Grundsätze der Schnittstellengestaltung und Datenübermittlungsformate dieser Gefahr entgegenwirken. Dabei sollte auch einer Mehrfacherfassung und somit redundanten Datenhaltung entgegengewirkt werden, damit ein Dokumentationsmehraufwand so weit wie möglich vermieden werden kann. Das Pflichtenheft sollte ferner als Vorlage für die Ergänzung bereits bestehender medizinischer Dokumentationssysteme dienen. Mit Inkrafttreten der Bundespflegesatzverordnung (BPflV) 1995 forderte das Bundesministerium für Gesundheit eine institutionalisierte, externe Qualitätssicherung von der Selbstverwaltung. Ein entsprechender Vorschlag zur Integration einer Qualitätssicherungsmaßnahme im Bereich der Reproduktionsmedizin wurde nach umfangreichen Vorarbeiten des Vorstandes des D·I·R an die Bundesärztekammer weitergeleitet:

„Zum Zwecke der Verfahrens- und Qualitätssicherung richten die Ärztekammern gemeinsam ein Dokumentationszentrum ein (Deutsches IVF-Register = D·I·R). Jede Arbeitsgruppe hat eine EDV-gestützte Dokumentation entsprechend dem Fragenkatalog des Deutschen IVF-Registers zu erstellen. … Die Ärztekammer beauftragt das Dokumentationszentrum (D·I·R), jährlich einen Bericht über die Arbeit der zugelassenen IVF/ET-Zentren zu erstellen und zu veröffentlichen.

Die erhobenen Daten sollen regelmäßig so ausgewertet werden, dass dem Arzt die individuelle Beurteilung seiner Tätigkeit ermöglicht wird“ (Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion 1998).

Diese Richtlinie ist von 12 Ärztekammern in die entsprechenden Berufsordnungen übernommen worden. Es folgen zwei aktuelle Beispiele:

„Der Leiter der Arbeitsgruppe hat einen Jahresbericht bis zum Ende des 3. Quartals des folgenden Jahres an die Ständige Kommission der Ärztekammer abzugeben. Der Arzt <u>kann</u> hierzu die EDV-gestützte Dokumentation des D·I·R übersenden“ (Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Nordrhein-Westfalen 2000).

„Zum Zwecke der Verfahrens- und Qualitätssicherung richten die Ärztekammern gemeinsam ein Dokumentationszentrum ein (Deutsches IVF-Register = D·I·R). Jede Arbeitsgruppe <u>muss</u> eine EDV-gestützte Dokumentation entsprechend dem Fragenkatalog des Deutschen IVF-Registers erstellen. Die Ärztekammern beauftragen das Dokumentationszentrum (D·I·R), jährlich einen Bericht über die Arbeit der zugelassenen IVF/ET-Zentren zu erstellen und zu veröffentlichen. Die erhobenen Daten sollen regelmäßig so ausgewertet werden, so dass dem Arzt die individuelle Beurteilung seiner Tätigkeit ermöglicht wird“ (Berufsordnung der Ärztekammer Berlin 1998).

Die Berufsordnung der Ärztekammer Bayerns enthält keine diesbezüglichen Angaben.

Weitere Verpflichtungen zur Durchführung qualitätssichernder Maßnahmen im Bereich der Reproduktionsmedizin bestehen aufgrund des § 113 Sozialgesetzbuch 5 (SGB V) (Wirtschaftlichkeitsprüfung) und § 115 b SGB V (ambulante Operationen).

Die Ausführungen wurden in Abstimmung mit den in Deutschland bereits entwickelten Datensätzen für die Software-Produkte IVF-C, MEDIS, DIR und RecDate vorgenommen. Ebenso fand ein Abgleich mit dem im September 2001 publizierten Datensatz der Society for Assisted Reproductive Technology (SART) in Birmingham-AL statt. Dieser wurde in Zusammenarbeit mit den Centers for Desease Control and Prevention (CDC) in Atlanta erstellt und dient in überarbeiteter Form seit 1989 als Grundlage der IVF-Datenerfassung in den USA. Das Softwareprodukt SART CORS (Clinic Outcome Reporting System) der Firma Redshift Technologies Inc., New York in der Version 5.0 fand ebenfalls Berücksichtigung. Des weiteren wurde eine Abstimmung mit dem Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – fécondation in vitro (FIVNAT), INSERM U292 am Hopital de Bicetre, Kremlin Bicetre angestrebt. Hier wird das französische IVF-Register koordiniert. Mit der Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), die seit 1991 das englische IVF-Register betreut, wurde ebenfalls ein Abgleich durchgeführt. Die entsprechenden Schwerpunkte und rechtlichen Bestimmungen der einzelnen Länder (z.B. Spender-Programme, Transfer von mehr als 3 Embryonen etc.) mussten jeweils berücksichtigt werden. Die technische Realisierung richtete sich nach gängigen Aspekten der Medizininformatik (van Bemmel 2000, Trampisch 1995, Seelos 1997).

Die Sachverständigen für Datenschutz haben zu entsprechenden Erfordernissen auf Bundes- und Landesebene bereits für andere Projekte Anmerkungen bzw. Anforderungen formuliert (Empfehlungen der Bundesärztekammer zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis 1996). U.a. wurde darin festgestellt, dass in Bezug auf die Identifikationsnummer von Patienten grundsätzlich die Übergabe medizinischer Daten an eine Stelle außerhalb des Geltungsbereichs der ärztlichen Schweigepflicht problematisch ist, weil somit kein Beschlagnahmeschutz mehr gegenüber der Staatsanwaltschaft besteht. Folglich müssen die Qualitätssicherungsdaten ausreichend anonymisiert werden. Die Sachverständigen für Datenschutz haben betont, dass bereits bei Software-Erstellung eine Verschlüsselung der zentrumsinternen Patientenidentifikationsnummer durch die Vergabe einer neuen Nummer (Pseudonym) für den Export-Datensatz vorgesehen werden müsse. Hinsichtlich der konkreten

Abfrage von Datum-Angaben ist zu bedenken, dass aufgrund dieser Daten auch ohne Patientenidentifikationsnummer der einzelne Patient leicht identifiziert werden könnte.

Aufgrund bisheriger Erfahrungen mit Datensammlungen im Bereich der Reproduktionsmedizin schien die Übermittlung der Angaben jedoch teilweise erforderlich, um im Rahmen späterer Auswertungen Trendanalysen durchführen zu können (z.B. um den Wechsel eines Patientenpaares von einem Behandlungszentrum zu einem anderen Zentrum nachvollziehen zu können). Auf einige Datum-Angaben konnte durch vorherige Berechnung von Zeitdauern ganz verzichtet werden (z.B. der erste und letzte Tag der ovariellen Stimulation entfällt, da die Angabe zur Stimulationsdauer und zum Tag der Follikelpunktion zur Berechnung ausreichen). Für Datum-Angaben kann weiterhin auf die Übermittlung der Tage verzichtet werden, also nicht das Format jjjjmmtt, sondern nur jjjjmm (j=Jahr, m=Monat, t=Tag). Die zentrumsinterne Patientenidentifikationsnummer muss nicht übermittelt werden. Für das Register reicht die Identifikationsnummer im Format frau_register_id.

Im Rahmen der Weitergabe von Qualitätssicherungsdaten an die jeweiligen Auswertungsstellen müssen weitere Maßnahmen zum Schutz der in den Zentren in der Regel mit Personenbezug gespeicherten Daten getroffen werden. Die Einhaltung der datenschutzrechtlichen und berufsrechtlichen (ärztliche Schweigepflicht) Bestimmungen muss gewährleistet sein. Anbieter von Software für die Qualitätssicherung müssen insbesondere die programmtechnischen Voraussetzungen für einen effektiven Datenschutz schaffen. In diesem Zusammenhang ist ein gestaffelter Passwort-Schutz zu nennen, der unterscheidet, welcher Benutzer zu welchen Programmfunktionen Zugang hat.

Vor Behandlungsbeginn sollte neben der medizinischen Aufklärung über Risiken und Chancen der geplanten Therapie auch eine Erklärung zur Datenerfassung, Weiterleitung und Auswertung unterschrieben werden. Dabei sollen beide Partner bestätigen, dass sie über die anonymisierte Datenerhebung zur Qualitätssicherung informiert wurden.

Nach heutigem Kenntnisstand hat eine Software zur Datenerfassung, Plausibilitätsprüfung, Datenübermittlung und Auswertung vielen Anforderungen zu genügen. Mehrere Ebenen der Verbindlichkeit können definiert werden:

| | | |
|---|---|---|
| Muss-Anforderung | (M) | unabdingbares Merkmal bzw. Leistung |
| Soll-Anforderung | (S) | zum momentanen Zeitpunkt nicht zwingend erforderliches Merkmal, welches aber baldmöglichst implementiert werden soll |
| Kann-Anforderung | (K) | nützliches, aber nicht zwingend erforderliches Merkmal bzw. Leistung |

Die Erfahrungen mit den Software-Produkten IVF-C, MEDIS, DIR und RecDate machte die Festlegung einer maßvollen Datenmenge pro Behandlungszyklus notwendig, da somit die Akzeptanz und Validität zunehmen können. So wurde im vorliegenden Entwurf des Autors durch die Bearbeitung der Auswahllisten eine Aktualisierung und Ergänzung erreicht. Es wurde beispielsweise auf die detaillierten Angaben der Spermiogramm-Parameter vor der Aufarbeitung verzichtet. Ebenso entfielen die Angaben zu Medikamentennamen und Dosierungen.
Ohne eine eindeutige Relation bieten zu können sei hier kurz die Länge der Datensätze (max. Felderanzahl pro Behandlungsversuch) einiger IVF-Datenbanken aufgelistet. Dabei sagt die Anzahl der Felder nicht zwingend etwas über die Anzahl der inhaltlich dahinterstehenden Fragestellungen aus. Durch stringent zusammengestellte Auswahllisten lässt sich die Menge an Feldern beispielsweise deutlich reduzieren.

| | |
|---|---|
| aktueller Vorschlag im Pflichtenheft | 119 Felder |
| MEDIS, IVF-C (in der letzten Version) | 243 Felder |
| DIR, RecDate (nur Register-Export) | 207 Felder |
| SART Datenbank (USA) | 134 Felder |

Die Klassifizierungen der Anforderungen gemäß den oben genannten Kriterien wurden festgelegt und sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Frühere Erfahrungen machten es erforderlich, eine Finanzierungsform für die Erstellung, Wartung und Weiterentwicklung der Software ohne eine zu enge Industrienähe zu entwickeln. Es wurde die Gründung eines Fördervereins bzw. einer GmbH vorgeschlagen. Es sei angemerkt, dass ohne Unterstützung der Industrie ein derartiges Projekt nur unzureichend realisiert werden kann. Dies liegt vor allem an der Tatsache, dass im Verhältnis zu anderen Qualitätssicherungsmaßnahmen im medizinischen Bereich die Reproduktionsmedizin mit momentan 117 Zentren ein eng abgegrenztes Gebiet darstellt. Historisch betrachtet wurde in den USA analog die Initialphase des Registeraufbaus durch großzügige Hilfe der Industrie finanziert. Schnell wurde erkannt, dass Angreifbarkeit und Objektivitätsverzerrung nicht von der Hand zu weisen waren. Daraufhin wurde mit großem finanziellem Aufwand für die Zentren (Erwerb der Erfassungssoftware, Kostenpauschale pro Zyklus) beschlossen, das Register völlig unabhängig zu finanzieren (Duka 1994).

| | |
|---|---|
| Erfassung aller Pflichtfelder pro Datensatz (Behandlungsfall) | M |
| Export aller Pflichtfelder pro Datensatz (Behandlungsfall) im vorgegebenen Format und der vorgegebenen Reihenfolge | M |
| Verschlüsselung der Datensätze beim Export<br>(Die Verschlüsselung soll daher auch einer Datenfernübertragung genügen) | M |
| eindeutige Kennung eines Datensatzes (record_id) | M |
| eindeutige Kennung einer in Behandlung befindlichen Patientin (frau_register_id) | M |
| Erfassung der Prospektivität<br>(das erste Eingabedatum soll spätestens 8 Tage nach Stimulationsbeginn liegen) | M |
| Nachvollziehbarkeit der Historie eines Datensatzes<br>(erste Erstellung, Änderungsdatum, Änderungsuhrzeit) | M |
| Verwendung einer zukunftsorientierten Datenbank (keine Instabilität bei > 20.000 Behandlungszyklen, Kompatibilität zu gängigen Produkten zwecks Datenexport und Analyse vor Ort) | M |
| ergonomische Dateneingabe<br>(Eingabezeit pro Zyklus sollte durchschnittlich < 10 Minuten sein, zur Zielgruppe gehören auch MTA/-innen und Labormitarbeiter/-innen ohne umfangreiche EDV-Kenntnisse) | M |
| Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen entsprechend dem Plausibilitätsregelkatalog | M |
| Export nur von vollständigen Datensätzen (alle Muss-Felder belegt) | M |
| Übernahme von Patientenstammdaten (z.B. Name, Vorname, Geburtsdatum) zu internen Zwecken, insbesondere für den Abgleich bzw. den Austausch von Patientendaten ("medical record linkage") aus einem Praxisverwaltungs- Abrechnungssystem | K |
| Einlesen der Stammdaten durch Krankenversichertenkarte | M |
| Ausdruckmöglichkeit für leere und teilausgefüllte Erfassungsbelege | S |
| Handbuch | M |
| Online-Hilfefunktionen | S |
| Schulungen zur Software-Nutzung | S |
| Erweiterbarkeit um andere Dokumentationsmerkmale<br>(Leer-Felder, z.B. für die interne Qualitätssicherung, Studien, Anwenderbeobachtungen) | M |
| gestaffelter Passwort-Schutz bzw. Zugriffsberechtigung (differenzierter Zugang zu den Programmfunktionen (Eingabe, Löschen, Ändern, Benutzerverwaltung und Programmpflege) | M |
| Backup-Funktion zur Datensicherung und Rücksicherung | S |
| Netzwerk-Fähigkeit | M |
| Standard- oder benutzerdefinierte Auswertungen, ggf. mit Grafikfunktionen | K |
| Durch eine 1:n Verknüpfung können mehrere Behandlungszyklen einem Patientenpaar zugeordnet werden. Dabei ist bei sich ändernder Anamnese die Eingabe von weiteren Angaben möglich. Die ursprüngliche Anamnese wird bei einer Änderung zunächst als Vorlage verwendet, um eine komplette Neueingabe zu umgehen | M |
| Wartungsvertrag | M |
| Fernwartung | K |
| Hotline | S |

**Tab. 8** Anforderungsprofil an Eckpunkte der neuen Erfassungssoftware

## 3-2 Datenanalyse zur reproduktiven Anamnese

Der analysierte Datensatz beinhaltet Angaben zu 192.556 Behandlungszyklen einer in-vitro Fertilisation (IVF), intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), der Kombination beider Verfahren in einem Zyklus (IVF/ICSI), einer Behandlung mit Embryotransfer von zuvor kryokonservierten, fertilisierten Oozyten im Pronukleus-Stadium (KRYO) oder einem intratubaren Gametentransfer (GIFT).

Die Behandlungszyklen wurden von 103 deutschen IVF-Zentren im Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2000 durchgeführt.

In 7,5% der vorhandenen Datensätzen waren keine Angaben über die geplante bzw. durchgeführte Behandlung enthalten. Bei 178.221 Zyklen war diese Angabe vorhanden. Ein intratubarer Gametentransfer wurde in nur 105 Zyklen geplant bzw. in 93 Zyklen durchgeführt und aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht in die Auswertung mit eingeschlossen. Auswertbare Informationen über Behandlungsart, Alter und Indikationsstellung waren in **174.909** Behandlungszyklen vorhanden. In der überwiegenden Anzahl der Analysen war dies die Bezugsgröße.

Teilweise wurden Analysen auf der Grundmenge von 172.417 Datensätzen durchgeführten, bei denen die Behandlung nicht abgebrochen wurde.

In einigen Subkollektiven betrug die sogenannte Rate an “lost of follow-up” (Ausgang der Behandlung als klinische Schwangerschaft bekannt, aber der weitere Verlauf unbekannt) zwischen 11,4% und 15,6% (Abbildung 13).

Da in einigen Auswertungen die klinische Schwangerschaftsrate pro Punktion als Zielgröße definiert wurde und in anderen Berechnungen die Lebendgeburtrate als Zielgröße galt, differieren diese bedingt durch die “lost of follow-up” Raten.

Die 174.909 kompletten Datensätze beinhalteten Angaben zu **102.119** vorausgehenden Schwangerschaften, die Lebendgeburten, Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und ektope Schwangerschaften einschlossen.

Entsprechend der Definition des Registers wird der Ausgang einer Behandlung als Abort bezeichnet, wenn zwischen dem sonographischen Nachweis einer Fruchthöhle und der 24. Schwangerschaftswoche eine Fehlgeburt eintritt. In diesem Kollektiv sind Totgeburten enthalten. Interruptiones werden separat dokumentiert. Eine Mehrlingsschwangerschaft, die in einem Abort endet, ist als ein Abort gekennzeichnet.

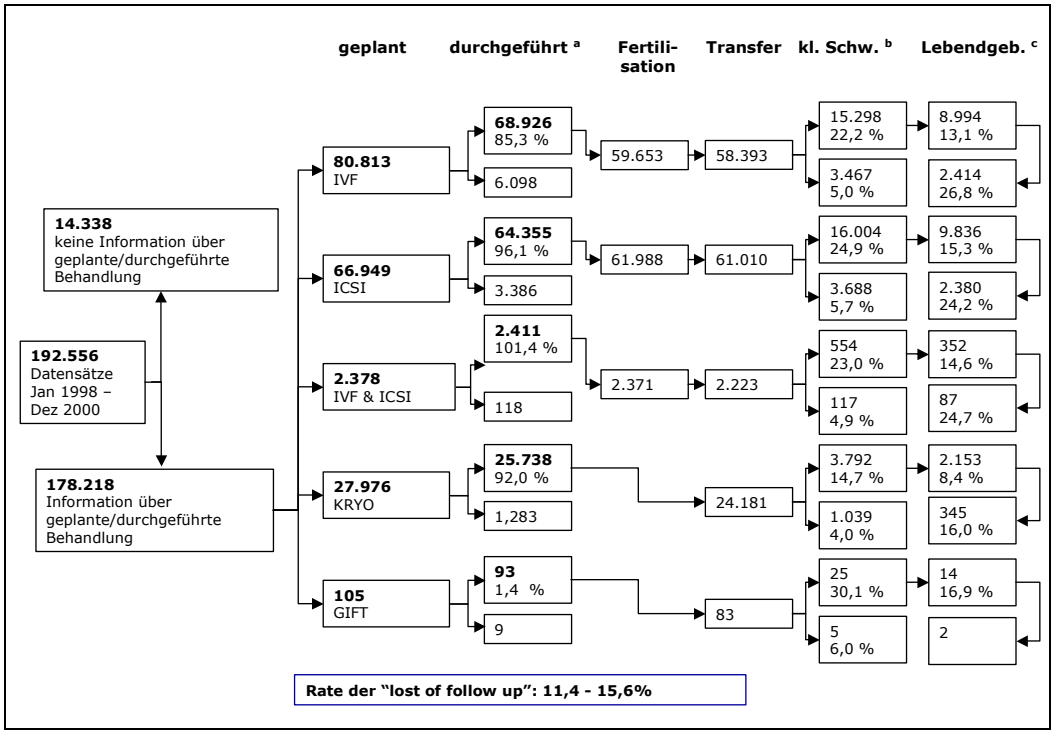


**Abb. 13** Datenqualität des Untersuchungskollektiv

a) durchgeführte Behandlungen mit Angabe der abgebrochenen Behandlungen ohne nähere Begründung.
Teilweise > 100% durch Wechsel von geplanten zu durchgeführten Therapien

b) klinische Schwangerschaftsrate mit Angabe der Abortrate

c) Lebendgeburten mit Angabe der Mehrlingsrate

Zu jeder vorausgehenden Schwangerschaft lagen Angaben zum Jahr des Eintritts, zur Partnerschaft (identisch/verschieden zu derjenigen, in der der aktuelle ART-Behandlungsversuch geplant war) und zur Art der Konzeption (spontan/nach ART: Verwendung einer der folgenden Techniken ohne genauere Spezifizierung: intrauterine Insemination=IUI, IVF, ICSI, IVF/ICSI, KRYO) vor.

Die Daten wurden vom D·I·R zur wissenschaftlichen Nutzung im Rahmen eines DFG-geförderten Projektes in anonymisierter Form (weder personenbezogene Angaben noch Angaben zum jeweiligen IVF-Zentrum) zur Verfügung gestellt.

Zur Analyse der prognostischen Wertigkeit vorausgehender Schwangerschaften wurden Kenngrößen wie das Alter der Frau, Dauer des Kinderwunsches und Art der Behandlung ausgewählt. Der Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung war dabei als klinische Schwangerschaft definiert, was den sonographischen Nachweis einer Fruchthöhle einschloss. Biochemische Graviditäten wurden nicht berücksichtigt. Mehrlingsgraviditäten wurden als jeweils eine Schwangerschaft gewertet. Nur in einigen Fällen wurde auch die Lebendgeburtrate mit einbezo-

gen. Lebendgeburten sind dabei Behandlungszyklen, die mit der Geburt eines Kindes mit einer minimalen Tragzeit von 25 Schwangerschaftswochen enden.

Für die statistische Auswertung wurde ein logistisches Regressionsmodell verwandt, in dem der Behandlungserfolg (klinische Schwangerschaft oder Lebendgeburt) die binominale, abhängige Variable repräsentierte. Unabhängige Variablen in diesem Modell schlossen die Anzahl und den Ausgang vorausgehender Schwangerschaften, die Dauer des Kinderwunsches, das Alter der Frau, die klinische Schwangerschaftsrate und die Art der reproduktionsmedizinischen Behandlung ein (McCullagh 1989).

Dabei wurde im statistischen Analysesystem SAS die Prozedur "PROC GENMOD" eingesetzt. In so berechneten Regressionsmodellen können Wahrscheinlichkeiten interessierender Ereignisse in Abhängigkeit von erklärenden Variablen untersucht werden. Dabei werden sogenannte generalisierte lineare Modelle verwandt. Ein solches Modell wird durch den linearen Prädiktor, die Link-Funktion und die Varianz-Funktion definiert. Die Modellauswahl, d.h. die inhaltliche Ausgestaltung dieser drei Elemente, kann auf theoretischen Überlegungen oder empirischen Erkenntnissen basieren. Die Familie der generalisierten linearen Modelle wurde erstmalig von Nelder und Wedderburn zusammenhängend dargestellt (Nelder 1972). Wie der Name andeutet, stellen diese Modelle eine Erweiterung des klassischen linearen Modells dar. Viele weitere bekannte Modelle, wie das Logit-, Probit- oder loglineare Modell, gehören zu dieser Familie. Mit vielen SAS-Prozeduren (u.a. REG, GLM, LOGISTIC, PROBIT) können einzelne Modelle aus dieser Familie variiert werden. GENMOD eignet sich nicht nur zur Modellierung einzelner generalisierter, linearer Modelle, sondern vor allem zur Modellauswahl bzw. zum Modellvergleich. Das klassische, lineare Modell als der bekannteste Vertreter der Familie ist durch

$$y_i = x_i'ß + e_i \quad \text{mit} \quad e_i \sim N(0, \sigma_t^2)$$

gegeben. Hierbei bezeichnen $y_i$ die Responsevariable bzw. $x_i$ den Vektor der nichtstochastischen erklärenden Variablen für die i-te der insgesamt T Beobachtungen und ß den zu schätzenden Parametervektor mit insgesamt P Elementen. Weiterhin wird angenommen, dass die unbekannten Störterme $e_i$ und damit auch die Responsevariablen $y_i$ unabhängig normalverteilt sind.

Die Responsevariable $y_i$ kann also in eine systematische Komponente, die durch ihren Erwartungswert $\mu_i$ gegeben ist, und einen Störterm $e_i$ untergliedert werden. Die systematische Komponente $\mu_i$ wird durch eine (in diesem Fall sehr einfache, d.h. lineare) Funktion des linearen Prädiktors $x_i$'ß beschrieben:

$$y_i = \mu_i + e_i \quad \text{mit} \quad \mu_i = x_i'ß \quad \text{und} \quad y_i \sim N(\mu_i, \sigma_t^2)$$

Mit dieser Darstellung sind die wichtigsten Eigenschaften eines generalisierten, linearen Modells, so wie sie sich im klassischen, linearen Modell ausprägen, angesprochen.
In Berechnungsmodellen, in denen der Einfluss der Anzahl vorausgehender Schwangerschaften oder des Ausgang vorausgehender Schwangerschaften untersucht wurde, wurde die Referenzgruppe aus Patientenpaaren gebildet, bei denen keine Schwangerschaft vorausging.
In Berechnungsmodellen, in denen die Art einer reproduktionsmedizinischen Behandlung untersucht wurde, wurde die Referenzgruppe aus Patientenpaaren gebildet, bei denen eine IVF-Therapie durchgeführt wurde.
In Berechnungsmodellen, in denen der Einfluss der Anzahl vorausgehender Fehlgeburten untersucht wurde, wurde die Referenzgruppe aus Patientenpaaren gebildet, bei denen kein Abort vorausging.

Die Wahrscheinlichkeitsberechnungen mit ihren 95% Konfidenzintervallen, die jede unabhängige Variable mit ihrer entsprechenden Referenzgruppe verglichen, wurden vom erwarteten Regressionskoeffizienten und seiner Standardabweichung gebildet.
Der Wald-$X^2$ Test wurde zur Etablierung der Nullhypothese (odds ratio = 1,0) genutzt, wohingegen die Präzisierung der Wahrscheinlichkeit durch das 95% Konfidenzintervall vorgenommen wurde.
Bei einigen Analysen wurde ebenfalls die Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik bei Kreuztabellen eingesetzt. Diese nimmt große Werte an, wenn die Differenz in allen partiellen Tabellen entweder große positive oder große negative Werte annimmt. Für den Fall der Ablehnung der Nullhypothese auf bedingte Unabhängigkeit und relativ stabiler Beziehung zwischen X und Y über die K Schichten der Kontingenztabelle unterbreiteten Mantel und Haenszel dabei einen Vorschlag für die Schätzung der Stärke der Assoziation zwischen X und Y mittels der gemeinsamen odds ratio (common odds ratio). In epidemiologischen Studien werden häufig in einer Vierfeldertafel absolute Häufigkeiten für die Gegenüberstellung von Charakteristika und Erkrankungszuständen zusammengestellt. Für eine Auswertung steht dann weniger ein Vergleich von Gruppen (mit dem Chi-Quadrat-Test), sondern die Bestimmung von Kennzahlen wie Risikodifferenz (engl. risk difference), relatives Risiko (engl. relative risk) bzw. relative Chance (auch als Quotenverhältnis bezeichnet, engl. odds ratio) im Vordergrund. Im statistischen Analysesystem SAS wurde dazu die Prozedur “PROC FREQ” eingesetzt.
Das statistische Analysesystem SAS, Version 8,02 (SAS Inc.®, Cary, NC, USA) wurde bei allen Auswertungen verwandt.

Die Planung und Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte unter Aufsicht von Prof. Maurizio Macaluso, M.D., Dr.P.H., Senior Research Scientist, Chief of the Women's Health and Fertility Branch, Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, United States Department of Health and Human Services, Chamblee-GA in Zusammenarbeit mit dem amerikanischen IVF-Register (SART) in Birmingham-AL und dem Department of Epidemiology & International Health, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, USA.

# 4 Ergebnisse

## 4-1 Pflichtenheft

Aufgrund der beschriebenen datenschutzrechtlichen Erfordernisse unterscheidet das Pflichtenheft zwischen der Datenfeldbeschreibung, welche die einzelnen zu dokumentierenden Daten definiert, und dem Datenexportformat, das durch das beschriebene Anonymisierungsverfahren aus den dokumentierten Daten erzeugt wird. Folgende Tabelle erläutert den Aufbau der Datenfeldbeschreibung.

| | |
|---|---|
| Feldnummer | Nummerierung der Muss-Felder. Es können auch Kommastellen eingefügt werden und somit eine spätere Ergänzung/Einfügung verdeutlich werden z.B. 10,1 und 10,2 als spätere Ergänzung zum Feld 10 |
| Gruppe | strukturelle Gruppierung der Datenbank orientiert an den medizinischen Abläufen (Abbildung 14) |
| Feldname | eindeutiger Name zur Bezeichnung eines Feldes innerhalb des Moduls. Dabei wird auf einen logischen Aufbau geachtet, indem zusammengehörige Felder einer Themengruppe mit derselben Silbe beginnen gefolgt von einem Unterstrich und der spezifischen Kennung<br>z.B. mann_name, mann_vorname |
| Bezeichnung | ausformulierte Beschreibung des Feldes, welches neben dem Feldnamen zur besseren Verständlichkeit um weitere Angaben ergänzt wird |
| Art | der Datentyp eines Feldes wird hier beschrieben (Tabelle 10) |
| Dimension | Mehrfachnutzung eines Schlüssels bzw. Wiederholbarkeit einer Eingabe bei Verschlüsselung mehrerer Angaben in einem einzigen Feld<br>z.B.:<br>Art der vorausgegangenen Schwangerschaften (EU, Abort, Spontanpartus) lässt sich somit in nur einem Feld der Datenbank für maximal 20 vorausgegangene Schwangerschaften der Ausgang kodieren<br>oder:<br>bei einer Überstimulation lassen sich im Feld „ohss“ ein OHSS Grad 2 mit Hospitalisierung und Aszitespunktion verschlüsseln |
| Verbindlichkeit | Muss-Feld (M) oder Kann-Feld (K) |
| Schlüssel | Bezeichnung fest definierter Auswahlmöglichkeiten, die numerisch erfasst werden<br>88 soll dabei für „keine Angaben, unbekannt“ stehen, 99 soll für „missing value“ stehen im Sinne von fehlender Wert bzw. leeres Feld |
| Regel | hier werden Plausibilitätsregeln hinterlegt.<br>Es liegt in der Natur eines medizinischen Registers, sich zu verändern. Demzufolge werden auch die Plausibilitätsregeln Ergänzungen erfahren müssen |

**Tab. 9** Struktur der Datenfeldbeschreibung

Als Daten-Typen (Art) sind folgende Varianten vorgesehen:

| | |
|---|---|
| STRING (20) | Textfeld bzw. nicht-numerisches Feld<br>die Klammern bezeichnen die Anzahl der möglichen Zeichen (Feldlänge). Ein String ist eine Zeichenkette, die im ASCII Code gespeichert wird. Umlaute (ä ö ü etc.) sollen nicht verwandt werden |
| NUMBER (3,2) | Zahlen-Felder<br>Die Klammern bezeichnen die Anzahl der Stellen vor und nach dem Komma. (3) bedeutet eine Zahl zwischen 100 und 999. (3,2) bedeutet beispielsweise eine Zahl zwischen 100,00 und 999,99 |
| DECODE | Aus einer vorgegebenen Auswahlliste (Schlüssel) ist ein Zahlencode zu wählen. Dabei soll generell der Wert 88 stehen für „keine Angaben“, der Wert 99 für „missing value, Wert nicht eingetragen“ im Sinne von „fehlender Wert“ oder „leeres Feld“. Der Wert 00 soll vermieden werden. Das Zahlenformat hängt vom Schlüssel ab. Generell sollen keine einstelligen Schlüssel benutzt werden- z.B. bedeutet 01 = 1 und 03 = 3. In einigen Feldern sind Dezimalstellen erforderlich |
| DATE | Datum-Feld<br>mit dem Format jjjjmmtt- z.B. 19990815 entspricht 15. August 1999 |
| TIME | Zeit-Feld<br>mit dem Format hhmm - z.B. 1925 entspricht 5 Minuten vor halb acht abends |
| BOOLEAN | binär logische Operation<br>Es ist nur der Wert „wahr“ oder „falsch“ zulässig, bzw. „ja“ oder „nein“ |

**Tab. 10** Struktur der Definitionen für Datenfelder

Die Dateneingabe wird in Module strukturiert, die sich in Reihenfolge und Bezeichnung an dem organisatorischen Ablauf in einem IVF-Zentrum orientieren (VE=Verwaltung, SP=Sprechstunde, Beratung, Anamnese, TH=Therapie, Behandlung, GR=Schwangerschaft, Gravidität). Die Struktur der einzelnen Module wird in Abbildung 14 demonstriert.

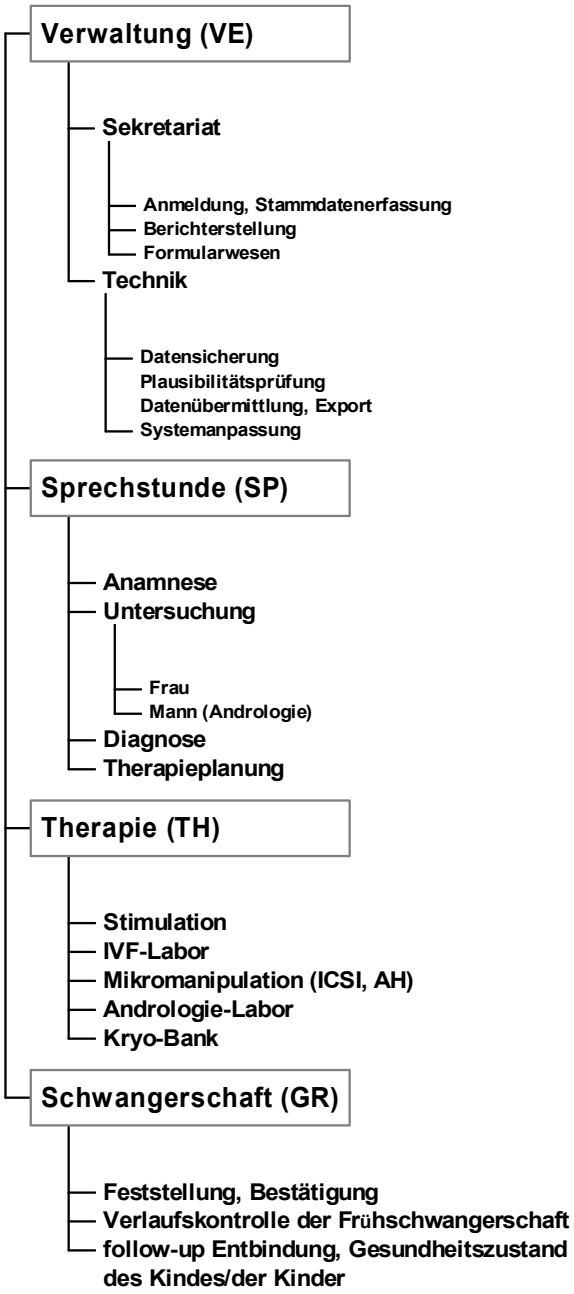


**Abb. 14** Strukturierung der modularen Informationseinheiten

Die komplette, vom Autor erarbeitete Datensatzbeschreibung umfasst eine 24-seitige Tabelle mit der Beschreibung von 119 Feldern. In Tabelle 11 wird ein Ausschnitt wiedergegeben. Dabei haben „Kann-Felder“ keine fortlaufende Feldnummer. Tabelle 9 beinhaltet dabei die Definitionen der einzelnen Spalten.

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 001 | VE | record_id | eindeutige Kennzeichnung des Datensatzes, Record ID | STRING (12) | | M | | Eindeutigkeit ist zwingend erforderlich |
| 002 | VE | record_datum | Erstellungsdatum des Datensatzes | DATE | | M | JJJJMMTT<br>88888888 = keine Angaben, unbekannt<br>99999999 = missing value | |
| 003 | VE | aender_datum | Datensatz wurde zuletzt verändert/bearbeitet am | DATE | 10 | M | JJJJMMTT<br>88888888 = keine Angaben, unbekannt<br>99999999 = missing value | |
| 004 | VE | aender_zeit | Datensatz wurde zuletzt verändert/bearbeitet um | TIME | 10 | M | hhmm<br>8888 = keine Angaben, unbekannt<br>9999 = missing value | |
| 005 | VE | zentrum_nr | Identität des Zentrums | NUM (3) | | M | 100 bis 999 | wird vom D·I·R zugeteilt |
| 006 | VE | software_version | Version der Software | STRING (10) | | M | | |
| 010 | VE | autorisiert | Namenskürzel der Person im Zentrum, die für die Erstellung der Export-Dateien autorisiert ist | STRING (20) | | M | | eine Art digitale Unterschrift bei Erstellung der Export-Dateien |
| 011 | VE | export_datum | Export-Datum des Datensatzes | DATE | 10 | M | JJJJMMTT<br>88888888 = keine Angaben, unbekannt<br>99999999 = missing value | |
| 012 | VE | freitext | Freitext für Kommentare bei seltenen Fällen oder Kombinationen, die in den Auswahllisten und Plausibilitäten nicht abgebildet werden können | STRING (50) | | M | | |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 016 | VE | frau_register_id | eindeutige Identifikationsnummer der Patientin | STRING (50) | | M | | Diese Ziffer muss durch einen Algorithmus automatisch bestimmt werden oder vom Register zugewiesen werden. Trotzdem muss die Möglichkeit bestehen, wenn frau_register_id_alt „ja“ ist, eine Eingabe selbst zu generieren |
| 023 | SP | ana_status | Status der aktuell erfassten Anamnese | DECODE NUM (2) | | M | 01 = erste Anamnese im System<br>02 = wie letzte Anamnese ohne wesentliche Änderung, keine Schwangerschaft in der Zwischenzeit eingetreten<br>03 = neue Anamnese da wesentliche Änderung (Schwangerschaft in der Zwischenzeit eingetreten)<br>04 = neue Anamnese, da wesentliche Änderung (neuer Partner)<br>05 = neue Anamnese, da letzte Behandlung ≥ 3 Jahre her<br>06 = neue Anamnese, da andere wesentliche Änderung<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | durch diese Angabe kann leichter die Übernahme einer bereits vorhandenen Anamnese ermöglicht werden |
| 024 | SP | ana_grav_voraus | vorausgegangene Schwangerschaften | NUM (2) | | M | 01 = eine<br>02 = zwei<br>03 = drei<br>.....<br>77 = keine<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 025 | SP | ana_grav_jahre | Jahre, in denen zuvor eine Schwan-gerschaft eingetreten war | NUM (4) | 20 | M | JJJJ<br>8888 = keine Angaben, unbekannt<br>9999 = missing value | Minimum 15 Jahre<br>Maximum aktuelle Lebens-jahr der Patientin |
| 026 | SP | ana_grav_art | Art der vorausgegangenen Schwan-gerschaft | DECODE NUM (2) | 20 | M | 01 = missed abortion<br>02 = induzierter Abort (Interruptio bzw. selektiver Fetozid)<br>03 = Extrauteringravidität<br>04 = Blasenmole<br>05 = Früh-Abort (bis zur 16. SSW)<br>06 = Spät-Abort (17. bis 28. SSW)<br>07 = Frühgeburt (28. bis Ende der 36. SSW)<br>08 = Totgeburt (mind. 28. SSW, mind. 500 g)<br>09 = termingerecht (37. bis 42. SSW)<br>10 = Kind perinatal verstorben (28. SSW bis 7. Lebenstag)<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | |
| 027 | SP | ana_grav_behand | vorausgegangene Schwangerschaft wurde durch eine ART Therapie erzielt | BOOLEAN | 20 | M | ja / nein | Wenn „ja“, muss eine Angabe bei vorbehan_frau gemacht werden |
| 028 | SP | ana_grav_partner | Partner bei vorausgegangener Schwangerschaft | DECODE NUM (2) | 20 | M | 01 = aktueller Partner<br>02 = anderer Partner<br>03 = unbekannter Partner z.B. heterologe Behandlung<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | |
| 029 | SP | uv_monat | ungeschützter Verkehr in dieser Partnerschaft seit Monat (Dauer des Kinderwunsches) | NUM (2) | | M | MM<br>88 = keine Angaben<br>99 = missing value | |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 030 | SP | uv_jahr | ungeschützter Verkehr in dieser Partnerschaft seit Jahr<br>(Dauer des Kinderwunsches) | NUM (4) | | M | JJJJ<br>8888 = keine Angaben, unbekannt<br>9999 = missing value | |
| 031 | SP | frau_vorerkrank | Vorerkrankung der Frau | DECODE<br>NUM (2) | 05 | M | 01 = keine<br>02 = PCO<br>03 = Hyperandrogenämie<br>04 = Adipositas per magna (>= 100 KG)<br>05 = Diabetes mellitus<br>06 = Hypertonus<br>07 = Nikotinkonsum > = 20/d<br>08 = thrombo-embolisches Ereignis<br>09 = schwere Allergie (medikamentöse Therapie erforderlich)<br>10 = psychische/psychiatrische Vor-erkrankung<br>11 = Uterus myomatosus<br>12 = Karzinom (Lokalisation unerheblich)<br>13 = sonstiges<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | Voreinstellung kann 01 sein |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 032 | SP | frau_vorbehan | Vorbehandlung der Frau | DECODE NUM (2) | 05 | M | 01 = keine<br>02 = diagnostische Laparoskopie<br>03 = operative Laparoskopie<br>04 = Hysteroskopie<br>05 = ovarielle Stimulation mit VZO<br>06 = homologe Insemination<br>07 = heterologe Insemination<br>08 = Mikrochirugie (incl. Refertilisierung)<br>09 = IVF<br>10 = ICSI<br>11 = ICSI und IVF in einem Zyklus<br>12 = Transfer kryokonservierter Pronuklei<br>13 = GIFT<br>14 = ZIFT<br>15 = sonstiges<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | Voreinstellung kann 01 sein |
| 033 | SP | frau_chromosomen | Chromosomenanalyse bei der Frau | DECODE NUM (2) | | M | 01 = nicht durchgeführt<br>02 = durchgeführt, Ergebnis o.B.<br>03 = CFTR – Trägerin<br>04 = sonstige Auffälligkeiten<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | Voreinstellung kann 01 sein |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 048 | TH | beh_geplant | geplante Behandlung | DECODE NUM (2) | | M | 01 = keine Behandlung erforderlich<br>02 = ovarielle Stimulation mit VZO<br>03 = homologe Insemination<br>04 = heterologe Insemination<br>05 = Mikrochirugie<br>06 = IVF<br>07 = ICSI<br>08 = ICSI und IVF in einem Zyklus<br>09 = Transfer kryokonservierter Pronuklei<br>10 = Transfer „frischer“ Embryonen aus IVF und gleichzeitig kryokonser-vierter Pronuklei<br>11 = Transfer „frischer“ Embryonen aus ICSI und gleichzeitig kryokonser-vierter Pronuklei<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | wenn unterschiedlich zu durchgeführter Behandlung, dann Grund für die Änderung nicht 01, 88 oder 99 |
| 098 | TH | luteal_pha | Art der Lutealphasenunterstützung | DECODE NUM (2) | | M | 01 = keine<br>02 = HCG einmalig<br>03 = HCG mehrmalig<br>04 = Progesteron<br>05 = Östrogen<br>06 = sonstiges<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 099 | TH | ohss | Überstimulationssysndrom | DECODE NUM (2) | 02 | M | 01 = kein<br>02 = Grad I<br>03 = Grad II<br>04 = Grad III<br>05 = Hospitalisierung<br>06 = Aszites- bzw. Pleura-Punktion erforderlich<br>07 = Thrombo-Embolie<br>08 = Todesfall<br>09 = sonstiges<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | Komplikationen im Zusammenhang mit der Follikelpunktion werden getrennt erfasst |
| 100 | GR | ausgang | Ausgang der Behandlung | DECODE NUM (2) | | M | 01 = keine klinische Schwangerschaft<br>02 = klinische Schwangerschaft<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | klinische Schwangerschaft liegt vor, wenn Ergebnis der ersten Ultraschall-Untersuchung 02 – 10 (siehe Feld Nr. 102 uschall)<br>oder<br>Anzahl der sonographisch positiven Herzaktionen 01 - 10<br>oder<br>Verlauf der Schwangerschaft 01 – 15<br>oder<br>Ausgang der Schwangerschaft 01 – 10<br>positiver HCG-Test reicht nicht aus! |
| 101 | GR | datum_hcg_pos | HCG erstmals sicher positiv am | DATE | | M | JJJJMMTT<br>88888888 = keine Angaben, unbekannt<br>99999999 = missing value | |

| Feld Nr. | Gruppe | Feldname | Bezeichnung | Art | Dimen-sion | Verbind-lichkeit | Schlüssel | Regel |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 102 | GR | uschall | Ergebnis der ersten Ultraschall-Untersuchung | DECODE NUM (2) | | M | 01 = unklarer Befund<br>02 = intrauterin eine Fruchthöhle<br>03 = intrauterin zwei Fruchthöhlen<br>04 = intrauterin drei Fruchthöhlen<br>05 = intrauterin vier Fruchthöhlen<br>06 = intrauterin > vier Fruchthöhlen<br>07 = extrauterin eine Fruchthöhle<br>08 = heterotope Gravidität (intra- und extrauterin)<br>09 = Blasenmole<br>10 = sonstiges<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | |
| 103 | GR | sono_herz | Anzahl der sonographisch positiven Herzaktionen | NUM (2) | | M | 01 = eine<br>02 = zwei<br>03 = drei<br>.....<br>66 = unklarer Befund<br>77 = keine<br>88 = keine Angaben, unbekannt<br>99 = missing value | wenn 01 – 10<br>Ausgang der Behandlung = 02 |

**Tab. 11** Auszug aus der Datensatzbeschreibung

Bedingt durch das Embryonenschutzgesetz ist eine spezifische Dokumentation über den Verbleib aspirierter Oozyten und deren weiterer Kultivierung erforderlich. Dieses ist insofern von Bedeutung, da in einem Behandlungszyklus auch unvorhergesehene Ereignisse bewirken können, dass z.B. neben „frischen“ Embryonen auch zuvor kryokonservierte, fertilisierte Oozyten einer Patientin aufgetaut und ebenfalls transferiert werden können (schlechte Befruchtungsrate oder reduzierte Oozytenanzahl bei der Punktion). In Ausnahmefällen kann auch die Kryokonservierung von Embryonen erforderlich sein (Transfer aus unvorhergesehenen Gründen nicht möglich).

Das Flussdiagramm in Abbildung 15 soll die möglichen Verlaufswege für die Oozyten- und Embryonenangaben symbolisieren. Die Feldbezeichnungen der Datenbank sind zusätzlich angegeben. Die Abbildung 16 dokumentiert den Verbleib kryokonservierter fertilisierter Oozyten im Ponukleus-Stadium.

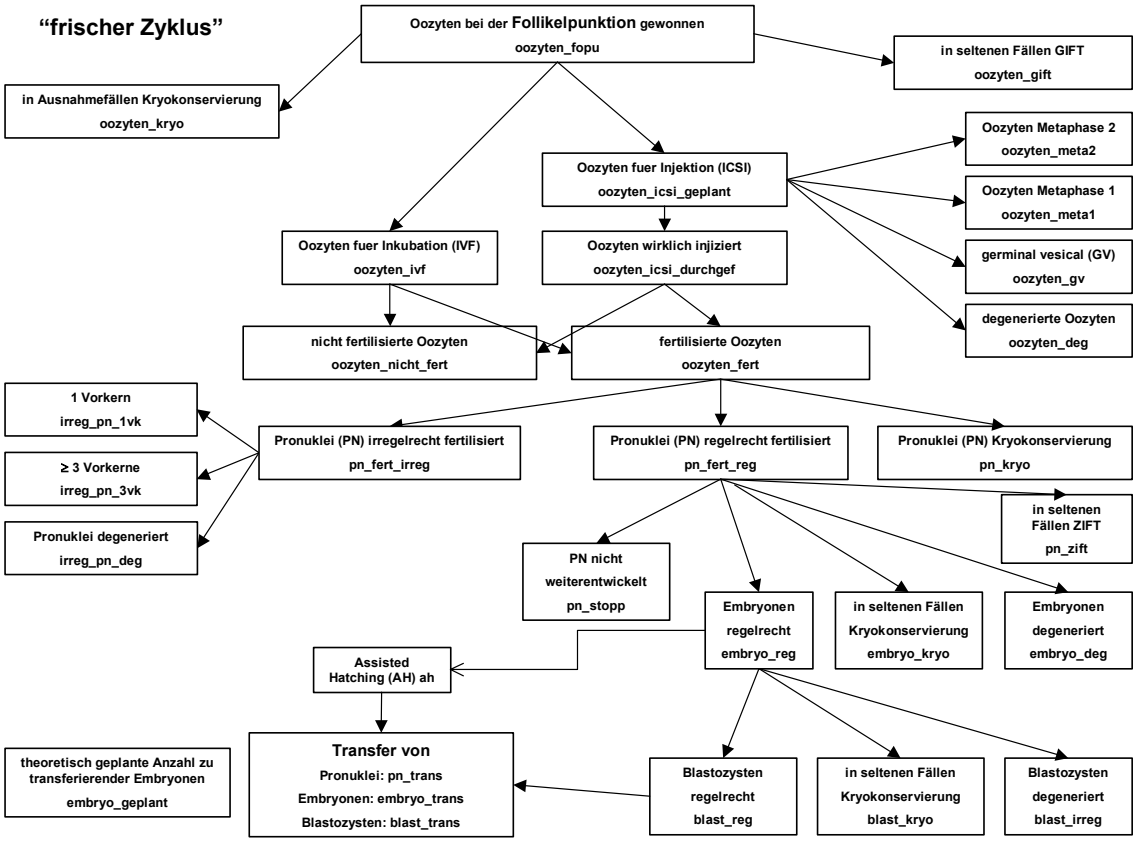


**Abb. 15** Verbleib aspirierter Oozyten und deren weiterer Kultivierung

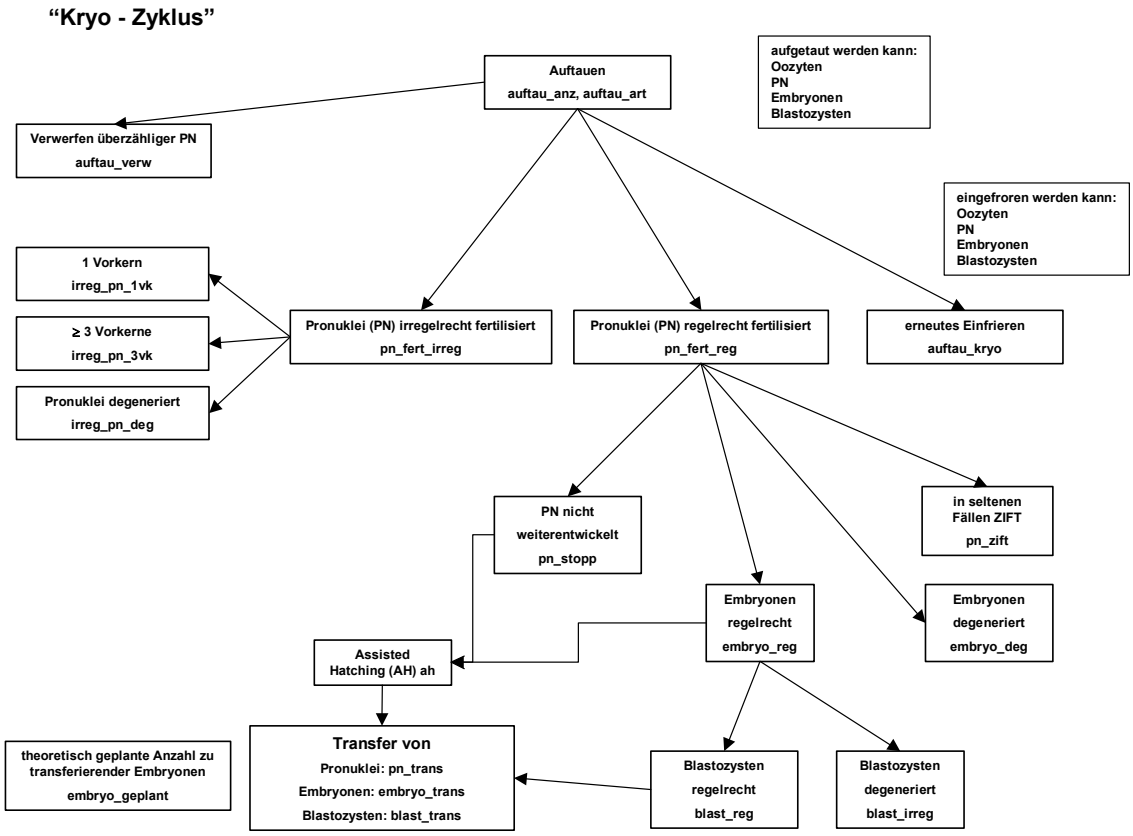


**Abb. 16** Verbleib kryokonservierter, fertilisierter Oozyten

Die Datenfeldbeschreibung und der Schlüsselkatalog wurden durch die Plausibilitätsregeln ergänzt. Erst diese drei Komponenten zusammen definieren den notwendigen und zulässigen Inhalt des Datensatzes. Die Plausibilitätsprüfung der im Krankenhaus bzw. in der Arztpraxis erfassten Daten muss unmittelbar bei bzw. nach der Erfassung durch die Datenerfassungssoftware erfolgen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass ein aufwendiges Korrekturverfahren (Übermitteln der Datensätze an die datenentgegennehmende Stelle, dort Prüfung, ggf. Übermitteln eines Fehlerberichts an das dokumentierende Zentrum, Korrektur der Fehler und erneutes Übermitteln des Datensatzes) weitgehend entfällt.

Die spezifizierte Plausibiltätsprüfung richtet sich dabei nach sechs Grundsätzen:

- Alle Muss-Felder sollen ausgefüllt sein, wenn dem nicht andere logische Sachverhalte entgegenstehen (Information kann noch nicht vorliegen, Abbruch etc.).
- Jedes Feld, das auszufüllen ist, muss einen sinnvollen Feldinhalt haben.
- Es wird jede harte Plausibilitätsprüfung vorgenommen, die möglich ist. Zusätzliche weiche Plausibilitätsregeln können feldbezogen definiert werden.
- Plausibilitätsprüfungen werden nur vorgenommen, wenn es Sachverhalte zwingend erfordern. Bei Kann-Feldern ist dies beispielsweise nicht notwendig.
- Es werden keine Sachverhalte suggeriert. Trotzdem ist zur erleichterten Eingabe in einigen Fällen ein default-Wert zulässig.

## Ergebnisse

Folgende Regeln werden unterschieden:

- Harte Plausibilitätsregel (H):
  nur bei strikter Einhaltung wird ein Datensatz plausibel. Sie müssen erfüllt sein, damit ein Datensatz abgeschlossen werden kann.

- Weiche Plausibilitätsregel (W):
  diese Regeln führen zu einer Fehlermeldung, die einen unvollständigen (Kann-Felder) und/oder unlogischen Datensatz beschreibt.

Die Überprüfung der Datensätze erfolgt während der Dateneingabe nach folgenden Kriterien:

- Abhängigkeiten von Feldern untereinander (z.B. nach "wenn ja, dann") können so sichergestellt werden, dass z.B. eine Eingabe in untergeordnete Felder nur dann zugelassen wird, wenn das übergeordnete Feld einen entsprechenden Eintrag vorweist.
- Beim Dokumentationsabschluss (nach der Eingabe eines Datensatzes) müssen alle "Muss-Felder" ausgefüllt sein.
- Alle harten Regeln aus dem Plausibilitätsregelkatalog müssen erfüllt sein.
- Alle Abweichungen von weichen Regeln aus dem Plausibilitätsregelkatalog müssen dem Benutzer angezeigt werden und sollen von ihm durch eine Dialogmaske bestätigt werden.

Zur besseren Verständlichkeit wurden die in der Datensatzbeschreibung angegebenen Regeln zunächst in einer semiformalen Definition abgebildet. Diese muss vom Software-Entwickler in eine formale überführt werden. Die Grundsätze für die Plausibilitätsprüfungen wirken sich insbesondere auf die Gestaltung der Benutzeroberflächen im Erfassungsprogramm aus. Grundsätzlich sollte durch die funktionale Gestaltung der Benutzeroberfläche ein Kompromiss zwischen Dateneingabekomfort einerseits und Zwang zur aktiven Eingabe korrekter Daten andererseits gefunden werden. Für die Gestaltung der Benutzeroberflächen sollte deshalb folgendes beachtet werden:

- Keine Suggestion von Feldinhalten.
- Verwendung von einheitlichen Fehler- und Warnmeldungen. Diese sollen so formuliert werden, dass sie möglichst nicht suggerieren, auf welche Weise eine unplausible Angabe schnell korrigiert werden soll, um sie plausibel zu dokumentieren, ohne dabei um einen ausreichenden Wahrheitsgehalt bemüht zu sein.
- Keine zu engen Ober-/Untergrenzen für Maße, Zeitdauern und Anzahlen (Ausnahme: Feldlängen).
- Ein Weiterarbeiten zur Beendigung eines Datensatzes muss gewährleistet sein. Das imperative, sofortige Korrigieren eines Feldes führt erfahrungsgemäß zur Akzeptanz-Senkung
- Entscheidung bei BOOLEAN-Feldern muss eindeutig "ja" oder "nein" sein.

- Kein automatisches Verändern von Feldinhalten in Abhängigkeit von anderen Feldinhalten. Wenn eine automatische Korrektur sinnvoll ist, dann soll ein Hinweis und Bestätigung des Benutzers erfolgen.
- Einhaltung einer Formular-Erfassungsreihenfolge: Die Erfassungsreihenfolge einer Papierdokumentation bildet den Dokumentationsgang in einer zeitlichen Sequenz ab. Von dieser Reihenfolge sollte möglichst nicht abgewichen werden.
- Ein Springen zwischen unterschiedlichen Etappen der Datensatzerfassung soll vermieden werden.

Generell ist festzuhalten, dass einige Plausibilitäten erst bei Vorlage einer Beta-Version der Software erfolgen kann. Somit sind Ergänzungen zu den hier hinterlegten Regeln wahrscheinlich. Die bisherige Erfahrung hat gezeigt, dass ein zu starres Regelgerüst der Akzeptanz abträglich ist. Es gilt somit ein Gleichgewicht zu finden zwischen Zeitaufwand für die Dateneingabe, Validität der Daten und Akzeptanz der Anwender.

Nur wenn das zu gestaltende Software-Produkt eine Arbeitserleichterung für das Zentrum darstellt, wird es entsprechend häufig und sicher benutzt werden. Features wie Berichterstellung, Briefschreibung, Formularausdruck und Terminplanung sind hier zu nennen. Ein reines Datenerfassungsprogramm ohne Auswertungsmöglichkeiten vor Ort ist heute inakzeptabel.

Die Feldnamen sollen beim Export folgende Form haben: GRUPPE-FELDNAME-DIMENSION.

Es soll das ASCII-Format (erweiterter IBM-PC-Zeichensatz) verwandt werden. Es wird dabei nicht zwischen Groß- und Kleinschreibung unterschieden. Die erste Datenzeile ist für die Feldnamen reserviert. Die Reihenfolge der Feldnamen ist beliebig, es müssen allerdings alle Feldnamen, die ein Muss-Feld darstellen, vorhanden sein. Eine Ausnahme bilden die mehrdimensionalen Felder. Hier muss mindestens die erste Dimension vorhanden sein. Felder werden durch Semikola getrennt. Dezimaltrennzeichen ist das Komma, es werden keine Tausendertrennzeichen verwendet. Datum-Trennzeichen werden nicht benutzt.

Zusätzlich zu der Exportdatei wird eine Steuerdatei erzeugt, die Informationen über den Exportvorgang enthält (Datum und Uhrzeit der Erstellung der Exportdatei, Kennung der Software, mit der die Verschlüsselung durchgeführt wurde und eine Kennung der Software, mit der die Komprimierung durchgeführt wurde, Institutionskennzeichen des Absenders, Namenskürzel des für die Erstellung von Export-Dateien autorisierten Ansprechpartners im Zentrum).

Ein wichtiges Ziel bei der Erfassung ist es, die Qualitätssicherungsdaten zeit- und ortsnah zu ihrer Entstehung computergestützt zu erfassen, auf Plausibilität zu prüfen und anonymisiert per Datenfernübertragung an die zuständige Auswertungsstelle zu übermitteln. Bei einem Datenaus-

tausch über Papierbögen kann weder das Ziel einer Plausibilitätsprüfung zum Zeitpunkt der Erfassung, noch eine zeitnahe Übertragung an die Auswertungsstellen erreicht werden. Papierbögen sind daher bei diesem Verfahren nicht zulässig. Zur Datenübermittlung werden verschiedene Modelle diskutiert. Bis zu einer endgültigen Lösung wird das nachfolgend beschriebene Verfahren zum Datenträgeraustausch (DTA) per Diskette und zur Datenfernübertragung (DFÜ) eingesetzt.

Ziel des beschriebenen Procedere ist die Implementierung eines relativ einfachen, aber fehlertoleranten Verfahrens, das als Nebenprodukt auch die zentrumsindividuelle Auswertung der Daten mit Hilfe von Standardprodukten wie Datenbanksystemen oder Tabellenkalkulationssoftware erlaubt.

Der Datenexport wird in der Regel vom Anwender selbst initiiert. Hierbei sollten alle als abgeschlossen und noch nicht exportiert markierten Datensätze bis zum Ende des abgeschlossenen Übertragungsintervalls (Zeitraum zwischen zwei Übertragungen) exportiert werden. Der Anwender soll hierbei die Dauer des Übertragungsintervalls und somit den Zeitpunkt des Datenexports selbst bestimmen können. Eine entsprechende schriftliche Aufforderung durch das D·I·R wird mindestens einmal jährlich (in der Regel im September) erfolgen. Optional sollten auch bereits exportierte Datensätze erneut exportiert werden können. Dies kann wichtig sein, um eine Halbjahres- und eine Jahresauswertung realisieren zu können, da hier beispielsweise aktuelle Informationen zu Schwangerschaftsverläufen ergänzt werden können. Bei jedem Exportvorgang vergibt das System für den exportierten Datensatz ein Datum in das Feld „export_datum“. Dieses Feld hat 10 Dimensionen. Es kann somit die Historie jedes Datensatzes bei maximal zehn Exportvorgängen nachgehalten werden.

Drei Varianten der Datenübermittlung sind zum momentanen Zeitpunkt vorstellbar:

- Im Verfahren per DTA senden die Zentren ihre Daten anonymisiert, verschlüsselt, komprimiert und virengeprüft per PC-formatierter 3,5 Zoll HD-Diskette auf dem Postwege an das Register. Die Diskette enthält als Aufschrift die Nummer des Zentrums und die Zeitspanne der erfassten Daten. Die Steuerdatei wird ebenfalls auf die Diskette kopiert.
- Eine Übertragung mit Hilfe des Internets ist technisch vorzubereiten. Dabei werden unbefugte Dritte am Zugriff auf die Daten gehindert, indem im sog. SSL-Modus (Secure Socket Layer) übermittelt wird. Dabei werden zwei Schlüssel benutzt, ein öffentlicher und ein privater Schlüssel.

- Die Auswertungsstelle (D·I·R) hält eine Mailbox vor, die über eine normale Telefonleitung (analog, ISDN, DSL) angewählt werden kann. Für die Datenübertragung sollte ein handelsübliches DFÜ- und Terminalemulationsprogramm (ANSI oder VT100) oder das Windows-(Hyper)Terminal verwendet werden. Nach Angabe der Registriernummer und des dazugehörigen Mailbox-Passwortes kann dann die Dateiübertragung als Upload erfolgen. Im Anschluss daran werden die empfangenen Daten durch den Computer der Auswertungsstelle geprüft und als Bestätigung eine dabei erzeugte Protokolldatei zur Rückübertragung bereitgestellt. Nach der Rückübertragung verarbeitet das Erfassungsprogramm die Protokolldatei. Der gesamte Ablauf kann auch skriptgesteuert, d.h. automatisiert, erfolgen.

Vor dem Versand der Dateien soll ein Virensuch-Programm benutzt werden. Damit wird sowohl das lokale System als auch die Auswertstelle am Register geschützt.

Des weiteren müssen die Daten beim Versandt auf Diskette bzw. bei Übermittlung mittels Netzwerktechnik verschlüsselt werden. Diese Verschlüsselung sollte nicht durch ein symmetrisches Verfahren erfolgen, bei dem derselbe Schlüssel zum Verschlüsseln und Entschlüsseln genutzt wird. Dies wirft nämlich das Problem auf, dass der Schlüssel auf vertrauliche Art und Weise zwischen Sender und Empfänger der Nachricht ausgetauscht werden muss. Vielmehr sollte ein asymmetrisches Verschlüsselungsverfahren verwendet werden, bei dem zwei Schlüssel (einer zum Verschlüsseln, ein anderer zum Entschlüsseln) benutzt werden. Der Schlüssel, der zum Chiffrieren genutzt wird, ist der sogenannte öffentliche Schlüssel (Public Key). Er wird dem Kommunikationspartner mitgeteilt oder in einem "Telefonbuch" (z.B. auf einem Keyserver) veröffentlicht. Der private Schlüssel (Secret Key) ist der Schlüssel zum Dechiffrieren. Während der private Schlüssel nur dem Schlüsselinhaber bekannt ist, wird der öffentliche Schlüssel beiden Informationspartnern zugänglich gemacht. Wer einem anderen eine chiffrierte Nachricht zukommen lassen will, verschlüsselt diese mit dem öffentlichen Schlüssel des Adressaten. Dieser kann dann die Nachricht mit seinem privaten Schlüssel entschlüsseln.

Die einzelnen Dateien werden vor dem Export mit Hilfe eines kompatiblen Archivierungsprogramms komprimiert.

Für die Erstellung eindeutiger Kennzeichnungen („record_id und frau_register_id) ist ein Verfahren zu wählen, was mit Sicherheit eine Doppelgängerschaft ausschließt. Hierbei ist zu beachten, dass momentan eine Behandlungsfrequenz von über 75.000 Zyklen pro Jahr erreicht wird. Eine stringente Lösung für die Erfassung von Paaren, die nacheinander mehrere IVF-Zentren aufsuchen, ist in Diskussion. Zur Realisierung der Authentizität sind dazu mehrere Modelle vorstellbar:

- Es könnte die „frau_register_id“ in einem Arztbrief mitgeteilt werden und bei Wechsel zu einem anderen Zentrum diese bereits vergebene Identifikationsnummer zur Erfassung des neuen Zyklus verwandt werden.
- Die Generierung der „frau_register_id“ aus relativ konstanten, personenbezogenen anamnestischen Angaben (Vorname, Geburtsdatum) wäre möglich, so dass unabhängig von der Tatsache, ob die Patientin wahrheitsgemäß Angaben über vorherige IVF-Behandlungen macht, eine Wanderung verfolgt werden kann. Hierbei kann der phonetische sog. DDR-Namenscode eingesetzt werden, den schon einige Krebsregister benutzen.
- Es könnten weiterhin vom Register jährlich per Diskette oder online für jedes Zentrum Nummernkreise ausgegeben werden, die dann pro Patientin verbraucht werden könnten. Somit läge die Verantwortung für die Eindeutigkeit beim Register.

Die Umsetzung der Datenfeldbeschreibung in eine Software muss so erfolgen, dass leere Felder ("Null Value" bei SQL-Datenbanken) von Feldern mit der Zahl Null (0) unterschieden werden. Deshalb wird bei den Schlüsselfeldern (DECODE) die Belegung 00 vermieden. Der Benutzer muss jederzeit die Möglichkeit haben, einen Eintrag zu löschen, so dass ein Feld wieder ohne Eintrag ("88 keine Angaben, unbekannt") verbleibt. Weiterhin muss die Software dem Benutzer die Möglichkeit geben, das Ausfüllen eines Moduls auch über mehrere Sitzungen zu verteilen, ohne dabei die Daten zu verlieren (mehrere Muss-Felder bleiben dabei potentiell leer).

Um den aktuellen und zukünftigen Verfahrensablauf zu veranschaulichen, wurde folgende Grafik erstellt:

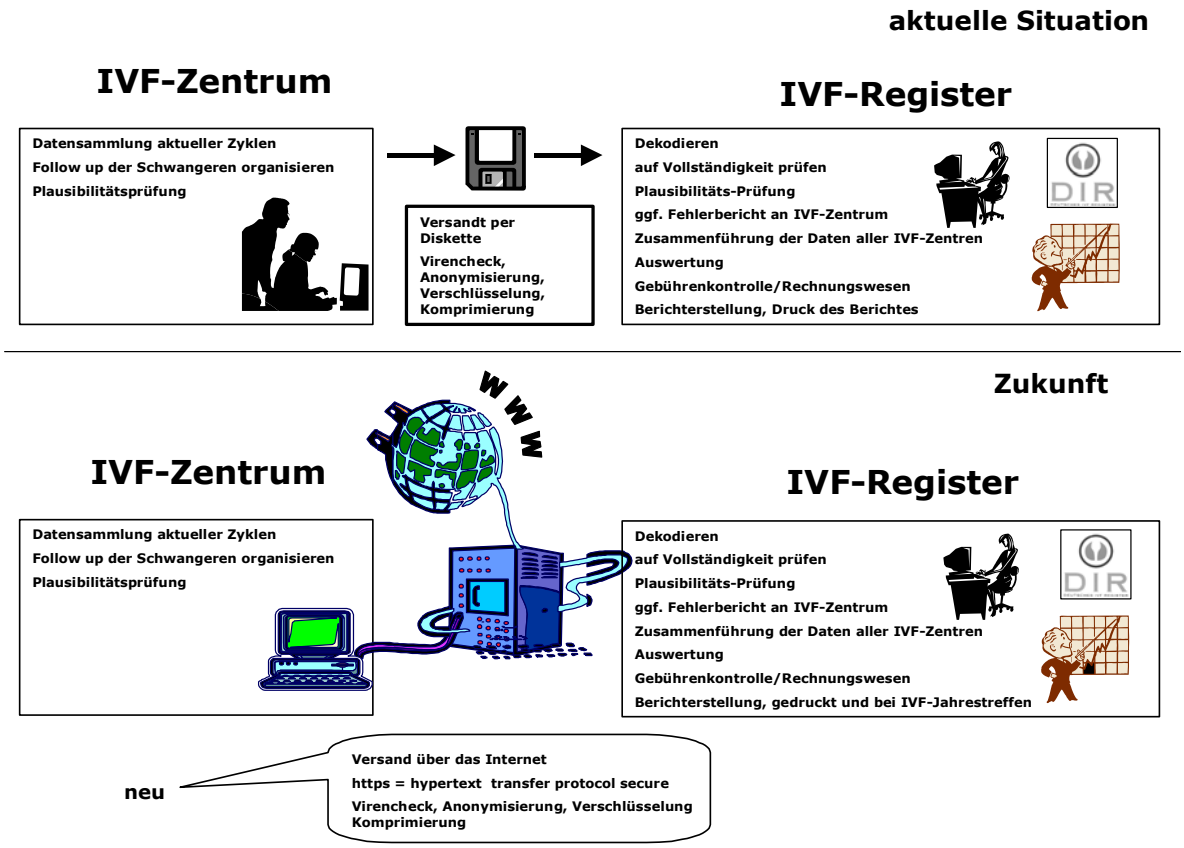


**Abb. 17** Ablauf der Datenübermittlung (Ist-Stand und Vision)

## 4-2 Einflüsse der reproduktiven Anamnese auf das ART-outcome

Im vorliegenden Datensatz bestand der überwiegende Anteil an 174.909 Behandlungen aus IVF- (43%) oder ICSI-Therapien (40%). Eine Kombination beider Verfahren im selben Behandlungszyklus (IVF/ICSI) wurde 2.529 mal (1,5%) registriert. Zyklen, bei denen zuvor kryokonservierte, fertilisierte Oozyten im Pronukleus-Stadium weiterkultiviert wurden und anschließend ein Embryotransfer durchgeführt wurde, waren 27.021 mal verzeichnet (15,5%). Dabei gelten diese Behandlungen im D·I·R als eigenständige Therapieform. Im Gegensatz dazu zählen andere IVF-Register diese Behandlungen zu den IVF- oder ICSI-Zyklen, aus denen die entsprechenden Oozyten stammen. Das ermöglicht, die kumulative Schwangerschaftsrate aus einer Behandlung einschließlich der später transferierten Embryonen zu ermitteln.

| | IVF | ICSI | IVF/ICSI | KRYO |
|---|---|---|---|---|
| n | 75.024 | 70.335 | 2.529 | 27.021 |
| Alter der Frau | 33,6 (4,6) | 33,4 (4,6) | 32,8 (4,4) | 33,2 (4,2) |
| Dauer der Sterilität (Jahre) | 5,4 (3,4) | 5,2 (3,6) | 4,9 (3,2) | 5,5 (3,2) |
| primäre Sterilität (%) | 57,6 | 72,8 | 64,7 | 62,3 |
| sekundäre Sterilität (%) | 42,4 | 27,3 | 35,3 | 37,7 |
| tubar (%) | 30,1 | 3,8 | 13,1 | 16,3 |
| andrologisch (%) | 30,6 | 74,6 | 46,6 | 50,2 |
| endokrin (%) | 13,6 | 5,0 | 18,0 | 14,7 |
| idiopathisch (%) | 8,7 | 2,3 | 4,9 | 5,11 |
| andere (%) | 17,0 | 14,3 | 17,4 | 13,8 |

**Tab. 12** Überblick der Kollektiv-Daten Teil 1
SD in Klammern

Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 34 Jahre (SD 4,5; Spanne 17-46) ohne signikanten Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen. Die durchschnittliche Dauer der Subfertilität betrug 5 Jahre (SD 3,4; Spanne 0-17) ohne signifikanten Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen. Eine primäre Subfertilität wurde in 65% der Zyklen beschrieben und erstreckte sich von 58% in der Gruppe der IVF-Zyklen bis zu 78% bei ICSI-Zyklen.

### 4-2-1 Diagnosegruppen

Die Ätiologie der Subfertilität wurde in fünf Diagnosegruppen klassifiziert: tubar (17%), andrologischer Faktor (48%), endokrin (14%), idiopathisch (6%) und andere Gründe (15%). Die letzte Kategorie schloss eine schwerwiegende Endometriose, Myome und andere, seltenere Diagnosen mit ein. Die Ätiologie „andrologischer Faktor“ schloss sowohl Fälle mit ausschließlich andrologischer Indikationsstellung, als auch Fälle mit schwerer andrologischer Mitbeteiligung bei gleichzeitig bestehender, anderer Komponente ein. Eine genaue Aufschlüsselung nach Therapieform enthält Tabelle 12.

### 4-2-2 Schwangerschaftsraten

Von 174.909 begonnenen Zyklen kam es bei 161.430 (92%) zur Oozytenaspiration und in 145.807 Fällen (83%) wurde ein Embryotransfer durchgeführt. Bei Kryo-Zyklen galt hierbei das Vorhandensein von vitalen Pronuklei nach dem Auftau-Vorgang bzw. die regelrechte Weiterkultivierung als analoge Bewertung. Die Quote der abgebrochenen Behandlungen betrug somit 8%. Eine irreguläre Befruchtung bzw. Weiterentwicklung wurden in 11% der Fälle beobachtet. Eine klinische Schwangerschaft wurde in 35.648 Zyklen registriert, so dass eine Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer von 25% resultierte. IVF und ICSI-Behandlungen zeigten dabei ähnliche Ergebnisse (26%), wohingegen die Kombination beider Methoden einen leicht niedrigeren Wert ergab (25%). Bei der Kryo-Behandlung lagen die Ergebnisse nur bei 16%.

| | IVF | ICSI | IVF/ICSI | KRYO |
|---|---|---|---|---|
| Punktionen | 68.926 | 64.355 | 2.411 | 25.738 |
| Transfers | 58.393 | 61.010 | 2.223 | 24.181 |
| Klinische Schwangerschaften | 15.298 | 16.004 | 554 | 3.792 |
| Klinische Schwangerschaft pro Punktion (%) | 22,2 | 24,9 | 23,0 | 14,7 |
| Klinische Schwangerschaft pro Transfer (%) | 26,2 | 26,2 | 24,9 | 15,7 |
| Mehrlinge | 3.676 | 3.534 | 126 | 594 |
| Mehrlinge pro klinischer Schwangerschaft (%) | 24,0 | 22,1 | 22,7 | 15,7 |
| Lebendgeburten | 8.994 | 9.836 | 352 | 2.153 |
| Lebendgeburten pro Transfer (%) | 15,4 | 16,1 | 15,8 | 8,9 |
| Extrauterin-Schwangerschaften | 456 | 330 | 22 | 152 |
| EU pro Punktion (%) | 3,0 | 2,1 | 4,0 | 4,0 |
| Aborte | 3.467 | 3.688 | 117 | 1.039 |
| Aborte pro klinischer Schwangerschaft (%) | 22,7 | 23,0 | 21,1 | 27,4 |
| Aborte pro Punktion (%) | 5,0 | 5,7 | 4,9 | 4,0 |
| Klinische Schwangerschaft mit “lost of follow up” | 2.381 | 2.150 | 63 | 448 |
| Rate der “lost of follow up” (%) | 15,6 | 13,4 | 11,4 | 11,8 |

**Tab. 13** Überblick der Kollektiv-Daten Teil 2

In 7.930 Zyklen (22%) wurde eine Mehrlingsschwangerschaft beobachtet. Insgesamt wurden 21.335 Lebendgeburten registriert. Damit konnte eine Lebendgeburtrate pro Embryotransfer von 15% ermittelt werden.
Aufgrund des relativ hohen Anteiles an Fehlgeburten im Kollektiv der Kryo-Behandlungen konnte hier nur eine Lebendgeburtrate pro Embryotransfer von 9% ermittelt werden. Ektope Schwangerschaften wurden in 3% aller Verfahren registriert mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen IVF (3%) und ICSI-Behandlungen (2,1%) ($p = 0,0004$).
Im Vergleich zu anderen Registern lag die Abortrate mit 23% relativ hoch. Die gemeldeten 8.311 Fehlgeburten schlossen 233 Totgeburten mit ein. Die höchste Fehlgeburtrate wurde in der Kryo-Gruppe beobachtet (27%) und war ähnlich bei ICSI Zyklen (23%) und IVF Zyklen (22,7%). Die Abortrate pro Punktion schwankte von 4,0% (Kryo) bis 5,7% (IVF/ICSI).
Aufgrund der großen Fallzahl war selbst dieser geringe Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

### 4-2-3 vorausgehende Schwangerschaften

Insgesamt fanden sich im Datensatzbereich der reproduktiven Anamnese Angaben zu 102.119 vorausgehenden Schwangerschaften. In 31.750 Zyklen war lediglich eine vorausgehende Schwangerschaft registriert; in 14.785 Zyklen wurden zwei Schwangerschaften gezählt und mehr als zwei vorausgehende Schwangerschaften waren in 10.748 Zyklen registriert. Die Spanne lag bei 0-13 Schwangerschaften (SD 0,98).
Eine Lebendgeburt lag in 41.082 Fällen vor, in 34.281 Fällen eine Fehlgeburt, eine ektope Schwangerschaft in 16.044 Fällen und in 10.712 Fällen ein Schwangerschaftsabbruch.
Insgesamt wurden 29.003 vorausgehende Aborte in Behandlungszyklen registriert, in denen ein Embryotransfer durchgeführt. Die Anzahl vorausgehender Aborte lag zwischen 0 und 12 (SD 0,52). In 18.808 Zyklen ging eine Fehlgeburt voraus, in 3.689 Zyklen wurden zwei Aborte anamnestisch erfasst und in 939 Fällen wurden mindestens drei vorausgehende Fehlgeburten registriert.
Einige Auswertungen beinhalten nur konsekutive Aborte, die hintereinander zu verzeichnen waren.

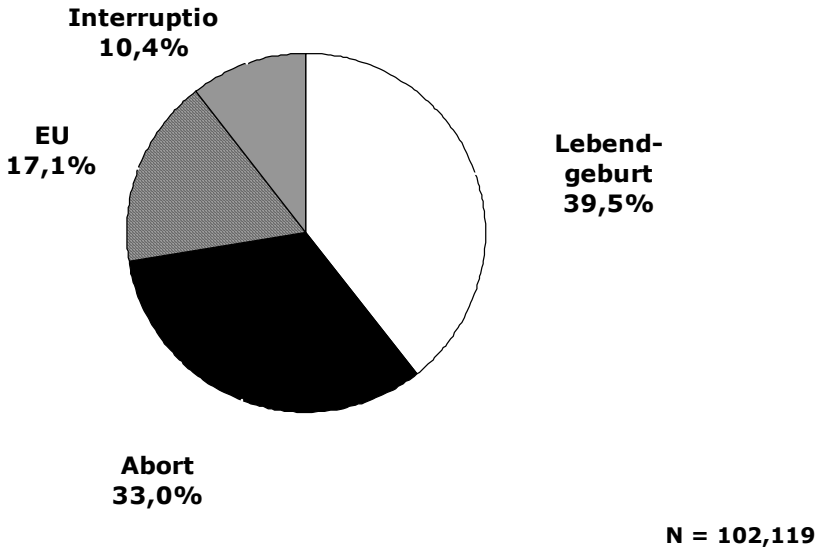


**Abb. 18** Ausgang vorausgehender Schwangerschaften

Der Prozentsatz von vorausgehenden Schwangerschaften, die in einer Lebendgeburt endeten, nahm von 44% in der Gruppe von Frauen mit nur einer vorausgehenden Schwangerschaft auf 27% in der Gruppe von Frauen mit mindestens vier vorausgehenden Schwangerschaften ab.
Der entgegengesetzte Trend war bei Fehlgeburten (32% vs. 38%) zu beobachten. Kein Trend wurde bei ektopen Schwangerschaften und Interruptiones gesehen.
Nur die Hälfte der vorausgehenden Schwangerschaften (49%) trat in der aktuellen Partnerschaft ein, was erwartungsgemäß von 50% in der Gruppe mit nur einer vorausgehenden Schwangerschaft auf 43% in der Gruppe mit mindestens vier vorausgehenden Schwangerschaften abnahm. Im Durchschnitt traten 19% der vorausgehenden Schwangerschaften nach ART-Behandlungen ein.

Mindestens eine vorausgehende Schwangerschaft war mit einer geringen, aber statistisch signifikanten Zunahme der Erfolgschance bei einer ART-Behandlung verbunden ($p < 0{,}0001$). Dies galt für alle vier Behandlungsformen (IVF, ICSI, IVF/ICSI, KRYO) gleichermaßen (Tabelle 14).

| vorausg. Schw. | n | Alter (Jahre) a | IVF (%) b | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR c | CI d | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Total | 161.430 | 33,5 (4,5) | 22,2 | 24,9 | 23,0 | 14,7 | | | |
| 0 | 104.147 | 32,7 (4,5) | 21,9 | 24,7 | 23,7 | 14,7 | 1,000 | | |
| 1 | 36.033 | 34,3 (4,4) | 23,0 | 26,3 | 22,8 | 15,1 | 1,070 | (1,040 – 1,101) | < 0,0001 |
| 2 | 12.552 | 35,3 (4,4) | 22,0 | 24,2 | 21,0 | 15,7 | 1,006 | (0,961 – 1,053) | 0,796 |
| 3 | 5.328 | 36,0 (4,3) | 22,8 | 19,7 | 12,9 | 12,1 | 0,943 | (0,880 – 1,010) | 0,093 |
| ≥ 4 | 3.370 | 36,3 (4,3) | 21,6 | 19,5 | 22,2 | 11,8 | 0,906 | (0,831 – 0,988) | 0,055 |
| Total | 111.895 | ≤ 35 | 24,5 | 27,4 | 24,2 | 15,7 | | | |
| 0 | 78.739 | ≤ 35 | 23,6 | 26,7 | 24,7 | 15,4 | 1,000 | | |
| 1 | 20.186 | ≤ 35 | 26,3 | 31,0 | 23,5 | 16,5 | 1,178 | (1,137 – 1,222) | < 0,0001 |
| 2 | 8.142 | ≤ 35 | 25,2 | 29,2 | 23,2 | 16,4 | 1,104 | (1,046 – 1,164) | 0,0003 |
| 3 | 2.868 | ≤ 35 | 26,1 | 25,1 | 18,8 | 15,8 | 1,081 | (0,990 – 1,180) | 0,0425 |
| ≥ 4 | 1.960 | ≤ 35 | 26,3 | 32,7 | 27,8 | 13,5 | 1,154 | (1,040 – 1,281) | 0,0067 |

**Tab. 14** Korrelation der Anzahl vorausgehender Schwangerschaften zu ART-Behandlungen in Abhängigkeit vom Alter der Frau (freie Verteilung und Begrenzung auf 35 Jahre)
a Mittelwert und Standardabweichung
b klinische Schwangerschaftsrate pro Punktion
c odds ratio
d 95% Vertrauensintervall

Mehr als eine vorausgehende Schwangerschaft zeigte einen entgegengesetzten Einfluss. Dieses war stark mit dem Faktor verbunden, der die stärkste Einflussnahme auf die Erfolgsraten verzeichnet – dem Alter der Patientin.

Wurde die Analyse auf Frauen beschränkt, die jünger als 36 Jahre waren, zeigte sich, dass eine, zwei, drei und vier oder mehr vorherige Schwangerschaften durchschnittlich mit einer höheren Erfolgsrate bei ART-Behandlungen verbunden war. Die Korrelation war für jede Anzahl vorausgehender Schwangerschaften statistisch signifikant (Tabelle 14).

### 4-2-4 Alter der Frau

Der Einfluss des Alters wurde in einem logistischen Modell mit zehn Altersgruppen detailliert untersucht. Referenzgruppe war die jüngste Gruppe mit maximal 26 Jahren. Für IVF-Behandlungen konnten die besten Ergebnisse (26% klinische Schwangerschaftsrate) in der zweiten Gruppe von 27-28 Jahren beobachtet werden. Für ICSI-Behandlungen konnten die besten Ergebnisse in der nächst höheren Gruppe von 29-32 Jahren beobachtet werden (28%) (Tabelle 15). Auch in der Therapiegruppe mit der Kombination von IVF/ICSI und der Übertragung kryokonservierter PN war diese Alterskategorie die erfolgreichste (29% bzw. 17%).

Die Schwangerschaftsrate nahm in allen höheren Alterskategorien ab 31 Jahre bei allen Behandlungsverfahren ab. Alle Alterskategorien älter als 36 Jahre zeigten hoch signifikante, negative Korrelationen ($p < 0{,}0001$).

Die jüngeren Altersgruppen zwischen 27 und 32 Jahren zeigten statistisch signifikante, positive Korrelationen zur Erfolgsrate und Art der Behandlung.

In der Kategorie von 33 bis 36 Jahren wurde der Schwellenwert der Signifikanz nicht mehr erreicht ($p = 0{,}0657$ bzw. $p = 0{,}0551$).

| Alter | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alle | 161.430 | 22,2 | 24,9 | 23,0 | 14,7 | | | |
| ≤ 26 | 11.211 | 23,7 | 27,4 | 19,9 | 14,0 | 1,000 | | |
| 27-28 | 12.945 | 25,6 | 28,0 | 21,7 | 15,6 | 1,106 | 1,042 – 1,173 | 0,0008 |
| 29-30 | 20.757 | 25,0 | 28,4 | 28,9 | 16,7 | 1,121 | 1,062 – 1,182 | < 0,0001 |
| 31-32 | 26.864 | 24,6 | 27,8 | 23,9 | 16,3 | 1,088 | 1,033 – 1,145 | 0,0015 |
| 33-34 | 27.413 | 24,3 | 26,8 | 23,0 | 15,4 | 1,050 | 0,997 – 1,105 | 0,0657 |
| 35-36 | 23.801 | 22,3 | 24,9 | 26,3 | 14,4 | 0,949 | 0,900 – 1,001 | 0,0551 |
| 37-38 | 17.535 | 20,1 | 21,6 | 22,3 | 13,5 | 0,814 | 0,769 – 0,862 | < 0,0001 |
| 39-40 | 12.382 | 16,8 | 17,1 | 13,1 | 10,6 | 0,629 | 0,589 – 0,671 | < 0,0001 |
| 41-42 | 5.620 | 11,4 | 12,1 | 12,5 | 8,9 | 0,418 | 0,380 – 0,458 | < 0,0001 |
| > 42 | 2.902 | 5,8 | 4,9 | --- | 3,9 | 0,175 | 0,148 – 0,208 | < 0,0001 |

**Tab. 15** Einfluss des Alters der Frau auf ART-Erfolgsraten
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall

### 4-2-5 Ausgang vorausgehender Schwangerschaften

Beim Vergleich der unterschiedlichen Ausgänge einer vorausgehenden Schwangerschaft (Lebendgeburt, Abort, Interruptio, Extrauteringravidität) zeigte sich, dass eine frühere, erfolgreiche ART-Behandlung, die zu einer Lebendgeburt oder Fehlgeburt führte, im Regressionsmodell als der wichtigste, prognostische Faktor ($p < 0,0001$) ermittelt werden konnte (Tabelle 16).
Eine oder mehrere frühere Lebendgeburten nach spontaner Konzeption verbesserten ebenfalls die Erfolgsraten einer ART-Behandlung, jedoch war diese Korrelation statistisch nicht signifikant.
Verglichen mit der Gruppe von Patientinnen ohne vorausgehende Schwangerschaft konnte die Erfolgsquote in IVF-Zyklen von 22% auf 27% gesteigert werden, wenn eine Lebendgeburt nach ART-Behandlung vorausging. Bei ICSI-Behandlungen war dieser Unterschied sogar noch größer (25% vs. 33%).

| vorausgehende Schwangerschaften | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 104.147 | 21,9 | 24,7 | 23,7 | 14,7 | 1,000 | | |
| ≥ 1 Lebendgeburt c | 4.987 | 24,1 | 24,9 | 27,9 | 14,8 | 0,955 | (0,955 – 1,008) | 0,7162 |
| ≥ 1 Lebendgeburt d | 6.134 | 27,3 | 33,3 | 20,6 | 19,1 | 1,069 | (0,996 – 1,147) | < 0,0001 |
| ≥ 1 Abort c | 6.815 | 21,4 | 24,0 | 26,6 | 14,6 | 0,907 | (0,856 – 0,962) | 0,3416 |
| ≥ 1 Abort d | 5.425 | 26,2 | 29,2 | 29,8 | 16,3 | 0,973 | (0,914 – 1,035) | < 0,0001 |
| ≥ 1 Interruptio c | 1.063 | 22,6 | 22,9 | 20,0 | 15,0 | 0,906 | (0,850 – 0,964) | 0,8342 |
| ≥ 1 Interruptio d | 125 | 26,4 | 27,5 | ---- | 25,8 | 0,972 | (0,837 – 1,126) | 0,1392 |
| ≥ 1 EU c | 6.018 | 23,7 | 22,7 | 16,0 | 13,0 | 0,927 | (0,857 – 1,004) | 0,3144 |
| ≥ 1 EU d | 1.215 | 22,6 | 22,8 | 14,3 | 13,8 | 1,028 | (0,964 – 1,096) | 0,7162 |

**Tab. 16** Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von vorausgehenden Schwangerschaften mit unterschiedlichem Ausgang und Art der Konzeption
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall
c spontaner Schwangerschaftseintritt
d Konzeption nach ART-Behandlung (IUI, IVF, ICSI, IVF/ICSI, GIFT, KRYO)

Eine vorausgehende Fehlgeburt als Folge einer ART-Behandlung war mit einem Anstieg der Erfolgsrate in einer aktuellen IVF-Behandlung von 22% auf 26% verbunden. In ICSI-Zyklen war der Einfluss ähnlich (25% vs. 29%).
Frühere Schwangerschaftsabbrüche oder ektope Schwangerschaften zeigten keine entsprechende, statistisch signifikante Assoziation, auch wenn die Schwangerschaftsraten im Vergleich

leicht stiegen. Bei vorausgehenden Schwangerschaften nach spontaner Konzeption ließ sich kein statistisch signifikanter, positiver Einfluss auf aktuelle ART-Behandlungen nachweisen, auch wenn die Raten im Vergleich größtenteils leicht stiegen.

### 4-2-6 Dauer der Subfertilität

Die Dauer der Subfertilität stellte eine weitere, zeitgebundene Entität dar. In einem modifizierten, logistischen Modell wurden fünf Kategorien der Dauer und die Erfolgsraten der vier unterschiedlichen ART-Behandlungsformen integriert (0-2, 3-4, 5-6, 7-8, > 8) (Tabelle 17).
Alle ART-Behandlungen zeigten die besten Ergebnisse in der Gruppe mit einem Maximum von zwei Jahren Dauer der Subfertilität. Eine Dauer von mehr als zwei Jahren war statistisch signifikant negativ korreliert. Die deutlichste Auswirkung konnte bei einer Dauer von über 8 Jahren verzeichnet werden ($p < 0{,}0001$). Bei IVF-Behandlungen nahm die Schwangerschaftsrate pro Punktion ab, von 27% in der Gruppe bis zwei Jahre Dauer der Subfertilität auf 25% in der Gruppe mit einem Minimum von acht Jahren Dauer. Bei ICSI-Behandlungen sank der Wert analog von 28% auf 25%.

| Dauer (Jahre) | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| total | 124.602 | 26,6 | 26,4 | 25,1 | 15,9 | | | |
| 0-2 | 19.005 | 27,4 | 27,7 | 26,0 | 16,6 | 1,000 | | |
| 3-4 | 48.786 | 26,9 | 26,3 | 25,6 | 16,2 | 0,952 | (0,916 – 0,989) | 0,0122 |
| 5-6 | 32.003 | 26,6 | 26,5 | 24,3 | 15,8 | 0,949 | (0,911 – 0,989) | 0,0144 |
| 7-8 | 17.482 | 25,8 | 26,0 | 25,4 | 15,2 | 0,917 | (0,875 – 0,962) | 0,0004 |
| > 8 | 7.326 | 25,1 | 24,9 | 19,3 | 15,0 | 0,873 | (0,818 – 0,930) | < 0,0001 |

**Tab. 17** Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Dauer der Subfertilität
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall

### 4-2-7 Aborte

Im vorliegenden Datensatz waren Angaben zu 29.003 vorausgehenden Fehlgeburten enthalten. Dabei wurden nur Behandlungszyklen berücksichtigt, in denen bei der geplanten ART-Therapie ein Embryotransfer durchgeführt wurde. In einigen statistischen Modellen wurden darüber hinaus nur konsekutive Aborte berücksichtigt.

| vorausg. Schw. | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| total | 174.909 | 22,7 | 23,0 | 21,1 | 27,4 | | | |
| 0 c | 128.147 | 20,9 | 21,4 | 19,5 | 26,2 | 1,000 | | |
| 1 d | 19.553 | 24,9 | 26,5 | 23,9 | 28,9 | 1,253 | (1,190 - 1,318) | < 0,0001 |
| Aborte | | | | | | | | |
| 0 e | 137.670 | 21,4 | 21,8 | 19,4 | 26,4 | 1,000 | | |
| 1 | 18.808 | 27,4 | 29,8 | 27,1 | 30,9 | 1,412 | (1,314 - 1,519) | < 0,0001 |
| 2 | 3.689 | 26,1 | 36,8 | 50,0 | 31,9 | 1,538 | (1,318 - 1,793) | < 0,0001 |
| 3 | 939 | 31,4 | 39,1 | 33,3 | 33,3 | 1,786 | (1,299 - 2,456) | 0,0004 |

**Tab. 18** Abortrate in ART-Behandlungen in Abhängigkeit von vorausgehenden Fehlgeburten
(zum Vergleich angegeben: keine vorausgehende Schwangerschaft bzw. mindestens eine vorausgehende Schwangerschaft unabhängig vom Ausgang)
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall
c keine vorausgehende Schwangerschaft
d ≥ 1 vorausgehende Schwangerschaft unabhängig vom Ausgang
e kein vorausgehender Abort aber ggf. 1 vorausgehende Schwangerschaft mit anderem Ausgang

Ein hochsignifikanter Einfluss auf die Abortrate eines aktuellen Behandlungsversuches konnte für eine belastete Anamnese mit einer, zwei und drei vorausgehenden Fehlgeburten gezeigt werden (Tabelle 18). Bei ICSI-Behandlungen stieg die Fehlgeburtrate von 22% bei Patientinnen ohne vorausgehenden Abort auf 39% bei Patientinnen mit drei vorausgehenden Fehlgeburten an. Die Kombination von IVF und ICSI zeigte eine noch höhere Zunahme. Die größte Zunahme der Abortrate war im ICSI-Kollektiv bei dem Vergleich von Patientinnen zu verzeichnen gewesen, die noch nie zuvor schwanger waren (primäre Subfertilität) bzw. bei denen bereits zuvor eine Fehlgeburt zu verzeichnen war (21,4% vs. 29,8%).

| vorausgehende Aborte | 0 a | 0 b | 1 | 2 | 3 | *P* c |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 39.729 | 56.957 | 9.156 | 2.053 | 537 | |
| klinische Schwangerschaftsrate pro Punktion (%) d | 21,9 | 22,2 | 22,9 | 21,3 | 19,6 | 0,0192 |
| Lebendgeburtrate pro Punktion (%) d | 13,2 | 13,3 | 12,3 | 11,5 | 10,1 | < 0,0001 |
| Abortrate pro Punktion (%) d | 4,6 | 4,8 | 6,3 | 5,6 | 6,2 | < 0,0001 |
| Abortrate pro klinischer Schwangerschaft (%) d | 20,9 | 21,4 | 27,4 | 26,1 | 31,4 | < 0,0001 |

**Tab. 19** Vorausgehende Aborte und Behandlungsausgang bei IVF-Therapien
a keine vorausgehenden Schwangerschaften
(nicht enthalten in Cochran-Mantel-Haenszel Statistik)
b keine vorausgehenden Aborte aber ggf. vorausgehende Schwangerschaften
mit anderem Ausgang
c Cochran-Mantel-Haenszel Statistik
d Prozentangaben beziehen sich auf die Summe jeder Spalte

Um den Einfluss vorausgehender Aborte auf den Ausgang einer ART-Behandlung detaillierter zu untersuchen, wurden 68.703 IVF-Zyklen analysiert (Tabelle 19). Die klinische Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtrate waren signifikant negativ mit ansteigender Anzahl vorausgehender Fehlgeburten assoziiert. Dabei sank die Lebendgeburtrate von 13% in der Gruppe ohne vorheriges Abortgeschehen auf 10% in der Gruppe mit drei vorausgehenden Fehlgeburten.
Die Abortrate pro klinischer Schwangerschaft stieg dabei dramatisch von 21% auf 31%.

Das Alter der Frau ist auch im Zusammenhang mit Fehlgeburten als prognostischer Faktor bekannt. Der Anteil von Frauen ohne ein Abortgeschehen in der Anamnese sank von 92% in der Gruppe von Patientinnen jünger als 27 Jahre auf 72% in der Gruppe von Frauen, die älter als 42 Jahre waren. Eine vorausgehende Fehlgeburt wurde in der Gruppe von Patientinnen jünger als 27 Jahre in 7% beobachtet. In der Gruppe von Frauen älter als 42 Jahre betrug die Rate 21%.
Zur genaueren Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell mit 10 Altersgruppen gebildet. Die Referenzgruppe bestand aus Patientinnen jünger als 27 Jahre. (Tabelle 20).
Ein hochsignifikanter Anstieg der Abortrate bei allen untersuchten Therapiearten (IVF, ICSI, ICV/ICSI, KRYO) konnte ab einem Alter von 35 Jahren nachgewiesen werden.
In der Gruppe der ganz jungen Patientinnen unter 27 Jahren zeigte sich überraschend eine höhere Abortrate als in der nachfolgenden Gruppe von 27 bis 28 Jahren.

| Alter (Jahre) | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| alle | 161.430 | 22,7 | 23,0 | 21,1 | 27,4 | | | |
| ≤ 26 | 11.211 | 20,1 | 19,5 | 25,6 | 29,4 | 1,000 | | |
| 27-28 | 12.945 | 17,0 | 19,3 | 23,1 | 27,4 | 0,910 | 0,801 – 1,034 | 0,148 |
| 29-30 | 20.757 | 17,9 | 20,0 | 16,3 | 23,5 | 0,912 | 0,812 – 1,023 | 0,117 |
| 31-32 | 26.864 | 19,4 | 20,5 | 21,0 | 25,1 | 0,979 | 0,876 – 1,093 | 0,701 |
| 33-34 | 27.413 | 21,1 | 21,5 | 15,5 | 28,0 | 1,062 | 0,952 – 1,186 | 0,282 |
| 35-36 | 23.801 | 23,9 | 23,4 | 23,4 | 28,4 | 1,204 | 1,076 – 1,347 | 0,001 |
| 37-38 | 17.535 | 26,3 | 28,3 | 20,4 | 30,3 | 1,110 | 1,278 – 1,622 | < 0,0001 |
| 39-40 | 12.382 | 36,6 | 33,5 | 35,0 | 30,2 | 2,015 | 1,768 – 2,296 | < 0,0001 |
| 41-42 | 5.620 | 43,1 | 48,0 | 50,0 | 28,1 | 2,945 | 2,461 – 3,524 | < 0,0001 |
| > 42 | 2.902 | 56,1 | 48,3 | --- | 56,7 | 3,935 | 2,868 – 5,399 | < 0,0001 |

**Tab. 20** Abortrate in ART-Behandlungen in Abhängigkeit vom Alter der Patientin
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall

Um den Zusammenhang von Diagnosestellung und Fehlgeburtsrisiko bei ART-Behandlungen zu analysieren, wurde ein logistisches Regressionsmodell einschließlich Abortrate pro Punktion, Subfertilitätsdiagnose und Anzahl von vorausgehenden Schwangerschaften erstellt. Die Referenzgruppe umfasste Patientinnen ohne frühere Fehlgeburt. Dabei konnte ein statistisch signifikanter Bezug zur Anzahl von früheren Fehlgeburten nachgewiesen werden (Tabelle 21).

| voraus-gehende Aborte | n | tubar | andro-logisch | endo-krin | idio-pathisch | andere | OR [a] | CI [b] | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| alle | 68.926 | 23,9 | 21,7 | 21,8 | 22,9 | 21,7 | | | |
| 0 c | 39.729 | 21,8 | 20,3 | 21,6 | 22,0 | 19,7 | | | |
| 0 d | 56.957 | 22,5 | 20,5 | 21,6 | 21,7 | 20,8 | 1,000 | | |
| 1 | 9.156 | 29,2 | 28,6 | 21,7 | 27,9 | 26,7 | 1,375 | 1,238 – 1,526 | < 0,0001 |
| 2 | 2.053 | 31,2 | 22,8 | 27,8 | 22,6 | 19,1 | 1,288 | 1,037 – 1,600 | 0,0221 |
| 3 | 537 | 35,1 | 30,3 | 18,2 | 28,6 | 35,3 | 1,651 | 1,093 – 2,495 | 0,0173 |

**Tab. 21** Zusammenhang zwischen der Indikationsstellung und der Abortrate
a odds ratio
b 95% Vertrauensintervall (Wald)
c keine vorausgehenden Schwangerschaften
d keine vorausgehenden Aborte aber ggf. vorausgehende Schwangerschaften mit anderem Ausgang

Die Gruppen von Patientinnen mit einer, zwei und drei vorausgehenden Fehlgeburten zeigten steigende Abortraten in allen Diagnosenkategorien. Eine Ausnahme stellte die endokrine Dysfunktion dar. Hier sanken die Frequenzen.

Um die Frage zu beantworten, ob sich das Abortrisiko zwischen Patientinnen mit einer vorausgehenden Fehlgeburt nach ART-Behandlung oder nach spontaner Konzeption unterscheidet, wurde ein Regressionsmodell entworfen, das ART-Verfahren, Fehlgeburtrate pro klinischer Schwangerschaft und frühere konsekutive Fehlgeburten einschloss (Tabelle 22).

| vorausgehende konsek. Aborte | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 104.147 | 20,9 | 21,4 | 19,5 | 26,2 | 20,9 | | |
| 1 a | 13.488 | 26,4 | 29,4 | 26,7 | 29,3 | 1,000 | | |
| 1 b | 6.006 | 30,5 | 31,1 | 35,3 | 32,6 | 1,162 | 1,011 – 1,335 | 0,034 |
| 2 a | 2.586 | 23,6 | 37,8 | 50,0 | 30,5 | 1,000 | | |
| 2 b | 622 | 30,9 | 31,6 | 33,3 | 45,8 | 1,175 | 0,804 – 1,720 | 0,404 |
| 3 a | 732 | 35,1 | 45,7 | 33,3 | 27,3 | 1,000 | | |
| 3 b | 76 | 37,5 | 33,3 | ---- | 50,0 | 1,179 | 0,385 – 3,611 | 0,772 |

**Tab. 22** Vorausgehende, konsekutive Aborte und Abortrate nach spontaner Konzeption und nach ART-Behandlung
a Aborte nach spontaner Konzeption
b Aborte nach ART-Behandlungen (IUI, IVF, ICSI, IVF/ICSI, KRYO)

Das wichtigste Ergebnis hierbei war, dass eine von einer ART-Behandlung (IUI, IVF, ICSI, IVF/ICSI, KRYO) ausgehende Fehlgeburt die Abortrate einer folgenden reproduktionsmedizinischen Behandlung für alle Verfahren statistisch signifikant ansteigen ließ. Generell lag das Risiko, eine Fehlgeburt nach einer ART-Behandlung zu erleiden, in der Gruppe der Frauen mit einer vorausgehenden Fehlgeburt nach ART-Behandlung höher als in der Gruppe der Frauen mit einer vorausgehenden Fehlgeburt nach spontaner Konzeption.
Bei IVF Zyklen stieg die Abortrate dabei von 26% auf 31%. Bei der Kombination von IVF und ICSI in einem Zyklus war der Unterschied sogar noch deutlicher (27% vs. 35%). Kein statistisch signifikanter Unterschied konnte für zwei oder drei frühere Fehlgeburten beobachtet werden.

Um die Auswirkung eines Partnerwechsels zu beurteilen, der frühere Fehlgeburten betrifft, wurde ein ähnliches Regressionsmodell erstellt. Referenzgruppe war dabei die Gruppe von Patientinnen, die in derselben Partnerschaft wie die aktuell dokumentierte ART-Behandlung bereits eine Fehlgeburt erlitten hatten (Tabelle 25). Eine signifikante Korrelation konnte dabei nicht ermittelt werden. In einigen Fällen stieg die Abortrate beim Wechsel des Partners, in anderen Fällen sank diese.

| vorausgehende Aborte | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 a | 7.408 | 5,7 | 8,1 | 4,4 | 4,6 | 1,000 | | |
| 1 b | 4.798 | 6,5 | 6,8 | 6,5 | 3,9 | 0,977 | 0,841 – 1,351 | 0,7618 |
| 2 a | 1.077 | 5,9 | 11,7 | 23,1 | 4,5 | 1,000 | | |
| 2 b | 749 | 4,1 | 7,4 | 5,6 | 5,2 | 0,685 | 0,463– 1,012 | 0,0576 |
| 3 a | 259 | 6,9 | 4,7 | ---- | 3,2 | 1,000 | | |
| 3 b | 185 | 4,6 | 5,8 | ---- | ---- | 0,724 | 0,296– 1,776 | 0,4815 |

**Tab. 23** **V**orausgehende, konsekutive Aborte und Abortrate in derselben / unterschiedlichen Partnerschaft
a selbe Partnerschaft
b unterschiedliche Partnerschaft

Ein weiteres Regressionsmodell sollte dieses Untersuchungsergebnis ergänzen. Nicht zuletzt hätte die Vermutung nahe gelegen, dass zumindest in den IVF/ICSI und den ICSI-Behandlungen eine Änderung der Partnerschaft Auswirkungen hätte zeigen können. Daher wurden vier Gruppen vorausgehender Schwangerschaften gebildet: vorausgehende Aborte in derselben Partnerschaft, bzw. in einer anderen Partnerschaft und jede andere vorausgehende Schwangerschaft (Lebendgeburt, Extrauteringravidität, Interruptio) in derselben Partnerschaft bzw. in einer anderen Partnerschaft. In diesem Modell wurden ebenfalls nur konsekutive Schwangerschaften berücksichtig, was bedeutet, dass die Reihenfolge der Kennzeichnungen auch die Reichenfolge der Schwangerschaftsverläufe repräsentiert (Tabelle 24).

Referenzgruppe war die Gruppe von Patientinnen ohne eine vorausgehende Schwangerschaft. Die Ergebnisse zeigten widersprüchliche Verläufe für alle Klassifizierungen und ART-Verfahren. Eine statistisch signifikante Zunahme der Abortrate war bei Frauen mit einer oder zwei vorausgehenden Fehlgeburten zu verzeichnen, jedoch unabhängig von der Partnerschaft.

| vorausg. Schw. | n | IVF (%) | ICSI (%) | IVF/ICSI (%) | KRYO (%) | OR a | CI b | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 c | 104.147 | 20,9 | 21,4 | 19,5 | 26,2 | 1,000 | | |
| A | 7.408 | 24,0 | 30,5 | 16,0 | 29,3 | 1,344 | (1,203 – 1,501) | < 0,0001 |
| B | 4.798 | 30,6 | 29,4 | 50,0 | 28,4 | 1,549 | (1,348 – 1,781) | < 0,0001 |
| C | 12.387 | 20,2 | 21,3 | 29,7 | 26,6 | 0,993 | (0,906 – 1,088) | 0,8758 |
| D | 11.449 | 24,0 | 23,5 | 17,7 | 27,1 | 1,158 | (1,051 – 1,276) | 0,0031 |
| AA | 1.077 | 28,0 | 41,4 | 3/5 e | 31,0 | 1,830 | (1,399 – 2,394) | < 0,0001 |
| AC | 830 | 29,4 | 22,0 | 40,0 | 21,4 | 1,256 | (0,903 – 1,747) | 0,1752 |
| BA | 137 | 38,5 | 30,8 | --- | 16,7 | 1,591 | (0,754 – 3,354) | 0,2227 |
| BB | 749 | 28,1 | 33,3 | 33,3 | 6/10 | 1,764 | (1,209 – 2,573) | 0,0032 |
| BC | 131 | 41,7 | 25,0 | --- | 28,6 | 1,723 | (0,740 – 4,014) | 0,2073 |
| CA | 1.121 | 27,1 | 36,5 | ---- | 30,6 | 1,584 | (1,218 – 2,060) | 0,0006 |
| DA | 520 | 22,2 | 38,9 | --- | 42,9 | 1,598 | (1,072 – 2,383) | 0,0215 |
| DB | 854 | 29,4 | 32,7 | --- | 42,1 | 1,628 | (1,187 – 2,234) | 0,0025 |
| DC | 617 | 19,4 | 32,3 | --- | 34,8 | 1,594 | (0,837 – 3,037) | 0,4384 |
| DD | 3.315 | 23,5 | 30,2 | 10,0 | 32,4 | 1,289 | (1,079 – 1,540) | 0,0051 |
| AAA | 259 | 29,0 | 27,3 | --- | 25,0 | 1,383 | (0,747 – 2,562) | 0,3020 |
| AAC | 117 | --- | 30,0 | --- | 20,0 | 0,494 | (0,174 – 1,406) | 0,1863 |
| ACC | 146 | 22,7 | 25,0 | --- | 37,5 | 1,268 | (0,592 – 2,715) | 0,5415 |
| BBB | 185 | 31,3 | 50,0 | --- | --- | 1,924 | (0,822 – 4,502) | 0,1314 |
| CAA | 189 | 20,0 | 4/5 | --- | --- | 1,363 | (0,635 – 2,925) | 0,4272 |
| CAC | 155 | 34,5 | 20,0 | --- | 20,0 | 1,610 | (0,817 – 3,176) | 0,1691 |
| CCA | 155 | 41,7 | --- | --- | 4/5 | 2,280 | (1,170 – 4,445) | 0,0155 |
| CCC | 654 | 21,9 | 15,0 | --- | 2,0 | 0,951 | (0,631 – 1,433) | 0,8102 |
| DCC | 172 | 25,0 | --- | --- | 50,0 | 1,092 | (0,497 – 2,401) | 0,8265 |
| DDA | 137 | 33,3 | 11,1 | --- | --- | 1,226 | (0,488 – 3,079) | 0,6649 |
| DDB | 249 | 27,6 | --- | --- | 20,0 | 0,983 | (0,471 – 2,052) | 0,9635 |
| DDC | 240 | 28,6 | 5/8 | --- | 20,0 | 1,742 | (0,923 – 3,289) | 0,0869 |
| DDD | 1.287 | 23,0 | 32,7 | --- | 11,1 | 1,165 | (0,868 – 1,564) | 0,3081 |

**Tab. 24** Vorausgehende, konsekutive Schwangerschaften und Abortrate pro klinischer Schwangerschaft
(Prozentwerte größer 50 sind als Brüche gekennzeichnet)
a odds ratio
b 95% confidence interval (Wald)
c keine vorausgehende Schwangerschaft

A vorausgehender Abort in derselben Partnerschaft wie aktuelle ART-Therapie
B vorausgehender Abort in einer anderen Partnerschaft
C jede andere vorausgehende Schwangerschaft in derselben Partnerschaft wie aktuelle ART-Therapie
D jede andere vorausgehende Schwangerschaft in einer anderen Partnerschaft

## Ergebnisse

Ein positiver Trend konnte bei IVF-Behandlungen für Frauen mit zwei Nicht-Fehlgeburtschwangerschaften (DC) in verschiedenen Partnerschaften nachgewiesen werden. Bei ICSI-Behandlungen konnte eine niedrigere Fehlgeburtrate bei Frauen mit einer oder drei früheren Nicht-Fehlgeburtschwangerschaften in derselben Partnerschaft beobachtet werden (C, CCC). Bei Kryo-Behandlungen konnte eine relativ niedrige Abortrate in Fällen beobachtet werden, in denen drei frühere Nicht-Fehlgeburtschwangerschaften in einer anderen Partnerschaft vorausgingen (DDD). Mindestens zwei vorausgehende Schwangerschaften mit einer Änderung der Partnerschaft (BA, BC, DA, DCC, DDA, DDC) zeigten nur eine signifikante Zunahme in einer Gruppe DA.

# 5 Diskussion

## 5.1 Neugestaltung der reproduktionsmedizinischen Erfassungssoftware

Die Vielzahl von Software-Versionen des ersten elektronischen Tools zur Datensammlung im Deutschen IVF-Register (IVF-C) bestätigt die Erfahrung anderer Nationen in diesem Bereich: Planung und Realisierung einer elektronisch unterstützten Datensammlung im medizinischen Bereich müssen durch Fusion von medizinischem Wissen und informationstechnologischer Expertise geschehen (de Mouzon 1993, Duka 1994). Ist nur eine dieser Parteien vorhanden, wird eine Softwarelösung, die z.B. von Ärzten geschaffen wurde, sehr schnell den technischen Anforderungen nicht mehr gerecht (Lehmann 2002). Die Entwicklung der ersten amerikanischen Lösung in diesem Bereich war sehr anwenderunfreundlich, da hier hauptsächlich EDV-Fachleute agierten und der medizinische Anteil an der Planung unzureichend war. Bei der Software-Lösung IVF-C waren retrospektiv beide Bereiche nicht optimal vertreten. Allein das Datum-Format änderte sich sieben mal (tt.mm.jj, jjjj-mm-tt etc.). Ebenso spiegelt die Vielzahl an Entwicklungsversionen die Schwierigkeiten wider, die ständig wachsenden, inhaltlichen Anforderungen auch technisch umzusetzen.

Das geburtshilfliche Dokumentationssystem GDS – eine inhaltlich hervorragende Lösung – ist ein weiteres Beispiel. Hier wurde von einem Geburtshelfer mit viel Sachverstand eine d-base Anwendung programmiert, die jedoch bald an ihre Leistungsgrenzen stieß (Butterwegge 1993). Nicht zuletzt ist eine immer kürzer werdende Halbwertzeit in der IT-Industrie mit verantwortlich für die Notwendigkeit einer Adaptation von Software-Lösungen, besonders wenn Datenbanken mit großer Informationsmenge benötigt werden (van Bemmel 2000).

Eine weitere Parallele zur amerikanischen Entwicklung ist das Phänomen der industriegeförderten Etablierung eines Registers.

Durch persönlichen Kontakt zum Gründer des Registers (Prof. Lehmann) und dem Entwickler der ersten EDV-Versionen (Fa. Seeberg, Münster) war dem Autor eine kontinuierliche Beobachtung der Fortschritte im Bereich der digitalisierten Datenerhebung möglich. Mit Wechsel der Datenbankstruktur von einer d-base-Anwendung zu einer FileMaker-Pro-Struktur und Lokalisierung des Registers an die Ärztekammer Schleswig-Holstein 1995 wurde zunehmend deutlich, dass eine strukturiertere und register-eigenständige Neuerung erforderlich wurde. Die erste theoretische Auseinandersetzung mit diesem Thema erfolgte im Oktober 1998 auf einem Anwender-Seminar des Deutschen IVF-Registers mit einem Vortrag des Autors zum Thema “Entwurf für

ein Pflichtenheft: Spezifikationen für die Erstellung eines Software-Produktes zur Datenerfassung, Plausibilitätsprüfung und Datenübermittlung". Zur Zeit der Fertigstellung des Pflichtenheftes Ende 2001 begann die Entwicklung eines zweiteiligen Software-Produktes an der Ärztekammer. Ein vollständiger Ersatz des bis dahin in fast 100 Zentren verwandten Systems RecDate schien nicht realistisch. Deshalb wird zunächst zur Verbesserung der Datenqualität ein Programm zur Plausibilitätsprüfung während der Dateneingabe erstellt (DIRmod). Dieses wird durch eine Anwendung ergänzt, die die komplette Dateneingabe auch ohne Hilfe von RecDate ermöglichen kann und modular aufgebaut ist (DIRpro). Wie im Pflichtenheft bereits dokumentiert ist dabei die Datenbankstruktur offengelegt und somit auch für externe Software-Firmen die Möglichkeit gegeben, auch weitere Softwarelösungen zur Dateneingabe zu erstellen. Dazu wurde ein Internetportal geschaffen (www.dirpro.org), was sich bereits in der Etablierung geburtsmedizinischer Dokumentationssoftware bewährt hat (Kupka 2000h).

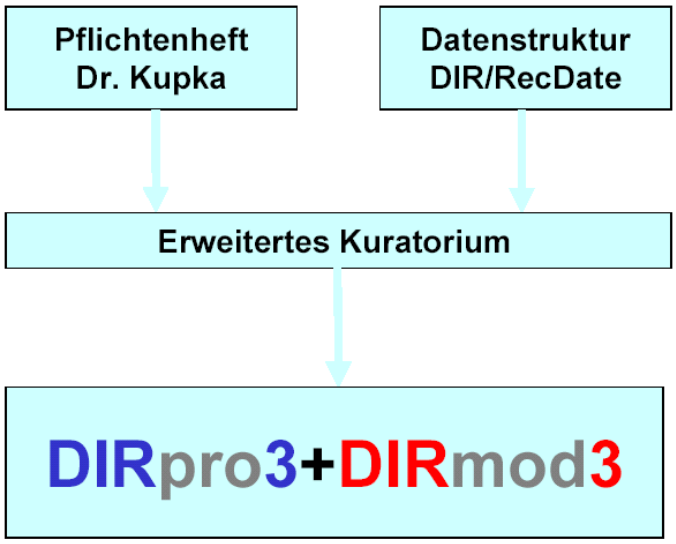


**Abb. 19** Integrative Entwicklung der neuen Software

Die Entwicklungsarbeit wird dabei von der EDV-Gruppe der Ärztekammer Schleswig-Holstein unter der Leitung von Herrn W. Dahncke durchgeführt. Dabei wird das Datenbankprodukt der Firma SoftVelocity (früher TopSpeed) und als Entwicklungswerkzeug das Produkt Clarion eingesetzt.

Der Vorstand und das Kuratorium des Registers sind in die medizinische und teilweise auch EDV-technische Entwicklungsarbeit eingebunden.

Die im Pflichtenheft in der Datensatzbeschreibung hinterlegten Plausibilitätsregeln dienen als Grundlage zur Entwicklung einer Anwendung, die die einzelnen Regeln in einer zentralen Da-

tenbank hinterlegt. Das Modul ist nicht in die eigentliche Anwendung zur Datenerfassung integriert, was den Vorteil bietet, bei Änderungen nur eine Applikation anpassen zu müssen.

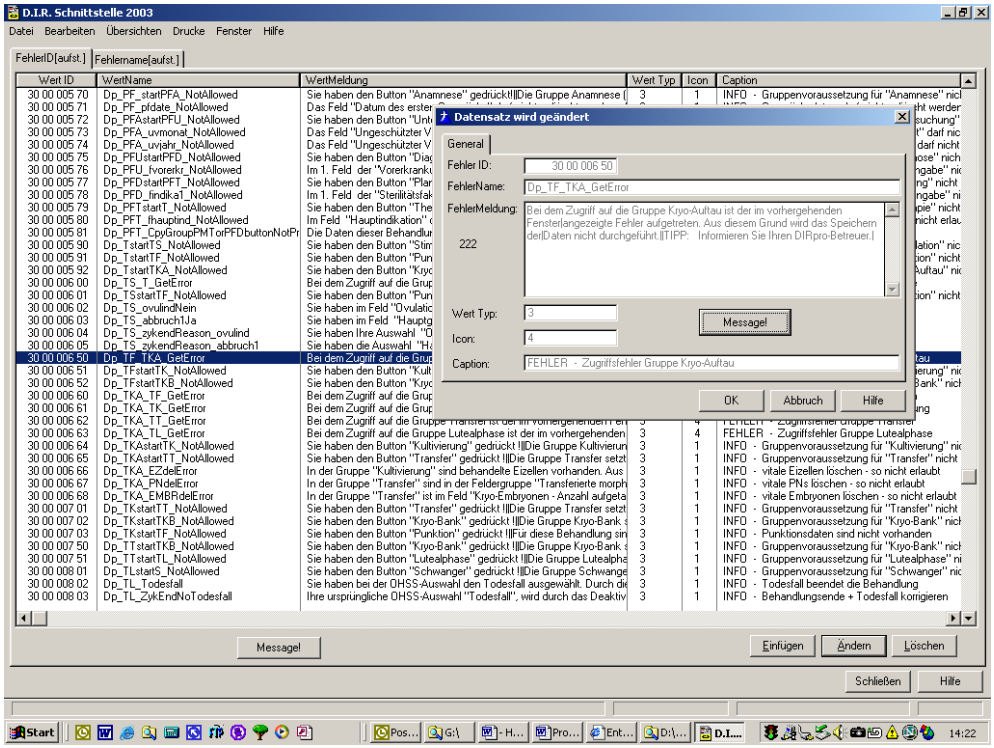


**Abb. 20** Beispiel einer Regeländerung im Plausibilitätsmodul DIRmod

Ein weiterer Vorteil dieser Lösung ist die Einsatzfähigkeit noch vor Fertigstellung der Erfassungssoftware DIRpro.

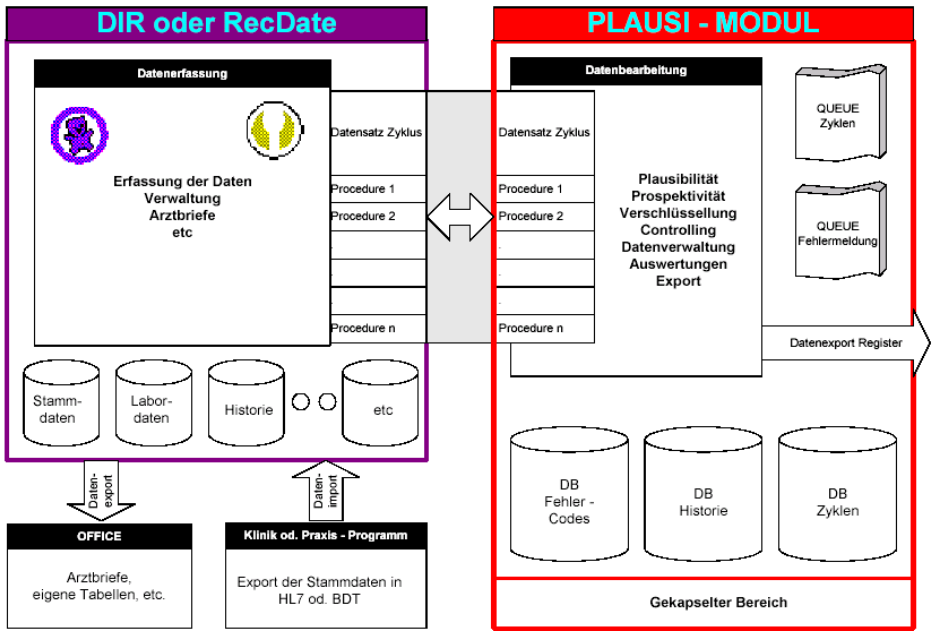


**Abb. 21** Verzahnung des Plausibilitätsmoduls DIRmod mit einer Erfassungssoftware

Wie im Pflichtenheft bereits vorgeschlagen, ermöglicht diese Art der Daten-Validierung vor Ort – also noch bei der Dateneingabe im Zentrum – eine Verminderung der Fehlerrate und Notwendigkeit der Nachbesserung nach Rückantwort an die erfassende Stelle. Neben der Plausibilität wird auch die Prospektivität in diesem Modul evaluiert. Eine Auswertung der Daten mittels DIRmod ist ebenfalls vorgesehen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da in einigen Fällen bisher ein Datenexport in ein handelsübliches Statistik-Software-Paket vor Ort andere Ergebnisse erbringen konnte, als die vom Register erstellte, individuelle Auswertung, was größtenteils im fehlerhaften Plausibilitäts- und Prospektivitätsabgleich begründet war. Teilweise waren die Plausibilitätsregeln im lokalen Programm RecDate und in der Registerstelle nicht identisch. Weiterhin ermöglicht die Separierung des Plausibilitätsmoduls das problemlose Erstellen anderer Eingabe-Software-Lösungen, die dann nicht alle Regeln integrieren müssen, sondern lediglich die Schnittstelle zu DIRmod angleichen.

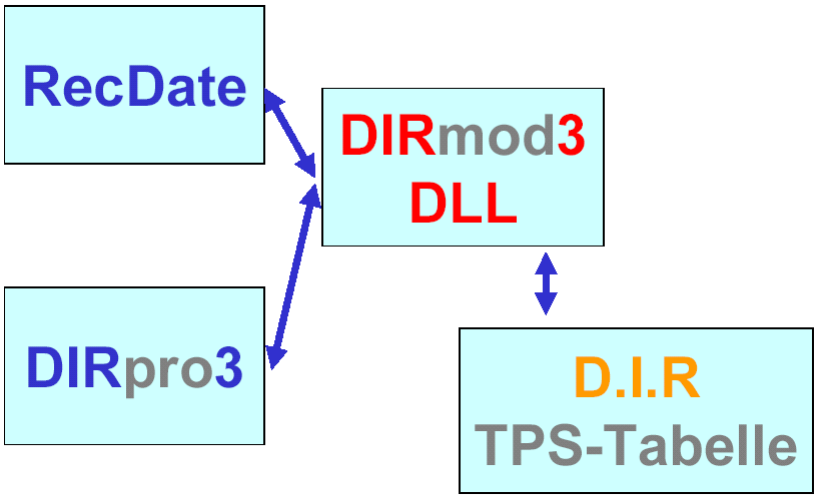


**Abb. 22** Integration von DIRmod in den Datenfluss von Eingabesoftware zur Registerdatenbank TopSpeed (TPS)

Die Entwicklung der neuen Erfassungssoftware DIRpro ist modular aufgebaut. Die Struktur der einzelnen Gruppen wurde in Abbildung 14 demonstriert. Für den Anwender sichtbar ist diese Struktur durch die Visualisierung ausschließlich der erforderlichen Erfassungsteile. Wenn z.B. in einem Behandlungszyklus nur die Mindestzahl der zu transferierenden Embryonen vorhanden ist, wird das Eingabemodul der Kryokonservierung gar nicht erst sichtbar.

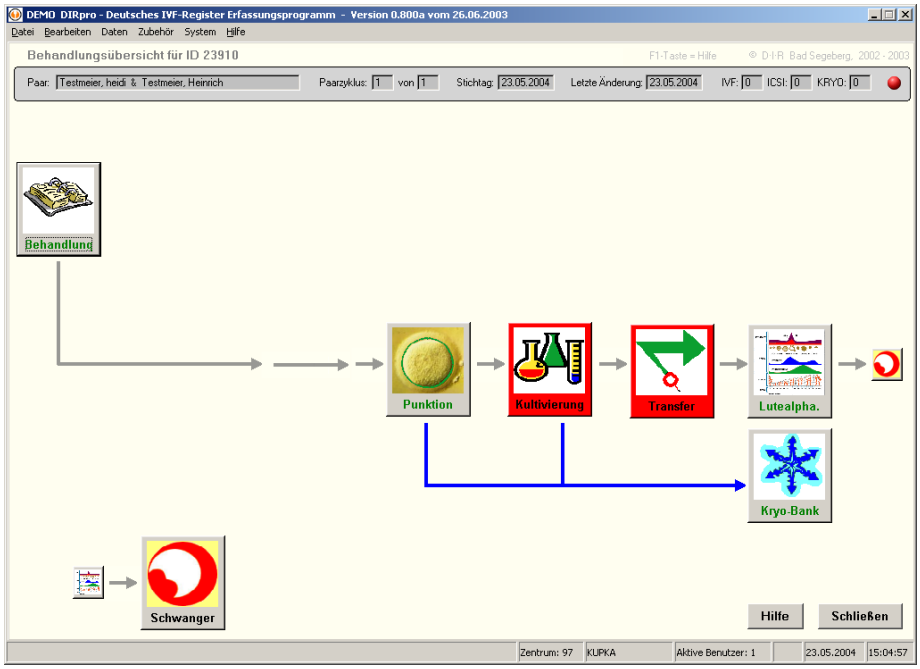


**Abb. 23** Beispiel einer modularen Eingabemaske im DIRpro

Die durchaus komplexe Dokumentation von Oozytenanzahl, Pro-Nukleus-Stadien fertilisierter Oozyten und Embryonen (siehe Abbildung 15, 16) ist dabei ebenfalls benutzerfreundlich gelöst, so dass auch EDV-unerfahrenere Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen im Laborbereich ohne Schwierigkeiten diese Eingaben tätigen können.

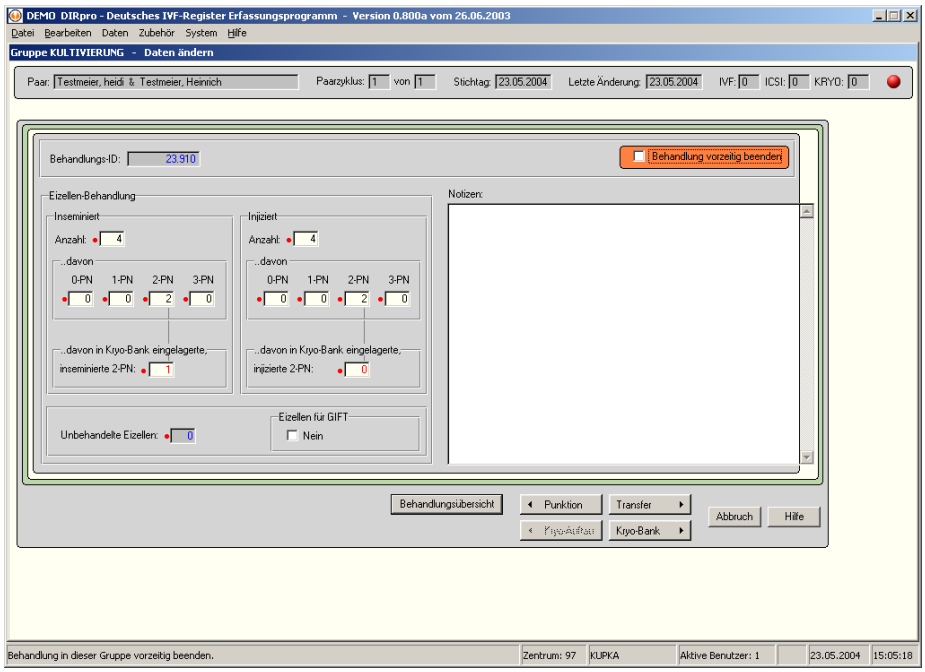


**Abb. 24** Eingabemaske "fertilisierte Oozyten" im DIRpro

## Diskussion

Die im Pflichtenheft vorgeschlagenen Alternativen zur Zusammenführung von mehreren Behandlungszyklen eines Paares und Migrationverlaufskontrolle wird dahingehend umgesetzt, dass ein annähernd 100 prozentig eindeutiger Code (DDR-Code) eingesetzt wird. Dieser generiert aus dem Stammdatenbereich eine Ziffernfolge, die – anders als in der bisherigen RecDate-Version – das Auftreten von Doppelgängern verhindern soll.
Die im Pflichtenheft vorgeschlagene Lösung zur Authentifizierung einer Eingabe mittels Benutzerkennung- und Passworteingabe am Ende eines Datensatzes wurde nicht umgesetzt. Das Verfahren bietet eine Art digitale Signatur, ist aber aufgrund der Vielzahl beteiligter Personen an der Eingabe eines Datensatzes (Administration, IVF-Labor, Andrologie, Arzt) als zu aufwendig bewertet worden.
Die im Pflichtenheft vorgeschlagene Lösung zur online-Dateneingabe via Internet ist als weitere Entwicklungsetappe vorgesehen.

## Fazit

- Die Zusammenführung von medizinischem Fachwissen und EDV-Kenntnissen ermöglicht die Entwicklung einer anwenderorientierten und benutzerfreundlichen Software-Lösung zur Datenerfassung und Auswertung im professionellen Bereich (es wurden bereits mehrere Anfragen von IVF-Registern anderer Länder zur neuen Software-Lösung gestellt).
- Das Pflichtenheft stellt dabei eine strukturierte, kompakte und verständliche Planungshilfe für alle beteiligten Parteien dar.
- Die Neuentwicklung der Erfassungssoftware für das Deutsche IVF-Register konnte zeitnah durch die Erstellung des Pflichtenheftes unterstützt werden. Dabei waren die internationalen Kontakte hilfreich, Erfahrungen anderer Länder mit einzubinden. Die zeitliche Abstimmung von Erstellung der Vorgaben und Beginn der Entwicklungsarbeit war passend.
- Im Verlauf der Entwicklungsarbeit der neuen Software sind nicht alle zuvor theoretisch fixierten Vorgaben umsetzbar. Dazu sind dynamische Anpassungen erforderlich, deren Rahmen jedoch bereits im Pflichtenheft umschrieben wurde.

## 5-2 Epidemiologisch orientierte Analyse zur reproduktiven Anamnese

Die Evaluierung von Prognosefaktoren im Bereich der humanen Reproduktionsmedizin ist sowohl unter qualitätssichernden Aspekten, als auch im Zusammenhang mit Wirtschaftlichkeit und Kosteneffizienz bei unterschiedlichen Therapiestrategien von Beginn an Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. Bereits frühzeitig wurde versucht, Indikatoren für eine erfolgreiche Behandlung zu ermitteln (Hirsch, 1987). Dabei erwies sich das Alter der Frau - unabhängig von der Intensität der reproduktionsmedizinischen Therapie - als einer der wichtigsten Faktoren (Dicker 1991, Bassil 1999, Baeten 1993, Preutthipan 1996, Ashkenazi 1996).
Preutthipan beschrieb in einem Kollektiv von 634 IVF-Behandlungszyklen einen signifikanten Abfall der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Frauen > 35 Jahre von 35,2% auf 17,9%. Parallel dazu war ein Anstieg der Abortrate von 15,7% auf 34,6% zu verzeichnen (Preutthipan 1996).
Hull beschrieb in einem Kollektiv von 561 IVF-Zyklen einen deutlichen Abfall der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer erst bei Patientinnen, die älter als 39 Jahre waren (31% vs. 16%) (Hull 1996). Templeton untersuchte ein Kollektiv mit 52.507 IVF-Zyklen aus dem Register von Großbritannien und beschrieb eine deutliche Abnahme der Lebendgeburtrate ab einem Alter von 30 Jahren (Templeton 1996). Dicker beschrieb eine signifikante Abnahme der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Frauen > 37Jahre von 30,1% auf 15,9% (Dicker 1991). In der vorliegenden Arbeit konnte für alle Therapieverfahren ab einem Alter > 36 Jahre statistisch signifikant eine negative Korrelation zur Schwangerschaftsrate gezeigt werden (Abbildung 25).
Daneben wurden auch Einflussfaktoren wie die Indikationsverteilung bzw. Ätiologie der Subfertilität postuliert (Yovich 1990). Im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers aus dem Jahr 2000 wurde bei 14.465 Behandlungszyklen deutlich, dass die höchsten klinischen Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer unter der Indikationsstellung „pathologischer Zyklus“ erreicht wurden. Auffallend war weiterhin, dass unter der ursprünglichen Therapieoption der „Tubenpathologie“ proportional schlechtere Ergebnisse verzeichnet wurden (Deutsches IVF-Register - Jahrbuch 2002).
Ebenso wurde die Auswirkung von vorherigen, erfolgreichen Behandlungszyklen auf einen aktuellen Therapieversuch untersucht (Simon 1993, Hughes 1989). Die weitaus häufigere Beratungssituation besteht jedoch in der Beantwortung der Frage, inwieweit ein zuvor erfolgreicher, abgebrochener bzw. erfolgloser Behandlungszyklus die Erfolgschance eines aktuellen Therapieversuch beeinflusst (Baeten 1993). In der vorliegenden Arbeit konnte mit unterschiedlicher Signifikanz gezeigt werden, dass vorausgehende Schwangerschaften Auswirkungen auf alle unter-

suchten Techniken der assistierten Reproduktion haben. Ein signifikanter Anstieg war für Lebendgeburten und Aborte nachweisbar (Abbildung 26).

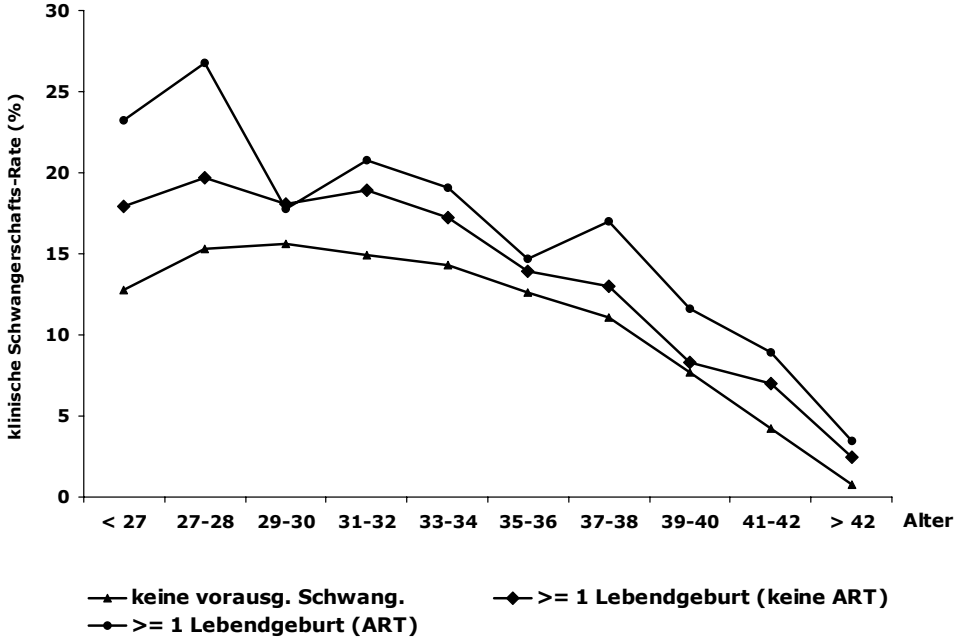


**Abb. 25** Einfluss des Alters auf Schwangerschafts- und Lebendgeburtrate in IVF-Zyklen

Dies war vergleichbar mit Ergebnissen anderer Analysen (Baeten 1993, Stolwijk 2000). Templeton untersuchte 52.507 britische IVF-Zyklen und konnte zeigen, dass eine Steigerung der Lebendgeburtrate von 14,1% auf 15,4% zu verzeichnen war, wenn mindestens eine Schwangerschaft vorausging. Lag eine vorherige Lebendgeburt durch eine IVF-Behandlung vor, stieg die Rate sogar auf 23,2% (Templeton 1996).

Ohne Adjustierung des Alters war in der vorliegenden Untersuchung mehr als eine vorausgehende Schwangerschaft zur klinischen Schwangerschaftsrate einer folgenden ART-Behandlung negativ korreliert.

Bei Restriktion auf ≤ 35 Jahre verschwand jedoch diese Assoziation und kehrte sich in eine statistisch signifikante, positive Korrelation um. Preutthipan konnte ebenfalls zeigen, dass das Alter einer Frau von 35 Jahren einen Schwellenwert darstellt (Preutthipan 1996).

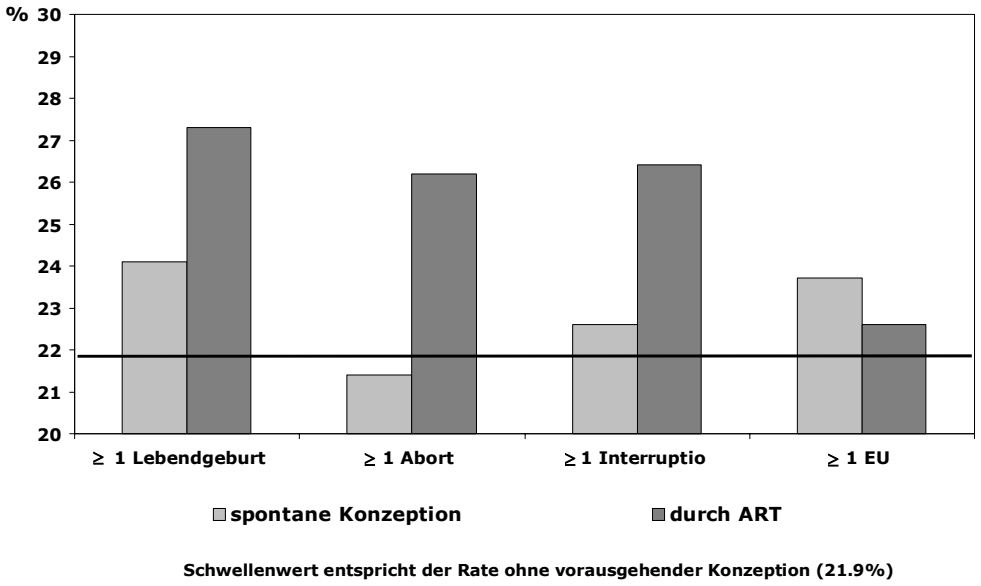


**Abb. 26** Klinische Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von einer vorherigen Konzeption (IVF)

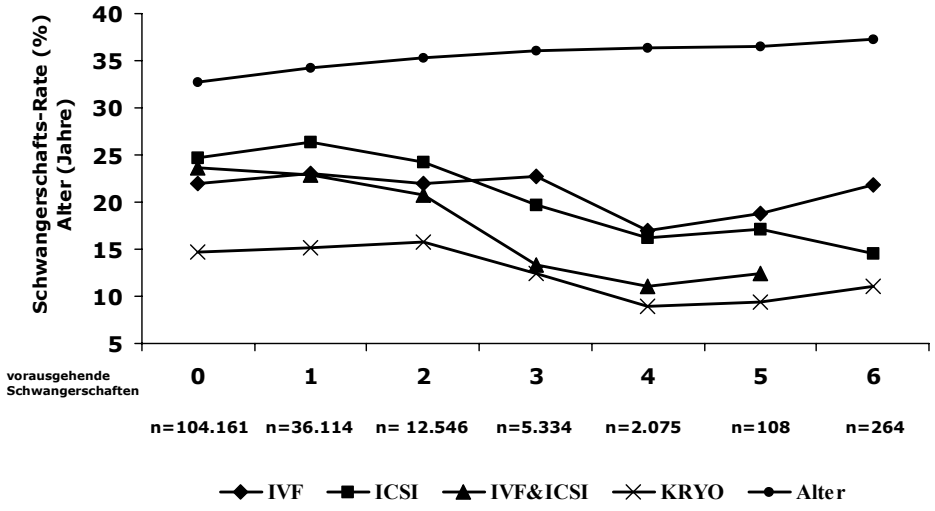


**Abb. 27** Einfluss vorausgehender Schwangerschaften auf die klinische Schwangerschaftsrate

Ein anderer altersbezogener Faktor ist die Dauer der Subfertilität. Templeton beschrieb sechs Gruppen (0, 1-3, 4-6, 7-9, 10-12 und > 12 Jahre) mit einer signifikanten Reduktion der Erfolgsquote bei ansteigender Dauer (Templeton 1996). Dies entspricht der Analyse von Eimers, der fünf Zeitspannen (1 Jahr, 2, 3-4, 5-6 und 7) mit bestimmten mathematischen Faktoren verglich (Eimers 1994). Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden.

Bezüglich der Auswirkung einer vorausgehenden, spontan konzipierten Schwangerschaft auf die Art-Erfolgsrate konnte in der vorliegenden Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Lebendgeburt, Fehlgeburt, Schwangerschaftsabbruch oder ektoper Schwangerschaft gezeigt werden (Abbildung 26). Dies ist überraschend, da die meisten früheren Untersuchungen eine positive Auswirkung mindestens einer früheren Lebendgeburt beschrieben (Lancaster 1996, Templeton 1996). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren eine gesteigerte Erfolgsquote, aber ohne statistische Signifikanz, was bei der Datenmenge einen besonderen Stellenwert bekommt. Dies könnte von der Dateistruktur des Registers abhängen, die zum Analysezeitpunkt noch nicht ermöglichte, verschiedene Zyklen eines Paares zusammenzuführen und somit u.a. keine Berechnung von kumulativen Schwangerschaftsraten erlaubt. Auch der bisher einzigartige Umfang der Klassifizierung vorausgehender Schwangerschaften im D·I·R von vier Kategorien (Jahr, Ausgang, Art der Konzeption, Partnerschaft) könnte die statistischen Ergebnisse beeinflussen, da eine ähnlich genaue Aufteilung in vergleichbaren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen nicht vorlag.

In der vorliegenden Arbeit konnte weiterhin demonstriert werden, dass der signifikanteste Einfluss auf den ART-Erfolg durch eine vorausgehende erfolgreiche ART-Behandlung zu erzielen war. Dies ist ähnlich zu Untersuchungen von Templeton. Er zeigte ebenfalls, dass bei einer vorausgehenden, spontanen Konzeption die IVF-Schwangerschaftsrate pro Punktion bei 17,0% lag, wohingegen bei vorausgehender IVF-Schwangerschaft eine Rate von 25,3% erreicht wurde (Templeton 1996).
Croucher untersuchte 9.316 IVF-Zyklen und schlussfolgerte, dass die Schwangerschaftsrate von 23,6% auf 32,5% zu steigern war beim Vergleich von vorausgehenden, frustranen bzw. erfolgreichen Therapiezyklen (Croucher 1998).

Mehrere Untersuchungen haben bisher gezeigt, dass die Abortrate nach ART-Behandlungen höher zu sein scheint als nach einer spontanen Konzeption, ohne das dafür eine wissenschaftlich

fundierte Rationale gefunden wurde (Ezra 1995, Kupka 2004, Lee 2000). Coulam beschreibt bei 1.675 IVF-Behandlungszyklen von 1994 bis 1997 eine Rate von 17% (Coulam 1998).

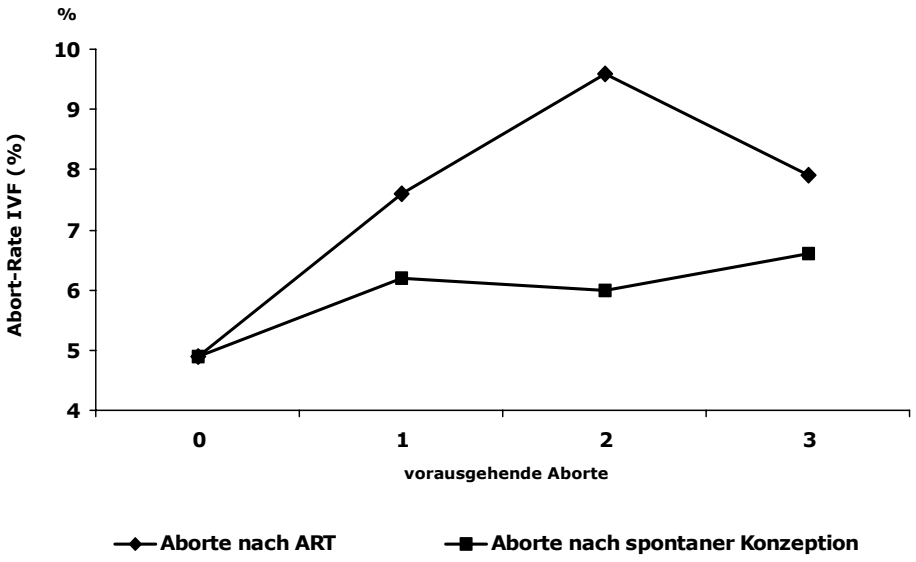


**Abb. 28** Einfluss vorausgehender Aborte durch ART-/spontane Konzeption bei IVF-Behandlungen

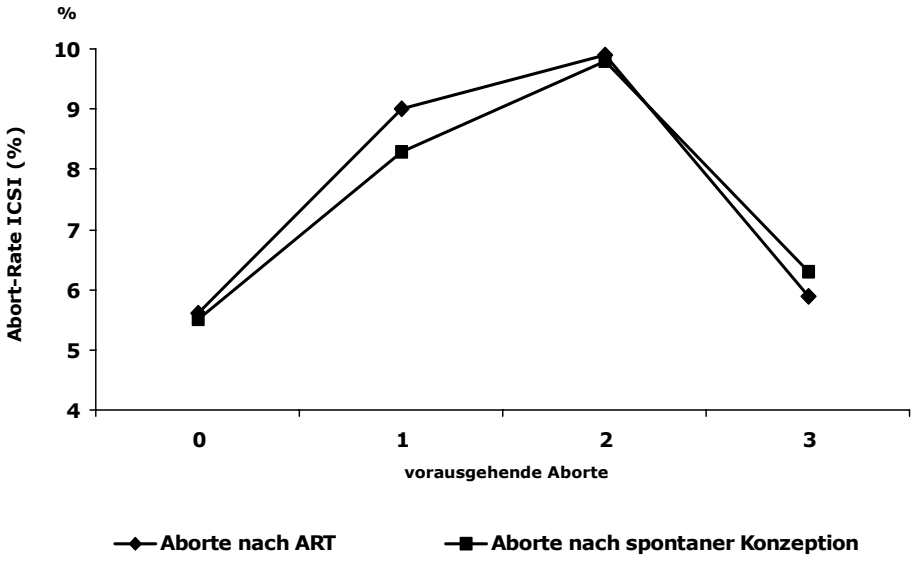


**Abb. 29** Einfluss vorausgehender Aborte durch ART-/spontane Konzeption bei ICSI-Behandlungen

Das amerikanische Register berichtet in diesem Zusammenhang für das Jahr 2001 über eine Rate von 15,5% (Assisted Reproductive Technology Success Rates 2002). Das Dänische IVF-Register berichtete in der Zeitspanne von 1994 bis 1995 über eine Abortrate von 17% bei IVF-Behandlungen und 25% bei ICSI-Therapien (Westergaard 2000).
Das Register aus Israel berichtete in der Zeitspanne von 1995 bis 1996 über eine Abortrate von 24% (Insler 2000).
Das Register aus Großbritannien berichtete in der dem fiskalen Jahr angeglichenen Zeitspanne von April 1998 bis März 1999 über eine Abortrate pro klinischer Schwangerschaft bei IVF- und Kryo-Zyklen von 13% (Human Fertilisation and Embryology Authority 2000).

Die relativ hohe Rate an Fehlgeburten im vorliegenden Datensatz schließt auch Totgeburten mit ein. Weiterhin beeinflusst die immer noch relativ hohe Rate an Zyklen ohne Angabe zum Schwangerschaftsausgang (11,4% der IVF/ICSI Zyklen, 15,6% der IVF-Zyklen) dieses Ergebnis. In der vorliegenden Arbeit lag die Rate zwischen 21% und 27% mit den höchsten Werten in der Gruppe der Kryo-Behandlungen. Dieses könnte durch den Vorgang des Einfrierens und Auftauens selbst oder aber auch durch den Selektionsvorgang am Tag nach der Follikelpunktion bedingt sein, bei dem in der Regel die qualitativ besten fertilisierten Oozyten im Vorkernstadium zur Weiterkultivierung bestimmt werden und die übrigen fertilisierten Oozyten im Vorkernstadium bei –198 °C in Flüssigstickstoff eingefroren werden.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine vorausgehende Fehlgeburt das Risiko für ein erneutes Abortgeschehen erhöht. Diese Beobachtung wurde bereits von anderen Untersuchern beschrieben, jedoch mit geringerem Zahlenwerk (Alsalili 1995, Tatham 2001, Schieve 2003).

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Abortrate bei ART-Behandlungen konnte für vorausgehende Fehlgeburten gezeigt werden, die wiederum aus einer ART-Behandlung resultierten (Abbildung 28, 29). Spontane Konzeptionen zeigten in diesem Zusammenhang keine Signifikanz. Bates beschrieb einen positiven Einfluss einer vorausgehenden Fehlgeburt (Bates 2002). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls gemacht werden, was aber nur für Aborte nach einer ART-Behandlung zutraf.
Stolwijk beschreibt einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit in einem ersten IVF/ICSI-Versuch schwanger zu werden, indem er Paare mit primärer und sekundärer Subfertilität vergleicht (16% vs. 23%) (Stolwijk 2000).

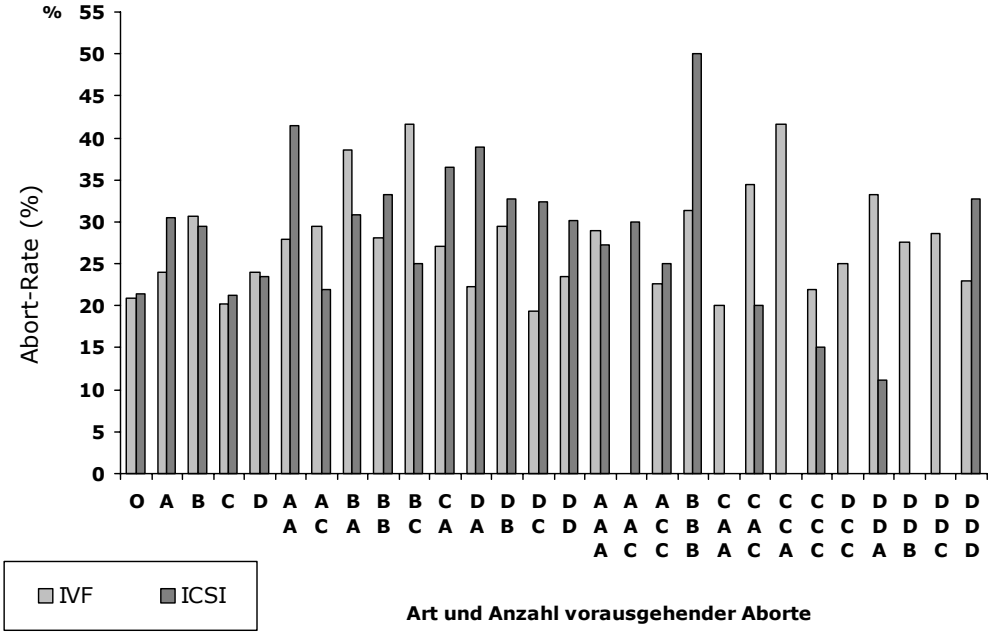


**Abb. 30** Abortrate bei ART-Behandlungen in Abhängigkeit von vorausgehenden, konsekutiven Schwangerschaften

A vorausgehende Fehlgeburt in derselben Partnerschaft wie geplante ART-Behandlung
B vorausgehende Fehlgeburt in einer anderen Partnerschaft wie geplante ART-Behandlung
C jede andere vorausgehende Schwangerschaft in derselben Partnerschaft wie geplante ART-Behandlung
D jede andere vorausgehende Schwangerschaft in einer anderen Partnerschaft wie geplante ART-Behandlung

Diese Beobachtung ließ sich auch in der vorliegenden Untersuchung verzeichnen. Die klinische Schwangerschaftsrate bei IVF-Therapien stieg von 22% bei Paaren ohne vorausgehende Schwangerschaft auf 23% bei Paaren, die bereits eine Fehlgeburt erlitten hatten (p=0,0192). Es muss jedoch erwähnt werden, dass bei mehr als einer vorausgehenden Fehlgeburt die klinische Schwangerschaftsrate auf 20% sank.

Eine vorausgehende, erfolgreiche IVF-Behandlung wurde als positiver, prognostischer Faktor für weitere Behandlungsversuche beschrieben (Simon 1993, Templeton 1996). Unglücklicherweise scheint dieses auch mit einem erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt verbunden zu sein, wie die vorliegende Untersuchung zeigte.

Den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung entsprechend beschreibt auch Dicker einen Anstieg der Abortrate von 28% bei Frauen ≤ 25 Jahre auf 50% bei Frauen > 40 Jahre (Dicker 1991).

## Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Anstieg der Abortrate bei allen Behandlungsverfahren ab einem Alter ≥ 34 Jahre zeigen.
Ein entscheidender Faktor hierbei scheint das biologische Alter der Oozyten und Embryonen zu sein. In einer Behandlungsserie mit 232 Schwangerschaften nach Eizell-Spende, die in Deutschland nicht erlaubt ist, berichtet Abdalla von einer signifikant reduzierten Abortrate von 35% bei Patientinnen, die in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre im homologen System mit Raten von bis zu 58% belastet sind (Abdalla 1993).

Der Einfluss der Subfertilitätsdiagnose auf das Abortgeschehen wurde von Tan an einem Kollektiv von 700 IVF-Schwangerschaften untersucht (Tan 1992). Dabei wurde mit 36% die höchste Rate in der Gruppe von Patientinnen mit idiopathischer Sterilität beschrieben; gefolgt von der Gruppe mit tubarem Faktor (35%) und andrologischer Indikationsstellung (32%). Die Abortraten lagen in der vorliegenden Arbeit nicht in dieser Höhe. Weiterhin waren die meisten Fehlgeburten in der Gruppe der tubaren Subfertilität zu sehen. Dies könnte in einer dezidierteren Indikationsstellung begründet sein.
Kiefer beschrieb eine Abortrate von 40 % bei ICSI-Behandlungen, bei denen eine ausgeprägte Oligoasthenozoospermie vorlag (Kiefer 1997). In der vorliegenden Untersuchung konnte eine genaue Zuordnung zu Spermiogramm-Parameter nicht durchgeführt werden. Im allgemeinen lag die Abortrate im ICSI-Kollektiv bei 23% und unterschied sich nur unwesentlich von der IVF-Gruppe (22,7%). In diesem Zusammenhang muss auch selbstkritisch die Validität der deutschen Zahlen betrachtet werden, denn in der Aufschlüsselung der Indikationsstellung im Jahrbuch für 2002 ist bei der ICSI-Therapie lediglich in 45% das alleinige Vorliegen eingeschränkter Spermiogramm-Parameter genannt (Deutsches IVF-Register - Jahrbuch 2002). Die ursprüngliche Indikationsstellung zur ICSI-Therapie bezog sich auf eine ausgeprägte männliche Subfertilität.

IVF als therapeutischer Ansatz bei wiederholten Fehlgeburten wird kontrovers diskutiert. Balasch beschrieb in einer Gruppe von 12 Paaren mit wiederholten Fehlgeburten eine 100% ige Lebendgeburtrate nach einer IVF-Behandlung (Balasch 1996). Raziel berichtete bei 14 Paaren über eine unveränderte Abortrate (Raziel 1997). In der vorliegenden Arbeit konnte zwar gezeigt werden, dass eine vorausgehende Fehlgeburt die klinische Schwangerschaftsrate bei einer ART-Behandlung steigern konnte. Dieser Effekt verschwand jedoch bei mehr als einem Abort in der Vorgeschichte. Die Lebendgeburtrate war dazu negativ korreliert.

Wenige wissenschaftliche Untersuchungen haben den Einfluss eines Partnerwechsels in Bezug auf die Fehlgeburtrate in einem IVF-Programm untersucht. Es wurden Vermutungen geäußert, dass eine Partner-assoziierte Häufung bestehen kann (Carp 1994, Stricker 2000). Dies war in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisbar. Es konnte zwar gezeigt werden, dass die Abortrate bei Partnerwechsel sank, diese Ergebnisse waren aber statistisch nicht signifikant.

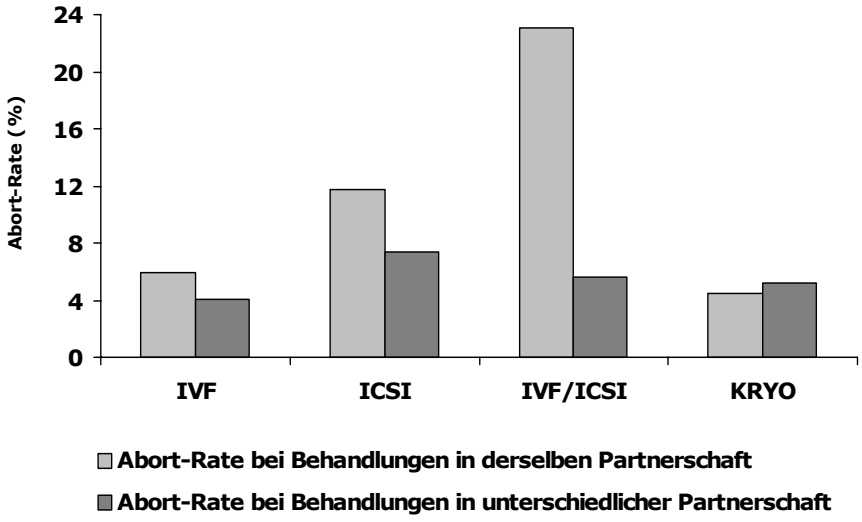


**Abb. 31** Einfluss eines Partnerwechsels auf die Abortrate

Im internationalen Vergleich fällt auf, dass aufgrund der geschilderten medicolegalen Bedingungen in Deutschland die Schwangerschaftsraten relativ niedrig sind. 1999 betrug die durchschnittliche Schwangerschaftsrate pro Punktion bei IVF Zyklen in den USA 35,4% und 24,2% in Deutschland (Abbildung 32). Das amerikanische Register berichtete dabei, dass in 36% von allen Behandlungen (frische, Nicht-Spender-Zyklen) mehr als drei Embryonen transferiert wurden. Der Prozentsatz von Zwillingen wurde dabei mit 32% angegeben. In Deutschland betrug er lediglich 22%.

Höhergradige Mehrlinge (Drillinge oder mehr) wurden in 4,9% der Fälle in den USA und in 3,1% der Fälle in Deutschland angegeben. Vor diesem Hintergrund ist es bedeutsam zu wissen, dass selbst unter den hiesigen Rahmenbedingungen eine Reduktion der Anzahl zu transferierender Embryonen von drei auf zwei ohne Einbruch der Erfolgsrate möglich scheint (Ludwig 2000).

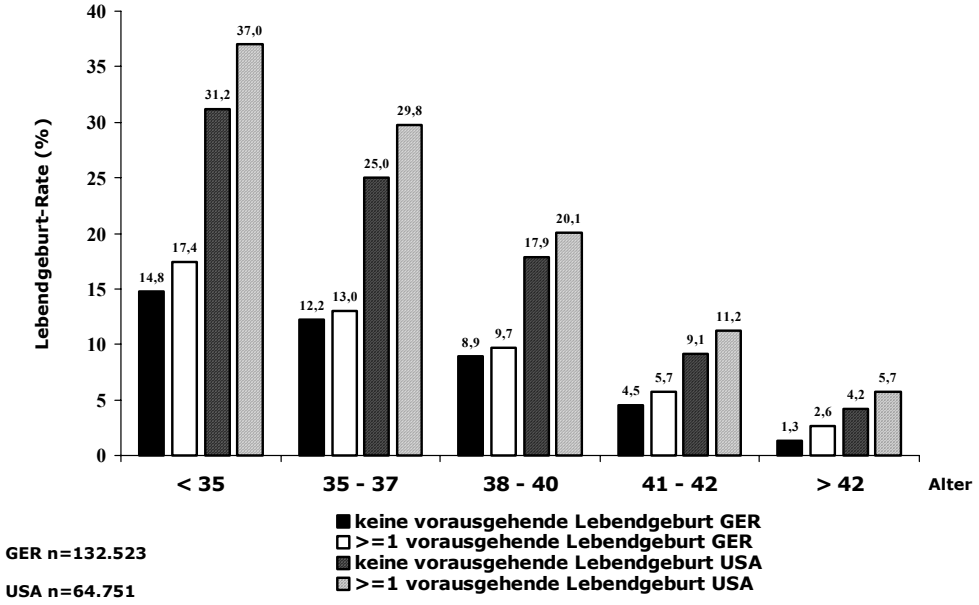


**Abb. 32** Unterschiede der Lebendgeburtraten BRD / USA in Abhängigkeit vom Alter

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Untersuchung wichtige Zusammenhänge zwischen der reproduktiven Anamnese und dem Ausgang einer geplanten Therapie unter Einsatz von Techniken der assistierten Reproduktion. Diese sollten in die Beratung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch eingehen.

**Fazit**

- Eine vorausgehende Schwangerschaft ist positiv korreliert mit der ART-Erfolgsrate.
- Eine vorausgehende Schwangerschaft (Lebendgeburt oder Abort), die aus einer ART-Behandlung hervorging, hat einen größeren positiven Einfluss auf eine folgende ART-Behandlung, als eine vorausgehende, spontane Konzeption.
- Mehr als eine vorausgehende Schwangerschaft ist negativ korreliert mit der ART-Erfolgsrate. Dieser Effekt ist bei einer Alterslimitierung von 35 Jahren aufgehoben.
- Eine signifikant steigende Abortrate ist ab einem Alter der Frau von 35 Jahren festzustellen.
- Jeder vorausgehende Abort erhöht das Risiko, auch durch eine ART-Behandlung einen Abort zu erleiden.
- Ein vorausgehender Abort, der aus einer ART-Behandlung resultiert, hat einen größeren Einfluss auf die Fehlgeburtrate, als ein Abort als Folge einer vorausgehenden, spontanen Konzeption.

# 6 Literatur

A Study in Hospital Efficiency - in tribute to Ernest Codman MD.
ohne Autoren-Angabe
The Joint Commission Boston
www.jcaho.org/accredited+organizations/codman+award/about+codman.htm (1996)

Abdalla HI, Burton G, Kirkland A.
Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors
Hum Reprod 8: 1512-1517 (1993)

Adamson GD, Lancaster P, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F.
A simple headstone or just eliminate the chads?
Fertil Steril 76: 1284-1285 (2001)

Adelhard K.
Qualitätssicherung medizinischer Informationsangebote im Internet
Dt Ärztebl 43: A-2863 (1997)

Age and in vitro fertilization - French National Register on In Vitro Fertilization
ohne Autoren-Angabe
Contracept Fertil Sex 25; 7-8: 503-506 (1997)

Alpüstün S, Al-Hasani S, Diedrich K, Bauer O, Werner A, Krebs D.
In-vitro-Fertilisation – Prognostische Faktoren
Geb Fra 53: 351-355 (1993)

Alsalili M, Yuzpe A, Tummon I, Parker J, Martin J, Daniel S, Rebel M, Nisker J.
Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in-vitro fertilization:
5000 cycles at one centre
Hum Reprod 10; 2: 470-474 (1995)

Andersen AN, Westergaard HB, Olsen J.
The Danish in vitro fertilisation (IVF) register
Dan Med Bull 46; 4: 357-360 (1999)

Anderson J, Gremy F, Pages J.-C.
Educational Requirements for Medical Informatics - Results of the First International Survey in: Anderson J, Forsythe JM. (Eds): Medinfo North Holland Publishing Company Amsterdam Oxford 74: 207-211 (1974)

Ashkenazi J, Orvieto R, Gold-Deutch R, Feldberg D, Dicker D, Voliovitch I,
Ben-Rafael Z.
The impact of woman's age and sperm parameters on fertilization rates in IVF cycles
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 66-2: 155-159 (1996)

Assisted reproduction in Latin America
ohne Autoren-Angabe
J Assist Reprod Genet 11-9: 438-444 (1994)

Assisted reproductive technology in the United States 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 71-5: 798-807 (1999)

## Literatur


Assisted reproductive technology in the United States and Canada 1993
results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 64-1: 13-21 (1995)

Assisted reproductive technology in the United States and Canada 1995
results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 69-3: 389-398 (1998)

Assisted reproductive technology in the United States: 1998
results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 77-1: 18-31 (2002)

Assisted Reproductive Technology Success Rates 1997
National Summary and Fertility Clinic Reports
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
U.S. Department of Health and Human Services
ohne Autoren-Angabe
Palladian Partners Inc. Atlanta (1999)

Assisted Reproductive Technology Success Rates 2000
Centers for Disease Control and Prevention
American Society for Reproductive Medicine
Society of Assisted Reproductive Technology,
Resolve, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta
http://www.cdc.gov/nccdphp/drh/ART00 (2002)

Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group
In-vitro fertilization pregnancies in Australia and New Zealand, 1979-1985
ohne Autoren-Angabe
Med J Aust 148-9: 432-436 (1988)

Baeten S, Bouckaert A, Loumaye E, Thomas K.
A regression model for the rate of success of in vitro fertilization
Stat Med 12: 1543-1553 (1993)

Balasch J, Creus M, Fabregues F.
In-vitro fertilization treatment for unexplained recurrent abortion: a pilot study
Hum Reprod 11: 1579-1582 (1996)

Bassil S, Godin PA, Gillerot S, Verougstraete JC, Donnez J.
In vitro fertilization outcome according to age and follicle- stimulating hormone levels on cycle day 3
J Assist Reprod Genet 16: 236-241 (1999)

Bates GW, Ginsburg ES.
Early pregnancy loss in in vitro fertilization (IVF) is a positive predictor of subsequent IVF success
Fertil Steril 77-2: 337-341 (2002)

## Literatur


Berg D
Qualitätssicherung in der Perinatologie und in der operativen Gynäkologie – quo vadis?
Der Frauenarzt 5: 572 (2000)

Bergant AM, Reinstadler K, Moncayo HE.
Spontaneous abortion and psychosomatics. A prospective study on the impact of psychological factors as a cause for recurrent spontaneous abortion
Hum Reprod 12: 1106-1110 (1997)

Berger R.
Telematik im Gesundheitswesen - Perspektiven der Telemedizin in Deutschland -
Studie für das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie und Bundesministerium für Gesundheit München
http://www.agc.fhg.de/agc/events/021204diagnostik/secure/info/Telematik_imGesundheitswesen.pdf (1997)

Berufsordnung der Ärztekammer Berlin
http://aekb.arzt.de/36_Gesetze_Verordnungen/ (1998)

Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Nordrhein-Westfalen
http://www.aekno.de/htmljava/c/berufsordnung.htm (2000)

Bouckaert A, Psalti I, Loumaye E, De Cooman S, Thomas K.
The probability of a successful treatment of infertility by in-vitro fertilization
Hum Reprod 9: 448-455 (1994)

Brökelmann J.
Ambulantes Operieren
Geb Fra 53-3: 161-162 (1993)

Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E.
Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage
Hum Reprod Update 2:118-136 (1996)

Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)
BGBl. I S. 3322
http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de/Home/Recht/BDSG/bdsg.htm (2002)

Butterwegge M, Pluta M.
Clinical documentation in obstetrics and collection of relevant data with reference to the structural reform law. Results of a survey of 72 clinics
Geb Fra 53-11: 783-787 (1993)

Carp HJ, Toder V, Mashiach S.
Effect of paternal leukocyte immunization on implantation after biochemical pregnancies and repeated failure of embryo transfer
American Journal of Reproductive Immunology 31: 112-115 (1994)

Chappell T.
A White Paper on Safety and Choice in Medicine Prepared for the Great Lakes College of Clinical Medicine and the American Preventive Medical Association
http://www.tldp.com/issue/11_00/safety.htm (1990)

Clemmesen J.
Statistical Studies in Malignant Neoplasms
Kopenhagen, Munksgaard (1965)

## Literatur


Cochrane AL.
Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services"
Control Clin Trials 10-4: 428-433 (1989)

Cohen J.
The future of international registries for assisted reproductive technologies
Fertil Steril 76-5: 871-873 (2001)

Collen MF.
Clinical research databases--a historical review
J Med Syst. 14-6: 323-344 (1990)

Collins J, Graves G.
The economic consequences of multiple gestation pregnancy in assisted conception cycles
Hum Fertil (Camb.) 3-4: 275-283 (2000)

Coulam CB, Chapman C, Rinehart JS
What is a preclinical pregnancy loss?
Journal of Assisted Reproduction and Genetics 15: 184-187 (1998)

Croucher CA, Lass A, Margara R, Winston RM.
Predictive value of the results of a first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles.
Hum Reprod 13-2: 403-408 (1998)

de Mouzon J, Bachelot A, Spira A.
Establishing a national in vitro fertilization registry: methodological problems and analysis of success rates
Stat Med 12-1: 39-50 (1993)

de Mouzon J, Rossin-Amar B, Bachelot A, Renon C, Devecchi A.
FIVNAT. Influence of attempt rank in in vitro fertilization
Contracept Fertil Sex 26; 7-8: 466-472 (1998)

De Vries MJ, De Sutter P, Dhont M.
Prognostic factors in patients continuing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment and dropouts.
Fertil Steril 72: 674-678 (1999)

Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study
ohne Autoren-Angabe
Lancet 6-354: 1579-1585 (1999)

Deutsches IVF-Register - Jahrbuch 2000
ohne Autoren-Angabe
Bundesgeschäftsstelle, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg
http://www.deutsches-ivf-register.de (2001)

Deutsches IVF-Register - Jahrbuch 2002
ohne Autoren-Angabe
Bundesgeschäftsstelle, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg
http://www.deutsches-ivf-register.de (2003)

Dhom G, Kopetzky CD.
Ein Jahr Prostata-Carcinom-Register
Urologe 13: 96-99 (1974)

## Literatur


Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, Feldberg D, Shelef M, Levy T.
Age and pregnancy rates in in vitro fertilization
J In Vitro Fert Embryo Transf 8: 141-144 (1991)

Duka WE, DeCherney AH.
From the Beginning - A History of the American Fertility Society 1944 – 1994
Hrsg.: The American Fertility Society, Birmingham, AL (1994)

Econmics of Reproductive and Infant Health
An Annotated Bibliography From 1980 to 1993
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion
ohne Autoren-Angabe
Centers for Disease Control and Prevention Atlanta (1995)

Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD.
The prediction of the chance to conceive in subfertile couples
Fertil Steril 61-1: 44-52 (1994)

Empfehlungen der Bundesärztekammer zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis
Bundesärztekammer, Stand: 25.10.1996
http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/Schweigepfl/ (1996)

Engelhard IM, van den Hout MA, Arntz A.
Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss
General Hospital Psychiatry 23: 62-66 (2001)

Engmann L, Maconochie N, Tan SL, Bekir J.
Trends in the incidence of births and multiple births and the factors that determine the probability of multiple birth after IVF treatment
Hum Reprod 16: 2598-2605 (2001)

Ertzeid G, Storeng R.
The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice
Hum Reprod 16: 221-225 (2001)

EU fördert Gütesiegel MedCERTAIN
ohne Autoren-Angabe
Dt Ärztebl 97: 40-44 (2000)

Eysenbach G, Diepgen TL.
Evaluation of cyberdocs.
Lancet 7-352: 1526 (1998)

Ezra Y, Schenker JG.
Abortion rate in assisted reproduction - true increase
Early Pregnancy 1: 171-175 (1995)

Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO.
Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI
Acta Obstet Gynecol Scand 79: 43-48 (2000)

Felberbaum R, Dahncke W.
The German IVF Registry as a quality assurance tool and for use in patient counseling
Gynäkologe 33: 800-811 (2000)

## Literatur


Felberbaum R.
Das Deutsche IVF-Register (D·I·R) - Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in der Assistierten Reproduktion
Repromed 15-4: 249-253 (1999)

Fertility Clinic success Rate and Certification Act
http://www.phppo.cdc.gov/dls/art/fcsrca_9907.asp (1992)

FIVNAT 2000 report. French National Register on In Vitro Fertilization
ohne Autoren-Angabe
http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/bilan2000.htm (2001)

French National IVF Registry: analysis of 1986 to 1990 data. FIVNAT
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 59-3: 587-595 (1993)

French National Register on In Vitro Fertilization FIVNAT 1996 report
ohne Autoren-Angabe
Contracept Fertil Sex 25; 7-8: 499-502 (1997)

Geraedts M, Koester H, Selbmann HK.
Effects of quality assurance measures on surgical gynecology treatment
Gesundheitswesen 59-4: 267-270 (1997a)

Geraedts M, Lüdtke R.
Benchmarks für die operative Gynäkologie: Ergebnisse der Qualitätssicherungsstudie der DGGG
Zentralbl Gynakol 119: 417-422 (1997b)

Gesetz des Bundes zur Regelung der Rahmenbedingungen für Informations- und Kommunikationsdienste (Informations- und Kommunikationsdienste-Gesetz, IuKDG)
BDrSa 966/96
http://www.iid.de/rahmen/iukdg_1.html (1996)

Gesetz über Krebsregister (Krebsregistergesetz, KRG)
BGBl 1: 2746
http://www.datenschutz-berlin.de/jahresbe/95/sonstige/an67.htm (1994)

Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz, EschG)
BGBl 1: 2746
http://www.bba.de/gentech/eschg.htm (1990)

Ghazeeri GS, Kutteh WH.
Immunological testing and treatment in reproduction: frequency assessment of practice patterns at assisted reproduction clinics in the USA and Australia
Hum Reprod 16: 2130-2135 (2001)

Gilmore DH, McNay MB.
Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy
Lancet 12-1: 107 (1985)

Gissler M, Malin-Silverio M, Hemminki E.
In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993
Hum Reprod 10-7: 1856-1861 (1995)

Gleicher N.
Cost-effective infertility care
Hum Reprod 6-2: 190-199 (2000)

## Literatur


Goerke K, Lack N.
Qualitätssicherung in der Geburtshilfe - Perinatalerhebung
Gynäkologe 33; 3: 220-224 (2000)

Goldschmidt AJW.
Klinische Studienzentrale unter der Informationstechnologie des Internet / Intranet
in: Greiser E. (Hrsg.): Methoden der medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der modernen Informationsgesellschaft
MMV Medizin-Verlag München (1998)

Griesser G, Ehlers CT.
Notwendigkeit und Organisation der Krebsnachsorge
in: Wagner, G. (Ed.): Krebs-Dokumentation und Statistik maligner Tumoren
Schattauer, Stuttgart 385-391 (1966)

Griswold, M.H.
The cancer program in Connecticut
JAMA 110-B: 221-224 (1938)

Haeske-Seeberg H.
Qualitätssicherung im Krankenhaus: Externe Bewertung bei neuen Entgeltsystemen
Dt Ärztebl 95-22: A-1362 (1998)

Hamberger L, Sjoqvist B.
The information technology revolution-how it may affect gynecology and obstetrics
Int-J-Gynaecol-Obstet 47: 211-213 (1994)

Helou A, Perleth M.
Methodische Qualität ärztlicher Leitlinien in Deutschland
Z Arztl Fortbild Qualitaetssich 92: 421-428 (1998)

Heuser J.
Die Musterklinik im Internet
http://www.musterklinik.de (2000)

Hirsch M.
Characteristics of infertile women in the United States and their use of infertility services
Fert Steril 47-4: 618-624 (1987)

Hoffmann, C.
Erstellung eines Vademecums der Medizinischen Informatik
Fachbereich Medizinische Informatik, Universität Heidelberg / Fachhochschule Heilbronn, Diplomarbeit (2001)

Hughes EG, King C, Wood EC.
A prospective study of prognostic factors in in vitro fertilization and embryo transfer
Fertil Steril 51: 838-844 (1989)

Hull M.
Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis
Int J of Gyn Obs 47: 99-108 (1994)

Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A.
The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization.
Fertil Steril. 65-4: 783-790 (1996)

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)
Annual report
www.hfea.gov.uk (2000)

## Literatur


Immich, H.
Praktische Anwendung der Klassifikations- und Codierungsprinzipien
in: Koller, S., Wagner, G. (Eds): Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung, Schattauer, Stuttgart, New York, 245-266 (1974)

In vitro fertilization - embryo transfer in the United States:
1987 results from the National IVF-ET Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 51-1: 13-19 (1989)

In vitro fertilization - embryo transfer in the United States:
1988 results from the IVF-ET Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 53-1: 13-20 (1990)

In vitro fertilization - embryo transfer in the United States:
1989 results from the IVF-ET Registry
ohne Autoren-Angabe
Fertil Steril 55-1: 14-22 (1991)

Insler V, Gonnen O, Levran D.
Assisted reproductive technologies reported in the National Registry of Israel 1995-1996
Harefuah 139: 421-424 (2000)

Jahn E.
Der Gedanke des Krebsregisters und die Möglichkeit seiner Verwirklichung in der BRD
BGBl 45: 385-394 (1964)

Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S.
Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87: 524-529 (2002)

Jones Jr. HW, Cohen J.
IFFS surveillance 04
Fertil Steril 81-4 supp. (2004)

Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB.
Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure
American Journal Of Reproductive Immunology 42: 335-346 (1999)

Kapronczay K.
Basis of health culture in Hungary
Orv Hetil. 4;138-18:1141-1142 (1997)

Kiefer D, Check JH, Katsoff D.
Evidence that oligoasthenozoospermia may be an etiologic factor for spontaneous abortion after in vitro fertilization-embryo transfer
Fertil Steril 68: 545-548 (1997)

Koch HG.
Übersicht über rechtliche Regelungen zur Fortpflanzungsmedizin in europäischen Ländern
http://www.iuscrim.mpg.de/forsch/straf/referate/sach/fortpflanzungsmedizin.html (2003)

Koeppe, P, Christl HL, Henskes DT, Koehler CO.
Inhaltliche und formale Definition von Ausbildungskatalogen für Nichtmediziner mit dem Berufsziel "Medizinischer Informatiker" Bericht einer Ad-Hoc-Gruppe der AG "Medizinische Informatik" in der GMDS Berlin., Berlin, GMDS (1974)

## Literatur


Köhler CO.
Geschichte der Medizinischen Informatik in Deutschland von den Anfängen bis ca. 1980
http://informierung.de/cokoehler/HistorieMI_Koehler_text.pdf (2003)

Koller S, Wagner G.
Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung
Schattauer, Stuttgart, New York (1975)

Krüger-Brand HE.
Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem
Dt Ärztebl 96-47: A-3026 (1999)

Kupka MS , Dorn C, Petzold B, van der Ven H.
Bundesweite Datensammlung als Werkzeug externer Qualitätssicherung
Das Deutsche IVF-Register (D·I·R)
GebFra 60: 96 (2000d)

Kupka MS, Dorn C, Montag M, Felberbaum R, van der Ven H, Kulczycki A, Friese K.
Previous miscarriages influence in vitro fertilization and intractyoplasmatic sperm injection outcome
Reproductive BioMedicine Online 8-3: 348-356 (2004):

Kupka MS, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van der Ven H.
Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmatic sperm injection outcome: Evidence from the German IVF Registry
Fertil Steril 80-3: 508-516 (2003a)

Kupka MS, Dorn C, Richter O, van der Ven H, Baur M.
Easy and effective - web-based information systems designed and maintained by physicians: experience with two gynecological projects
Arch Gynecol Obstet 268-3:184-186 (2003b)

Kupka MS, Dorn C, Schmolling J, van der Ven H.
Therapieplanung und Zyklusmonitoring bei der Assistierten Reproduktion
Journal für Fertilität und Reproduktion 9-2: 7 (1999b)

Kupka MS, Dorn C, van der Ven H.
Development of Electronic Data Collection as a Tool for Quality Assessment in Reproductive Techniques in Germany
Reproductive Technologies 10-6: 332-334 (2001a)

Kupka MS, Ellinger T, Boy O, van der Ven H, Baur MP, Goldschmidt AJW.
IT-assisted business management exemplified by a reproductive medicine facility of a university clinic
Stud Health Technol Inform 77: 523-527 (2000e)

Kupka MS, Ellinger T, Richter O, van der Ven H, Goldschmidt AJW.
IT-unterstütztes Geschäftsprozessmanagement am Beispiel einer universitären reproduktionsmedizinischen Einrichtung
Journal für Fertilität und Reproduktion 11-5: 13 (2001b)

Kupka MS, Ellinger T.
Leitlinien-Publikation im WWW
Geb Frau 60: 190 (2000b)

Kupka MS, Richter O, Dorn C, Tutschek B.
Qualitätssicherungskonzepte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Zentralbl Gynakol 123: 477-481 (2001e)

## Literatur


Kupka MS, Richter O, Krebs D.
Evaluation und kritischer Erfahrungsbericht eines onkologischen Dokumentationsprogrammes in der Gynäkologie – OnkDat 2.0 unter Windows
Geb Fra 59: 5-11 (1999a):

Kupka MS, Richter O, Tutschek B, Goldschmidt AJW
Klinische Informationsverarbeitung in der gynäkologischen Onkologie
Der Gynäkologe 30: 164-171 (2000c)

Kupka MS, Richter O, Tutschek B.
Internet-Auftritte von Frauenkliniken
Geb Fra 61: 612-616 (2001f)

Kupka MS, Richter O, Tutschek B.
Die aktuellen IT-Systeme in der gynäkologischen Onkologie
Zentralbl Gynakol 125: 446-451 (2003d)

Kupka MS, Richter O, van der Ven H, Goldschmidt AJW.
Web-basierte Portale in der Frauenheilkunde am Beispiel der Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG) und des Deutschen IVF-Registers (D·I·R)
Forum für Medizin Dokumentation und Medizin-Informatik mdi 3: 76-82 (2000f):

Kupka MS, Seufert R, Tutschek B, Goerke K.
Aktuelle Aufgaben der Informationsverarbeitung in der Frauenheilkunde
Zentralbl Gynakol 122-12: 597-601 (2000g)

Kupka MS, Soballa A, Dorn C, RichterO, Schmutzler A, van der Ven H, Kulczycki A.
Stress relief after infertility treatment – spontaneous conception, adoption and psychological counseling
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 110-2: 190-195 (2003c)

Kupka MS, Soballa A, van der Ven H.
Spontaner Schwangerschaftseintritt nach Sterilitätstherapie, Adoption und psychologische Beratung
Reproduktionsmedizin 18-3: 110-115 (2002)

Kupka MS, Soballa S, van der Ven H, Krebs D.
Spontaner Schwangerschaftseintritt nach Sterilitätstherapie
Archives of Gynecol. and Obstetrics 261-1: 168 (1998)

Kupka MS, Tutschek B, Dorn C. Richter O.
Leitlinien-Publikation im Internet
Zentralbl Gynakol. 122-12: 635-640 (2000a)

Kupka MS, Tutschek B, van der Ven H, Goldschmidt AJW.
Neue Kommunikationsplattformen in der Frauenheilkunde am Beispiel der Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG) und des Deutschen IVF-Registers (D·I·R)
Zentralbl Gynakol 122-10: 535-541 (2000h)

Kupka MS.
Die Arbeitsgemeinschaft für Informationsverarbeitung in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AIG)
Frauenarzt 41-1: 28 (2000i)

Kupka MS.
EDV-Dokumentation in Klinik und Praxis
Der Gynäkologe 33-6: 460-461 (2000j)

## Literatur


Kupka MS.
Informationsverarbeitung als Werkzeug
Zentralbl Gynakol 12-3: 427-428 (2001c)

Kupka MS.
Diskussion - Qualitätssicherung medizinischer Informationsangebote im Internet
Dt Ärztebl 98-17: A1134 (2001d)

Lack N, Zeitlin J, Krebs L, Kunzel W, Alexander S.
Methodological difficulties in the comparison of indicators of perinatal health across Europe.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 28-111 Suppl 1:33-44 (2003)

Lack N.
Current developments in the German Perinatal Survey. Modular analysis tools operating on a database platform
Zentralbl Gynakol 123-8: 460-464 (2001)

Lancaster PA.
Registers of in-vitro fertilization and assisted conception
Hum Reprod Supp 11: 89-104 (1996)

Laverge H, De Sutter P, Van der Elst J, Dhont M.
A prospective, randomized study comparing day 2 and day 3 embryo transfer in human IVF
Hum Reprod 16: 476-480 (2001)

Lee RM, Silver RM.
Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations
Seminars in Reproductive Medicine 18: 433-440 (2000)

Lee YL, Hsu CY, Hsieh D, Li YC.
Development and deployment of a web-based physician order entry system.
Int J Med Inf. 62; 2-3: 135-142 (2001)

Lehmann TM, Meyer zu Bexten E.
Handbuch der Medizinischen Informatik
Hanser, München Wien (2002)

Lembcke PA
Evolution of the medical audit.
JAMA 20; 199-8: 543-550 (1967)

Leven FJ, Möhr JR.
Das Curriculum Medizinische Informatik Heidelberg/Heilbronn
in: Adlassing, K.-P., Dorda, W., Grabner, G. (Eds): Medizinische Informatik R.Oldenbourg Verlag, Wien München: 90-94 (1981)

Ludwig M, Schopper B, Al-Hasani S, Diedrich K.
Clinical use of a pronuclear stage score following intracytoplasmic sperm injection: impact on pregnancy rates under the conditions of the German embryo protection law.
Hum Reprod. 15(2):325-9 (2000)

Lusted LB, Ledley RS.
Mathematical Models in Medical Diagnosis
Journ. med. Educ 35: 214-221 (1960)

Lüthy A. Lüthy T.
Die Gestaltung der Webseiten im Internet - Viele Krankenhäuser haben noch viel zu lernen
Führen und Wirtschaften im Krankenhaus 2-17: 126-131 (2000)

## Literatur


Massnahmen der medizinischen Qualitätssicherung in der Bundesrepublik Deutschland – Bestandsaufnahme
Schriftreihe des Bundesministeriums für Gesundheit
Band 38 Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden (1994)

Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G.
Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 77: 101-105 (1998)

McCullagh P, Nelder JA.
Generalized Linear Models
2. Edition, London: Chapman and Hall (1989)

McKeown MJ.
Use of the Internet for obstetricians and gynecologists.
Am J Obstet Gynecol 176-2: 271-274 (1997)

Merle G.
Das Krebsregister im Saarland
Dissertation Homburg, Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes (1975)

Michaelis J.
Multizentrische Krankheitsregister - Erfahrungen am Beispiel eines bundesweiten Registers für Malignome im Kindesalter
in: Abt K. (Ed.): Krankendaten, Krankheitsregister, Datenschutz., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 219-228, 276-282 (1985)

Minaretzis D, Harris D, Alper MM, Mortola JF, Berger MJ, Power D.
Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in in vitro fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome
J Assist Reprod Genet 15: 365-371 (1998)

Nacke, Wagner, G.
Dokumentation und Information im Dienste der Gesundheitspflege
18. Jahrestagung der GMDS 1973 in Bielefeld
Schattauer, Stuttgart, New York (1976)

Nelder JA, Wedderburn RMW
Generalized Linear Models
Journal of the Royal Statistical Society A 370-384 (1972):

Ollenschläger G.
Thoughts on certification on ambulatory care--exemplified by DIN EN ISO certification
Z Arztl Fortbild Qualitatssich 94-8: 645-649 (2000)

Padilla SL.
Prognostic indicators for in vitro fertilization success
Md Med J 44-3: 197-203 (1995)

Pellicer A, Rubio C, Vidal F.
In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos
Fertil Steril 71: 1033-1039 (1999)

Pirtkien R, Giere W.
Vergiftungsregister
in: Koller S, Wagner G. (Eds): Handbuch medizinischer Dokumentation und Datenverarbeitung, Schattauer, Stuttgart: 1163-1173 (1975)

Preutthipan S, Amso N, Curtis P, Shaw RW.
Effect of maternal age on clinical outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)
J Med Assoc Thai 79-6: 347-352 (1996)

Proppe A.
Medizinische Befunddokumentation
in: Koller S, Wagner G. (Eds): Handbuch der medzinischen Dokumentation und Datenverarbeitung, Schattauer, Stuttgart: 187 (1975)

Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie
Schriftreihe des Bundesministeriums für Gesundheit
Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden Band 98 (1998)

Raziel A, Herman A, Strassburger D.
The outcome of in vitro fertilization in unexplained habitual aborters concurrent with secondary infertility
Fertil Steril 67: 88-92 (1997)

Reardon T.
Handbook of telemedicine
Telemed J 5-3: 315-316 (1999)

Richtlinie 2001/20/EG Europäisches Parlaments und Rat zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
Europäische Kommission
Amtsblatt Nr. L 121 01/05: 34-44 (2001)

Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion
Dt Ärztebl 95-49: A-3166
http://www.uni-heidelberg.de/institute/fak5/igm/g47/bauerare.htm (1998)

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung
Bundesanzeiger 243
www.medizinfo.com/annasusanna/sterilitaet/richtlinie2.htm (1997)

Richtlinien zur Durchführung des intratubaren Gametentransfers, der In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer und anderer verwandter Methoden
Dt Ärztebl 93-7: A-415 (1996)

Roach WH.
Access to medical records, part 1: who may review a patient's medical record
Top Health Rec Manage 1-4: 35-52 (1981)

Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G.
Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States
Obstet Gynecol 101-5: 959-967 (2003)

Schirren, J.M.: Lupusregister. in: Koller, S., Wagner, G. (Eds): Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung, Schattauer, Stuttgart, New York: 1158-1162 (1975)

Schulz, A., Wagner, G., Willert, H.-G.
Arbeitsgemeinschaft Knochentumore - Geschichte und heutiger Stand.
Osteologie 2-2: 109-114 (1993)

## Literatur


Schwartz FW, Selbmann HK.
Qualitätssicherung ärztlicher Leistungen
Dt. Ärzte-Vlg., Köln (1981)

Scott RT, Hofmann GE, Veeck LL.
Embryo quality and pregnancy rates in patients attempting pregnancy through in vitro fertilization
Fertil Steril 55: 426-428 (1991)

Seelos HJ.
A new paradigm of medical informatics
Methods Inf Med 31-2: 79-81 (1992)

Seelos HJ.
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
de Gruyter Verlag, (1997)

Selbmann HK.
Maßnahmen der Medizinischen Qualitätssicherung in der ambulanten Versorgung - Einzeldarstellungen - Die Deutsche Mammographie-Studie. Bericht erstellt vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit
www.uni-koeln.de/~ava02/qsb_html/qsb_ambu.html#a4fach-1 (1993)

Selbmann HK.
Modern techniques for quality control and quality management in gynecological health
Zentralbl Gynakol 119-9: 412-414 (1997)

Selbmann HK.
The significance of perinatal data for perinatal research
Gynakologe 26-1: 71-75 (1993)

Simon A, Ronit C, Lewin A.
Conception rate after in vitro fertilization in patients who conceived in a previous cycle
Fertil Steril 59: 343-347 (1993)

Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V)
Gesetzliche Krankenversicherung, Änderungen durch die GKV-Gesundheitsreform 2000
BGBl 2477 (1999)

Spira A.
Epidemiology of human reproduction
Hum Reprod 1-2: 111-115 (1986)

Staatliche Beihilfe auf dem Gebiet der Telematik (Nr. 590/98)
Europäische Kommission
http://europa.eu.int/comm/secretariat_general/sgb/state_aids/industrie/n590-98.pdf (1999)

Steinberg EP, Holtz PM, Sullivan EM, Villar CP.
Profiling assisted reproductive technology: outcomes and quality of infertility management
Fertil Steril 69: 617-623 (1998)

Steptoe PC, Edwards RG.
Birth after the reimplantation of a human embryo
Lancet 12-2: 366 (1978)

## Literatur


Stolwijk AM, Wetzels AM, Braat DD.
Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility
Hum Reprod 15-1: 203-209 (2000)

Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN.
Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin
Fertil Steril 73: 536-540 (2000)

Sukcharoen N, Keith J, Irvine DS.
Prediction of the in-vitro fertilization (IVF) potential of human spermatozoa using sperm function tests: the effect of the delay between testing and IVF
Hum Reprod 11: 1030-1034 (1996)

Swart E, Robra BP, Dierks ML, Frischbier HJ, Hoeffken W.
Quality assurance by improved cooperation structures. The example of decentralized early detection mammography
Geb Fra 55-10: 559-565 (1995)

Tan SL, Doyle P, Maconochie N, Edwards RG, Balen A, Bekir J, Brinsden P, Campbell S.
Pregnancy and birth rates of live infants after in vitro fertilization in women with an without previous in vitro fertilization pregnancies: a study of eight thousand cycles at one center
Am J Obstet Gynecol 170-1: 34-40 (1994)

Tan SL, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B, Edwards RG.
Cumulative conception and live birth rates after in-vitro fertilisation
Lancet 6-339; 8806: 1390-1394 (1992)

Tatham LM, Schieve L, Jeng G.
Spontaneous abortion and assisted reproductive technology in the United States
Paediatric and Perinatal Epidemiology 15: A33 (2001)

Templeton A, Morris JK, Parslow W.
Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment
Lancet 348: 1402-1406 (1996)

The results of classical in vitro fertilization in male infertility – FIVNAT
ohne Autoren-Angabe
Contracept Fertil Sex 23; 7-8: 498-501 (1995)

Thonneau P, Quesnot S, Ducot B, Marchand S, Fignon A, Lansac J, Spira A.
Risk factors for female and male infertility: results of a case-control study
Hum Reprod 7-1: 55-58 (1992)

Tutschek B, Goerke K, Kupka MS.
Das Internet: Was bietet es dem Gynäkologen?
Gynäkologe 33-3: 182-186 (2000)

van Bemmel JH,. Musen MA.
Handbook of Medical Informatics
Springer Verlag Heidelberg, 2. Auflage (2000)

van Eimeren B, Gerhard H.
ARD / ZDF online-Studie
www.br-online.de/br-intern/medienforschung/md_mm/onlinestudie00.pdf (2000)

van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J.
Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost- effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization
Fertil Steril 75: 661-668 (2001)

Vissers JM.
Health care management modelling: a process perspective
Health Care Manag Sci 1-2: 77-85 (1998)

Wächter W, Altmann U, Fuentecilla Perez E, Dudeck J.
Untersuchung von Qualitätsindikatoren mit Hilfe der Daten der Basisdokumentation für Tumorkranke
www.med.uni-giessen.de/akkk/spez/za_kzept.htm (1998)

Wagner, G, Frentzel-Beyme R.
Krebsregistrierung in der BRD
in: Nacke, O., Wagner, G. (Eds): Dokumentation und Information im Dienste der Gesundheitspflege, Schattauer, Stuttgart, New York: 199-204. (1976)

Webster H.
New Encyclopedic Dictionary
Springfield, Mass. Federal Street Press (1997)

Wehner J.
Change-Management: Das Krankenhaus im Internet
http://www.medizinfo.com/quality/html/khs.html (2000)

Westergaard HB, Johansen AM, Erb K.
Danish National IVF Registry 1994 and 1995. Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 79: 384-390 (2000)

Williams JK.
Understanding evidence-based medicine: a primer
Am J Obstet Gynecol 185-2: 275-278 (2001)

Yovich JL, Matson PL.
The influence of infertility etiology on the outcome of IVF-ET and GIFT treatments
Int J Fertil 35-1: 26-33 (1990)

Zheng CJ, Guo SW, Byers B.
Modeling the maternal-age dependency of reproductive failure and genetic fitness
Evolution and Development 2: 203-207 (2000)

Zuse K.
Der Computer - Mein Lebenswerk
München, verlag modene industrie (1970)

**Danksagung**

Ermöglicht wurde diese Arbeit durch das Vertrauen der Vorstandes und des Kuratoriums des Deutschen IVF-Registers einschließlich aller am Register beteiligten Arbeitsgruppen in Deutschland. Sie haben die Daten zur Verfügung gestellt und die Entwicklung im EDV-Bereich unterstützt.
Besonderer Dank gilt dem Vorsitzenden des Registers, Herrn Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum, dem Vorstandsmitglied und langjährigen Chef, Herrn Prof. Dr. H. van der Ven und den Mitarbeitern der Ärztekammer Schleswig-Holstein, die die Arbeit in vielen Belangen unterstützt haben.
Entscheidend gefördert wurde die Arbeit durch ein USA-Stipendium der DFG, welches in Zusammenarbeit mit dem amerikanischen IVF-Register (SART) in Birmingham, dem Department of Epidemiology & International Health, School of Public Health der Universität von Alabama und der Division of Reproductive Health am CDC in Atlanta durchgeführt wurde. Prof. Maurizio Macaluso, Leiter der Arbeitsgruppe am CDC hat das Projekt betreut und besonders im Bereich der statistischen Auswertungen gefördert. Andrzej Kulczycki, Assistant Professor der School of Public Health der Universität von Alabama hat ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Herrn Prof. Dr. D. Krebs, ehem. Direktor der Frauenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn, und Herrn Prof. Dr. A.J.W. Goldschmidt, ehem. Leiter des Bereiches Medizinische Informatik des Universitätsklinikum Bonn gilt mein besonderer Dank aufgrund ihrer langjährigen, wohlwollenden Unterstützung, verbunden mit hilfreicher Orientierung und Anleitung.
Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K. Diedrich, Direktor der Frauenklinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Lübeck habe ich die Heranführung an das Fachgebiet der Reproduktionsmedizin und fortdauernde Hilfe bei wichtigen Berufsentscheidungen zu verdanken.
Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Friese, Direktor der Frauenklinik – Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München. Er hat den Abschluss der Arbeit durch sein uneingeschränktes Vertrauen und wohlwollende Unterstützung in allen Belangen gefördert und durch die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten, hoffnungsvolle Perspektiven für den weiteren beruflichen Weg geschaffen.

Meine Eltern haben mir bei den vielen Höhen und Tiefen des akademischen Werdeganges stets liebevolles Verständnis entgegengebracht und hilfreiche Unterstützung gegeben.

## Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|---|---|
| AFIP | Armed Forces Institute of Pathology |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| ANSI | American National Standards Institute |
| AQC | Australian Quality Council |
| AQS | Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin |
| ASQC | American Society for Quality Control |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| ÄZQ | Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, GbR |
| BÄK | Ständige Konferenz Qualitätssicherung der Bundesärztekammer |
| BQS | Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (früher Servicestelle Qualitätssicherung) |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CEN | Comité Européen de Normalisation |
| CIOMS | Council for International Organizations of Medical Sciences |
| D·I·R | Deutsches IVF-Register |
| DIN | Deutsches Institut für Normung e.V. |
| EFQM | European Foundation for Quality Management |
| EIM | European IVF-monitoring programme |
| EOQ | European Organisation for Quality |
| EOQ | European Organisation for Quality |
| EOTC | European Organisation for Conformity Assessment |
| ESHRE | European Society of Human Reproduction Embryology |
| ESQ | European Society for Quality in Healthcare |
| FIFNAT | Registre national de la FIV en France |
| GQMG | Gesellschaft für Qualitäts Management in der Gesundheitsversorgung |
| HFEA | Human Fertilisation and Embryology Authority |
| ICD | International Classification of Diseases for Oncology |
| ICSI | Intracytoplasmatische Spermininjektion |
| IFFS | International Federation of Fertility Societies |
| IND | Internationale Nomenklatur der Krankheiten |
| InEK | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |
| ISO | International Organization for Standardization |
| ISO | International Organization for Standardization |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| KRYO | kryokonserviert, Transfer kryokonservierter fertilisierter Oozyten im Vorkern-Stadium |
| MOT-NAC | Manual of Tumor Nomenclature and Coding |
| ÖBIG | Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen |
| SART | Society for Assisted Reproductive Technology |
| TNM | Tumor, Node (Lymphknoten), Metastase |

## Verzeichnis der Abbildungen


| | | Seite |
|---|---|---|
| Abb. 1 | Kreislauf der Qualitätssicherung | 7 |
| Abb. 2 | Anforderungen an eine IT-gestützte, medizinische Systemlösung | 30 |
| Abb. 3 | Wer nutzt das Internet | 32 |
| Abb. 4 | Ablauf einer reproduktionsmedizinischen Behandlung als Geschäftsprozess | 35 |
| Abb. 5 | Einsatzhäufigkeit unterschiedlicher Versionen der Software IVF-C / Medis | 39 |
| Abb. 6 | Altersabhängigkeit der IVF-Erfolgsraten in den USA 2001 | 42 |
| Abb. 7 | Altersabhängigkeit der IVF-Erfolgsraten in Deutschland | 43 |
| Abb. 8 | Indikationsverteilung und klinische Schwangerschaftsraten bei IVF-Behandlungen | 44 |
| Abb. 9 | Korrelation von Follikelanzahl und Anzahl aspirierter Oozyten zur IVF-Erfolgsrate | 46 |
| Abb. 10 | Erfassungsbogen „Reproduktive Anamnese“ im D·I·R | 49 |
| Abb. 11 | Erfassungsmaske „Reproduktive Anamnese“ im SART | 50 |
| Abb. 12 | Erfassungsbogen „Reproduktive Anamnese“ im FIVNAT | 51 |
| Abb. 13 | Datenqualität des Untersuchungskollektiv | 60 |
| Abb. 14 | Strukturierung der modularen Informationseinheiten | 66 |
| Abb. 15 | Verbleib aspirierter Oozyten und deren weiterer Kultivierung | 75 |
| Abb. 16 | Verbleib kryokonservierter, fertilisierter Oozyten | 76 |
| Abb. 17 | Ablauf der Datenübermittlung (Ist-Stand und Vision) | 81 |
| Abb. 18 | Ausgang vorausgehender Schwangerschaften | 85 |
| Abb. 19 | Integrative Entwicklung der neuen Software | 98 |
| Abb. 20 | Beispiel einer Regeländerung im Plausibilitätsmodul DIRmod | 99 |
| Abb. 21 | Verzahnung des Plausibilitätsmoduls DIRmod mit einer Erfassungssoftware | 99 |
| Abb. 22 | Integration von DIRmod in den Datenfluss von Eingabesoftware zur Registerdatenbank TopSpeed (TPS) | 100 |
| Abb. 23 | Beispiel einer modularen Eingabemaske im DIRpro | 101 |
| Abb. 24 | Eingabemaske "fertilisierte Oozyten" im DIRpro | 101 |
| Abb. 25 | Einfluss des Alters auf Schwangerschafts- und Lebendgeburtrate in IVF-Zyklen | 104 |
| Abb. 26 | Klinische Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von einer vorherigen Konzeption (IVF) | 105 |
| Abb. 27 | Einfluss vorausgehender Schwangerschaften auf die klinische Schwangerschaftsrate | 105 |
| Abb. 28 | Einfluss vorausgehender Aborte durch ART-/spontane Konzeption bei IVF- Behandlungen | 107 |
| Abb. 29 | Einfluss vorausgehender Aborte durch ART-/spontane Konzeption bei ICSI- Behandlungen | 107 |
| Abb. 30 | Abortrate bei ART-Behandlungen in Abhängigkeit von vorausgehenden konsekutiven Schwangerschaften | 109 |
| Abb. 31 | Einfluss eines Partnerwechsels auf die Abortrate | 111 |
| Abb. 32 | Unterschiede der Lebendgeburtraten BRD / USA in Abhängigkeit vom Alter | 112 |

## Verzeichnis der Tabellen


| | | Seite |
|---|---|---|
| Tab. 1 | Institutionen zur Qualitätssicherung in der Medizin (Auswahl) | 6 |
| Tab. 2 | Phasen eines Qualitätssicherungsprogramms | 8 |
| Tab. 3 | Werkzeuge der Qualitätssicherung | 9 |
| Tab. 4 | Definitionen von Leitlinie, Richtlinie, Standard | 11 |
| Tab. 5 | Entwicklung medizinischer Register | 15 |
| Tab. 6 | Entwicklung des Deutschen IVF Registers | 24 |
| Tab. 7 | Informationsangebote zu IVF-Registern im Internet | 25 |
| Tab. 8 | Anforderungsprofil an Eckpunkte der neuen Erfassungssoftware | 58 |
| Tab. 9 | Struktur der Datenfeldbeschreibung | 64 |
| Tab. 10 | Struktur der Definitionen für Datenfelder | 65 |
| Tab. 11 | Auszug aus der Datensatzbeschreibung | 67-74 |
| Tab. 12 | Überblick der Kollektiv-Daten Teil 1 | 82 |
| Tab. 13 | Überblick der Kollektiv-Daten Teil 2 | 83 |
| Tab. 14 | Korrelation der Anzahl vorausgehender Schwangerschaften zu ART-Behandlungen | 86 |
| Tab. 15 | Einfluss des Alters der Frau auf ART-Erfolgsraten | 87 |
| Tab. 16 | Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von vorausgehenden Schwangerschaften mit unterschiedlichem Ausgang und Art der Konzeption | 88 |
| Tab. 17 | Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Dauer der Subfertilität | 89 |
| Tab. 18 | Abortrate in ART-Behandlungen in Abhängigkeit von vorausgehenden Fehlgeburten | 90 |
| Tab. 19 | Vorausgehende Aborte und Behandlungsausgang bei IVF-Therapien | 91 |
| Tab. 20 | Abortrate in ART-Behandlungen in Abhängigkeit vom Alter der Patientin | 92 |
| Tab. 21 | Zusammenhang zwischen der Indikationsstellung und der Abortrate | 92 |
| Tab. 22 | Vorausgehende, konsekutive Aborte und Abortrate nach spontaner Konzeption | 93 |
| Tab. 23 | Vorausgehende, konsekutive Aborte und Abortrate in derselben / unterschiedlichen Partnerschaft | 94 |
| Tab. 24 | Vorausgehende, konsekutive Schwangerschaften und Abortrate pro klinischer Schwangerschaft | 95 |