



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

**Mutterschafts-Richtlinien:
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im
Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter be-
sonderer Berücksichtigung der Testmethoden**

Stand: 28. Mai 2019

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1 Rechtsgrundlage	1
A-2 Eckpunkte der Entscheidung	1
A-3 Würdigung der Stellungnahmen	3
A-4 Bürokratiekostenermittlung	3
A-5 Verfahrensablauf	4
A-6 Beschluss zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien	6
A-7 Anhang	9
A-7.1 Antrag zur Beratung des Themas „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“.....	9
A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	13
 B Bewertung des aktuellen Standes des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden nach dem gegenwärtig allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft	 14
B-1 Einleitung und Aufgabenstellung	14
B-2 Medizinische Grundlagen	14
B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	14
B-3.1 Bewertung des IQWiG-Berichts: Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden.....	14
B-3.1.1 Hintergrund.....	14
B-3.1.2 Wesentliche Ergebnisse des IQWiG-Berichts (vgl. Kurzfassung IQWiG-Abschlussbericht).....	15
B-3.1.3 Implikationen für die Praxis.....	16
B-3.1.4 Schlussfolgerungen und weiteres Vorgehen.....	17
B-4 Anhang	18
B-4.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	18

B-4.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	18
B-4.1.2	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Thema: „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu- RL) unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (Screening auf asymptomatische Bakteriurie)	19
B-4.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	21
B-4.1.4	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes.....	74
B-4.1.5	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes.....	78
B-4.1.6	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept	79
B-4.1.7	Abschlussbericht des IQWiG zur Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept	82
C	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	83
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	83
C-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	83
C-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	83
C-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	84
C-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	84
C-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	86
C-5.1	Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Mutterschafts-Richtlinien im Änderungsmodus	87
C-5.1.1	Beschlussentwurf	87
C-5.1.2	Tragende Gründe	91
C-5.1.3	Mu-RL im Änderungsmodus	98
C-6	Schriftliche Stellungnahmen	137
C-6.1	Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel C- 4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	137
C-7	Mündliche Stellungnahmen.....	138
D	Anlagenverzeichnis	139

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
ASB	asymptomatische Bakteriurie
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LL	Leitlinie
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinien
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation), Genf

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinische Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 SGB V beschlossenen Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) regeln die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen.

Die Beratung des Themas „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (im Folgenden: Screening auf asymptomatische Bakteriurie) im G-BA erfolgt auf der Grundlage des § 135 Absatz 1 Satz 1 und 2 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 13. Dezember 2012.

Bei der Bewertung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Addendums zum Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ vom IQWiG, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) gemäß § 91 Absatz 5 SGB V sowie die Stellungnahmen der Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger gemäß § 92 Absatz 1b SGB V und den jeweils einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften nach § 92 Absatz 7d Halbsatz 1 SGB V berücksichtigt.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Hintergrund

Die Mu-RL sehen bereits in der frühesten Fassung (1965) eine Untersuchung des Urinsediments zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen (sowie ggf. weiterführende bakteriologische Untersuchungen) vor¹. Seit 1971 gilt diese Empfehlung nicht nur für die Erstuntersuchung, sondern auch für alle weiteren Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der Mu-RL². Grenzwerte bezüglich der Keimzahlen werden in der Mu-RL nicht genannt.

In Deutschland wurde im Praxisalltag das Urinsediment zunehmend durch Untersuchungen mittels Papierstreifentests ersetzt.

¹ Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Deutsches Ärzteblatt Nr.1/1.1.1966

² Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts- Richtlinien) in der Neufassung vom 7. Oktober 1971. Deutsches Ärzteblatt Heft 53 vom 30. Dezember 1971

Internationale evidenzbasierte Leitlinien enthalten dagegen die explizite Empfehlung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie durch eine (einmalige) Urinkultur aus Mittelstrahlurin in der 16. SSW und eine antibiotische Behandlung ab einer Erregerzahl von 10^5 KBE (koloniebildende Einheiten) /ml. Diese Empfehlungen beruhen auf internationalen RCTs aus den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts bzw. auf Metaanalysen dieser RCTs (Cochrane 2015)³, aus denen geschlussfolgert wurde, dass die antibiotische Therapie asymptomatischer Bakteriurien zur Reduktion der Pyelonephritis in der Schwangerschaft und ggf. zur Reduktion von Frühgeburten bzw. Geburten von untergewichtigen Kindern führt.

Ergebnisse des Beratungsverfahrens

Das vom G-BA mit einer Nutzenbewertung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft beauftragte IQWiG konnte bei seiner Recherche keine Studien identifizieren, die ein Screening versus kein Screening untersucht haben (IQWiG, Abschlussbericht S13-02).

Es wurden jedoch die bereits bekannten RCTs aus den 1960er und 1970er Jahren zur Frage des Nutzens einer antibiotischen Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie (nachgewiesen mittels Urinkultur aus Mittelstrahlurin) in der Schwangerschaft identifiziert. Von diesen Quellen konnten lediglich 3 RCTs berücksichtigt werden, aus denen jedoch aus Sicht des IQWiG insbesondere wegen der mangelnden Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation keine Belege für den Nutzen einer Antibiose bei asymptomatischer Bakteriurie ableitbar sind.

Die Recherche des IQWiG ergab keine RCTs, bei denen das Urinsediment oder Papierstreifen-tests zur Identifikation von asymptomatischen Bakteriurien verwendet wurden.

In den Niederlanden, wo aktuell lediglich eine bakteriologische Urinuntersuchung bei Frauen mit besonderen Risiken erfolgt, wurde ein RCT zur Frage der antibiotischen Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen mit geringem Risiko begonnen. Frauen mit besonderen Risiken für Harnwegsinfektionen wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde abgebrochen, da die in der Fallzahlschätzung angenommene Pyelonephritisinzidenz weit unterschritten wurde. Die inzwischen veröffentlichten Ergebnisse dieser Studie, die die Weiterbeobachtung der eingeschlossenen Schwangeren im Sinne einer Observationsstudie enthält, deuten nicht auf einen Vorteil der antibiotischen Behandlung hin (Kazemier, 2015)⁴.

Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie (Interdisziplinäre S3 Leitlinie Prävention und Managementunkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, 2017; AWMF-Register-Nr. 043/044; Aktualisierung 04/2017) empfiehlt kein Routinescreening auf asymptomatische Bakteriurie während der Schwangerschaft. Diese Leitlinie berücksichtigt bei dieser Empfehlung insbesondere auch die o. g. niederländische Studie.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Nutzen der antibiotischen Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft, ermittelt durch Kultur aus Mittelstrahlurin, aus heutiger Sicht nicht belegt ist. Zum Nutzen des in der Mu-RL geforderten Urinsediments wurden keine Studien gefunden.

Laufende Studien

Bei der systematischen Suche nach aktuell geplanten oder laufenden internationalen klinischen Studien, die voraussichtlich relevante Erkenntnisse zur Frage des Nutzens eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie liefern können, wurde eine Studie gefunden, die den Nutzen eines wiederholten Screenings im randomisierten Design untersucht

³ Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.

⁴ Kazemier, Brenda M et al.: Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases, Volume 15, Issue 11, 1324 – 1333

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672554/>). Das primäre Outcome ist die Frühgeburt vor der abgeschlossenen 37. SSW. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext erscheint allerdings zweifelhaft, insbesondere da die Studie in Zimbabwe, einem Land mit extrem hoher Frühgeburtenrate (16,6 %, gemäß Mitteilung der principal investigators an G-BA vom 18.01.2018) durchgeführt wird. Daher kann diese Studie eine Aussetzung des Beschlusses nicht hinreichend begründen. Der G-BA hat von der in dieser Situation gemäß § 137e Absatz 1 SGB V bestehenden Möglichkeit einer Erprobung keinen Gebrauch gemacht. Es fehlt nämlich bereits an einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Änderung der Mu-RL unter Abschnitt A Nummer 2, Nummer 4 und Nummer 7 sowie Folgeänderungen in Abschnitt F Nummer 2. Das bisher geforderte Urinsediment wird gestrichen. Gleichzeitig wird der Hinweis auf ggf. erforderliche bakteriologische Untersuchungen konkretisiert, indem beispielhaft besondere Risiken genannt werden, bei denen die Durchführung bakteriologischer Urinuntersuchungen erforderlich sein kann. Die genannten Beispiele orientieren sich insbesondere an den in der aktuellen niederländischen Studie definierten Ausschlusskriterien.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen Stellungnahmen ausgewertet. Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusssentwurfs ergeben.

Das schriftliche Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel 6-1 dokumentiert.

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung hat keiner der Stellungnahmeberechtigten Gebrauch gemacht.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	13. Dezember 2012	Antrag der KBV zur Bewertung der Methode „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
G-BA	18. April 2013	Beschluss zur Annahme des Antrags der KBV
G-BA	15. August 2013	Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden
	26. August 2013	Veröffentlichung des Beratungsthemas im BAnz
	8. Oktober 2013	Fristende zur Abgabe von Einschätzungen
UA MB	30. Januar 2014	Würdigung der eingegangenen Einschätzungen
	19. Februar 2015	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
AG Familienplanung	17. März 2015	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
UA MB	26. November 2015	Beauftragung des IQWiG mit der Erstellung von Eckpunkten für eine Studie, zur Klärung der offenen Fragen nach Berichterstellung – hier: Bericht S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
UA MB	24. März 2016	IQWiG-Auftrag für ein Addendum; Mitteilung, dass Bericht zum III. Quartal 2016 vorliegen wird.
	19. Oktober 2016	Veröffentlichung des Addendums zum Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
AG Familienplanung	2017	Beratungen zum Studiendesign und Machbarkeit, Leitlinienrecherche (S3 LL Dt.; Internationale LL), Studienregisterrecherche
UA MB	26. Juli 2018	Sachstandsbericht

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
UA MB	25. Oktober 2018	Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	28. Februar 2019	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung
	7. Mai 2019	Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	27. Mai 2019	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
	28. Mai 2019	Inkrafttreten des Beschlusses

A-6 Beschluss zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien

Veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz) AT am 27. Mai 2019



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 27. Mai 2019
BAnz AT 27.05.2019 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
zu den Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):
Screening auf asymptomatische Bakteriurie
im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen:

I.

Eine regelhafte Urinuntersuchung auf asymptomatische Bakteriurie bei allen Schwangeren wird nicht empfohlen.

II.

Die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“; [Mu-RL]) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 21. April 2016 (BAnz AT 19.07.2016 B5), werden wie folgt geändert:

1. Abschnitt A „Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

a) In Nummer 2 Buchstabe b werden die Angaben

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Blutdruckmessung,

Feststellung des Körpergewichts,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),

Hämoglobinbestimmung und – je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) – Zählung der Erythrozyten.“

ersetzt durch die Angaben:

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

– Blutdruckmessung,

– Feststellung des Körpergewichts,

– Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,

– Hämoglobinbestimmung und – je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) – Zählung der Erythrozyten,

– bakteriologische Urinuntersuchungen, soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).“

b) In Nummer 4 werden die Angaben:

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen – unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen – im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

Gewichtskontrolle,

Blutdruckmessung,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 27. Mai 2019
BAnz AT 27.05.2019 B3
Seite 2 von 3

Hämoglobinbestimmung – im Regelfall ab dem 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal –; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
Kontrolle des Stands der Gebärmutter,
Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
Feststellung der Lage des Kindes.“

ersetzt durch die Angaben:

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen – unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen – im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

- Blutdruckmessung,
- Gewichtskontrolle,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- Hämoglobinbestimmung – im Regelfall ab dem 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal –; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege),
- Kontrolle des Stands der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- Feststellung der Lage des Kindes.“

c) Nummer 7 wird wie folgt gefasst:

„Untersuchungen nach Nummer 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Stands der Gebärmutter, Feststellung der Lage des Kindes, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpass dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (soweit erforderlich bakteriologische Urinuntersuchungen z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).“

2. In Abschnitt F „Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin“ wird in Nummer 2 die Angabe

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),

Feststellung des gynäkologischen Befundes,

Blutdruckmessung,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund) sowie

Beratung der Mutter.“

ersetzt durch die Angabe:

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

- Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
- Feststellung des gynäkologischen Befunds,
- Blutdruckmessung,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) sowie
- Beratung der Mutter.“

III.

In Abschnitt A (Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft) wird in Nummer 1 Satz 5 die Angabe „(Muster siehe Anlage 3)“ durch die Angabe „(Muster siehe Anlage 4)“ ersetzt.



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 27. Mai 2019
BAnz AT 27.05.2019 B3
Seite 3 von 3

IV.

Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag zur Beratung des Themas „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“

17. DEZ. 2012

3121



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

03.01.2013 J. Mund

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Abot. K-VL, Blind</i>			
Kopie:			
Eingang: <i>28. Dez. 2012</i>			UP
GF	M-VL	GS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

Dezernat 7
Sektorenübergreifende Qualitäts-
förderung und -darstellung
Abteilung indikationsbezogene
Versorgungskonzepte

Dr. med. Franziska Diel
Dezernentin
Dr. Monika Mund
Abteilungsleiterin
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Tel.: 0 30 4005-1238
Fax: 0 30 4005-1290
E-Mail: mmund@kbv.de

**Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf Bewertung der Methode
„Screening auf asymptomatische Bakteriurie“ im Rahmen
der ärztlichen Betreuung bei Schwangerschaft und Mutterschaft
gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 SGB V**

Dr. M/Bei
13. Dezember 2012

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135
Abs. 1 SGB V den Antrag zur Bewertung zu folgendem Thema:

**Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien
unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden.**

Hintergrund

Unerkannte Harnwegsinfektionen während der Schwangerschaft können zu schwerwiegen-
den Komplikationen (z. B. Pyelonephritis, kindliches Untergewicht, Frühgeburt) führen. Die
Mutterschafts-Richtlinien sehen bereits in der frühesten Fassung (1965) eine Untersuchung
des Urinsediments zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen vor¹. Allerdings wird internatio-
nal die Testgüte von Sedimentuntersuchungen als nicht ausreichend für das Screening in der
Schwangerschaft bewertet. Gleiches gilt auch für Papierstreifentests, die häufig alternativ
verwendet werden. Seit Jahren empfehlen deshalb evidenzbasierte internationale Leitlinien
und HTA-Berichte ein **Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren**
mittels Urinkultur aus Mittelstrahlurin, in der Regel einmalig in der 12.-16. Schwangerschafts-
woche²⁻⁹.

Testmethoden

Die Mutterschafts-Richtlinien sehen eine Sedimentuntersuchung des Mittelstrahlurins bei der
Erstuntersuchung und darauf folgend im Allgemeinen alle vier Wochen vor.

Die Sensitivität der mikroskopischen Urinanalyse des Sediments für den Nachweis einer Bak-
teriurie wird in der Literatur mit 25% angegeben, die der Urinstreifentests (Leukozytenesterase-
und/oder Nitrit-Test) mit 8 bis 50%. Die Urinkultur aus Mittelstrahlurin mit einem Grenz-
wert von 10⁵ Keimen/ml gilt als Goldstandard. Ggf sind auch Eintauchnährböden geeignet⁹.

Kassenärztliche Bundesvereinigung

KBV

Dezernat 7 – Sektorenübergreifende Qualitätsförderung und -darstellung

Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die Inzidenz der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft wird international mit 2 bis 10% angegeben (Daten zur Inzidenz in Deutschland liegen nicht vor). Etwa 30% der betroffenen Schwangeren entwickeln eine Pyelonephritis, die in der Regel eine Hospitalisierung erfordert und daher mit hohen Kosten verbunden ist. Es können Folgeerkrankungen im Sinne von chronischen Nierenerkrankungen resultieren. Die asymptomatische Bakteriurie während der Schwangerschaft erhöht zudem das Risiko für zu niedriges kindliches Geburtsgewicht und ggf. für Frühgeburtlichkeit. Morbidität und Mortalität sind bei Frühgeburten als auch bei Kindern mit zu niedrigem Geburtsgewicht („Small for Gestational Age“, SGA) erhöht. Der Nutzen einer Behandlung asymptomatischer Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft ist belegt¹¹. Die frühzeitige antibiotische Therapie senkt die Pyelonephritisrate um über 70% und reduziert die Rate an untergewichtig geborenen Kindern um mehr als ein Drittel^{2,3,11}, darüber hinaus liegen Hinweise auf eine Senkung der Frühgeburtenrate vor¹⁰.

Es ist daher davon auszugehen, dass das Screening und ggf. die Behandlung der Bakteriurie in der Schwangerschaft durch Vermeidung von schweren Komplikationen und der damit verbundenen Kosten grundsätzlich wirtschaftlich sind.

Die Kosten einer (kurativen) Testung mittels Urinkultur ggf. einschließlich Keimzahlbestimmung, Nachweis antimikrobieller Wirkstoffe mittels Hemmstofftest und nachfolgender mikroskopischer Prüfung(en) und Kultur(en) belaufen sich laut geltendem EBM auf 5,50 € (GOP 32720). Die kulturelle Untersuchung mittels Eintauchnährböden (GOP 32151) wird mit 1,15 € vergütet. Die in den Mutterschafts-Richtlinien geforderte Untersuchung des Sediments wird im Rahmen einer Pauschale (GOP 01770) vergütet und nicht als Einzelleistung ausgewiesen, im Rahmen der Krankenbehandlung wird die Harn-Mikroskopie mit 0,25 € vergütet (GOP 32031). Der Urintest mittels Papierteststreifen, der beispielsweise im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgt, kostet 0,50 € (GOP32030).

Damit ist die kulturelle Untersuchung teurer als die derzeit durchgeführte Urinsediment-Untersuchung oder die Papierstreifentests, allerdings wird sie in der Regel nur einmalig durchgeführt. International wird das kulturelle Verfahren als kosteneffektiv bewertet. Begründet wird dies mit der Vermeidung erheblicher Folgekosten, da durch das sensitivere Testverfahren erheblich weniger therapiebedürftige Fälle übersehen und Krankheitskosten vermieden werden^{2,9,10}.

Fazit

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob eine Anpassung des bestehenden Screenings innerhalb der Mutterschafts-Richtlinien an den Stand der medizinischen Erkenntnis erforderlich ist. Das Thema ist zu beraten, um zu gewährleisten, dass die im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien erbrachten Untersuchungen aktuellen Qualitätsstandards entsprechen.

Mit freundlichen Grüßen
i.A.



Dr. Monika Mund



Dr. med. Franziska Diel

Literatur

- ¹ Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Deutsches Ärzteblatt Nr.1/1.1.1966
- ² National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG062NICEguideline.pdf> (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ³ U.S. Preventive Services Task Force .Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine. 1 July 2008 | Volume 149 Issue 1 | Pages 43-47
<http://www.annals.org/cgi/content/full/149/1/43> (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁴ Lin. K, Fajardo K. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 08-05120-EF-3, July 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/asymptbact/asbactart.htm> (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁵ Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guidelines: Routine Prenatal care. 15th edition, July 2012. http://www.icsi.org/prenatal_care_4/prenatal_care_routine_full_version_2.html (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁶ Nicolle L.E. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. In: Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994; 100-6. <http://www.atlantique.phac-aspc.gc.ca/publicat/clinic-clinique/pdf/s1c9e.pdf> (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁷ S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten 2010.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁸ Department of Veterans Affairs Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline For Pregnancy Management. Version 2.0 2009. http://www.healthquality.va.gov/up/mpg_v2_1_full.pdf (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ⁹ UK National Committee. Screening for UK National screening Committee. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC) July 2011
- ¹⁰ Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. Health Technol Assess 2009;13(43).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796569> (letzter Zugriff am 27.11.2012)
- ¹¹ Smaill, F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2 This version first published online: October 20. 1997 Date of last substantive update: January 04. 2007 or the UK National Screening Committee (UK NSC)

A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 7. Mai 2019
AZ 213 - 21432 - 05

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 22. März 2019
hier: Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 22. März 2019 über eine
Änderung der Mutterschafts-Richtlinien wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Bewertung des aktuellen Standes des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden nach dem gegenwärtig allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die Mutterschaftsvorsorge in Deutschland umfasst klinische und serologische Untersuchungen sowie Beratungen mit dem vorrangigen Ziel, Risikoschwangerschaften und -geburten frühzeitig zu erkennen und einem geeigneten Behandlungsmanagement zuzuführen.

Der Umfang der ärztlichen Maßnahmen ist in den Richtlinien des G-BA über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) verbindlich festgelegt.

Ziel der vorliegenden Überprüfung war es, den patientenrelevanten Nutzen eines Screenings auf ASB bei Schwangeren unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden zu bewerten.

B-2 Medizinische Grundlagen

Eine asymptomatische Bakteriurie (ASB) liegt vor, wenn Bakterien im Urin vorhanden sind, ohne dass Symptome eines Harnwegsinfekts wie z.B. verstärkter Harndrang, Dysurie und Fieber vorliegen. Für den Nachweis einer ASB wird ein Schwellenwert von mindestens 10⁵ Keime/ml desselben Erregers in 2 konsekutiven Urinproben herangezogen. Eine ASB wird von einem symptomatischen Harnwegsinfekt unterschieden. Bei Schwangeren findet sich eine asymptomatische Bakteriurie in 2 bis 15% mit dem Risiko der Entwicklung einer symptomatischen Harnwegsinfektion.

International wird ein Screening auf ASB bei schwangeren Frauen empfohlen. Goldstandard für die Urinuntersuchung ist die bakteriologische Urinkultur (Erregeridentifikation, -quantifizierung und -empfindlichkeitsprüfung), die gemäß den Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) nach positivem Befund mittels Untersuchung des Urinsediments oder bei Symptomen eines Harnwegsinfektes angelegt wird. Um festzustellen, ob überhaupt ein Harnwegsinfekt vorliegt, werden in der Praxis häufig orientierende, indirekte Methoden des Keim- oder Entzündungsnachweises (Stix) sowie Keimzahlabschätzungen mittels Eintauchnährböden eingesetzt.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Bewertung des IQWiG-Berichts: Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden

B-3.1.1 Hintergrund

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15. August 2013 das IQWiG beauftragt, die Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden durchzuführen. Dabei sollte insbesondere auf die folgende Frage eingegangen werden: Wie ist der Nutzen des Screenings

belegt, insbesondere im Vergleich zum bislang in der Mu-RL beschriebenen Verfahren der Sedimentuntersuchung bzw. auch zu Stix, die in der Praxis vielfach zum Einsatz kommen. Im Rahmen dieser Fragestellung sollte auch geklärt werden welche Ausgestaltung des Screeningverfahrens die höchste diagnostische Güte erzielt.

Der Abschlussbericht lag im August 2013 vor. Aus Sicht des UA MB wurde die beauftragte Fragestellung umfassend und nachvollziehbar bearbeitet und die im Rahmen des Verfahrens zur Einholung erster Einschätzungen geäußerten Hinweise bearbeitet.

B-3.1.2 Wesentliche Ergebnisse des IQWiG-Berichts (vgl. Kurzfassung IQWiG-Abschlussbericht)

„Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den patientenrelevanten Nutzen eines universellen Screenings auf ASB bei Schwangeren zu bewerten. Die Fragestellung gliederte sich in mehrere Teilziele.

In Teilziel A sollte der Nutzen eines ASB-Screenings untersucht werden, insbesondere des in den Mutterschafts-Richtlinien beschriebenen Screenings mittels Urinsedimentuntersuchung als Triage-Test vor einer Urinkultur.

Sollte die zu Teilziel A gefundene Evidenz nicht ausreichen, um den patientenrelevanten Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening zu bewerten, sollten in Teilziel B solche Studien betrachtet werden, die den Nutzen und Schaden einer Therapie der ASB bei screeningdetektierten Schwangeren im Vergleich zu keiner Therapie untersuchen.

Sollte sich in Teilziel A beziehungsweise B ein Nutzen gezeigt haben, war geplant, in Teilziel C zu untersuchen, welche Testmethode die höchste diagnostische beziehungsweise prognostische Güte aufweist.

Insgesamt wurden 3 Studien (3 RCTs) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die 3 Studien bezogen sich auf die Therapie der ASB (Teilziel B). Sie untersuchten eine Antibiotikagabe bei Schwangeren mit ASB im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung. Je eine Studie enthielt Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Pyelonephritis, untere Harnwegsinfektion und kindliche Morbidität, 2 Studien enthielten Daten zu unerwünschten Ereignissen.

Keine der Studien enthielt Angaben zu wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen, was die Interpretation der Ergebnisse deutlich erschwert. Zudem war es aufgrund der fehlenden Angaben nicht möglich, die Vergleichbarkeit mit heutigen Schwangeren zu beurteilen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis zeigten in einer Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich dieses Endpunkts ergibt. Ein Großteil der Studienpopulation nahm an einer vorgeschalteten Studie teil, für die die Schwangeren stationär aufgenommen wurden und 24 Stunden keine Flüssigkeit erhielten. Diese Maßnahmen sind nicht mit heutigen Leitlinienempfehlungen konform und schaffen eine Situation, die sich maßgeblich von der heute üblichen Versorgungssituation unterscheidet und potenziell die beobachteten Effekte beeinflusst. Maßgeblich aus diesem Grund wurde die Übertragbarkeit auf eine heutige Versorgungssituation als nicht gegeben betrachtet. Für die Nutzenbewertung der antibiotischen Therapie gegenüber keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von Pyelonephritiden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt zeigten in einer anderen Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung gegenüber keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt

ergeben würde. Anhand der Angaben in der Studie blieb jedoch unklar, welche beziehungsweise ob 2 verschiedene Verfahren zur Identifikation der eingeschlossenen Frauen dienten und wie diese angewendet wurden (ggf. welche Kombination der Tests und welche Trennwerte). Es ist daher nicht möglich, die beobachteten Effekte auf eine bestimmte diagnostische Strategie zu beziehen. Aufgrund der unklaren Übertragbarkeit ergibt sich daher für die Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von unteren Harnwegsinfekten.

Angaben zur Zielgröße kindliche Morbidität lagen für den Endpunkt Kernikterus aus einer Studie vor. Angaben zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen für die Ereignisse Erbrechen, Ausschlag / Pruritus, Lichtempfindlichkeit und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse vor. Anhand der Angaben in den Publikationen (kein Fall von Kernikterus, ein Fall von Erbrechen in der Interventionsgruppe und keine weiteren unerwünschten Ereignisse) ließ sich jedoch der Effekt der Antibiotikabehandlung hinsichtlich dieser Endpunkte nicht ermitteln. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie für das Kind und in Bezug auf unerwünschte Ereignisse gegenüber keiner Behandlung.

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf ASB bei Schwangeren (Teilziel A) ist aufgrund fehlender Studien unklar.

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der ASB bei Schwangeren (Teilziel B) ist nicht belegt, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren dafür nicht geeignet ist.

Aufgrund des unklaren patientenrelevanten Nutzens eines Screenings beziehungsweise einer Therapie der ASB bei Schwangeren wurde die prognostische Güte der verfügbaren Testmethoden zur Erkennung einer ASB (Teilziel C) nicht untersucht.“

B-3.1.3 Implikationen für die Praxis

Die Mutterschafts- Richtlinien enthalten seit mehr als 40 Jahren unverändert die Anforderung, bei jeder Vorsorgeuntersuchung (ca. 8-10-mal in der Schwangerschaft) ein Urinsediment zu untersuchen und im Falle von Auffälligkeiten weitere bakteriologische Untersuchungen durchzuführen (im Praxisalltag werden stattdessen inzwischen häufig Papierstreifentests verwendet).

Abweichend davon empfehlen internationale evidenzbasierte Leitlinien seit Jahren eine einmalige Urinkultur aus Mittelstrahlurin bei jeder Schwangeren, in der Regel gegen Ende des ersten Trimenon. Seit 2010 findet sich diese Empfehlung auch in der deutschen interdisziplinären S3 Leitlinie Harnwegsinfektionen der AWMF. Die Leitlinien begründen dies mit einer Reduktion von Pyelonephritisfällen bei Schwangeren bzw. Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht /Frühgeburten.

Diese Leitlinienempfehlungen basieren auf Studien, die vor Jahrzehnten publiziert wurden. Fragen hinsichtlich des Nutzens eines Routinescreenings auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) aber auch eines möglichen Schadens in Bezug auf den Einsatz von Antibiotika bleiben ungeklärt.

Im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung, hat das IQWiG die Durchführung einer Studie nach dem Vorbild einer niederländischen Studie (ASB- Studie, die abgebrochen wurde, weil definierte primäre Endpunkte viel seltener auftraten, als auf der Basis der vorhandenen Literatur zu erwarten war.) in Deutschland zur Klärung der Fragestellungen für sinnvoll erachtet und schlägt vor, dabei auch das derzeit in Deutschland praktizierte Screening mittels Papierstreifentests einzuschließen.

B-3.1.4 Schlussfolgerungen und weiteres Vorgehen

Im Ergebnis der Nutzenbewertung kann festgestellt werden:

- Es konnten keine randomisierten Studien mit dem Design Screening versus kein Screening identifiziert werden, daher ist der Nutzen eines Screenings unklar.
- Zur Frage des Nutzens der Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie wurden drei randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen.
- Es wurde kein RCT gefunden, bei dem Urinsediment oder Papierstreifentests angewendet wurden, alle eingeschlossenen RCT verwendeten die Urinkultur als Testmethode.
- Aus den drei in die Bewertung eingeschlossenen RCT konnte kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für den Nutzen bzw. Schaden der Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft abgeleitet werden.
- Als Hauptgründe benennt das IQWiG das hohe Verzerrungspotential der Studien und die mangelnde Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation, da die eingeschlossenen RCT 40 Jahre alt sind.

Wenn es zutrifft, dass bei Frauen mit einer unkomplizierten Einlingsschwangerschaft, die antibiotische Behandlung der ASB keinen Nutzen hat (Senkung der Pyelonephritis-Inzidenz, Senkung der Frühgeburtenrate), wäre ein Routine-Screening für alle Schwangeren nicht mehr angezeigt.

Der G-BA hat mit Schreiben vom 18.01.2016 das IQWiG mit der Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept beauftragt (vgl. Kapitel B-5.1.6). Die Studie soll offene Fragen nach Erstellung des Berichts S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden klären und insbesondere eine Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung der ASB bei Frauen mit einer unkomplizierten Einlingsschwangerschaft ermöglichen.

Der G-BA hat in dieser Situation unter Berücksichtigung des Addendums (vgl. Kapitel B-5.1.7) des IQWiG von der gemäß § 137e Absatz 1 SGB V bestehenden Möglichkeit einer Erprobung keinen Gebrauch gemacht. Es fehlt nämlich bereits an einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung.

Im Nachgang zu dieser Beauftragung hat der G-BA eine Recherche nach aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Thema Bakteriurie in der Schwangerschaft durchgeführt (siehe Anlage 3). Darüber hinaus wurden Informationen darüber eingeholt, ob und wann hier Überarbeitungen vorgesehen sind bzw. bereits erfolgen. Außerdem wurden zwei Studien (Bangladesch/UK) in die Prüfung eingeschlossen, die bisher nicht eingeschlossen waren. Des Weiteren wurde das Vorgehen bezüglich des Screenings in anderen Ländern erfasst, vor allem mit Blick auf die Einführung/Nicht-Einführung des Screenings und die damit verbundenen Begründungen.

B-4 Anhang

B-4.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-4.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 26. August 2013
BAnz AT 26.08.2013 B1
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Screening auf asymptomatische Bakteriurie
im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien
unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden**

Vom 25. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. April 2013 wird das folgende Thema beraten:

„Screening auf asymptomatische Bakteriurie
im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien
unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“

Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit geboten, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

Bakteriurie@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1735/>

Berlin, den 25. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-4.1.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Thema: „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (Screening auf asymptomatische Bakteriurie)

Vorbemerkung:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V den diagnostischen und therapeutischen Nutzen sowie die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit neuer Untersuchungsmethoden. Ihre Stellungnahme zum nachfolgenden Fragenkatalog soll den G-BA bei der Beurteilung unterstützen, ob die Voraussetzungen zur Anpassung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie erfüllt sind. Maßgeblich für die Beratung des G-BA sind vor allem die wissenschaftlichen Belege (Studien und sonstige wissenschaftliche Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen.

Es soll sich um ein relevantes Gesundheitsproblem handeln.

1. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft?
2. Welche relevanten Folgeerkrankungen kommen mit welcher Häufigkeit vor und wie ist der ätiologische Zusammenhang zwischen diesen Folgeerkrankungen mit einer asymptomatischen Bakteriurie belegt?

Es soll sich um eine Krankheit handeln, die wirksam behandelt werden kann.

3. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen im Falle eines therapiebedürftigen Befundes in der Schwangerschaft zur Verfügung und zu welchem Zeitpunkt sollten sie eingeleitet werden? Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit hinsichtlich ggf. auftretender Folgeerkrankungen und Komplikationen (vgl. Frage 2.)?
4. Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?

Vor- oder Frühstadien von Krankheiten sollen durch diagnostische Maßnahmen erfassbar und Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sein.

5. Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mutterschafts-Richtlinien praktizierte Vorgehen, eine Sedimentuntersuchung bei jeder Vorstellung vorzunehmen - (bzw. Papierstreifentests), aus Ihrer Sicht angemessen?
6. Welche Testmethode(n) (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist (sind) aus Ihrer Sicht geeignet für eine solche Routineuntersuchung und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.
7. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?
8. Sind bei positivem Testausfall weitere Untersuchungen erforderlich?
 - Wenn ja welche?
 - Ab welchen Grenzwerten?
 - Wie schätzen Sie die Testgüte der empfohlenen weiteren Untersuchungen ein?

9. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?
10. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, Belastung der Schwangeren durch Verdachtsbefunde, Abklärungsdiagnostik)?

Genügend Ärzte und Einrichtungen sollen vorhanden sein, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

11. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?
12. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein solches Screening auf asymptomatische Bakteriurie für erforderlich?
13. Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzung der Wirtschaftlichkeit:

14. Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit der von Ihnen empfohlenen Maßnahmen?
15. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?
16. Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro entdeckten Fall von asymptomatischer Bakteriurie?
17. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Screening aller Schwangeren?

Offenlegung von Interessen:

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu Interessen Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden, und die Sie darstellen möchten?

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

B-4.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Aufgrund der Veröffentlichung im BAnz (AT 26.08.2013 B1) vom 26. August 2013 sind sechs fristgerechte und zwei verfristete Einschätzungen eingegangen:

**Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
„Screening auf asymptomatische Bakteriurie“**

Stand: 04.12.2013

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
Fristgerechte Einschätzungen			
1. GenoGyn Rheinland Ärztliche Genossenschaft für die Praxis und für medizinisch-technische Dienstleistungen e.G. / 25.09.2013	Dr. Helge Knoop (geschäftsführender. Vorstand) Geschäftsstelle: Marion Weiss Classen-Kappelmann-Str. 24 50931 Köln	das Screening auf asymptomatische Bakteriurie ist obligater Untersuchungsbestandteil der seit 1966 gültigen Mutterschaftsrichtlinien. Das Sediment sollte aus Mittelstrahlurin gewonnen werden. Die Erfahrung aus dem Praxisalltag zeigt aber, dass die Gewinnung von Mittelstrahlurin bei fortgeschrittener Schwangerschaft oftmals schwierig ist. Der Bauch ist im Weg. Plattenepithelzellen als Hinweis, dass der Urin doch über die Vulva gelaufen, also kein lupenreiner Mittelstrahlurin ist, und dass ein Bakteriennachweis somit nicht eindeutig als pathologischer Befund interpretiert werden kann, sind Alltag. Vor allem bei den hochschwangeren Patientinnen ist eine Kontamination praktisch nicht zu vermeiden. Das heißt: Der Grenzwert für Bakterien wird durch äußere Einflüsse häufig überschritten.	Keine Angabe zur Evidenz und kein Vorschlag zum anzuwendenden Testverfahren

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		<p>Im Falle von zusätzlicher Erythrozyturie und massenhafter Leukozyturie könnte von einer Infektion ausgegangen werden. Bei reiner Bakteriurie über den Grenzwert hinaus muss man sich als Gynäkologe entscheiden:</p> <p>a) einen Nitrit-Streifentest zur Differenzierung hinzuzuziehen zwecks Verifizierung des Sedimentbefundes oder</p> <p>b) großzügig mit Antibiotika zu behandeln.</p> <p>Die Folge des Letzteren wäre möglicherweise ein Verlust der gesunden Scheidenflora, ggf. eine Fehlbesiedlung mit Entzündung und der Konsequenz vorzeitiger Wehen und Frühgeburtlichkeit und ggf. einer Resistenzentwicklung.</p> <p>Wir schreiben das Jahr 2013, und da gibt es andere Möglichkeiten als 1966. Angesichts der heute zur Verfügung stehenden modernen Schnelltests ist der diagnostische Nutzen des Urinsedimentes bei Schwangeren mehr als zweifelhaft.</p> <p>Wir, die 590 Mitglieder der GenoGyn, bitten Sie deshalb, die Mutterschafts-Richtlinien entsprechend anzupassen.“</p>	
2. FÄ Dr. Kadura / 05.10.2013	Dr. med. Kathrin Kadura Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<u>Keine Literaturangaben</u>	Votum für Screening per Urinstreifentest aus Mittelstrahlurin und bei

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
	Bahnhofstr. 18 75428 Illingen		positivem Befund Antibiotikagabe, weil in der Praxis gut handhabbar. Bewertung der Urinkultur als Über- versorgung. Keine Literaturbelege.
3. AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“ /07.10.2013	Für die S3-LL-Gruppe „Harn- wegsinfektionen“ Prof. Dr.med. Dr.h.c. Kurt G. Naber Karl-Bicklederstr. 44c D-94315 Straubing	Vorbemerkung: Die S-3 Leitliniengruppe AWMF-Register- Nr. 043/044 „Harnwegsinfektionen“ hat am 17. Juni 2009 im Auftrag der AWMF in Zu- sammenarbeit mit den unten aufgeführten wissenschaftlichen Gesell-schaften die fol- gende S3-LL verfasst: „Epidemiologie, Di- agnostik, Therapie und Management un- komplizierter bakterieller ambulant erwor- bener Harnwegs-infektionen bei erwach- senen Patienten“, die bis 2015 ihre Gültig- keit hat. In dieser S3-LL wurde auch aus- führlich auf Screening einer asymptomati- schen Bakteriurie in der Schwangerschaft eingegangen. Aus diesem Grunde be- trachtet sich die aus verschiedenen Fach- richtungen bestehende LL-Gruppe als kompetent und hat zu dem angesproche- nen Problem in seiner Sitzung am 2. Okto- ber 2013 dazu Stellung genommen und die angesprochenen Fragen wie unten aufgeführt beantwortet.	Votum für Urinkultur, einmaliger Eintauchnährboden-Test im Scree- ning. Mit Literaturbelegen aus der Leitli- nienarbeit.

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		Der vom Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) aufgestellte Fragenkatalog zum Thema: „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (Screening auf asymptomatische Bakteriurie) wird von der LL-Gruppe wie folgt beantwortet. Dabei wird auch der jeweilige Empfehlungsgrad (A - D) und der Evidenzgrad angegeben (I - IV). Die Einteilung der Empfehlungsgrade und der Evidenzgrade sind in der beigefügten Langfassung der Leitlinie aufgeführt.	
4. Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V. (DGHWi) / 07.10.2013	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V. Prof. Dr. rer. medic. Rainhild Schäfers Janningsweg 4 48159 Münster		Hinweis auf veraltete Studienlage als Basis der Leitlinienaussage. Die Prämisse des Nutzenbeleges sollte anhand von aktuellen Daten überprüft werden. Anregung das IQWiG mit einer Nutzenbewertung zu beauftragen.
5. A.Menarini Diagnostics (über den Verband der Diagnostica-Industrie e.V. [VDGH]) / 08.10.2013	A.Menarini Diagnostics Division der BERLIN-CHEMIE AG Glienicke Weg 125 12489 Berlin	Hier: unter Verwendung des sediMAX - A.Menarini Diagnostics <u>Fragenkatalog-Antworten</u> Vollautomatischer Harnsediment-Analyzer sediMAX von A.Menarini Diagnostics	Bezugnahme lediglich auf eine Studie (siehe Tabelle 1, Testgütekriterien überzeugen nicht (Sensitivität 75%, Spezifität 61%, positiv prädiktiver Wert 64%).

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		mit vollautomatischer Probenabarbeitung, Generierung und Befundung des automatischen mikroskopischen Gesamtgesichtsfeldbildes	Da keine Angaben zur Patientengruppen gemacht werden, bleibt offen ob in dieser Population auch Schwangere untersucht wurden.
6. Sysmex (über VDGH) / 08.10.2013	Sysmex Deutschland GmbH Bornbarch 1 22848 Norderstedt		Bezugnahme auf bakterielle Vaginose und daher nicht für die Fragestellung zur Bakteriurie brauchbar.
Verfristete eingegangene Einschätzungen			
7. Alere (über VDGH), / 14.10.2013	Alere GmbH Dr. Claus Bender Am Wassermann 28 50829 Köln	„Da besonders während der Schwangerschaft auch ein Screening auf eine asymptomatische vaginale pH-Wert-Erhö- hung von Bedeutung ist, werden im vorliegenden Dokument die <u>17 Fragen des o. g. G-BA-Kataloges sinngemäß für die asymptomatische vaginale pH-Wert-Erhö- hung gestellt und beantwortet.</u> “	Die Stellungnahme bezieht sich nicht auf den Stellungnahmege- genstand und kann daher nicht be- rücksichtigt werden.
8. Sektion Niedergelassene Laborärzte im Berufsver- band Deutscher Laborärzte e.V. / 23.10.2013	Dr. Bernhard Wiegel Vorsitzender der Sektion Nie- dergelassene Laborärzte im Berufsverband Deutscher Labo- rärzte e.V. Pointstrasse 24 94315 Straubing	Sehr geehrte Damen und Herren, folgende Meinung möchten wir Ihnen mit in die Beratung geben: Das Screening auf symptomatische Bakte- riurie steht auf zwei Beinen: dem Urin- Teststreifen-Sieb und der mikroskopi- schen Beurteilung der Harnsediments; bei Methoden lassen sich nicht durch die je- weils andere ersetzen, sondern ergänzen	Votum für Urinkultur, da die aus Sicht der Stellungnehmer eigent- lich sinnvolle Kombination von Ur- instix und Urinsediment nicht praktikabel sei (unzureichende Testgütekriterien, finanzielle Erwä- gungen).

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		<p>sich. So ist im Wesentlichen auf die Nichterfassung ätiologische relevanter Bakterienstämme durch den Nitrit-Nachweis und die vor allem bzgl. Albumin bestehende Nachweislücke der Teststreifen hinzuweisen.</p> <p>Hochgekommen ist das Thema durch das Erfordernis der Überprüfung der Expertise durch die Teilnahme an Ringversuchen; eigentlich eine Selbstverständlichkeit für jeden Erbringer von Laborleistungen.</p> <p>Die Erstellung und Beurteilung der Urin-Sedimente ist aufgrund der zwingenden Untersuchung nah am Patienten (1-2 Stunden Stabilität) klassische Praxisleistung (GOAe-MI oder EBM-Kapitel 32.1.</p> <p>Dies bedeutet, dass, solange die Leistung Urin-Sediment in der Schwangeren-vorsorgepauschale enthalten ist und nach den Mutterschaftsrichtlinien auch obligat ist, diese Expertise in den untersuchenden Praxen auch vorgehalten wird. Traditionell ist dies kein Problem, da die Leistung in der Ausbildung von Medizinischen Fachangestellten auch unterrichtet wird. Leider entspricht aber die Vergütung nicht dem Aufwand; dieser müßte eigentlich in der Höhe des mikroskopischen Malaria-Nachweises liegen. Deutliche Unterfinanzierung bei sowie so knappster Finanzierung der</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		<p>Frauenheilkunde im GKV-Bereich läßt natürlich nach jedem Strohalm greifen, der die Leistung aus der Vorsorge nimmt.</p> <p>Dabei sind gerade in der jüngsten Vergangenheit deutliche Fortschritte gerade in der nephrologischen Diagnostik gerade durch diese einfache Praxis-Laborleistung zu verzeichnen. Von der Bedeutung in der Diabetes-Diagnostik - und -Therapie ganz zu schweigen.</p> <p>Die asymptomatische Bakteriurie muss erkannt werden und als Kausalursache für weitere Komplikationen ausgeschlossen werden. Die Prävalenz ist global mit bis zu 10% beschrieben. Davon kommt es ohne Behandlung in 1/3 der Fälle zur akuten Zystitis in der Schwangerschaft und in höherem Prozentsatz zu einer akuten Pyelonephritis, die allesamt in der (Prä-)Eklampsie enden können. Unabhängig hiervon geht die asymptomatische Bakteriurie auch einher mit Frühgeburtlichkeit, niedrigeres Geburtsgewicht und erhöhte Kindersterblichkeit (laut z.B. new south wales guidelines).</p> <p>Es gibt eine Arbeit von McNair RD et al in American Journal of Obstetrics & Gynecology; 2000; 182:1076-1079, die folgendes besagt: bei gescreenten 528 Schwangeren ist die falsch-negative Rate für eine</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		<p>asymptomatische Bakteriurie bei Streifen- testen höher ist als bei den Sedimenten (52,8% vs. 19,4%).</p> <p>Mohammad M et al zeigte in 2002, dass nur 1,9% von 1661 schwangeren Frauen im Routinescreen auf asymptomatische Bakteriurie einen positiven Kulturnachweis hatten. Aber 13% zeigten eine Leukozytu- rie, 20% Bakteriurie. Das ist schlecht für den Stix. (Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 33, 575–580).</p> <p>Die Leukozytenesterase der Stix ist nicht sensitiver als die Mikroskopie. Auch ist die Rate der falsch-positiven Esterase-Nach- weise unter begonnener Therapie nicht zu vernachlässigen.</p> <p>Der Nitrit-Test auf den Stix greift nur die Bakterien die Nitrat in Nitrit reduzieren. Medikamente können die Farbe des Urins verändern und ggf. auch das Ergebnis des Stix, Insbesondere bei der Reflexionspho- tometrie. Leider sehen die WHO-, interna- tionalen als auch die nationalen Empfeh- lungen keinen Platz für das Urinsediment. Dann gibt es noch dies: U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force Reaffir- mation Recommendation Statement. Ann Intern Med 2008;149:43-47. Hier wird empfohlen: The USPSTF recommends</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		<p>screening for asymptomatic bacteriuria with urine culture for pregnant women at 12 to 16 weeks' gestation or at the first prenatal visit, if later.</p> <p>Verwiesen sie auch auf die S3-AWMF-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“, die explizit und schriftlich die Teststreifen zur Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie ablehnt.</p> <p>Zitat: Die in der Praxis in der Regel durchgeführten Streifentests haben nur eine geringe Sensitivität von 14% bis 50% für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft [10,151,275]. Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie daher nicht ausreichend (A-IV). Aufgrund der geringen Spezifität des Teststreifens in dieser Niedrigprävalenz-population und zur Feststellung der Erregerempfindlichkeit wird die Durchführung einer Urinkultur aus Mittel-strahlurin befürwortet.</p> <p>Wir betonen abschließend ausdrücklich, dass sich Sediment und der Urin-Teststreifen gegenseitig ergänzen und daher beide immer zeitgleich durchgeführt werden sollten, um beispielsweise präeklampsischen oder bakteriurischen Entwicklungen best-</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution/ Eingangsdatum	Absender	Weitere Bemerkungen (Antworten zu 1.-17. separat erfasst)	Anmerkungen AG
		möglich gewappnet zu sein. Das Weglas- sen bedeutet auch ein Stück Vernachläs- sigung der präventiven Pflicht.	

Wesentliche Inhalte der Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Frage 1: Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Etwa die Hälfte der Harnwegsinfekte bei Schwangeren in meiner Praxis betreffen die asymptomatische Bakteriurie. Insgesamt würde ich das, verglichen mit der stummen Muttermundseröffnung oder dem Gestationsdiabetes z.B. jedoch als weniger relevantes Gesundheitsproblem bewerten.	Keine Angabe	
AWMF	Die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie beträgt in den europäischen, amerikanischen und australischen Studien zwischen 4% und 7% [19]. In einer schwedischen Studie wurde gezeigt, dass das Risiko der Manifestation einer asymptomatischen Bakteriurie mit der Dauer der Schwangerschaft korreliert, wobei das Maximum der Neubesiedlung zwischen der 9. und 17. Schwangerschaftswoche liegt [14].	[19]: MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. Br J Urol. 1997;80 Suppl 1:10-3. [14]: Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol. 2005;105(1):18-23.	
DGHWi	Aus Sicht der DGHWi ist bislang nicht hinreichend belegt, ob die asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft eine andere Bedeutung hat als außerhalb der Schwangerschaft. Außerhalb der Schwangerschaft wird das Screening auf asymptomatische Bakteriurie nicht empfohlen, da auch keine Behandlung empfohlen wird [1]. Die Empfehlung zur antibiotischen Behandlung der asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft geht zurück auf die Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften hierzu. Als maßgeblich für Deutschland kann die S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen von 2010 angesehen werden, an deren Erstellung die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) beteiligt war [1].	[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044	

	<p>Die Empfehlung zur antibiotischen Therapie der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft lautet dort:</p> <p>„Wegen der Gefahr einer Erregeraszension und Pyelonephritis sollte eine antibiotische Therapie erfolgen [190].“</p> <p>Als Quelle für diese Empfehlung wird eine Guideline der „Infectious Diseases Society of America“ von 2005 angegeben, in der hervorgehoben wird, dass bei einer asymptomatischen Bakteriurie das Risiko einer anschließenden Pyelonephritis wesentlich gesenkt werden kann und damit auch die Frühgeburtlichkeit [2]. Als Begründung für das bisherige Screening wird allgemein angeführt, dass sich durch die antibiotische Behandlung die Komplikationsrate in der weiteren Schwangerschaft senken ließe, insbesondere der Frühgeburten.</p> <p>Als Quelle hierfür dient im Wesentlichen ein systematischer Review aus 2001 von Smaill [3].</p> <p>Betrachtet man die in den Review eingeflossenen Quellen (siehe Anhang), so fällt folgendes auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die benannten Studien stammen sämtlich aus den Jahren 1964 bis 1971. - Die Behandlungsdauer weicht in den Studien erheblich von heute üblichen Verfahren ab. Behandelt wurde zwischen 6 Wochen und bis zum Ende der Schwangerschaft. - Behandelt wurde mit heute nicht mehr üblichen Antibiotika, anderen nicht mehr gebräuchlicher antibakteriellen Substanzen und Kombinationen von diesen: <ul style="list-style-type: none"> • Tetracycline sind ab der 16.Schwangerschaftswoche kontraindiziert, da sie zu Störungen der Zahnschmelz- und Knochenentwicklung des Kindes führen können. 	<p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p> <p>[2]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.</p> <p>http://cid.oxfordjournals.org/content/40/5/643.full</p> <p>[3]: Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD000490</p> <p>[4]: Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD000490</p>	
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Naladixic acid ist in der Schwangerschaft kontraindiziert auf Grund der Gefahr von kindlichen Fehlbildungen • Sulfonamide sollten im letzten Trimenon vermieden werden wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen. • Bei Anwendung von Nitrofurantoin besteht im letzten Trimenon die Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen. • Bei Mandelamine handelt es sich um ein Antiseptikum, dessen Wirkungsweise darin besteht sich im Urin als Formaldehyd zu konzentrieren, um damit Bakterien abzutöten. <p>- Die Einteilung in verschiedene Gruppen scheint sich alleine an den Ergebnissen der Urinkultur zu orientieren. Es gibt keinen Hinweis auf symptomatische Bakteriurien, die bei der Größe der Gesamtstudiengruppe (8097) bei ca. 800 bis 1600 Frauen aufgetreten sein müssten. Da insgesamt nur 547 Frauen behandelt wurden, lässt sich nicht sagen, ob nicht sogar weniger Pyelonephritiden aufgetreten wären, wenn alle Frauen mit symptomatischer Bakteriurie behandelt worden wären. Die prospektive Einteilung in Gruppen mit und ohne Behandlung wäre heute nicht mehr durchführbar, da bei Auftreten von Symptomen behandelt werden würde.</p> <p>Die damaligen Studienergebnisse sind nach Ansicht der DGHWi <u>nicht</u> geeignet, um auf deren Basis heutzutage Entscheidungen für Screening und Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie zu treffen. Aus heutiger Sicht stellt sich die Frage nach einer Behandlungsindikation, angemessener Behandlungsdauer und der Auswahl sicherer Arzneimittel.</p>	<p>www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17443502</p> <p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008</p> <p>http://www.nice.org.uk/CG062full-guideline</p> <p>[12]: Unbekannt (Kaiserberg Klinik). Der Einfluss von Parodontitis auf Schwangerschaft und Geburt. http://www.kaiserberg-klinik.de/pdf/paro-gyn-de-Altar_V3_Preterm_100206.pdf</p> <p>[13]: Deimling D, Kunze M, Ratka-Krüger. Wissenschaftliche Stellungnahme der Gesellschaft für Zahn- Mund und Kieferheilkunde, Parodontale Erkrankungen</p>	
--	--	--	--

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>2007 wurde ein Update zum Review von Smaill veröffentlicht. Die Studienqualität wurde dort weiterhin als „poor“ (schlecht) eingestuft. Eine Verminderung der Frühgeburtenrate ist nicht nachweisbar und auch die wenigen verbleibenden positiven Effekte der Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft (weniger Pyelonephriden, weniger Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht) seien mit Vorsicht zu interpretieren [4]. Dieses Update wurde in keiner der Leitlinien berücksichtigt.</p> <p>Die Guideline „Antenatal Care“ des National Institute for Clinical Excellence (NICE) hat sich in ihrer aktuellen Fassung intensiv mit der Studienlage zu asymptomatischer Bakteriurie befasst. Sie kommt dabei zu dem Ergebnis, dass der Nutzen des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie erst durch weitere randomisierte Studien belegt werden muss [5].</p> <p>Daher kann aus Sicht der DGHWi kann nach heutigem Stand die Bedeutung der asymptomatischen Bakteriurie nicht sicher eingeschätzt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass sie bislang überschätzt wurde, insbesondere was die Senkung der Frühgeburtenrate angeht. Um das Ziel der Senkung der Frühgeburtlichkeit zu erreichen, gibt es Vorgehensweisen mit deutlicheren Evidenzen [12,13,14].</p>	<p>gen während der Schwangerschaft, Besteht Behandlungsbedarf. DZZ 62 (3) 2007 http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Parodontale_Erkrankungen_waehrend_der_Schwangerschaft:_Besteht_Behandlungsbedarf.pdf</p> <p>[14]: Sandall J, Soltani H, Gates S, Shennan A, Devane D. Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women (Review). The Cochrane Library, 2013, Issue 8</p>	
A.Menarini Diagnostics	<p>Die Fragen 1 – 4 beschäftigen sich ausschließlich mit Fragestellungen zum Erkrankungsbild und seinen therapeutischen Folgen.</p> <p>Eine kompetente Stellungnahme zur Einschätzung von Krankheitsbildern und Therapieempfehlungen zum aufgeführten Themenkomplex kann durch die Diagnostikindustrie wenig sachgerecht beantwortet werden und bleibt daher in seiner Beantwortung der Ärzteschaft und anderen medizinischen Fachberufen vorbehalten.</p>	Keine Angaben	

Frage 2: Welche relevanten Folgeerkrankungen kommen mit welcher Häufigkeit vor und wie ist der ätiologische Zusammenhang zwischen diesen Folgeerkrankungen mit einer asymptomatischen Bakteriurie belegt?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	In der Schwangerschaft können die Bakterien durch die physiologische Weitstellung der Ureteren schneller in die Nieren aufsteigen, also zu einer Pyelonephritis führen. Allerdings hatte ich in 13 Jahren bei 100-130 Schwangeren pro Quartal nur 1x eine Pyelonephritis.	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Etwa 30% der bakteriurischen Frauen entwickeln eine Pyelonephritis während der Schwangerschaft. Nach einer aktuellen Cochrane Metaanalyse verringert die antibiotische Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie das relative Risiko der Entstehung einer Pyelonephritis um 77%. Die Metaanalyse beobachtete auch eine Reduktion des geringen Geburtsgewichtes durch eine Therapie der Harnwegsinfektion um den Faktor 0,66, es kommt aber nicht zu einer Reduktion der Frühgeburtlichkeit (IIIb) [9,27].	[9]: Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1971;111(3):441-62. [27]: Smaill f, Vazquez, JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2008	
DGHWi	Acht Prozent der Frauen mit asymptomatische Bakteriurie entwickeln einen symptomatischen Harnwegsinfekt (HWI) innerhalb einer Woche. Das Risiko für die Entwicklung eines HWI besteht auch noch nach einem Monat [6].	[6]: Hooton TM, Scholees D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med 2000;343:992-7	

	<p>Die Leitlinie Harnwegsinfektionen gibt an, dass etwa 30% der bakteriurischen Frauen eine Pyelonephritis während der Schwangerschaft entwickeln (1). Hierfür wird jedoch weder eine Quelle angegeben, noch zwischen symptomatischen und asymptomatischen Bakteriurien unterschieden. Die NICE Guideline Antenatal Care gibt eine Erhöhung des Risikos zur Entwicklung einer Pyelonephritis zwischen 1,8% und 28% an, wenn Frauen ohne Bakteriurie mit unbehandelten Frauen mit Bakteriurie verglichen werden [5]. Auch hier ist keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Bakteriurien ersichtlich. Bei den angegebenen Quellen handelt es sich überwiegend wieder um Studien aus den Jahren 1965 bis 1971 (siehe Anhang), deren Ergebnisse, wie unter Frage 1 bereits erläutert wurde, auf heutige Verhältnisse nicht übertragbar sind.</p> <p>Die einzige „neuere“ Quelle aus 1987 kommt zu dem Ergebnis, dass schwangere Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie häufiger einen symptomatischen HWI entwickeln als Frauen mit sterilem Urin (2-3% versus 0,5%) Eine Pyelonephritis entwickelte sich bei den behandelten und unbehandelten Frauen mit Bakteriurie ungefähr gleich häufig. Die Forscher haben über mehrere Jahre die Ergebnisse von Diagnostik und Therapie von über 7.000 Frauen ausgewertet und dabei auch die antibiotische Behandlung durch andere Ärzte mit einbezogen. Die Art der Behandlung entsprach eher heutigen Behandlungsstandards, insbesondere in Bezug auf die Behandlungsdauer [7].</p> <p>NICE stellt fest, dass sich Effekte von Screening und Behandlung eher in älteren Studien mit niedriger Studienqualität finden lassen als in neueren Studien.</p> <p>E.Coli ist der häufigste Erreger bei asymptomatischer Bakteriurie (ca. 70%). Es findet sich wenig dazu, ob der Erregertyp einen Unterschied in</p>	<p>[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p> <p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008</p> <p>http://www.nice.org.uk/CG062fullguideline</p>	
--	---	---	--

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>der Entstehungswahrscheinlichkeit eines symptomatischen HWI oder einer Pyelonephritis macht. E.Coli- Stämme, die aus dem Urin von Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie isoliert wurden, zeigten jedoch eine geringere Virulenz als solche von Frauen mit symptomatischer Bakteriurie [8].</p> <p>Aus Sicht der DGHWi kann keine konkrete Aussage zur Häufigkeit der Entwicklung eines HWI oder einer Pyelonephritis gemacht werden. Die Entwicklung eines symptomatischen HWI alleine rechtfertigt das Screening auf asymptomatische Bakteriurie nicht, da der HWI alleine gut behandelbar ist und keine Komplikationen nach sich zieht. Zwar kommen sowohl der HWI als auch die Pyelonephritis bei asymptomatischer Bakteriurie gehäuft vor, der positive Effekt einer antibiotischen Behandlung aller Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie auf die Entstehung einer Pyelonephritis kann jedoch aus neueren Studien nicht bestätigt werden. Unklar ist ob mit alleiniger Therapie des symptomatischen HWI oder der Therapie nur bei bestimmten Befunden (spezielle Erregertypen, anamnestiche Risiken z.B. vorangegangene Pyelonephitis) die besten Ergebnisse erzielt werden.</p>	<p>[7]: Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? British Medical Journal 1987;295:270</p> <p>www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247109/?page=1</p> <p>[8]: Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:513-30</p>	
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 1 (Anm. GF)	Keine Angaben	

Frage 3: Welche therapeutischen Maßnahmen stehen im Falle eines therapiebedürftigen Befundes in der Schwangerschaft zur Verfügung und zu welchem Zeitpunkt sollten sie eingeleitet werden? Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit hinsichtlich ggf. auftretender Folgeerkrankungen und Komplikationen (vgl. Frage 2.)?

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Wenn eine Verunreinigung des Urins durch nicht saubere Entnahme eine Mittelstrahl-Urins bzw durch extrem konzentrierten Urin ausgeschlossen ist (z.T. lasse ich die Schwangere nochmal mehr trinken und leite sie erneut zur korrekten Abgabe des Mittelstrahlurins an) , ist das Mittel der ersten Wahl z.Zt. eine Einmalgabe von Fosfomycin ("Monuril 3000"). Auch Trimethoprim ("Infectotrimet"), Cefalosporine oder Amoxicillin sind zugelassen und meist wirksam. Alle diese Therapien kosten unter 20€ und sind sehr nebenwirkungsarm.	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Eine nachgewiesene asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft resistenzgerecht antibiotisch behandelt werden. Dabei sollten nur solche Antibiotika eingesetzt werden, die nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft angewendet werden dürfen, z.B. Penicilline, Cephalosporine, Fosfomycin etc. Eine Antibiotikatherapie, die in der Regel über 5-7 Tage durchgeführt wird, sollte nicht empirisch, sondern entsprechend dem Antibiogramm erfolgen (B-III) [23]. Einige Autoren empfehlen auch eine Kurzzeittherapie (B-IIa) [4], oder sogar eine Einmaltherapie, z.B. mit Fosfomycintrometamol (B-IIa) [5]. Eine Cochrane Metaanalyse [30] von 8 Studien mit 400 Patienten ergab insgesamt keinen Unterschied bezüglich der Beseitigung der Bakteriurie, der Frühgeburtsrate und dem Auftreten einer Pyelonephritis zwischen einer Einmaltherapie und einer Therapie über 4-7 Tage [29]. Die länger dauernde Therapie wies jedoch mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Es muss jedoch angemerkt werden, dass diese 8 Studien nur von mäßiger Qualität waren.	[23]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54. [4]: Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women. Infection. 1994;22 Suppl 1:47-8. [5]: Bayrak O, Cimentepe E, Inegol I, Atmaca AF, Duvan CI, Koc A, et al. Is single-dose	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

		<p>fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(5):525-9.</p> <p>[30]: Villar J, Widmer M, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 Art No: CD002256. 2000 (Issue 2. Art. No.: CD000491.).</p> <p>[29]: Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000491.</p>	
DGHWi	Die grundsätzliche Frage ob es sich bei der asymptomatischen Bakteriurie um einen behandlungsbedürftigen Befund handelt, ist nach Ansicht der DGHWi nicht hinreichend geklärt. Transiente asymptomatische Bakteriurien sind bei sexuell aktiven Frauen häufig. Bei immerhin 20% der	[2]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the di-	

	<p>Frauen besteht die Bakteriurie bei einer Untersuchung nach einer Woche nicht mehr [2].</p> <p>Außerhalb der Schwangerschaft wird die asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt. Zur Behandlung von Harnwegsinfektionen stehen sowohl Antibiotika als auch alternative Methoden zur Verfügung. Die sofortige Gabe von Antibiotika wird durch die Leitlinie Harnwegsinfektionen alleine aufgrund klinischer Symptomatik empfohlen (ohne Urinkultur), obwohl die Spontanheilungsrate nach einer Woche zwischen 30-50% liegt. Durch die Antibiotikagabe verkürzt sich lediglich die Zeit, in der die Frauen bei einer Zystitis Symptome haben. In der Leitlinie Harnwegsinfektionen heißt es hierzu:</p> <p>„Bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit typischer Anamnese und Beschwerden einer unkomplizierten Zystitis ist eine Urinkultur vor Therapiebeginn routinemäßig nicht erforderlich, da mit der klinischen Heilung innerhalb weniger Tage zu rechnen ist und dann keine Konsequenzen aus dem Kulturergebnis mehr gezogen werden können (A-V)“[1].</p> <p>Langfristig gibt es keinen Unterschied (Rezidivrate, aufsteigende Infektionen, Spätfolgen) zwischen Frauen mit Antibiotikagabe und der Kontrollgruppe. Die Empfehlung zur antibiotischen Therapie wurde daher gegen das Votum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin in die Empfehlungen zu Harnwegsinfektionen aufgenommen [1].</p> <p>Die Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft entspricht der des symptomatischen Harnwegsinfektes.</p> <p>Während Diagnostik und Therapieempfehlungen für Harnwegsinfektionen allgemein mit einem hohen Evidenzgrad belegt sind, geht schon die Bildung der Untergruppen, zu denen „ansonsten gesunde Schwangere“</p>	<p>agnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.</p> <p>http://cid.oxfordjournals.org/content/40/5/643.full</p> <p>[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p> <p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008</p>	
--	---	---	--

	<p>zählen, in der Leitlinie Harnwegsinfektionen auf den schwächest-möglichen Evidenzgrad (B-V) zurück und kann mit keiner Studie belegt werden. Die Definition was unter „ansonsten gesund“ zu verstehen ist, bleibt die Leitlinie schuldig. Eingeschlossen sind damit jedenfalls Frauen, bei denen sich schon aus der Anamnese Risikofaktoren für eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Bakteriurie ergeben, wie Frauen mit Harnwegsinfektionen oder Chlamydieninfektion in der Anamnese, Frauen mit Sichelzellanämie und Frauen, die eine Pyelonephritis in einer vorangegangenen oder derselben Schwangerschaft hatten, sowie Frauen, die aus anderen Gründen innerhalb der letzten Wochen mit Antibiotika behandelt wurden. Es stellt sich daher die Frage, ob durch sorgfältige Anamnese das Vorgehen zur Diagnostik im Rahmen der Schwangerenvorsorge durch unterschiedliche Vorgehensweisen für Frauen mit und ohne Risikofaktoren (evtl. auch Frauen mit [Schwangerschafts-] Diabetes) verbessert/vereinfacht werden kann.</p> <p>Alle Leitlinien stellen fest, dass es keine einheitliche Empfehlung zu Dauer und Art der Medikation gibt. Tendenziell wird einer kürzeren Einnahmezeit die gleiche Zuverlässigkeit und eine höhere Compliance bei weniger Nebenwirkungen zugeschrieben [1,2,5,9]. Durch die Schwangerschaft ist das Spektrum empfehlenswerter Antibiotika stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass je nach Erreger und Arzneimittel bis zu 38%ige Resistenz vorliegt bzw. bestimmte Erreger nicht sensibel reagieren (siehe nachfolgende Tabelle)</p>	<p>http://www.nice.org.uk/CG062full-guideline</p> <p>[9]: Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000491</p> <p>[10]: Naber KG, Schito, G.C., Botto, H., Palou, J., Mazzei, T.. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. European Urology. 2008;54: 164-78</p>	
--	--	--	--

Tabelle 15 Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* und dem gesamten Erregerspektrum von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland für 9 Antibiotika (Grenzwerte nach CLSI) [187] ARESK Studie) (Ib)

	Escherichia coli				Gesamtes Erregerspektrum			
	sensibel		resistent		sensibel		resistent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	144	59,2%	85	34,9%	157	56,6%	105	37,9%
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8%	3	1,2%	241	87,0%	9	3,2%
Cefuroxim	222	91,3%	1	0,4%	274	89,2%	7	2,2%
Ciprofloxacin	232	95,4%	11	4,5%	291	92,3%	21	6,6%
Cotrimoxazol	180	74,0%	63	25,9%	227	73,9%	80	26,0%
Fosfomycin	238	97,9%	2	0,8%	274	96,1%	4	1,4%
Mecillinam	235	97,5%	3	1,2%	235	97,5%	3	1,2%
Nalidixinsäure	220	90,5%	23	9,4%	251	90,6%	26	9,3%
Nitrofurantoin	232	95,4%	11	4,5%	272	86,3%	15	4,7%

Quelle: Naber et al. 2008 [10]

Quelle: Naber et al. 2008 [10]

Daher sollte die Behandlung nicht vor Vorliegen eines Antibiogramms beginnen. In Anbetracht zunehmender Resistenzen ist zu überlegen, ob eine antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie zu rechtfertigen ist, wenn der Nutzen nicht zweifelsfrei belegt werden kann. Dies gilt insbesondere für das erste Trimenon der Schwangerschaft und für Arzneimittel bei denen eine mögliche Schädigung des Kindes nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Die DGHWi kann die Empfehlung zur antibiotischen Therapie der asymptomatischen Bakteriurie aus der bestehenden Studienlage nicht nachvollziehen. Eine antibiotische Therapie sollte nicht vor Abschluss des ersten Trimenons nach einem wiederholten Antibiogramm erfolgen.

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 1 (<i>Anm. GF</i>)	Keine Angaben	

Frage 4: Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Je länger die Therapie dauert und je mehr Nebenwirkungen die Patientin erlebt, umso geringer ist die Compliance. Da steht aber "Monuril " als Einmalgabe gut da.		
AWMF S3- LL-Gruppe „Harnwegs- infektionen“	Beim Vorliegen resistenter Erreger gegen die Standardantibiotika, müßten ggf. Antibiotika zur Anwendung kommen, die möglicherweise in der Schwangerschaft kontraindiziert sind oder nur beim Vorliegen schwerer Infektionskrankheiten eingesetzt werden sollten. Bei der Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie sollte immer eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und in jedem Fall von Antibiotika Abstand genommen werden, von denen mögliche embryo- oder fötotoxische Nebenwirkungen möglich sind.		
DGHWi	Eine wirksame Therapie wird durch die Sensibilität der Erreger auf die verordneten Arzneimittel und die Resistenzlage beeinflusst (s.o.). In der Schwangerschaft haben Frauen auch große Vorbehalte gegen die Einnahme von Arzneimitteln. Daher werden verordnete Arzneimittel häufig nicht oder nicht ausreichend lange eingenommen. Letzteres kann zur Entwicklung von Resistenzen beitragen. Insbesondere angesichts der ungenügenden Studienlage sind Maßnahmen zu unterlassen, die		

**B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT**

	schwängere Frauen ängstigenden und bei welchen kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden kann.		
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 1 (<i>Anm. GF</i>)	Keine Angaben	

Frage 5: Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mutterschafts-Richtlinien praktizierte Vorgehen, eine Sedimentuntersuchung bei jeder Vorstellung vorzunehmen - (bzw. Papierstreifen-tests), aus Ihrer Sicht angemessen?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	<p>Aus meiner Sicht reicht bei der asymptomatischen Schwangeren ohne Nieren-Vorerkrankung in der Routinevorsorge der einfache Urin-Papierstreifentest mit Nachweismöglichkeit von Leukozyten, Erythrozyten, Protein, Nitrit (und für andere Krankheitsbilder noch Keton und Glukose).</p> <p>Er wird bei jeder Schwangerschaftsvorsorge durchgeführt. Er ist einfach, schnell (Ergebnis nach 60sec ablesbar), ausreichend zuverlässig und preiswert:</p> <p>1 Teststreifen 0,14€</p> <p>1 Urinbecher 0,02€</p> <p>Arbeitszeit der HelferIn mit 5min veranschlagt bei 14€ Stundenlohn 1,17€</p>	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	<p>In Deutschland schreiben die Mutterschaftsrichtlinien vom 22.12.2007 die Untersuchung des Mittelstrahlurins alle vier Wochen auf Eiweiß, Zucker und Sediment vor. Eine bakteriologische Untersuchung ist nur bei auffälliger Anamnese oder auffälligem Sedimentbefund gefordert [15]. Die in der Praxis in der Regel durchgeführten Streifentests haben nur</p>	[15]: Krankenkassen BdÄu. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>eine geringe Sensitivität von 14% bis 50% für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft [2,18,28]. Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie daher nicht ausreichend (A-IV). Aufgrund der geringen Spezifität des Teststreifens in dieser Niedrigprävalenzpopulation und zur Feststellung der Erregerempfindlichkeit wird aus Gründen der diagnostischen Genauigkeit die Durchführung einer Urinkultur aus Mittelstrahlurin befürwortet.</p>	<p>Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). B. d. Ä. u. Krankenkassen. 2007.</p> <p>[2]: Bachman JW, Heise RH, Næssens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. JAMA. 1993;270(16):1971-4.</p> <p>[18]: Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. J Med Assoc Thai. 2002;85(8):922-7.</p> <p>[28]: Tincello DG, Richmond DH. Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. BMJ. 1998;316(7129):435-7.</p>	
--	---	---	--

<p>DGHWi</p>	<p>Generell wird die Sedimentuntersuchung in der Leitlinie zur Harnwegsinfektion nur bei ausgewählten Indikationen unter Einhaltung hoher Qualitätsstandards empfohlen. Die allgemein übliche Diagnostik dient nur der Diagnosestellung bei symptomatischen Harnwegsinfekten [1]. Wenig hilfreich ist daher der Hinweis auf die Mutterschafts-Richtlinien als Quelle zur Sedimentsuntersuchung zur Feststellung einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerenvorsorge. Nach Betrachtung der Studienlage kommt die Leitlinie zu folgendem Schluss:</p> <p>„Es wird deshalb generell empfohlen, in der Schwangerschaft zumindest einmal eine Urinkultur durchzuführen [0,45,62,190,206,245]. Der optimale Zeitpunkt ist nicht bekannt, wird aber meist am Ende des ersten Trimenons empfohlen (A-V) [174,164]. Um eine unnötige Antibiotikabehandlung zu vermeiden, sollte eine asymptomatische Bakteriurie durch eine zweite Urinprobe, die unter optimalen Bedingungen gewonnen wird, bestätigt werden, damit kann die Rate der falsch-positiven Proben um bis zu 40% reduziert werden (IIb) [34]“ [1].</p> <p>Die NICE Guideline Antenatal care hat die zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden ausführlich untersucht. Für die Sedimentsuntersuchung stellt sie fest, dass gemäß der Studienlage bis zu 75% der Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie mit dieser Methode nicht erkannt werden [11]. Empfohlen wird eine einmalige Urinkultur am Ende des ersten Trimenons mit Wiederholung bei positivem Befund [5].</p> <p>Diese Bewertung der Sedimentuntersuchung deckt sich mit derjenigen in der Leitlinie der Infectious Diseases Society of America. Auch hier wird eine einmalige Urinkultur zum Screening auf asymptomatische Bakteriurie empfohlen.</p>	<p>[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p> <p>[11]: Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. JAMA 1993;270:1971–4</p> <p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for</p>	
--------------	---	---	--

	<p>Trotz der Vorgabe der Mutterschaftsrichtlinie zur Untersuchung des Sedimentes wird diese Untersuchung in der Praxis nur von wenigen Gynäkologinnen und Gynäkologen durchgeführt. Dies hat u. a. organisatorische Gründe. Die Untersuchung des Sediments in der eigenen Praxis erfordert einen relativ hohen Aufwand an Geräten, Zeit und Qualifikation, die bei Urologinnen/Urologen vorhanden sein mögen, in der Praxis der Frauenärztin/des Frauenarztes jedoch üblicherweise nicht. Die Untersuchung des Sediments durch beauftragte Labore erfordert die Versendung der Proben am Vormittag; jedoch ist die Versendung per Post zu den zentral genutzten Laboren nicht möglich.</p> <p>Es ist nicht möglich alle Schwangerenvorsorgeuntersuchungen des Tages im Zeitraum zwischen Praxiseröffnung und Abholung der Proben (üblicherweise vor 10:00 Uhr) durchzuführen. Da es sich bei Schwangeren überwiegend um gesunde Frauen handelt, die sich häufig im Arbeitsprozess befinden, ist es auch den Frauen nicht möglich alle Vorsorgetermine so zu legen, dass sie grundsätzlich vor 10:00 Uhr morgens stattfinden. Die Vorgabe die Sedimentuntersuchung mit Morgenurin durchzuführen ist nur im klinischen Bereich einfach durchführbar, im ambulanten Setting ist der Prozess von ordnungsgemäßer Probengewinnung, Aufbewahrung und Transport des Urins durch die Frau nicht zuverlässig. Es sind keine Studien bekannt, welche die Häufigkeit der Urinsedimentuntersuchung in gynäkologischen Praxen im Rahmen der Schwangerenvorsorge zum Forschungsgegenstand haben. Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass die Sedimentuntersuchung eher die Ausnahme als die Regel ist und stattdessen unterschiedliche Urinteststreifen und Urinkultur zum Einsatz kommen.</p>	<p>Health and Clinical Excellence, 2008</p> <p>http://www.nice.org.uk/CG062full-guideline</p>	
--	--	--	--

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>Bei dem in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehenen Verfahren ist mit höheren Raten an falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen, als im klinischen Studiendesign, in dem in vielen Studien auch Urinproben verwendet wurden, die durch Katheterisierung oder Blasenpunktion gewonnen wurden. Falsch positive Ergebnisse erfordern eine bislang unbekannte Anzahl an unnötigen Wiedereinbestellungen in die ärztliche Praxis.</p> <p>Im Falle eines auffälligen Sedimentbefundes ist eine Urinkultur notwendig. Sinnvoll wäre daher allenfalls ein vorgeschalteter einfacher Test (wie Streifentest), nicht jedoch eine aufwändige Untersuchung des Sediments.</p> <p>Bei der Eindeutigkeit der Bewertung der Sedimentuntersuchung und anders lautenden Empfehlungen hält die DGHWi die Beibehaltung der Untersuchung des Sediments in den Mutterschafts-Richtlinien bei jeder Untersuchung für <u>nicht</u> gerechtfertigt. Auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Studien wurde verzichtet.</p>		
A.Menarini Diagnostics	<p>Die Sediment-Analytik an sich hat diagnostisch <i>per se</i> das Potential einer adäquaten Sensitivität im Massenscreening, insbesondere bei Anwendung als mikroskopisches Verfahren unter Verwendung der Gesamtgesichtsfeld-Befundung.</p> <p>Jedoch stehen die in der manuellen/ visuellen Abarbeitung oftmals katastrophal schlecht ausfallenden Leistungsparameter Präzision, Standardisierung, Wiederholbarkeit, Anwender-<i>Bias</i>, und Dokumentierbarkeit sowie die miserable Präanalytik und die exorbitanten Arbeitskosten und Reproduzierbarkeitsprobleme einer zielführenden Diagnostik in diesem Sinne entgegen.</p>	<p>[1]: Zaman Z, Fogazzi GB, Gari-gali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. Clin Chim Acta. 2010 Feb;411(3-4):147-54</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	Nur die vollautomatische Abarbeitung sichert Präzision und Richtigkeit sowie die weiteren Leistungsparameter für adäquate Leistungen im Sinne klinisch-chemischer Messgrößen (Lit.1) .		
--	---	--	--

Frage 6: Welche Testmethode(n) (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist (sind) aus Ihrer Sicht geeignet für eine solche Routineuntersuchung und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Siehe Frage 5.	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Es wird deshalb generell empfohlen, in der Schwangerschaft zumindest einmal eine Urinkultur durchzuführen [8,11,23,25,26]. Der optimale Zeitpunkt ist nicht bekannt, wird aber meist am Ende des ersten Trimenons empfohlen (A-V) [20,21]. Um eine unnötige Antibiotikabehandlung zu vermeiden, sollte eine asymptomatische Bakteriurie durch eine zweite Urinprobe, die unter optimalen Bedingungen gewonnen wird, bestätigt werden, damit kann die Rate der falsch-positiven Proben um bis zu 40% reduziert werden (IIb) [7]. Nach Nicolle erfordert eine Erregerzahl von > 10 ⁵ KBE/ml eine Behandlung (A-Ia) [23]. Die Erregereradikation soll mit einer weiteren Urinkultur nach der Therapie verifiziert werden (A-V).	[8]: Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. Am Fam Physician. 2000;61(3):713-21. [11]: Force U. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Service Task Force. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996. [23]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for	

		<p>the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.</p> <p>[25]: Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. Curr Opin Urol. 2001;11(1):55-9.</p> <p>[26]: Santos JF, Ribeiro RM, Rossi P, Haddad JM, Guidi HG, Pacetta AM, et al. Urinary tract infections in pregnant women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002;13(3):204-9.</p> <p>[20]: McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(5):1076-9.</p>	
--	--	---	--

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

		<p>[21]: Millar L, DeBuque L, Leialoha C, Grandinetti A, Killeen J. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol. 2000;95(4):601-4.</p> <p>[7]: Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294(6587):1579-82.</p>	
<p>DGHWi</p>	<p>Als zuverlässige Testmethode kommt nur die Urinkultur aus Mittelstrahlurin in Frage [1,2,5]. Fraglich ist, ob ein generelles Screening aller Frauen auf asymptomatische Bakteriurie und deren Behandlung einen Nutzen bringt oder ob eine gezieltere Vorgehensweise (Urinkultur bei Beschwerden oder im Risikokollektiv) die Ergebnisse verbessern kann.</p> <p>Unter der Prämisse, dass ein generelles Screening sinnvoll ist, wird folgendes Vorgehen vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - einmaliges Screening zwischen 12. und 16. Schwangerschaftswoche mittels Urinkultur - bei positivem Befund und ohne Vorliegen von Beschwerden: Wiederholung der Urinkultur nach einer Woche 	<p>[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> - Nur bei virulenten, persistierenden Erregern nach der 12. Schwangerschaftswoche wird den Frauen die antibiotische Therapie angeboten - Erneute Urinkultur nach Abschluss der Behandlung - Erstellung eines Merkblattes für Frauen mit Präventionsempfehlungen <p>Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studien ist <u>nicht</u> ersichtlich, dass eine Wiederholung des Tests im Verlauf der Schwangerschaft sinnvoll ist. Zwar wurde meist nur einmal getestet, jedoch fanden sich insgesamt wenige Frauen mit Pyelonephritis in den Gruppen, die bei der einmaligen Testung sterilen Urin aufwiesen. Auf genaue Angaben zu den Details der Urinkultur wird aufgrund der Kürze der Zeit verzichtet. Hierzu gibt es bereits Standards, die in den Labors eingehalten werden.</p>	<p>[2]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54. http://cid.oxfordjournals.org/content/40/5/643.full</p> <p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008 http://www.nice.org.uk/CG062full-guideline</p>	
A.Menarini Diagnostics	Wir empfehlen die Einführung eines Massenscreenings-Programms Harnsediment, z.B. unter der Verwendung des sediMAX im Sinne des gleichartigen erfolgreichen Screeningprogramms des UK-Gesundheitswesens mit den dort zu diesem Zweck verwendeten Messgrößen des	[2]: N.N.. Automated microbiology: an asset to urine testing. Reprinted form Pathology in Practice. August 2009.	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>sediMAX. Als entsprechenden Erfahrungsbericht diesbezüglich verweisen wir auf Lit.2.</p> <p>Ob das NHS als ausführende Instanz bereits weitergehende statistische Erhebungen zur Effizienz des sediMAX-Screenings erhoben hat, ist weder dem VDPH noch A.Menarini aktuell bekannt. Gern kann jedoch der VDPH diese bei Bedarf anfragen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung stellen.</p> <p>Zu den gewünschten Parametern der Reproduzierbarkeit, Richtigkeit, Sensitivität sowie Spezifität und entsprechenden prädiktiven Werten sei auf die beiden Teilstudien und deren zusammenfassende Bewertung in Lit. 1 verwiesen, die diese systematisch aufarbeitet.</p> <p>Zusätzlich dürfen wir darauf hinweisen, dass die automatische Mustererkennung, hier von Bakterien und Leukozyten im Harn durch den sediMAX <i>per se</i> noch die zusätzliche visuelle Befundung durch den Operator gestattet, und somit noch zusätzliche Sensitivität in der Anwenderinteraktion generiert. Zudem wurde die zielführende Publikation mit den Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten der CCA-Studie (Lit. 1) mit dem Mustererkennungssystem vers. 5 des sediMAX ausgeführt; mittlerweile wird in der Routine die nochmals deutlich sensitivere und spezifischer Version 7 verwendet, die sich auch in der Routine als nochmals deutlich überlegen darstellt.</p>	<p>http://www.pathologyinpractice.com/Print.aspx?Story=938</p> <p>[1]: Zaman Z, Fogazzi GB, Gargali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. Clin Chim Acta. 2010 Feb;411(3-4):147-54</p>	
--	---	---	--

Frage 7: Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
-------------	---------	-----------	-------------

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

<p>FÄ Dr. Kadura</p>	<p>Der Goldstandard wäre das Urinsediment mit Urinkultur aus dem Katheterurin, eine Methode, die bei beschwerdefreien Schwangeren so wäre, als würde man bei beschwerdefreien Krebsvorsorge-Patientinnen immer ein CT des Beckens durchführen.</p>	<p>Keine Angaben</p>	
<p>AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“</p>	<p>Der Goldstandard zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie wäre die quantitative Urinkultur durchgeführt in einem mikrobiologischen Labor und deren Beurteilung. Der sichere Nachweis erfolgt in 2 konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen mit einer Keimzahl von $> 10^5$KBE/ml mit Nachweis der gleichen Erregerspezies. Neben der sorgfältigen Uringewinnung zur Vermeidung von Kontaminationen (s. unten) müssen Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik unverzüglich verarbeitet werden. Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe, ist der Urin gekühlt bei 2 - 8°C zu lagern. Der Urin muss dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann (A-GCP).</p> <p>Als Screening können als möglicherweise kostengünstige Alternative auch die Eintauchnährbodenverfahren in Betracht gezogen werden: Eintauchtests bestehen aus einem zweiseitig mit Nährböden beschichteten Plastikstab, der vollständig in den Urin eingetaucht werden muss. Meist handelt es sich um eine Kombination aus CLED- und MacConkey-Agarnährböden.</p> <p>Der Ausschluss einer Bakteriurie mit höheren Erregerzahlen ($\geq 10^4$/ml) ist mit dem Eintauchnährböden möglich (A-Ia). Der Ausschluss einer Bakteriurie mit geringer Erregerzahl ($< 10^4$/ml) ist verfahrensbedingt nicht möglich (A-Ia). Eintauchnährböden (dipslides) sind in erster Linie geeig-</p>	<p>[12]: Gatermann SG, Fünfstück, R., Handrick, W., Leitritz, L., Naber, K.G. Podschun, R. Schmidt, H. MIQ 02: Harnwegsinfektionen. Qualitätsstandards in der mikrobiologischinfektiologischen Diagnostik. Stuttgart: Urban & Fischer; 2005.</p> <p>[32]: Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. Fam Pract. 2003;20(4):410-2.</p> <p>[31]: Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr. 2005;5(1):4</p>	

<p>net, um negative Befunde anzuzeigen [1,10]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Erregerzahlen $<10^4$ KBE/ml nicht sicher erfasst werden [12]. Sie erfordern eine 24-stündige Inkubation. Die unter Laborbedingungen ermittelten Werte zu Sensitivität und Spezifität unter hausärztlichen Bedingungen ergaben eine Sensitivität von 73% (KI 66–80%) und eine Spezifität von 94% (KI 88–98%) [32].</p> <p>Als weitere Screeningmöglichkeit kann hier auch die Urinmikroskopie aufgeführt werden. Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden (B-la) [31]. Das Zentrifugieren des Urins für den mikroskopischen Nachweis von Bakterien führt dabei nicht zu einer größeren Genauigkeit der Diagnose (A- Ib). Da für die Urinmikroskopie eine entsprechende Ausrüstung und vor allem Erfahrung notwendig ist, sollte sie nur in entsprechend ausgewählten Praxen als Screeningverfahren angewendet werden. Aufgrund der Heterogenität der Studien zur Mikroskopie sind allgemeine Aussagen nur schwer zu treffen [13,16,31]. Als Voraussetzung für alle oben genannten Verfahren ist es notwendig, dass bei der Uringewinnung Kontaminationen so gering wie möglich gehalten werden. Gängige Empfehlungen hierzu sind [3,17] (i) das Spreizen der Labien (B-IV), (ii) die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau mit Wasser (B-IV), und (iii) die Gewinnung von Mittelstrahlurin (B-IV). Eine sorgfältige Reinigung um den Meatus urethrae kann die Häufigkeit falsch positiver Urinkulturen um mindestens 20% bei Schwangeren [24]. Dieser Effekt konnte jedoch in anderen Studien – bei sofortiger Anlage der Urinkultur – nicht nachgewiesen werden [6,22].</p> <p>Das Gleiche gilt aber auch für alle anderen Urinuntersuchungsmethoden wie Teststreifennachweis der Leukozytenesterase zum Nachweis einer Pyurie, da hierbei Kontaminationen mit Scheidensekret ebenfalls falsch</p>	<p>[13]: Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. <i>Pediatrics</i>. 1999;104(5):e54.</p> <p>[16]: Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department. <i>Eur J Emerg Med</i>. 2002;9(2):141-7.</p> <p>[3]: Baerheim A, Laerum E. Home-voided urine specimen in women. Diagnostic agreement with cleancatch midstream specimens. <i>Scand J Prim Health Care</i> 1990;8:207-11.</p> <p>[17]: Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? <i>Arch Intern Med</i>. 2000;160(16):2537-40.</p>	
---	---	--

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>positive Ergebnisse liefern können. Der Nitrittest ist bei frisch untersuchtem Urin insgesamt sehr spezifisch, aber wenig sensitiv. Dieser Test ist an das Vorhandensein bestimmter Erreger gebunden. Einige Bakterien reduzieren Nitrat zu Nitrit mit Hilfe des Enzyms Nitratreduktase. Ein positives Ergebnis setzt eine bestimmte Bakterienkonzentration voraus. Diese ist erst nach einer entsprechenden Verweilzeit in der Blase (>4 Stunden) gegeben. Eine Urinuntersuchung bei kürzerer Blasenverweilzeit (z.B. durch Pollakisurie) erhöht damit das Risiko eines falsch negativen Befundes. Einige Pseudomonaden und Gram-positive Erreger (Enterokokken und Staphylokokken) bilden keine nachweisbare Nitratreduktase, werden also durch diesen Test auch nicht erfasst.</p> <p>Als Screeningverfahren zum Ausschluß einer asymptomatischen Bakteriurie hält die LL-Gruppe den Eintauchtest für praktikabel, da er nach entsprechender Einweisung schnell erlernbar (wie Urinstreifentests) und bei entsprechender Ausstattung (z.B. kleiner Brutschrank sowie Entsorgungsregelung erforderlich) in der Praxis durchgeführt werden kann. Das Ergebnis liegt jedoch erst nach einer 18-20stündigen Bebrütung vor. Die Ablesung erfolgt wie bei den Urinstreifentests entsprechend einem visuellen Vergleichseindruck.</p>	<p>[24]: Norden CW, Kass EH. Bacteriuria of pregnancy--a critical appraisal. Annu Rev Med. 1968;19:431-70.</p> <p>[6]: Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? J R Coll Gen Pract. 1988;38(313):363-5.</p> <p>[22]: Morris RW, Watts MR, Reeves DS. Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual. Lancet. 1979;2(8134):158-9.</p>	
DGHWi	Die Erstellung einer Urinkultur zur diagnostischen Absicherung des HWI ist ein standardisiertes Verfahren. Es stellt den Goldstandard dar (s.o.).		
A.Menarini Diagnostics	<p>sediMAX als vollautomatisches Verfahren ist unserer Meinung nach allen anderen Methoden der mikroskopischen Gesamtgesichtsfeld-Beurteilung des Harnsediments im Sinne von Standardisierung und Dokumentation/ Reproduzierbarkeit ungleich überlegen.</p> <p>Als Goldstandard gilt derzeit noch die Kammerzählung der Harnpartikel, die jedoch durchaus Variationskoeffizienten der Doppelbestimmung von</p>		

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

	<p>20% und mehr erzeugt. In diesem Sinne ist dieses Verfahren nicht als wirklich standardisiert zu bezeichnen.</p> <p>Solche Ergebnisse sind auch in den Ringversuchen abrufbar (RfB). Insofern ist der Bezug auf die Kammerzählung von fraglicher Validität und in der diagnostischen Leistungsbewertung innovativer Methoden wie des sediMAX nicht dienlich und nicht adäquat.</p>		
--	--	--	--

Frage 8: Sind bei positivem Testausfall weitere Untersuchungen erforderlich?

- **Wenn ja welche?**
- **Ab welchen Grenzwerten?**
- **Wie schätzen Sie die Testgüte der empfohlenen weiteren Untersuchungen ein?**

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Bei positivem Testausfall im Urinstreifentest aus sauberem, nicht konzentriertem Mittelstrahlurin veranlasse ich keine weitere Untersuchung sondern behandle sofort mit dem gut verträglichen Einmalantibiotikum Fosfomycin.	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	<p>Bei positivem Eintauchtest (geschätzte Keimzahl $\geq 10^5$ KBE/ml) sollte vor einer möglichen Antibiotikatherapie entsprechend der Forderung, dass in 2 konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen mit einer Keimzahl von $> 10^5$ KBE/ml die gleiche Erregerspezies nachgewiesen sein, eine quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und Erregerempfindlichkeit durchgeführt werden, da bei einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft die Therapie möglichst erst nach dem Vorliegen des Antibio-gramms resistenzgerecht eingeleitet werden sollte (B-V), um eine unnötige Antibiotikatherapie auf jeden Fall zu vermeiden.</p> <p>Wie schätzen Sie die Testgüte der empfohlenen weiteren Untersuchungen ein?</p>	LL	

	<p>Die bei positivem Eintauchtest als diagnostische Bestätigung herangezogene quantitative Urinkultur ist unter den oben beschriebenen Kriterien als Goldstandard anzusehen.</p>		
<p>DGHWi</p>	<p>Wenn ja, welche? „Um eine unnötige Antibiotikabehandlung zu vermeiden, sollte eine asymptomatische Bakteriurie durch eine zweite Urinprobe, die unter optimalen Bedingungen gewonnen wird, bestätigt werden, damit kann die Rate der falsch-positiven Proben um bis zu 40% reduziert werden (IIb) [34]“ [1,15]. Die Erregereradikation soll mit einer weiteren Urinkultur nach der Therapie verifiziert werden [1]. Die DGHWi schlägt hier einen Abstand von mindestens einer Woche vor, da nach dieser Zeit die hohe Spontanheilungsrate zur Verminderung antibiotischer Behandlungen beiträgt [2] und keine Dringlichkeit bei der Behandlung besteht, wenn innerhalb dieser Frist keine Symptome auftreten.</p> <p>Ab welchen Grenzwerten? Eine Erregerzahl $\geq 10^5$/ml erfordert eine Behandlung [1,2].</p> <p>Wie schätzen Sie die Testgüte der empfohlenen weiteren Untersuchungen ein? Die Testgüte der Urinkultur ist hoch. Sie bietet gleichzeitig einen Hinweis welches Antibiotikum im individuellen Fall wirksam ist. Voraussetzung ist, dass sich bei dem Wiederholungstest der selbe Erreger findet. Die Testgüte ist auch abhängig von der Qualität der untersuchten Urinprobe, die durch Entnahmetechnik, Transport des Urins und Störfaktoren (insbesondere bestehender Vaginosis).</p>	<p>[1]: Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E, et al. Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010, S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf</p> <p>[15]: Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML.. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294(6587):1579-82. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1246728/pdf/bmjcred00025-0017.pdf</p>	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN- TEN STAND DER WISSENSCHAFT

		[2]: Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54. http://cid.oxfordjournals.org/content/40/5/643.full	
A.Menarini Diagnostics	An sich ist der positive Befund des sediMAX beweisend. Als Verantwortlicher trägt jedoch die Entscheidung über weitere Diagnostik allein der/die behandelnde Arzt/Ärztin, der/die somit ggf. das weitere diagnostische Vorgehen festlegen muss.	Keine Angaben	

Frage 9: Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Ich denke, dieses Verfahren ist das derzeit gängigste in der Routine-Vorsorge der Schwangeren	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Das derzeit verwendete Verfahren kann eine asymptotische Bakteriurie weder nachweisen noch ausschließen. Es werden lediglich indirekte Verfahren angewendet, z.B. Nachweis von Leukozyten, bzw. Nitrittest, der nur bei bestimmten Bakterienarten unter bestimmten Bedingungen positiv ausfällt (s. oben).	LL	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

DGHWi	Gegenüber der derzeit in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehenen Sedimentuntersuchung bietet die Urinkultur die sicherere Diagnose mit gleichzeitigem Hinweis auf die erfolgreiche Behandlung. Gegenüber dem derzeit überwiegend praktizierten Verfahren mittels Teststreifen liegt eine höhere Testgüte vor. Es handelt sich um ein Verfahren, das in der Praxis umsetzbar ist.	Keine Angaben	
A.Menarini Diagnostics	Neben den nachweislich überlegenen Parametern der Leistungsbewertung der klinisch-chemischen Diagnostik (Lit. 1) resultiert mit dem sediMAX eine deutlich reduzierte Turn-Around-Time (TAT) (Lit.2). Diese und die damit einhergehende verbesserte Präanalytik stellen sich als unmittelbarer direkter Nutzen für die Zielgruppe „Schwangere“ im Sinne einer früheren Therapieentscheidung dar.	[1]: Zaman Z, Fogazzi GB, Gari-gali G, Croci MD, Bayer G, Kráncz T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. Clin Chim Acta. 2010 Feb;411(3-4):147-54 [2]: N.N.. Automated microbiology: an asset to urine testing. Reprinted form Pathology in Practice. August 2009. http://www.pathologyinpractice.com/Print.aspx?Story=938	

Frage 10: Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, Belastung der Schwangeren durch Verdachtsbefunde, Abklärungsdiagnostik)?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Ein Screening wird ja schon durchgeführt. Die betroffenen Schwangeren sind erfahrungsgemäß nur wenig belastet durch die Einmalgabe, eine Abklärungsdiagnostik veranlasse ich nur bei persistierender Mikrohämaturie trotz Therapie (mit noch einem weiteren Antibiotikum) , dann aber gleich beim Urologen	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Der Eintauchtest kann erst nach einer 24-stündigen Bebrütung abgelesen werden; deshalb ist eine gesonderte Mitteilung an die Patientin notwendig. Ein negativer Eintauchtest kann eine behandlungsbedürftige asymptomatische Bakteriurie weitgehend ausschließen (Grenzfall: nicht sichere Unterscheidung zwischen einer Keimzahl von 10^4 KBE/ml und $\geq 10^5$ KBE/ml durch visuelles Verfahren). Bei positivem Eintauchtest wird aber durch die quantitative Urinkultur der vorherige Befund entweder bestätigt oder abgelehnt. Bei Bestätigung – und nur dann – erfolgt eine testgerechte Antibiotikatherapie mit einem Antibiotikum, das zu den Antibiotikagruppen gehört, von denen am wenigsten eine schädigende Wirkung auf den Embryo bzw Föten angenommen werden kann. Bei jeder Antibiotikatherapie können aber entsprechende Nebenwirkungen auftreten, z.B. vaginale Candidose. Nach Therapie jedweder Harnwegsinfektion und auch einer asymptomatischen Bakteriurie ist die Beseitigung der Bakteriurie auch nachzuweisen.	LL	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

<p>DGHWi</p>	<p>Mögliche negative Auswirkungen: Möglicherweise werden bis zu 7% der Frauen antibiotisch behandelt, die durch die Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie keine Verbesserung der Lebensqualität erfahren. Mit und ohne Behandlung sind die meisten Frauen nicht von einer Pyelonephritis betroffen. Die Mehrzahl der behandelten Frauen kann durch die Behandlung auch keine positiven Effekte auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf erwarten [7]. Demgegenüber stehen Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie für die Frauen (beispielsweise Candidainfektion nach der Behandlung). Hauptursache für das Auftreten asymptomatischer Bakteriurien ist Geschlechtsverkehr. Die Kenntnis des Zusammenhangs, insbesondere bei persistierender oder rezidivierender Bakteriurie, kann das Sexualleben negativ beeinflussen, insbesondere wenn damit die Angst vor einer Frühgeburt verbunden ist.</p> <p>Insgesamt ist eine Zunahme der Resistenzbildung zu befürchten. Für die einzelne Frau bedeutet dies, dass sich die Therapieoptionen bei schwerwiegenden Erkrankungen ggf. verschlechtern. Neben der Resistenzbildung spielen individuelle Allergie und Überempfindlichkeitsbildungen eine Rolle.</p>	<p>[7]: Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? British Medical Journal 1987;295:270</p> <p>www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247109/?page=1</p>	
<p>A.Menarini Diagnostics</p>	<p>Wie bereits zu den Fragen 1 – 4 ausgeführten Gründen, sieht sich der VDPH nur schwer in der Lage hierzu eine kompetente, sachlich fundierte Analyse vorzunehmen. Diese Bewertung sollte allein durch die Beantwortung ärztlicher Fachkompetenzen erfolgen.</p> <p>Die Fragestellung und deren Beantwortung hängt zudem stark von der Art und Ausgestaltung des gewählten Screenings ab und kann daher nicht allgemeingültig erfolgen.</p>	<p>Keine Angaben</p>	

Frage 11: Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Ja, alle niedergelassenen Gynäkologen, alle Allgemeinärzte, alle Urologen, alle Klinikärzte	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	In Deutschland beteiligen sich praktisch alle niedergelassenen Gynäkologen auch an der Schwangerenvorsorge, die dieses Screeningverfahren durchführen können.	LL	
DGHWi	Ja.	Keine Angaben	
A.Menarini Diagnostics	<p>Eine gesicherte und auf Zahlen basierende Einschätzung, ob in Deutschland ausreichend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, die ein Screening durchführen können und über die Art des Screenings kann nur durch Ärzteschaft und ärztliche Selbstverwaltung eine sachlich fundierte Antwort erfolgen, da der VDGH als Herstellerverband hierzu keine Informationen vorliegen hat.</p> <p>Aufgrund der in Deutschland bestehenden guten Facharztdichte und Überwachung der Qualität der ärztlichen Leistungserbringung durch Landesärztekammern und Landes-KVen geht der VDGH jedoch davon aus, dass ein Screening durch die niedergelassenen GynäkologenInnen durchgeführt werden kann. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass unseres Wissens nach aktuell die medizinische Versorgung von Schwangeren ohne nennenswerte Probleme erfolgt.</p>	Keine Angaben	

Frage 12: Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein solches Screening auf asymptomatische Bakteriurie für erforderlich?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kaduara	Einen Urin-Papierstreifentest können alle medizinischen Fachangestellten sogar schon während ihrer Ausbildung veranlassen, anleiten, ablesen und dokumentieren. Die Ergebnisinterpretation und evtl. Therapie obliegt dann selbstverständlich dem Arzt.	Keine Angaben	
AWMF S3- LL-Gruppe „Harnwegs- infektionen“	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	
DGHWi	Qualitätsvorgaben sind für Labors vorhanden. Mit Einführung der Urinkultur als Standard in der Schwangerenvorsorge sollte evaluiert werden, ob es zu einem nennenswerten Rückgang der Rate an Pyelonephritiden, Frühgeburten u.a. kommt. Die Häufigkeit symptomatischer HWI, asymptomatischer Bakteriurien und Häufigkeit der Erregerstämme und Resistenzen sollte erfasst werden, um in der Zukunft zumindest über brauchbare Basisdaten für weitere Änderungen der Mutterschafts-Richtlinien zu verfügen.	Keine Angaben	
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 11 (<i>Anm. GF</i>)	Keine Angaben	

Frage 13: Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Das Screening ist schon organisiert im Rahmen der Schwangerenvorsorge	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	
DGHWi	Siehe Antwort zu Frage 6.	Literatur wie zu Frage 6	
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 11 (<i>Anm. GF</i>)	Keine Angaben	

Frage 14: Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit der von Ihnen empfohlenen Maßnahmen?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	Der Urin-Papierstreifentest ist die wirtschaftlichste aller Urin-Screening-Methoden	Keine Angaben	
AWMF S3-LL-Gruppe	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

„Harnwegs- infektionen“			
DGHWi	<p>Mit der Wirtschaftlichkeit des Screenings hat sich die NICE- Guideline Antenatal Care ausführlich befasst. Demnach ist das Screening nur sinnvoll, wenn dadurch in der Folge Frühgeburten verhindert werden können. Untersucht wurde die Kosteneffektivität der Urinkultur und der Teststreifen.</p> <p>Für Teststreifen wurde eine Sensitivität von 72% angenommen für die Urinkultur von annähernd 100%.</p> <p>Unter den angenommenen Häufigkeiten von Pyelonephritis und Frühgeburten mit und ohne Behandlung (unter Verwendung der Studienergebnisse aus den 1960er Jahren) wurden für die Teststreifenmethode rund 32.000 Pfund errechnet, welchen rund 14.000 Pfund Kosten der durch die Behandlung verhinderten Frühgeburt gegenüber stehen. Mit einer Sensitivität ab > 91% wäre die Teststreifendiagnostik derjenigen der Urinkultur wirtschaftlich überlegen. Diese wurde jedoch nur in einer Studie erreicht. Im Ergebnis wird der Urinkultur der Vorzug gegeben [5].</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse von Foley (1987) wären sämtliche Screeningmethoden auf asymptomatische Bakteriurie unwirtschaftlich [7].</p> <p>Bei einer Bewertung der Wirtschaftlichkeit sollten die Kosten des Screenings pro verhinderter Pyelonephritis oder pro verhinderter Frühgeburt gesehen werden, da die asymptomatische Bakteriurie für sich betrachtet keiner Behandlung bedarf. Um die Wirtschaftlichkeit des Screenings zu beurteilen wären auch die Kosten der Kontrolluntersuchungen und der Behandlungen einzubeziehen.</p>	<p>[5]: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008</p> <p>http://www.nice.org.uk/CG062full-guideline</p> <p>[7]: Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? British Medical Journal 1987;295:270</p> <p>www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247109/?page=1</p>	
A.Menarini Diagnostics	Die klassischen Studien des therapeutischen Drug-Monitoring und der Pharma-Ökonomie (Lit. 3) zeigen deutlich, dass	[3]: Binder L, Schiel X, Binder C, Menke CF, Schüttrumpf S, Armstrong VW, Unterhalt M, Erichsen	

	<p>a. eine Diagnostik-basierte Umsetzung der Therapieindikation bei Antibiotika-basierten Therapieschemata prinzipiell das Potential zur signifikanten Kostenreduktion bei den verwendeten Arzneikosten sowie auch der kumulierten Behandlungskosten besitzt</p> <p>b. die direkten Screening-Kosten im Verhältnis zu den gesamten Kosten der Behandlung marginal ausfallen.</p> <p>Da der EBM Katalog in seinen GOP die ärztliche Leistung in Summe und daher inklusiver aller Sachkosten etc. bewertet, kann sich der VDPH/A.Menarini Diagnostics in Fragen der Wirtschaftlichkeit und Kosten nur zu dem Kostenanteil der diagnostischen Sachkosten äußern:</p> <p>Eine Kostenabschätzung der vollautomatischen Harnsedimentanalytik mit sediMAX ist uns insofern nur bezogen auf die Testkosten der sediMAX-Einzeltests als Gestehungskosten für den die Diagnostik betreibenden Kostenträger des Untersuchungsstandorts möglich.</p> <p>Da der sediMAX für seine Analytik nur seine patentierten Küvetten als Verbrauchsmaterial benötigt, können als Leitlinie für dessen Kalkulation folgende Systempreise gelten:</p> <p>a.) sediMAX-Analysenautomat (39050 SEDIMAX UNIT) 38.000,00 Euro</p> <p>b.) sediMAX-Küvetten (#39052, Systempackung a 600 Stück) 270,00 Euro</p> <p>Bei der wirtschaftlich und diagnostisch zielführenden erwarteten Bündelung der sediMAX-Untersuchungen von Standorten zu mindestens 15.000 Harnsedimenten jährlich lässt sich auf diese Weise ein mittlerer Testpreis von ca. 1,50 – 2,00 Euro/ Test als Gestehungskosten abschätzen.</p>	<p>N, Hiddemann W, Oellerich M. Clinical outcome and economic impact of aminoglycoside peak concentrations in febrile immunocompromised patients with hematologic malignancies. Clinical Chemistry 1998 44:2 (408-414)</p>	
--	---	--	--

**B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT**

	<p>Anmerkung VDPGH zu den Fragen 14 – 17 :</p> <p>Die Angaben zu der hier aufgelisteten Kalkulation sind in alleiniger Verantwortung und Entscheidung der Mitgliedsfirma A.Menarini Diagnostics erfolgt.</p> <p>Informationen über preisbildende Faktoren, Preise und daraus abgeleitete Vorschläge zur Vergütungshöhe oder Kostenkalkulation waren zu keiner Zeit Gegenstand von Gesprächen und/oder sonstiger Kommunikation zwischen dem VDPGH und seiner Mitgliedsfirma A. Menarini Diagnostics GmbH.</p>		
--	---	--	--

Frage 15: Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	s. 5+6 (Frage 5 und 6, Anm. GF)	Keine Angaben	
AWMF S3- LL-Gruppe „Harnwegs- infektionen“	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	
DGHWi	Zu den Fragen 15- 17 konnten keine Kosten für Deutschland ermittelt oder errechnet werden.	-	
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 14 (Anm. GF)	-	

Frage 16: Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro entdeckten Fall von asymptomatischer Bakteriurie?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	s.5+6 + 17€ Antibiotikum (<i>Frage 5 und 6, Anm. GF</i>)	Keine Angaben	
AWMF S3- LL-Gruppe „Harnwegs- infektionen“	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	
DGHWi	Siehe Antwort zu Frage 15 (<i>Anm. GF</i>)		
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 14 (<i>Anm. GF</i>)		

Frage 17: Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Screening aller Schwangeren?

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen
FÄ Dr. Kadura	?	-	
AWMF S3- LL-Gruppe	Keine Stellungnahme durch LL-Gruppe	-	

B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES DES SCREENINGS AUF ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN ANERKANN-
TEN STAND DER WISSENSCHAFT

„Harnwegs- infektionen“			
DGHWi	Siehe Antwort zu Frage 15 (<i>Anm. GF</i>)	-	
A.Menarini Diagnostics	Siehe Antwort zu Frage 14 (<i>Anm. GF</i>)	-	

Anmerkungen der Stellungnehmer:

FÄ Dr. Kadura:

Ich gebe diese Stellungnahme ohne wirtschaftliche Interessen als Privatperson, d.h. als niedergelassene Frauenärztin ab.

Ich plädiere hiermit dafür, das Urinsediment wenn überhaupt nur noch als fakultativen Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge aufzuführen.

P.S.: Mir ist nicht ganz klar, welche "Neue Methode" mit Ihrem Fragebogen bewertet werden sollte.

AWMF:

Ich (Kurt Naber) gebe die Stellungnahme als Sprecher für die S3-LL-Gruppe „Harnwegsinfektionen“ ab. Die Stellungnahme wurde von der LL-Gruppe so diskutiert und verabschiedet. Ich selbst habe Kontakte zu folgenden Firmen mit finanzieller Vergütung (innerhalb der letzten drei Jahre)

Basilea: Forschung, Berater

Bionorica: Forschung, Berater, wiss. Publikationen

Boehringer Ingelheim: Berater

Cubist: Berater

Daiichi Sankyo: Vorträge, wiss. Publikationen

Dr. Reddy's: Vorträge

Galenus: Berater

MerLion: Forschung, Berater, wiss. Publikationen

OM Pharma/Vifor: Forschung, Berater, Vorträge, wiss. Pub.

Paratek: Berater

Pierre Fabre: Berater, Vorträge, wiss. Publikationen

Rempex Pharm: Berater

Rosen Pharma: Forschung, Berater, wiss. Publikationen

Shionogi: Berater

Zambon/Angelini: Forschung, Berater, Vorträge

Die Firmenkontakte der Mitglieder der LL-Gruppe sind bei der AWMF hinterlegt.

Schlussbemerkung:

Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden, und die Sie darstellen möchten? Nein

DGHWi:

Zusammenfassung

Die DGHWi sieht mit der derzeitigen Evidenzlage kein Vorgehen in der Schwangerschaft begründet, welches von den Diagnose- und Therapieempfehlungen für nicht schwangere Frauen abweicht. Das bedeutet: kein Screening auf asymptomatische Bakteriurie und keine Behandlung.

Unter der Prämisse, dass sich durch aktuelle, aussagekräftige und auf ambulante Verhältnisse übertragbare Studien Vorteile des Screenings belegen lassen, spricht sich die DGHWi für folgendes Vorgehen aus:

- **Streichung der Anforderung einer Untersuchung des Sediments**
- **Anamneseerhebung zur Ermittlung einer besonderen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines HWI (z.B. häufige HWI, Pyelonephritis in einer vorangegangenen oder dieser Schwangerschaft, Lähmungen)**
- **Aufklärung der Schwangeren zur Prophylaxe eines HWI evtl. mit Merkblatt**
- **Probeweise Einführung eines einmaligen Screenings auf asymptomatische Bakteriurie nach dem ersten Trimenon mit Evaluation der Ergebnisse, Wiederholung nach einer Woche bei positivem Befund.**
- **Untersuchungsmethode: Urinkultur mit Antibioqram aus Mittelstrahlurin unter standardisierten Bedingungen**

- **Bei zweimalig positivem Befund Aufklärung der Schwangeren über Vor- und Nachteile antibiotischer Behandlung und der Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse, ggf. Behandlung**

Zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden:

In der Leitlinie zu Harnwegsinfektionen heißt es zur schlechten Studienlage ähnlich wie in anderen Leitlinien:

„Andererseits sind methodisch einwandfreie Studien in der Schwangerschaft aus ethischen Gründen schwer durchzuführen und auch in Zukunft nur bedingt zu erwarten.“ Es irritiert, dass daraus der Schluss gezogen wird, es wäre ethisch gerechtfertigt ohne methodisch gute Studien Diagnostik und Therapie flächendeckend einzuführen. Zumindest eine Evaluation der Maßnahmen kann erwartet werden.

Aus Sicht der DGHWi ist die derzeitige S3- Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der HWI für die Entscheidungsfindung zum besten Vorgehen in der Schwangerenvorsorge nicht geeignet. Bei den Teilnehmern der Konsensrunde kann ein potentieller Interessenkonflikt nicht ausgeschlossen werden, da 75% der Teilnehmer teils umfangreiche Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie angegeben haben. Die DGHWi würde daher die **Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)** mit der Erstellung einer unabhängigen Expertise begrüßen.

Darüber hinaus regt die DGHWi an, dass bei den Beschlussempfehlungen des G-BA diejenigen Literaturquellen angegeben werden, die für den Beschluss maßgeblich waren.

B-4.1.4 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden

Vom 15. August 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 15. August 2013 beschlossen, den folgenden Auftrag unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu vergeben:

„Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden.“

Berlin, den 15. August 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V





**Auftrag
des Gemeinsamen Bundesausschusses
an das**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung vom 15. August 2013 den folgenden Auftrag gemäß § 139b SGB V beschlossen:

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit zur Anpassung des

„Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“

vornehmen.

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen und die darin angeführte Literatur sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Voraussetzungen zur Anpassung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse und der geltenden Kriterien der § 2 Abs. 1, § 12 Abs. 1 und § 28 Abs. 1 SGB V gegeben sind.

Dabei soll insbesondere auf die folgende Frage eingegangen werden:

Wie ist der Nutzen des Screenings belegt, insbesondere im Vergleich zum bislang in der Mu-RL beschriebenen Verfahren der Sedimentuntersuchung bzw. Stixs? Im Rahmen dieser Fragestellung soll geklärt werden, welche Ausgestaltung des Screeningverfahrens die höchste diagnostische Güte erzielt.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb der üblichen Fristen vor einer Veröffentlichung durch das Institut der Geschäftsführung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuzuleiten.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die gültige Verfahrensordnung des G-BA zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Zum Auftrag „Screening auf Bakteriurie“

- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

I. Quartal 2015

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- III. Quartal 2014 Vorbericht.

[Die Dauer der Bearbeitung wird 18 Monate dauern.]

Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Zum Auftrag „Screening auf Bakteriurie“

IV. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag mit Anlagen
- Fragenkatalog
- Stellungnahmen
- Quellenauswertung der FB Med der Geschäftsstelle des G-BA „Leitlinienempfehlungen Pyelonephritis“
- HTA-Projektbericht Nr. 62 des Ludwig Boltzmann Institutes

**B-4.1.5 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen
Wissenstandes**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden (Auftrag S13-02, Version 1.0 Stand: 19.02.2015) ist in der Anlage 1 dargestellt.

B-4.1.6 Beauftragung des IQWiG zur Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept

Beschluss



**des Unterausschusses Methodenbewertung des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Beauftragung des Instituts für Qualität
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im
Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter
besonderer Berücksichtigung der Testmethoden
– Eckpunkte für ein Studienkonzept**

Vom 26. November 2015

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 26. November 2015 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung (siehe Anlage) Eckpunkte für eine Studie, zur Klärung der offenen Fragen nach Berichterstellung – hier Bericht S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden gemäß §§ 139b Absatz 1 Satz 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V erarbeiten.

Berlin, den 26. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Der Vorsitzende

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Deisler', is written over the printed name 'Deisler'.

Deisler



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Erstellung von Eckpunkten für eine Studie, zur Klärung der offenen Fragen nach Berichterstellung – hier Bericht S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“

Vom 26. November 2015

Mit Schreiben vom 13. Dezember 2012 wurde durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung die Bewertung gem. § 135 Abs. 1 SGB V der Methode „Screening auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ beantragt.

Die Bekanntmachung des Beratungsthemas erfolgte am 25. Juli 2013, am 15. August 2013 hat das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines Screenings auf ASB unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden beauftragt.

In seinem Abschlussbericht – hier Bericht S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden gemäß §§ 139b Absatz 1 Satz 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V – ist das IQWiG zu dem Ergebnis gelangt, dass der Nutzen eines Screenings auf ASB unklar ist.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat vor diesem Hintergrund in seiner Sitzung am 26. November 2015 beschlossen, das IQWiG mit der Erstellung von Eckpunkten für eine Studie (Therapiestudie auf Basis der bestehenden Screeningpraxis) zur Klärung der offenen Fragen nach Berichterstellung zu beauftragen. Auf dieser Grundlage soll nachfolgend eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen werden.

Soweit sich der G-BA für die Durchführung einer solchen Studie ausspricht, sollte diese insbesondere Erkenntnisse darüber liefern, ob bei Frauen mit einer unkomplizierten Einlingsschwangerschaft, eine antibiotische Behandlung der ASB einen Nutzen hat. Dabei sollen Aussagen zu den Endpunkten: Pyelonephritis-Inzidenz, Frühgeburtenrate und niedriges Geburtsgewicht generiert werden und auch das derzeit in Deutschland praktizierte Screening mittels Papierstreifentests eingeschlossen werden.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Das IQWiG hat in seinem vorgenannten Bericht ausgeführt, dass ggf. noch offene Fragen des G-BA zum Nutzen des Screenings im Rahmen einer Studie nach dem Vorbild einer niederländischen Studie (ASB- Studie) geklärt werden könnten. Mit Blick auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, in welcher ein einmaliges Screening am Ende des ersten Trimenons mittels Urinkultur empfohlen wird aber auch auf die gängige Praxis unter Verwendung von Papierstreifentest - zunächst alle 4 Wochen, in den letzten 2

Schwangerschaftsmonaten 2-mal im Monat als Triage-Test vor Urinkultur soll nun geprüft werden, ob das bisher praktizierte Screening beibehalten werden soll. Dafür müssen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, einschl. unerwünschter Ereignisse, aus der Versorgung erhoben werden.

Das IQWiG soll ein dafür geeignetes Studienkonzept in Form von Eckpunkten entwickeln. Diese sollen sich am gemeinsam mit dem IQWiG diskutierten Rahmen orientieren. Demnach soll es eine Therapiestudie planbar machen, bei der schwangere Frauen, bei denen eine ASB (unabhängig vom verwendeten Testverfahren) diagnostiziert wurde, nach entsprechender Beratung zu den bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich einer antibiotischen Therapie, entweder eine antibiotische Therapie oder keine Therapie erhalten (wobei eine Behandlung immer erfolgt, wenn Symptome auftreten). Es soll zudem Aussagen zur notwendigen Größe des Studienkollektivs hinsichtlich der o.g. Endpunkte enthalten und auch die damit verbundenen Kosten darstellen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob eine derartige Studie durchgeführt werden sollte.

II. Unterlagen zum Auftrag

Bereits mit dem Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ wurden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag der KBV vom 13. Dezember 2012,
- Erste Einschätzungen, die im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens abgegeben wurden,
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Überprüfung „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ durch den G-BA vom 18. April 2013,

Ergänzend wird dem IQWiG der

- Auftrag des Unterausschusses Methodenbewertung vom 26. November 2015

zugeleitet.

III. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsresultate an den Unterausschusses Methodenbewertung soll möglichst im

I. Quartal 2016
erfolgen.

B-4.1.7 Abschlussbericht des IQWiG zur Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept (Auftrag S16-01, Version 1.0 Stand: 19.10.2016) ist in der Anlage 2 dargestellt.

C Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2018 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V
- Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands e.V. und Deutscher Hebammen Verband e.V. gemäß § 92 Absatz 1b SGB V
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.

C-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung beschloss in seiner Sitzung am 25. Oktober 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b, 7d SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 22. November 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

C-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und

C-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

C-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V		
Bundesärztekammer		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 92 Absatz 1b SGB V		
Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutscher Hebammenverband		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V		
vom G-BA bestimmt		
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizinischen Fachgesellschaften		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	27.11.2018	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	20.12.2018	
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Urologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“, Stand: 21.12.2018 sind in der Anlage 5 dargestellt.

C-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden die nachgenannten Unterlagen übermittelt.

C-5.1 **Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Mutterschafts-Richtlinien im Änderungsmodus**

C-5.1.1 **Beschlussentwurf**

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“): Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen:

- I. Eine regelhafte Urinuntersuchung auf asymptomatische Bakteriurie bei allen Schwangeren wird nicht empfohlen.
- II. Die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“; [Mu-RL]) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (Bundesarbeitsblatt Nr. 60a), zuletzt geändert am 21. April 2016 (BAnz AT 19.07.2016 B5), werden wie folgt geändert:

1. Abschnitt A „Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

- a) In Nummer 2 lit. b) werden die Angaben

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Blutdruckmessung,

Feststellung des Körpergewichts,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),

Hämoglobinbestimmung und - je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten“

ersetzt durch die Angaben:

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

- Blutdruckmessung,
- Feststellung des Körpergewichts,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- Hämoglobinbestimmung und -je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z.B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).“

b) In Nummer 4 werden die Angaben:

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen -unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

Gewichtskontrolle,

Blutdruckmessung,

- Hämoglobinbestimmung - im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- Kontrolle des Standes der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- = Feststellung der Lage des Kindes.
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund)“

ersetzt durch die Angaben:

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen -unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

- Blutdruckmessung,
- Gewichtskontrolle
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker
- Hämoglobinbestimmung -im Regelfall ab 6.Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden

Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege),

- Kontrolle des Standes der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- Feststellung der Lage des Kindes.“

c) Nummer 7 wird wie folgt gefasst:

„Untersuchungen nach Nr. 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Standes der Gebärmutter, Feststellung der Lage des Kindes, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpass dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (soweit erforderlich bakteriologische Urinuntersuchungen z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).“

2. In Abschnitt F „Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin“ wird in Nummer 2 die Angabe

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

- Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
- Feststellung des gynäkologischen Befundes,
- Blutdruckmessung,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund) sowie
- Beratung der Mutter.“

ersetzt durch die Angabe:

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

- Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),

- Feststellung des gynäkologischen Befundes,
- Blutdruckmessung,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) sowie
- Beratung der Mutter."

III. In Abschnitt A (Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft) wird in Nummer 1 Satz 5 die Angabe „(Muster siehe Anlage 3)“ durch die Angabe „(Muster siehe Anlage 4)“ ersetzt.

IV. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.1.2 Tragende Gründe

Tragende Gründe



**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung „Mutterschafts-Richtlinien“:
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien**

Vom TT. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	4
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	4
5.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinische Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 SGB V beschlossenen Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) regeln die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen.

Die Beratung des Themas „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (im Folgenden: Screening auf asymptomatische Bakteriurie) im G-BA erfolgt auf der Grundlage des § 135 Absatz 1 Satz 1 und 2 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 13. Dezember 2012.

Bei der Bewertung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Addendums zum Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ vom IQWiG, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) gemäß § 91 Absatz 5 SGB V sowie die Stellungnahmen der Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger gemäß § 92 Absatz 1b SGB V, der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit nach § 91 Absatz 5a SGB V und den jeweils einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften nach § 92 Absatz 7d Halbsatz 1 SGB V berücksichtigt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Hintergrund

Die Mu-RL sehen bereits in der frühesten Fassung (1965) eine Untersuchung des Urinsediments zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen (sowie ggf. weiterführende bakteriologische Untersuchungen) vor¹. Seit 1971 gilt diese Empfehlung nicht nur für die Erstuntersuchung, sondern auch für alle weiteren Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der Mu-RL². Grenzwerte bezüglich der Keimzahlen werden in der Mu-RL nicht genannt.

In Deutschland wurde im Praxisalltag das Urinsediment zunehmend durch Untersuchungen mittels Papierstreifentests ersetzt.

Internationale evidenzbasierte Leitlinien enthalten dagegen die explizite Empfehlung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie durch eine (einmalige) Urinkultur aus Mittelstrahlurin in der 16. SSW und eine antibiotische Behandlung ab einer Erregerzahl von 10⁵ KBE (koloniebildende Einheiten) /ml. Diese Empfehlungen beruhen auf internationalen

¹ Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Deutsches Ärzteblatt Nr. 1/1.1.1966

² Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Neufassung vom 7. Oktober 1971. Deutsches Ärzteblatt Heft 53 vom 30. Dezember 1971

RCTs aus den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts bzw. auf Metaanalysen dieser RCTs (Cochrane 2015)³, aus denen geschlossen wurde, dass die antibiotische Therapie asymptomatischer Bakteriurien zur Reduktion der Pyelonephritis in der Schwangerschaft und ggf. zur Reduktion von Frühgeburten bzw. Geburten von untergewichtigen Kindern führt.

Ergebnisse des Beratungsverfahrens

Das vom G-BA mit einer Nutzenbewertung des Screenings auf asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft beauftragte IQWiG konnte bei seiner Recherche keine Studien identifizieren, die ein Screening versus kein Screening untersucht haben (IQWiG, Abschlussbericht S13-02).

Es wurden jedoch die bereits bekannten RCTs aus den 1960er und 1970er Jahren zur Frage des Nutzens einer antibiotischen Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie (nachgewiesen mittels Urinkultur aus Mittelstrahlurin) in der Schwangerschaft identifiziert. Von diesen Quellen konnten lediglich 3 RCTs berücksichtigt werden, aus denen jedoch aus Sicht des IQWiG insbesondere wegen der mangelnden Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation keine Belege für den Nutzen einer Antibiose bei asymptomatischer Bakteriurie ableitbar sind.

Die Recherche des IQWiG ergab keine RCTs, bei denen das Urinsediment oder Papierstreifentests zur Identifikation von asymptomatischen Bakteriurien verwendet wurden.

In den Niederlanden, wo aktuell lediglich eine bakteriologische Urinuntersuchung bei Frauen mit besonderen Risiken erfolgt, wurde ein RCT zur Frage der antibiotischen Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen mit geringem Risiko begonnen. Frauen mit besonderen Risiken für Harnwegsinfektionen wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde abgebrochen, da die in der Fallzahlschätzung angenommene Pyelonephritisinzidenz weit unterschritten wurde. Die inzwischen veröffentlichten Ergebnisse dieser Studie, die die Weiterbeobachtung der eingeschlossenen Schwangeren im Sinne einer Observationsstudie enthält, deuten nicht auf einen Vorteil der antibiotischen Behandlung hin (Kazemier, 2015)⁴.

Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie (Interdisziplinäre S3 Leitlinie Prävention und Managementunkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, 2017; AWMF-Register-Nr. 043/044; Aktualisierung 04/2017) empfiehlt kein Routinescreening auf asymptomatische Bakteriurie während der Schwangerschaft. Diese Leitlinie berücksichtigt bei dieser Empfehlung insbesondere auch die o. g. niederländische Studie.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Nutzen der antibiotischen Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft, ermittelt durch Kultur aus Mittelstrahlurin, aus heutiger Sicht nicht belegt ist. Zum Nutzen des in der Mu-RL geforderten Urinsediments wurden keine Studien gefunden.

Laufende Studien

Bei der systematischen Suche nach aktuell geplanten oder laufenden internationalen klinischen Studien, die voraussichtlich relevante Erkenntnisse zur Frage des Nutzens eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie liefern können, wurde eine Studie gefunden, die den Nutzen eines wiederholten Screenings im randomisierten Design untersucht (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672554/>). Das primäre Outcome ist die Frühgeburt vor der abgeschlossenen 37. SSW. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext erscheint allerdings zweifelhaft, insbesondere da die

3 Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No. CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.

4 Kazemier, Brenda M et al.: Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases, Volume 15, Issue 11, 1324 – 1333

Studie in Zimbabwe, einem Land mit extrem hoher Frühgeburtenrate (16,6 %, gemäß Mitteilung der principal investigators an G-BA vom 18.01.2018) durchgeführt wird. Daher kann diese Studie eine Aussetzung des Beschlusses nicht hinreichend begründen. Der G-BA hat von der in dieser Situation gemäß § 137e Absatz 1 SGB V bestehenden Möglichkeit einer Erprobung keinen Gebrauch gemacht. Es fehlt nämlich bereits an einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Änderung der Mu-RL unter Abschnitt A Nummer 2, Nummer 4 und Nummer 7 sowie Folgeänderungen in Abschnitt F Nummer 2. Das bisher geforderte Urinsediment wird gestrichen. Gleichzeitig wird der Hinweis auf ggf. erforderliche bakteriologische Untersuchungen konkretisiert, indem beispielhaft besondere Risiken genannt werden, bei denen die Durchführung bakteriologischer Urinuntersuchungen erforderlich sein kann. Die genannten Beispiele orientieren sich insbesondere an den in der aktuellen niederländischen Studie definierten Ausschlusskriterien.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht unter Abschnitt X dokumentiert.

Aus den Stellungnahmen [hat sich keine Änderung / haben sich Änderungen] des Beschlusses ergeben.

[GF: wird noch angepasst]

4. Bürokratiekostenermittlung

[GF: wird noch ergänzt]

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	13. Dezember 2012	Antrag der KBV zur Bewertung der Methode „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
G-BA	18. April 2013	Beschluss zur Annahme des Antrags der KBV
G-BA	15. August 2013	Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden
	26. August 2013	Veröffentlichung des Beratungsthemas im BAnz
	8. Oktober 2013	Fristende zur Abgabe von Einschätzungen
UA MB	30. Januar 2014	Würdigung der eingegangenen Einschätzungen
	19. Februar 2015	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
AG Familienplanung	17. März 2015	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
UA MB	26. November 2015	Beauftragung des IQWiG mit der Erstellung von Eckpunkten für eine Studie, zur Klärung der offenen Fragen nach Berichterstellung – hier: Bericht S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
UA MB	24. März 2016	IQWiG-Auftrag für ein Addendum; Mitteilung, dass Bericht zum III. Quartal 2016 vorliegen wird.
	19. Oktober 2016	Veröffentlichung des Addendums zum Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
AG Familienplanung	2017	Beratungen zum Studiendesign und Machbarkeit, Leitlinienrecherche (S3 LL Dt.; Internationale LL), Studienregisterrecherche

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
UA MB	26. Juli 2018	Sachstandsbericht
UA MB	25. Oktober 2018	Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	TT. Monat JJJJ	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten nach § 91 Abs. 5, 5a SGB V sowie § 92 Abs. 1b SGB V
Plenum	TT. Monat JJJJ	Beschlussfassung
	TT. Monat JJJJ	Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	TT. Monat JJJJ	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
	TT. Monat JJJJ	Inkrafttreten des Beschlusses

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.1.3 Mu-RL im Änderungsmodus

Richtlinien

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die ärztliche Betreuung
während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung
(„Mutterschafts-Richtlinien“)**

in der Fassung vom 10. Dezember 1985
(veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986)

zuletzt geändert am 21. April 2016
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 19.07.2016 B5
in Kraft getreten am 20. Juli 2016

Mutterschafts-Richtlinien

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 24c bis § 24f SGB V bzw. § 8 Absatz 1 des Gesetzes über die Krankenversicherung der Landwirte (KVLG 1989) beschlossenen Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (§§ 2 Absatz 1, 12 Absatz 1, 28 Absatz 1, 70 Absatz 1 und 73 Absatz 2 SGB V).

Allgemeines

1. Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden. Die ärztliche Beratung der Versicherten umfasst bei Bedarf auch Hinweise auf regionale Unterstützungsangebote für Eltern und Kind (z.B. „Frühe Hilfen“).

Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.
2. Zur notwendigen Aufklärung über den Wert dieser den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen Ärzte, Krankenkassen und Hebammen zusammenwirken.
3. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte treffen ihre Maßnahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung nach pflichtgemäßem Ermessen innerhalb des durch Gesetz bestimmten Rahmens. Die Ärzte sollten diese Richtlinien beachten, um den Versicherten und ihren Angehörigen eine nach den Regeln der ärztlichen Kunst zweckmäßige und ausreichende ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung unter Vermeidung entbehrlicher Kosten zukommen zu lassen.
4. Die Maßnahmen nach diesen Richtlinien dürfen nur diejenigen Ärzte ausführen, welche die vorgesehenen Leistungen aufgrund ihrer Kenntnisse und Erfahrungen erbringen können, nach der ärztlichen Berufsordnung dazu berechtigt sind und über die erforderlichen Einrichtungen verfügen. Sofern ein Arzt Maßnahmen nach Abschnitt A. 6. sowie Einzelmaßnahmen nach Abschnitt B., C. und D. nicht selbst ausführen kann, sollen diese von solchen Ärzten ausgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen.
5. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte haben darauf hinzuwirken, daß für sie tätig werdende Vertreter diese Richtlinien kennen und beachten.

Mutterschafts-Richtlinien

6. Es sollen nur Maßnahmen angewendet werden, deren diagnostischer und vorbeugender Wert ausreichend gesichert ist.
7. Ärztliche Betreuung im Sinne des § 24d SGB V sind solche Maßnahmen, welche der Überwachung des Gesundheitszustandes der Schwangeren bzw. Wöchnerinnen dienen, soweit sie nicht ärztliche Behandlung im Sinne des § 28 Abs. 1 SGB V darstellen. Im Einzelnen gehören zu der Betreuung:
 - a) Untersuchungen und Beratungen während der Schwangerschaft^{*)} (siehe Abschnitt A.)
 - b) Frühzeitige Erkennung und besondere Überwachung von Risikoschwangerschaften - amnioskopische und kardiotokeographische Untersuchungen, Ultraschalldiagnostik, Fruchtwasseruntersuchungen usw. - (siehe Abschnitt B.)
 - c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen
 - z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B,
 - bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen
 - zum Ausschluß einer HIV-Infektion; auf freiwilliger Basis nach vorheriger ärztlicher Beratung der Schwangeren sowie
 - blutgruppenserologische Untersuchungen während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt C.)
 - d) Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe (siehe Abschnitt D.)
 - e) Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin (siehe Abschnitt F.)
 - f) Medikamentöse Maßnahmen und Verordnungen von Verband- und Heilmitteln (siehe Abschnitt G.)
 - g) Aufzeichnungen und Bescheinigungen (siehe Abschnitt H.).

^{*)} Die Untersuchung zum Zwecke der Feststellung der Schwangerschaft ist Bestandteil der kurativen Versorgung.

Mutterschafts-Richtlinien

A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Die Schwangere soll in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und beraten werden. Die Beratung soll sich auch auf die Risiken einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung erstrecken. Jeder Schwangeren soll ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Die Testdurchführung erfordert eine Information zum Test und die Einwilligung der Schwangeren. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu dieser Untersuchung ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten“ (Muster siehe Anlage 43) zur Verfügung zu stellen.

Zudem soll die Schwangere über die Impfung gegen saisonale Influenza beraten werden. Gesunden Schwangeren soll diese Impfung ab dem zweiten Trimenon empfohlen werden, Schwangeren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens bereits im ersten Trimenon.

Darüber hinaus soll die Ärztin oder der Arzt in der Schwangerschaft bedarfsgerecht über die Bedeutung der Mundgesundheit für Mutter und Kind aufklären.

In die ärztliche Beratung sind auch ernährungsmedizinische Empfehlungen als Maßnahme der Gesundheitsförderung einzubeziehen. Dabei ist insbesondere auf eine ausreichende Jodzufuhr (in der Regel ist eine zusätzliche Zufuhr von 100 bis 200 µg Jodid pro Tag notwendig**) und den Zusammenhang zwischen Ernährung und Kariesrisiko hinzuweisen.

Die Schwangere soll über ihren Rechtsanspruch auf Beratung zu allgemeinen Fragen der Schwangerschaft nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG) unterrichtet werden.

2. Die erste Untersuchung nach Feststellung der Schwangerschaft sollte möglichst frühzeitig erfolgen. Sie umfaßt:
 - a) Die Familienanamnese,
die Eigenanamnese,
die Schwangerschaftsanamnese,
die Arbeits- und Sozialanamnese;
 - b) Die Allgemeinuntersuchung,
die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaft-

** Dieser Hinweis führt nicht automatisch zur Verordnungsfähigkeit von Jodid.

Mutterschafts-Richtlinien

lichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet. Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

- ~~Blutdruckmessung,~~
 - ~~Feststellung des Körpergewichts,~~
 - ~~Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, und Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),~~
 - ~~Hämoglobinbestimmung und - je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten,~~
 - ~~bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege)~~
3. Ergeben sich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anhaltspunkte für ein genetisch bedingtes Risiko, so ist der Arzt gehalten, die Schwangere über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und/oder humangenetischen Untersuchung aufzuklären.
4. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen - unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:
- ~~Gewichtskontrolle,~~
 - ~~Blutdruckmessung,~~
 - ~~Gewichtskontrolle~~
 - ~~Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker~~
 - ~~Hämoglobinbestimmung - im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten~~

Mutterschafts-Richtlinien

- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).



- — Kontrolle des Standes der Gebärmutter,
- — Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- — Feststellung der Lage des Kindes.

In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten sind im Allgemeinen je zwei Untersuchungen angezeigt.

5. Im Verlauf der Schwangerschaft soll ein Ultraschallscreening mittels B-Mode-Verfahren angeboten werden. Die Untersuchungen erfolgen in den Schwangerschaftswochen (SSW):
- 8 + 0 bis 11 + 6 SSW (1. Screening)
 - 18 + 0 bis 21 + 6 SSW (2. Screening)
 - 28 + 0 bis 31 + 6 SSW (3. Screening).

Dieses Ultraschallscreening dient der Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft insbesondere mit dem Ziel

- der genauen Bestimmung des Gestationsalters,
- der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten,
- der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen sowie
- dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften.

Der Inhalt des Screenings ist für die jeweiligen Untersuchungszeiträume **in Anlage 1 a** festgelegt.

Vor Durchführung des 1. Ultraschallscreenings ist die Schwangere über Ziele, Inhalte und Grenzen sowie mögliche Folgen der Untersuchung aufzuklären.

Im Anschluss an dieses Gespräch stehen der Schwangeren folgende Optionen für die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen im zweiten Trimenon offen:

- a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie
- b) Sonografie mit Biometrie und systematische Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher.

Die ärztliche Aufklärung wird unterstützt durch das Merkblatt gemäß Anlage 5.

Mutterschafts-Richtlinien

Ergeben sich aus dem Screening auffällige Befunde, die der Kontrolle durch Ultraschalluntersuchungen mit B-Mode oder gegebenenfalls anderen sonographischen Verfahren bedürfen, sind diese Kontrolluntersuchungen auch außerhalb der vorgegebenen Untersuchungszeiträume Bestandteil des Screenings. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen bei den in **Anlage 1 b** aufgeführten Indikationen.

6. Ergibt sich aus den Screening-Untersuchungen - gegebenenfalls einschließlich der Kontrolluntersuchungen - die Notwendigkeit zu einer weiterführenden sonographischen Diagnostik, auch mit anderen sonographischen Verfahren, sind diese Untersuchungen ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge, aber nicht mehr des Screening. Dies gilt auch für alle weiterführenden sonographischen Untersuchungen, die notwendig werden, den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Feten zu kontrollieren, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen ergreifen oder geburtshilfliche Konsequenzen ziehen zu können. Die Indikationen hierfür sind in den **Anlagen 1 c** und **1 d** angeführt.

Die Anwendung dopplersonographischer Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik ist ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Diese Untersuchungen können nur nach Maßgabe der in **Anlage 1 d** aufgeführten Indikationen durchgeführt werden.

Ergibt sich aus sonographischen Untersuchungen die Notwendigkeit zu weiterführender sonographischer Diagnostik durch einen anderen Arzt, sind die relevanten Bilddokumentationen, welche die Indikation zu dieser weiterführenden Diagnostik begründen, diesem Arzt vor der Untersuchung zur Verfügung zu stellen.

7. Untersuchungen nach Nr. 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Standes der Gebärmutter, Feststellung der Lage des Kindes, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpaß dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (soweit erforderlich Untersuchung des Urinsediments, gegebenenfalls bakteriologische Urinuntersuchungen z.B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).

Mutterschafts-Richtlinien

8. Jeder Schwangeren, die nicht bereits einen manifesten Diabetes hat, soll ein Screening auf Schwangerschaftsdiabetes mit nachfolgend beschriebenen Ablauf angeboten werden. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes angeboten?“ zur Verfügung zu stellen. Dieses wird der Schwangeren frühzeitig ausgehändigt, um eine informierte Entscheidung auch angesichts möglicher Therapieoptionen treffen zu können.

Screeningablauf:

Im Zeitraum zwischen 24 +0 und 27 +6 Schwangerschaftswochen Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration eine Stunde nach oraler Gabe von 50g Glucoselösung (unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit, nicht nüchtern).

Schwangere mit Blutzuckerwerten größer oder gleich $\geq 7,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) und kleiner oder gleich $\leq 11,1$ mmol/l (≤ 200 mg/dl) erhalten zeitnah einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Glukoselösung nach Einhaltung von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz. Bei Erreichen bzw. Überschreiten eines oder mehrerer der nachfolgend genannten Werte soll die weitere Betreuung der Schwangeren in enger Zusammenarbeit mit einer diabetologisch qualifizierten Ärztin bzw. einem diabetologisch qualifizierten Arzt erfolgen. In die Entscheidung über eine nachfolgende Behandlung sind Möglichkeiten zur Risikosenkung durch vermehrte körperliche Betätigung und einer Anpassung der Ernährung einzubeziehen.

Grenzwerte:

Nüchtern:	$\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl)
nach 1 Stunde:	$\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl)
nach 2 Stunden:	$\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl)

Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

Die Blutzucker-Bestimmung erfolgt im Venenblut mittels standardgerechter und qualitätsgesicherter Glukosemessmethodik. Das Messergebnis wird als Glukosekonzentration im venösen Plasma angegeben. Dabei sind geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verfälschungen der Messwerte durch Glykolyse vorzusehen.

Werden zum Screening und zur Erstdiagnostik des Gestationsdiabetes Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme in der patientennahen Sofortdiagnostik angewendet, müssen diese nach Herstellerempfehlungen für die ärztliche Anwendung in Diagnose und Screening vorgesehen sein.

Geräte, die lediglich zur Eigenanwendung durch den Patienten bestimmt sind, sind damit ausgeschlossen.

Mutterschafts-Richtlinien

Neben diesen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dabei ist insbesondere auf die Vorgaben zur regelmäßigen Qualitätskontrolle der Messsysteme Teil B1, Abschnitte 2.1.5 und 2.1.6 der genannten Richtlinie der Bundesärztekammer hinzuweisen.

9. Der betreuende Arzt soll die Schwangere in der von ihr gewählten Entbindungsklinik rechtzeitig vor der zu erwartenden Geburt vorstellen. Dabei soll die Planung der Geburtsleitung durch den betreuenden Arzt der Entbindungsklinik erfolgen. Dies schließt eine geburtshilfliche Untersuchung, eine Besprechung mit der Schwangeren sowie gegebenenfalls eine sonographische Untersuchung ein.

Mutterschafts-Richtlinien**B. Erkennung und besondere Überwachung der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten**

1. Risikoschwangerschaften sind Schwangerschaften, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde mit einem erhöhten Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Dazu zählen insbesondere:
 - I. Nach Anamnese
 - a) Schwere Allgemeinerkrankungen der Mutter (z. B. an Niere und Leber oder erhebliche Adipositas)
 - b) Zustand nach Sterilitätsbehandlung, wiederholten Aborten oder Frühgeburten
 - c) Totgeborenes oder geschädigtes Kind
 - d) Vorausgegangene Entbindungen von Kindern über 4.000 g Gewicht, hypotrophen Kindern (small for date babies), Mehrlingen
 - e) Zustand nach Uterusoperationen (z. B. Sectio, Myom, Fehlbildung)
 - f) Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen (z. B. Placenta praevia, vorzeitige Lösung der Placenta, Rißverletzungen, Atonie oder sonstige Nachgeburtsblutungen, Gerinnungsstörungen, Krämpfe, Thromboembolie)
 - g) Erstgebärende unter 18 Jahren oder über 35 Jahre
 - h) Mehrgebärende über 40 Jahre, Vielgebärende mit mehr als vier Kindern (Gefahren: Genetische Defekte, sog. Placentainsuffizienz, geburtsmechanische Komplikationen).
 - II. Nach Befund (jetzige Schwangerschaft)
 - a) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
 - b) Anämie unter 10 g/100 ml (g %)
 - c) Diabetes mellitus
 - d) Uterine Blutung
 - e) Blutgruppen-Inkompatibilität (Früherkennung und Prophylaxe des Morbus haemolyticus fetalris bzw. neonatorum)
 - f) Diskrepanz zwischen Uterus- bzw. Kindgröße und Schwangerschaftsdauer (z. B. fraglicher Geburtstermin, retardiertes Wachstum, Riesenkind, Gemini, Molenbildung, Hydramnion, Myom)
 - g) Drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz)
 - h) Mehrlinge; pathologische Kindslagen
 - i) Überschreitung des Geburtstermins bzw. Unklarheit über den Termin.
 - j) Pyelonephritis

Mutterschafts-Richtlinien

2. Aus Risikoschwangerschaften können sich Risikogeburten entwickeln. Bei folgenden Befunden ist mit einem erhöhten Risiko unter der Geburt zu rechnen:
 - a) Frühgeburt
 - b) Placenta praevia, vorzeitige Placentalösung
 - c) Jede Art von Mißverhältnis Kind/Geburtswege.
3. Bei Risikoschwangerschaften können häufigere als vierwöchentliche Untersuchungen (bis zur 32. Woche) bzw. häufigere als zweiwöchentliche Untersuchungen (in den letzten 8 Schwangerschaftswochen) angezeigt sein.
4. Bei Risikoschwangerschaften können neben den üblichen Untersuchungen noch folgende in Frage kommen:
 - a) Ultraschall-Untersuchungen (Sonographie)
(Die Voraussetzungen für die Durchführung von zusätzlichen Ultraschall-Untersuchungen bei Risikoschwangerschaften, die über das sonographische Screening hinausgehen, werden im Abschnitt A. Nr. 6 abgehandelt und sind in den Anlagen 1 c und 1 d zu diesen Richtlinien spezifiziert.)
 - b) Tokographische Untersuchungen vor der 28. Schwangerschaftswoche bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder bei medikamentöser Wehenhemmung
 - c) Kardiotokographische Untersuchungen (CTG)
(Kardiotokographische Untersuchungen können in der Schwangervorsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden. Sie sind nur nach Maßgabe des Indikationskataloges nach Anlage 2 der Richtlinien angezeigt)
 - d) Amnioskopien
 - e) Fruchtwasseruntersuchungen nach Gewinnung des Fruchtwassers durch Amniozentese
 - f) Transzervikale Gewinnung von Chorionzottingewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe
5. Von der Erkennung eines Risikomerkmals ab soll ein Arzt die Betreuung einer Schwangeren nur dann weiterführen, wenn er die Untersuchungen nach Nr. 4. a) bis f) erbringen oder veranlassen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen durchführen kann. Anderenfalls soll er die Schwangere einem Arzt überweisen, der über solche Möglichkeiten verfügt.
6. Der betreuende Arzt soll die Schwangere bei der Wahl der Entbindungsklinik unter dem Gesichtspunkt beraten, daß die Klinik über die nötigen personellen und apparativen Möglichkeiten zur Betreuung von Risikogeburten und/oder Risikokindern verfügt.

Mutterschafts-Richtlinien

C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe

- a) der TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) oder ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) oder TPPA (Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest) als Lues-Suchreaktion (LSR),
- b) gegebenenfalls ein HIV-Test,
- c) die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D,
- d) ein Antikörper-Suchtest (AK)

durchgeführt werden.

Ein Test auf Rötelnantikörper ist bei Schwangeren ohne Rötelnimmunität erforderlich. Immunität, und damit Schutz vor Röteln-Embryopathie für die bestehende Schwangerschaft ist anzunehmen, wenn der Nachweis über zwei erfolgte Rötelnimpfungen vorliegt oder wenn spezifische Antikörper rechtzeitig vor Eintritt dieser Schwangerschaft nachgewiesen worden sind und dieser Befund ordnungsgemäß dokumentiert worden ist. Der Arzt soll sich solche Befunde vorlegen lassen und sie in den Mutterpass übertragen. Liegen Befunde aus der Vorschwangerschaftszeit vor, die auf Immunität schließen lassen (siehe Abs. 2), so kann von einem Schutz vor einer Röteln-Embryopathie ausgegangen werden.

Liegen entsprechende Befunde nicht vor, so ist der Immunstatus der Schwangeren zu bestimmen. Im serologischen Befund ist wörtlich auszudrücken, ob Immunität angenommen werden kann oder nicht.

Wird Immunität erstmals während der laufenden Schwangerschaft serologisch festgestellt, kann Schutz vor Röteln-Embryopathie nur dann angenommen werden, wenn sich aus der gezielt erhobenen Anamnese keine für die Schwangerschaft relevanten Anhaltspunkte für Röteln-Kontakt oder eine frische Röteln-Infektion ergeben. Der Arzt, der die Schwangere betreut, ist deshalb gehalten, die Anamnese sorgfältig zu erheben und zu dokumentieren. Bei auffälliger Anamnese sind weitere serologische Untersuchungen, ggf. in Absprache mit dem Labor erforderlich (Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper und/oder Kontrolle des Titerverlaufs).

Schwangere, bei denen ein Befund vorliegt, der nicht auf Immunität schließen lässt, sollen aufgefordert werden, sich unverzüglich zur ärztlichen Beratung zu begeben, falls sie innerhalb der ersten vier Schwangerschaftsmonate Röteln-Kontakt haben oder an rötelnverdächtigen Symptomen erkranken. Auch ohne derartige Verdachtsmomente soll bei diesen Schwangeren in der 16.-17. Schwangerschaftswoche eine erneute Antikörper-Untersuchung gemäß Abs. 2 durchgeführt werden.

Mutterschafts-Richtlinien

Eine aktive Rötelschutzimpfung soll während der Schwangerschaft nicht vorgenommen werden.

Zu a): Ist die Lues-Suchreaktion positiv, so sollen aus derselben Blutprobe die üblichen serologischen Untersuchungen auf Lues durchgeführt werden.

Bei der Lues-Suchreaktion ist lediglich die Durchführung und nicht das Ergebnis der Untersuchung im Mutterpaß zu dokumentieren.

Zu b): Aus dem Blut der Schwangeren ist ein immunochemischer Antikörpertest vorzunehmen, für welchen die benötigten Reagenzien staatlich zugelassen*) sind. Ist diese Untersuchung positiv, so muß das Ergebnis mittels Immuno-Blot aus derselben Blutprobe gesichert werden. Alle notwendigen weiterführenden Untersuchungen sind Bestandteil der kurativen Versorgung. Die Durchführung der Beratung und die Durchführung des HIV-Antikörpertest sind im Mutterpass zu dokumentieren. Das Ergebnis der Untersuchung wird im Mutterpass nicht dokumentiert.

Zu c): Die Untersuchung des Rh-Merkmals D erfolgt mit mindestens zwei verschiedenen Testreagenzien. Für die Untersuchung wird die Anwendung zweier monoklonaler Antikörper (IgM-Typ), die die Kategorie D^{VI} nicht erfassen, empfohlen. Bei negativem Ergebnis beider Testansätze gilt die Schwangere als Rh negativ (D negativ). Bei übereinstimmend positivem Ergebnis der beiden Testansätze ist die Schwangere Rh positiv. Bei Diskrepanzen oder schwach positiven Ergebnissen der Testansätze ist eine Klärung z. B. im indirekten Antiglobulintest mit geeigneten Testreagenzien notwendig. Fällt dieser Test positiv aus, so ist die Schwangere Rh positiv (D^{weak} positiv).

Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors entfällt, wenn entsprechende Untersuchungsergebnisse bereits vorliegen und von einem Arzt bescheinigt wurden.

Zu d): Der Antikörpersuchtest wird mittels des indirekten Antiglobulintests gegen zwei Test-Blutmuster mit den Antigenen D, C, c, E, e, Kell, Fy und S durchgeführt. Bei Nachweis von Antikörpern sollen möglichst aus derselben Blutprobe deren Spezifität und Titerhöhe bestimmt werden.

Gegebenenfalls müssen in solchen Fällen auch das Blut des Kindesvaters und die Bestimmung weiterer Blutgruppen-Antigene der Mutter in die Untersuchung einbezogen werden. Eine schriftliche Erläuterung der Befunde an den überweisenden Arzt kann sich dabei als notwendig erweisen.

*)Zulassung der Reagenzien durch das Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut), Frankfurt

Mutterschafts-Richtlinien

Auch nicht zum Morbus haemolyticus neonatorum führende Antikörper (IgM und/oder Kälte-Antikörper) sind in den Mutterpaß einzutragen, da sie gegebenenfalls bei einer Bluttransfusion für die Schwangere wichtig sein können.

2. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren (Rh-positiven und Rh-negativen) in der 24.-27. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Sind bei Rh-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll in der 28.-30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (um 300 µg) Anti-D-Immunglobulin injiziert werden, um möglichst bis zur Geburt eine Sensibilisierung der Schwangeren zu verhindern. Das Datum der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist im Mutterpaß zu vermerken.
3. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg^{*)} zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.

D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe

1. Bei jedem Kind einer Rh-negativen Mutter ist unmittelbar nach der Geburt der Rh-Faktor D unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombs-tests zu bestimmen. Ist dieser Rh-Faktor positiv (D^{*}) oder liegt D^{-weak} vor, so ist aus derselben Blutprobe auch die Blutgruppe des Kindes zu bestimmen. Bei Rh-positivem Kind ist bei der Rh-negativen Mutter eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin (um 300 µg) innerhalb von 72 Stunden post partum zu applizieren, selbst wenn nach der Geburt schwach reagierende Rh-Antikörper bei der Mutter gefunden worden sind und/oder der direkte Coombstest beim Kind schwach positiv ist. Hierdurch soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen Rh-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Rh-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern.
2. Rh-negativen Frauen mit Fehlgeburt bzw. Schwangerschaftsabbruch sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden. Entsprechende blutgruppenserologische Untersuchungen sind erforderlichenfalls durchzuführen.

^{*)}HBsAg = Hepatitis B surface antigen

Mutterschafts-Richtlinien

E. Voraussetzungen für die Durchführung serologischer Untersuchungen

Die serologischen Untersuchungen nach den Abschnitten C. und D. sollen nur von solchen Ärzten durchgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen. Dieselben Voraussetzungen gelten für Untersuchungen in Instituten.

F. Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin

1. Eine Untersuchung soll innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung vorgenommen werden. Dabei soll das Hämoglobin bestimmt werden.
2. Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfaßt:
 - ~~—~~ Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
 - ~~—~~ Feststellung des gynäkologischen Befundes,
 - ~~—~~ Blutdruckmessung,
 - ~~—~~ Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, und Zucker und Sediment,
 - ~~—~~ gegebenenfalls bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund) sowie
 - ~~—~~ Beratung der Mutter.
 - ~~—~~

Mutterschafts-Richtlinien**G. Medikamentöse Maßnahmen und Verordnung von Verband- und Heilmitteln**

Die Versicherte hat während der Schwangerschaft und im Zusammenhang mit der Entbindung Anspruch auf Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln. Die für die Leistungen nach den §§ 31 bis 33 SGB V geltenden Vorschriften gelten entsprechend; bei Schwangerschaftsbeschwerden und im Zusammenhang mit der Entbindung finden die Regelungen, die für die Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln eine Zuzahlung der Versicherten vorsehen, keine Anwendung.

H. Aufzeichnungen und Bescheinigungen

1. Nach Feststellung der Schwangerschaft stellt der Arzt der Schwangeren einen Mutterpaß (Anlage 3)^{*)} aus, sofern sie nicht bereits einen Paß dieses Musters besitzt.
2. Nach diesem Mutterpaß richten sich auch die vom Arzt vorzunehmenden Eintragungen der Ergebnisse der Untersuchungen im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Darüber hinausgehende für die Schwangerschaft relevante Untersuchungsergebnisse sollen in den Mutterpass eingetragen werden, soweit die Eintragung durch die Richtlinien nicht ausgeschlossen ist (Lues-Suchreaktion sowie HIV-Untersuchung).
3. Die Befunde der ärztlichen Betreuung und der blutgruppenserologischen Untersuchungen hält der Arzt für seine Patientenkartei fest und stellt sie bei eventuellem Arztwechsel dem anderen Arzt auf dessen Anforderung zur Verfügung, sofern die Schwangere zustimmt.
4. Beim Anlegen eines weiteren Mutterpasses sind die Blutgruppenbefunde zu übertragen. Die Richtigkeit der Übertragung ist ärztlich zu bescheinigen.
5. Der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses ist berechtigt, Änderungen am Mutterpaß vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich aus der praktischen Anwendung ergibt, soweit dadurch der Mutterpaß nicht in seinem Aufbau und in seinem wesentlichen Inhalt verändert wird.

^{*)} Auf einen Abdruck wurde verzichtet.

Mutterschafts-Richtlinien
Anlage 1 (a - d)
 (zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Untersuchungen in der Schwangerschaft (Sonographie)

Es gilt die Anlage 1 der Mutterschafts-Richtlinien in der Fassung vom 22. November 1994, zuletzt geändert am 21. März 2013.

Anlage 1 a¹
 (zu Abschnitt A. Nr. 5 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft

Die nachfolgend aufgeführten Befunde sind mittels B-Mode-Verfahren im jeweiligen Zeitraum zu erheben. Dabei ist die jeweilige Bilddokumentation durchzuführen.

1. Untersuchung: 8 + 0 bis 11 + 6 SSW

Intrauteriner Sitz:	ja/nein
Embryo darstellbar:	ja/nein
Mehrlingsschwangerschaft:	ja/nein
- monochorial	ja/nein
Herzaktion:	ja/nein

Biometrie I:

- Scheitelsteißlänge (SSL)
 oder: Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Auffälligkeiten: ja/nein/kontrollbedürftig

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation der Biometrie (ein Maß) und auffälliger oder kontrollbedürftiger Befunde.

¹ Für die Durchführung der in Anlage 1 a unter 1., 2.a, und 3. angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 der Anlage I der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ultraschalldiagnostik (Ultraschall-Vereinbarung) Voraussetzung. Für die Durchführung der Untersuchung nach 2 b) ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1a) der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, letzteres beinhaltet, dass ein entsprechender Befähigungsnachweis gegenüber der KV erbracht wurde.

Mutterschafts-Richtlinien

2. Untersuchung: 18 + 0 bis 21 + 6 SSW

a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie

Einlingsschwangerschaft: ja/nein
Herzaktion: ja/nein

Biometrie II:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen hinsichtlich:

- Fruchtwassermenge ja/nein/kontrollbedürftig
- körperlicher Entwicklung ja/nein/kontrollbedürftig
- Plazentalokalisation und -struktur: normal/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie II genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

b) Sonografie mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher. Zusätzlich zu den unter a) vorgegebenen Untersuchungsinhalten Beurteilung der folgenden fetalen Strukturen:

Kopf:

- Ventrikelauffälligkeiten ja/nein
- Auffälligkeiten der Kopfform ja/nein
- Darstellbarkeit des Kleinhirns ja/nein

Hals und Rücken:

- Unregelmäßigkeit der dorsalen Hautkontur ja/nein

Thorax:

- Auffällige Herz/Thorax-Relation (Blickdiagnose) ja/nein
- Linksseitige Herzposition ja/nein
- Persistierende Arrhythmie im Untersuchungszeitraum ja/nein
- Darstellbarkeit des Vier-Kammer-Blicks ja/nein

Mutterschafts-Richtlinien

Rumpf:

- Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand ja/nein
- Darstellbarkeit des Magens im linken Oberbauch ja/nein
- Darstellbarkeit der Harnblase ja/nein

Bilddokumentation der Auffälligkeiten.

3. Untersuchung: 28 + 0 bis 31 + 6 SSW

Einlingsschwangerschaft: ja/nein

Kindslage:

Herzaktion: ja/nein

Biometrie III:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Kontrolle der Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen gemäß dem 2. Screening (gemäß 2a).

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie III genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 1 b

(zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a genannten Screening-Untersuchungen hinaus können bei Vorliegen einer der nachfolgend angeführten Indikationen weitere sonographische Untersuchungen zur Überwachung der Schwangerschaft angezeigt sein, die als Kontrolluntersuchungen Bestandteil des Screening sind.

1. Sicherung des Schwangerschaftsalters bei
 - unklarer Regelanamnese
 - Diskrepanz zwischen Uterusgröße und berechnetem Gestationsalter aufgrund des klinischen oder sonographischen Befundes
 - fehlenden Untersuchungsergebnissen aus dem Ultraschall-Screening bei Übernahme der Mutterschaftsvorsorge durch einen anderen Arzt
2. Kontrolle des fetalen Wachstums bei
 - Schwangeren mit einer Erkrankung, die zu Entwicklungsstörungen des Feten führen kann,
 - Verdacht auf Entwicklungsstörung des Feten aufgrund vorausgegangener Untersuchungen
3. Überwachung einer Mehrlingsschwangerschaft
4. Neu- oder Nachbeurteilung des Schwangerschaftsalters bei auffälligen Ergebnissen der in der Mutterschaftsvorsorge notwendigen serologischen Untersuchungen der Mutter
5. Diagnostik und Kontrolle des Plazentasitzes bei vermuteter oder nachgewiesener Plazenta praevia
6. Erstmaliges Auftreten einer uterinen Blutung
7. Verdacht auf intrauterinen Fruchttod
8. Verdacht auf Lageanomalie ab Beginn der 36. SSW.

Mutterschafts-Richtlinien**Anlage 1 c**

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a und 1 b genannten Untersuchungen hinaus können weitere Ultraschall-Untersuchungen mittels B-Mode oder auch mit anderen sonographischen Verfahren angezeigt sein, wenn sie der Abklärung und/oder Überwachung von pathologischen Befunden dienen und eine der nachfolgend aufgeführten Indikationen vorliegt. Diese Untersuchungen gehören zwar zum Programm der Mutterschaftsvorsorge, sind aber nicht mehr Bestandteil des Screening.

I.^{*)}

1. Rezidivierende oder persistierende uterine Blutung
2. Gestörte intrauterine Frühschwangerschaft
3. Frühschwangerschaft bei liegendem IUP, Uterus myomatosus, Adnextumor
4. Nachkontrolle intrauteriner Eingriffe
5. Cervixmessung mittels Ultraschall bei Cervixinsuffizienz oder Verdacht
6. Bestätigter vorzeitiger Blasensprung und/oder vorzeitige Wehentätigkeit
7. Kontrolle und gegebenenfalls Verlaufsbeobachtung nach Bestätigung einer bestehenden Anomalie oder Erkrankung des Fetus
8. Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung
9. Ultraschall-Kontrollen bei gestörtem Geburtsverlauf z. B. vor, während und nach äußerer Wendung aus Beckenend- oder Querlage in Schädellage.

^{*)} Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage 1 der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

Mutterschafts-Richtlinien

II. *)

1. Durchführung intrauteriner Eingriffe wie Amniocentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutgewinnung, Körperhöhlen- oder Gefäßpunktionen, Fruchtwasserersatz-Auffüllungen, Transfusionen, Anlegen von Shunts, Fetoskopie
2. Gezielte Ausschlußdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von
 - a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen
 - b) laborchemischen Befunden
 - c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese
 - d) teratogenen Noxen
oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.

Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG

Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Abs. 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.

Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.

Für genetische vorgeburtliche Untersuchungen gelten die Vorgaben des GenDG.

Anlage 1 d

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Dopplersonographische Untersuchungen

Die Anwendung der Dopplersonographie als Maßnahme der Mutterschaftsvorsorge ist nur bei einer oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Indikationen und - mit Ausnahme der Fehlbildungsdiagnostik - nur in der zweiten Schwangerschaftshälfte zulässig.

*) Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

Mutterschafts-Richtlinien

1. Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung
2. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
3. Zustand nach Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod
4. Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie
5. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung
6. Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/fetale Erkrankung
7. Mehrlingsschwangerschaft bei diskordantem Wachstum
8. Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/Herzkrankungen.

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 2
(zu Abschnitt B. Nr. 4 c der Mutterschafts-Richtlinien)**

Indikationen zur Kardiotokographie (CTG) während der Schwangerschaft

Die Kardiotokographie ist im Rahmen der Schwangerenvorsorge nur angezeigt, wenn eine der nachfolgend aufgeführten Indikationen vorliegt:

A. Indikationen zur erstmaligen CTG

- in der 26. und 27. Schwangerschaftswoche
drohende Frühgeburt
- ab der 28. Schwangerschaftswoche
 - a) Auskultatorisch festgestellte Herztonalterationen
 - b) Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit.

B. Indikationen zur CTG-Wiederholung

CTG-Alterationen

- a) Anhaltende Tachykardie (> 160/Minute)
- b) Bradykardie (< 100/Minute)
- c) Dezeleration(en) (auch wiederholter Dip null)
- d) Hypooszillation, Anoszillation
- e) Unklarer Kardiotokogramm-Befund bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit
- f) Mehrlinge
- g) Intrauteriner Fruchttod bei früherer Schwangerschaft
- h) Verdacht auf Placenta-Insuffizienz nach klinischem oder biochemischem Befund
- i) Verdacht auf Übertragung
- j) Uterine Blutung

Medikamentöse Wehenhemmung

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 3
(siehe Mutterpass)**

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 4
(zu Abschnitt A. Nr. 1 der Mutterschafts-Richtlinien)**

**Ich bin schwanger.
Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten?**

Diese Information erläutert, warum allen Schwangeren in Deutschland ein HIV-Test angeboten wird. Sie soll Sie bei Ihrem Beratungsgespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt unterstützen. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich auch an Beratungsstellen, zum Beispiel bei Ihrem Gesundheitsamt, oder an die örtliche AIDS-Hilfe wenden.

Die wichtigsten Informationen vorab:

- HIV kann während der Schwangerschaft, bei der Geburt und später durch die Muttermilch auf das Kind übertragen werden.
- Die frühzeitige Feststellung einer HIV-Infektion ist wichtig. Durch eine rechtzeitige Behandlung besteht eine sehr gute Aussicht, eine Ansteckung des Kindes zu verhindern. Aber auch wenn eine Ansteckung erst später in der Schwangerschaft festgestellt wird, kann eine Behandlung das Kind immer noch schützen.
- Ein anonymer HIV-Test ist möglich.

Sie haben Anspruch auf einen HIV-Test. Sie haben aber selbstverständlich das Recht, einen HIV-Test abzulehnen.

Was ist HIV?

Das HI-Virus („Humanes Immunschwäche-Virus“) befällt Zellen des Abwehrsystems des Körpers und zerstört sie. Die meisten Menschen mit HIV haben über Jahre kaum Beschwerden. Wenn das Virus das Immunsystem aber stark geschwächt hat, treten schwere Erkrankungen auf. Diese Phase wird als „AIDS“ (deutsch: „erworbenes Immunschwäche-Syndrom“) bezeichnet. Eine lebenslange Behandlung mit Medikamenten kann verhindern, dass HIV zu AIDS führt. Eine Heilung von HIV und AIDS ist momentan nicht möglich.

Frauen stecken sich meistens durch ungeschützten sexuellen Kontakt an, bei dem Samenflüssigkeit oder Blut in den Körper gelangt. Auch beim gemeinsamen Benutzen von Spritzen oder Injektionsnadeln kann HIV übertragen werden.

Warum wird mir ein HIV-Test angeboten?

In Deutschland sind nur wenige Schwangere mit HIV infiziert. Aber es kommt vor, dass eine

Mutterschafts-Richtlinien

Frau nicht weiß, dass sie sich angesteckt hat.

Es ist wichtig zu wissen, ob eine HIV-Infektion besteht, denn das Virus kann auf das Kind übertragen werden. Wenn eine Schwangere HIV hat, kann sie eine Ansteckung ihres Kindes wirksam verhindern, wenn sie während der gesamten Schwangerschaft Medikamente einnimmt. Das Risiko für eine Übertragung sinkt dann auf unter 1 %. Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten sind so gut, dass eine Mutter mit HIV oft ohne Beschwerden leben und so auch für ihr Kind da sein kann.

Falls ich HIV habe, wie kann ich mein Kind schützen?

Die Gefahr einer HIV-Übertragung auf das Kind ist sehr gering, wenn

1. Sie während der Schwangerschaft Medikamente einnehmen, die HIV bekämpfen. Bei einer erfolgreichen Behandlung sinkt die Zahl der Viren so stark, dass sie im Blut nicht mehr nachweisbar sind.
2. die Art der Entbindung angepasst wird: Wenn die Behandlung erfolgreich war, ist eine normale Geburt möglich. Wenn Sie keine Medikamente nehmen oder sie nicht ausreichend wirken, kann ein Kaiserschnitt das Übertragungsrisiko verringern.
3. Sie nach der Geburt darauf verzichten, das Kind zu stillen. Ihre Muttermilch kann HIV enthalten, außerdem Reste der Medikamente. Deshalb darf das Kind auch keine abgepumpte Muttermilch bekommen. Handelsübliche Fertigmilch ist eine sichere Alternative.
4. das Kind nach der Geburt behandelt wird.

Kann ich mich auch in der Schwangerschaft mit HIV infizieren?

Eine HIV-Infektion ist auch während der Schwangerschaft möglich. Bei sexuellen Kontakten sind Kondome ein guter Schutz.

Gibt es Bedenken bei einem HIV-Test?

Für die meisten Frauen ist ein HIV-Test nur ein Test unter vielen in der Schwangerschaft. Die Entscheidung für einen HIV-Test fällt jedoch nicht immer leicht und kann Ängste auslösen. Die Wartezeit bis zum Testergebnis kann als belastend erlebt werden. Bei Bedenken oder Sorgen können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, aber auch mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Beratungsstellen sprechen – auf Wunsch auch anonym.

Wer mit HIV infiziert ist und dies weiß, muss mit Nachteilen rechnen, zum Beispiel beim Abschluss einer (Lebens-)Versicherung. Unabhängig davon, ob Sie den Test durchführen lassen und welches Ergebnis er hat, wirkt sich das aber zum Beispiel nicht auf Ihren gesetzlichen Krankenversicherungsstatus oder den Aufenthaltsstatus als Migrantin in Deutschland aus.

Wer erfährt von dem Test?

Mutterschafts-Richtlinien

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt teilt Ihnen das Testergebnis in einem vertraulichen Gespräch mit. Ärztinnen, Ärzte und ihr Personal unterliegen der Schweigepflicht. Arbeitgeber oder andere Stellen werden über das Ergebnis nicht informiert.

Sie alleine entscheiden, wer von dem Test und seinem Ergebnis erfährt. Nur mit Ihrem Einverständnis wird es an andere Ärztinnen oder Ärzte übermittelt.

Die Durchführung der Beratung und die Durchführung des HIV-Antikörpertestes sind im Mutterpass zu dokumentieren. Das Ergebnis der Untersuchung wird im Mutterpass nicht dokumentiert.

Kann ich mich anonym testen lassen?

Sie können sich auch anonym testen lassen. Dies ist zum Beispiel in einer Arztpraxis, in Kliniken mit einer HIV-Ambulanz, beim Gesundheitsamt, bei manchen AIDS-Beratungsstellen oder einem Tropeninstitut möglich.

Was passiert bei einem HIV-Test?

Für einen HIV-Test wird eine Blutprobe entnommen und in einem Labor untersucht. Beim Test kann das Virus nur entdeckt werden, wenn im Blut Zeichen dafür vorhanden sind, dass der Körper schon gegen die Infektion kämpft. Normalerweise kann HIV spätestens drei Monate nach der Ansteckung im Blut nachgewiesen werden.

Ein Testergebnis wird als „positiv“ bezeichnet, wenn Viren im Blut nachgewiesen wurden. Mit dem Ausdruck „HIV-positiv“ ist gemeint, dass ein Mensch HIV im Blut hat.

Wenn Sie meinen, dass Sie sich mit HIV angesteckt haben könnten, zum Beispiel durch einen ungeschützten sexuellen Kontakt, können Sie sich an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt wenden, um einen oder mehrere Test-Zeitpunkte zu vereinbaren. Der Test ist sehr genau.

Was kostet der HIV-Test?

Die Kosten für einen HIV-Test in einer Arztpraxis werden während der Schwangerschaft von den Krankenkassen übernommen. Wenn Sie einen Test anonym durchführen lassen wollen, kann dies mit geringen Kosten für Sie verbunden sein.

Wo bekomme ich weitere Informationen?

Für weitere Informationen können Sie sich an Ihre Ärztin, Ihren Arzt, an Ihr Gesundheitsamt oder die örtliche AIDS-Hilfe wenden.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet unter der Nummer 01805 / 555 444 eine anonyme Telefonberatung an.

Über die Website der BZgA können Sie auch Beratungsstellen finden und sich anonym im

Mutterschafts-Richtlinien

Internet beraten lassen: www.aidsberatung.de

Quellen:

Chou R, Smits AK, Huffman LH, Fu R, Korthuis PT, US Preventive Services Task Force. Prenatal screening for HIV: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 38-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998754>

Chou R, Cantor A, Bougatsos C, Zakher B. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114880/pdf/TOC.pdf>.

Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154-2166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181561>

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) u.a. S2k-Leitlinie: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. September 2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-002.html>

Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012; 26(6): 757-763. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210635>

Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Sys Rev* 2009; (1): CD006734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160297>

Read JS, Newell M-L. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; (4): CD005479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235405>

Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber für Ärzte. Dezember 2013. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html?nn=2374210

Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of

Mutterschafts-Richtlinien

mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Sys Rev 2011; (7): CD003510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735394>

Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. Cochrane Database Sys Rev 2010; (3): CD008440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238370>

World Health Organization (WHO) 2010: ANTIRETROVIRAL drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach - 2010 Version. HIV/Aids Programme; Strengthening health service to fight HIV/AIDS) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Anlage 5

30

Mutterschafts-Richtlinien

(zu Abschnitt A Nummer 5 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ich bin schwanger. Warum werden allen schwangeren Frauen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten?

Viele Frauen und ihre Partner freuen sich bei einer Schwangerschaft auf die Ultraschalluntersuchungen. Die Bilder stärken oft die erste Beziehung zum heranwachsenden Kind. Doch das ist nicht der Grund, warum allen Schwangeren drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten werden. Die Untersuchungen haben vielmehr einen medizinischen Hintergrund: Mit ihrer Hilfe soll festgestellt werden, ob die Schwangerschaft normal verläuft und ob sich das Kind normal entwickelt. Das ist die Regel: Von 100 Schwangeren bringen 96 bis 98 ein gesundes Kind zur Welt. Manchmal zeigen sich beim Ultraschall aber Auffälligkeiten, die dann weitere Untersuchungen notwendig machen.

Dieses Merkblatt beschreibt die Basis-Ultraschalluntersuchungen auf die gesetzlich krankenversicherte Frauen einen Anspruch haben. Diese Untersuchungen werden im Mutterpass mit dem englischen Begriff für Reihenuntersuchung als „Screening“ bezeichnet. Das Merkblatt erläutert auch, welche Fragen durch die Untersuchungen aufgeworfen werden können und was gegen die Untersuchungen sprechen kann. Wir hoffen, dass Ihnen diese Informationen beim Gespräch mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt helfen und die Entscheidung für oder gegen Ultraschalluntersuchungen erleichtern. Wenn Sie im Zusammenhang mit Ihrer Schwangerschaft Fragen haben, können Sie sich außerdem jederzeit an eine psychosoziale Beratungsstelle und Beratungsstellen für werdende Eltern wenden.

Die wichtigsten Informationen dieses Merkblatts:

- Während einer unkomplizierten Schwangerschaft haben Sie Anspruch auf drei Basis-Ultraschalluntersuchungen, wenn Sie gesetzlich krankenversichert sind.
- Mithilfe der Basis-Ultraschalluntersuchungen soll vor allem abgeschätzt werden, ob die Schwangerschaft und die Entwicklung des Kindes normal verlaufen.
- Direkte unerwünschte Wirkungen oder Risiken der Ultraschalluntersuchung selbst sind weder für die Schwangere noch für das Ungeborene bekannt.
- Ultraschalluntersuchungen können auch auf Auffälligkeiten hindeuten und schwierige Entscheidungen erforderlich machen.
- Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, Sie vor dem Ultraschall über die Vor- und Nachteile aufzuklären.
- Sie können auf Ultraschalluntersuchungen verzichten, ohne Gründe nennen zu müssen und ohne dass dies Folgen für den Versicherungsschutz hat.

Mutterschafts-Richtlinien

Was ist eine Ultraschalluntersuchung?

Mit einer Ultraschalluntersuchung (Sonografie) kann das Kind in der Gebärmutter sichtbar gemacht werden. Dazu werden Schallwellen verwendet, die nicht hörbar sind. Die Schallwellen werden von Gewebeschichten im Körper als Echo zurückgeworfen.

Für die Untersuchung trägt die Frauenärztin oder der Frauenarzt ein Gel auf den Bauch auf und bewegt den Schallkopf des Ultraschallgerätes darüber. Der Schallkopf sendet Schallwellen aus und empfängt auch ihre Echos. Diese werden vom Ultraschallgerät in ein Bild umgewandelt, das auf einem Bildschirm sichtbar wird. Bei der ersten Ultraschalluntersuchung kann auch eine sogenannte Vaginalsonde eingesetzt werden. Sie wird in die Scheide eingeführt und sendet von dort Schallwellen aus.

Wann erhalte ich die Ergebnisse der Untersuchung und wer erfährt davon?

In der Regel teilt Ihnen Ihre Frauenärztin oder Ihr Frauenarzt die Ergebnisse während oder direkt nach der Untersuchung mit. Sie können mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt besprechen, ob Sie die Ultraschallbilder sehen wollen. Wenn Sie das Geschlecht des Kindes nicht erfahren möchten, sprechen Sie dies vor der Untersuchung an. Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Befunde sind zu dokumentieren.

Ärztinnen, Ärzte und das Praxispersonal unterliegen der Schweigepflicht.

Welche Basis-Ultraschalluntersuchungen gibt es in der Schwangerschaft?

Wenn Sie gesetzlich krankenversichert sind und nicht als Risikoschwangere gelten, werden Ihnen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten. Diese Untersuchungen liefern grundlegende Informationen über die Schwangerschaft, etwa wie groß das Ungeborene ist und wie es liegt. Die Frauenärztin oder der Frauenarzt schaut nach der Lage des Mutterkuchens (Plazenta) und der Fruchtwassermenge. Die Größe des Kindes wird gemessen und im Mutterpass in einer Wachstumskurve dokumentiert. Die Untersuchungsergebnisse können dabei helfen, die Geburt vorzubereiten.

Bei allen drei Ultraschalluntersuchungen wird überprüft,

- ob sich das Ungeborene altersgerecht entwickelt,
- ob es sich vielleicht um Mehrlinge handelt und
- ob es Hinweise auf Entwicklungsstörungen gibt.

Darüber hinaus wird bei den einzelnen Untersuchungen Folgendes untersucht:

9. bis 12. Schwangerschaftswoche: 1. Basis-Ultraschalluntersuchung

Der erste Basis-Ultraschall dient vor allem dazu, die Schwangerschaft zu bestätigen. Es wird geprüft, ob sich die befruchtete Eizelle in der Gebärmutter eingenistet und zu einem Embryo oder Fötus entwickelt hat. In den ersten Schwangerschaftswochen spricht man von einem Embryo, nach der 10. Woche von einem Fötus. Beim ersten Ultraschall können bereits die Körperlänge oder der Durchmesser des Kopfes gemessen werden. Die Ergebnisse helfen dabei, die Schwangerschaftswoche und den voraussichtlichen Geburtstermin zu schätzen. Die Frauenärztin oder der

Mutterschafts-Richtlinien

Frauenarzt kontrolliert auch, ob ein Herzschlag feststellbar ist und ob es sich um Mehrlinge handelt.

19. bis 22. Schwangerschaftswoche: 2. Basis-Ultraschalluntersuchung

Beim zweiten Ultraschall können Sie zwischen zwei Alternativen wählen, um eventuelle Auffälligkeiten zu erkennen:

- a) Einer „Basis-Ultraschalluntersuchung“
- b) Einer „erweiterten Basis-Ultraschalluntersuchung“

Wenn Sie sich für eine Basis-Ultraschalluntersuchung entscheiden, werden die Größe von Kopf und Bauch des Kindes sowie die Länge des Oberschenkelknochens gemessen. Außerdem wird die Position der Plazenta in der Gebärmutter beurteilt. Wenn die Plazenta besonders tief sitzt, können bei der weiteren Betreuung und für die Geburt besondere Vorkehrungen nötig werden.

Wenn Sie sich für einen erweiterten Basis-Ultraschall entscheiden, werden zusätzlich folgende Körperteile genauer untersucht:

- Kopf: Sind Kopf und Hirnkammern normal geformt? Ist das Kleinhirn sichtbar?
- Hals und Rücken: Sind sie gut entwickelt?
- Brustkorb: Wie ist das Größenverhältnis von Herz und Brustkorb? Ist das Herz auf der linken Seite sichtbar? Schlägt das Herz rhythmisch? Sind die vier Kammern des Herzens ausgebildet?
- Rumpf: Ist die vordere Bauchwand geschlossen? Sind Magen und Harnblase zu sehen?

Auch der erweiterte Basis-Ultraschall wird in der Regel von Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt durchgeführt, wenn sie oder er eine entsprechende Wissensprüfung absolviert hat. Andernfalls ist eine Überweisung an eine andere Frauenarztpraxis nötig.

29. bis 32. Schwangerschaftswoche: 3. Basis-Ultraschalluntersuchung

Beim dritten Basis-Ultraschall werden Kopf, Bauch und Oberschenkelknochen gemessen. Auch die Lage des Kindes und sein Herzschlag werden kontrolliert.

Sollte ein Ultraschall auf Auffälligkeiten hindeuten oder zu unklaren Ergebnissen führen, können diese durch weiterführende Untersuchungen abgeklärt werden. Welche zusätzlichen Untersuchungen infrage kommen, können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt besprechen.

Was gehört nicht zum Basis-Ultraschall?

Wenn es besondere medizinische Gründe gibt, übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen auch weitergehende Ultraschalluntersuchungen. Nicht zum Basis-Ultraschall gehört zum Beispiel der sogenannte Fein-Ultraschall (Organ-Ultraschall) durch besonders spezialisierte Frauenärztinnen und Frauenärzte. Er kann sinnvoll sein, wenn etwa eine Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingeschätzt wird oder wenn andere Untersuchungen zu unklaren Ergebnissen geführt haben. Ein Fein-Ultraschall ist auch ohne medizinische Begründung möglich. Er ist dann

Mutterschafts-Richtlinien

aber eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die selbst bezahlt werden muss. Auch alle weiteren Ultraschalluntersuchungen, die keinen konkreten medizinischen Anlass haben, müssen selbst bezahlt werden.

Untersuchungen, in denen gezielt nach Hinweisen auf genetisch bedingte Auffälligkeiten gesucht wird, unterliegen dem Gendiagnostikgesetz. Dazu gehört beispielsweise der Nackentransparenz-Test, bei dem mittels Ultraschall nach Hinweisen zum Beispiel auf ein Down-Syndrom gesucht wird. Vor solchen Untersuchungen sind Ärztinnen und Ärzte zu einer besonderen Aufklärung und genetischen Beratung verpflichtet. Dabei geht es nicht nur um medizinische Fragen, sondern auch um psychische und soziale Belange, die im Zusammenhang mit der Untersuchung und ihren Ergebnissen von Bedeutung sein können.

Auch beim Basis-Ultraschall können Auffälligkeiten am Ungeborenen entdeckt werden, die verschiedene, auch genetische, Ursachen haben können. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt muss Ihnen dann ebenfalls eine besondere Beratung anbieten.

Wie zuverlässig sind die Ergebnisse des Basis-Ultraschalls?

Bestimmte Entwicklungsstörungen des Kindes sind bei einem Basis-Ultraschall unmittelbar erkennbar. Bei anderen gesundheitlichen Problemen oder Fehlbildungen liefert die Untersuchung nur Hinweise auf Auffälligkeiten. Wieder andere Probleme und Entwicklungsstörungen lassen sich mit einer Ultraschalluntersuchung nicht erkennen.

Wie alle Untersuchungen können Ultraschalluntersuchungen zu falschen Ergebnissen führen. Dabei sind zwei Fehler möglich:

- 1) Der Ultraschall kann beispielsweise auf Entwicklungsstörungen hinweisen, obwohl sich das Kind normal entwickelt.
- 2) Das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung ist unauffällig, obwohl das Ungeborene gesundheitliche Probleme oder Fehlbildungen hat.

Wie häufig ein Ultraschall in Deutschland zu fehlerhaften Ergebnissen führt, lässt sich nicht genau sagen. Die Fehlerhäufigkeit hängt unter anderem davon ab, wie viel Fruchtwasser die Fruchtblase enthält, wie das Kind liegt und wie dick die Bauchwand der Schwangeren ist. Auch die Qualität des Ultraschallgeräts und die Qualifikation des Untersuchenden können das Ergebnis beeinflussen. Nach internationalen Zahlen muss etwa eine von 100 Schwangeren mit einem falschen Ergebnis rechnen.

Kann eine Ultraschalluntersuchung auch schaden?

Die bei den Basis-Ultraschalluntersuchungen verwendeten Schallwellen schaden nach jetzigem Stand des Wissens weder der Schwangeren noch dem Kind. Ein Ultraschall kann aber schaden, wenn er unklare Ergebnisse oder Auffälligkeiten zeigt. Dies kann Ängste oder Sorgen auslösen und dazu führen, dass zur Abklärung weitere Untersuchungen angeboten werden. Weitere Untersuchungen können aufwendig sein und ihrerseits manchmal schwerwiegende Auswirkungen haben und die werdenden Eltern stark belasten.

Auf der anderen Seite kann eine Ultraschalluntersuchung den Eindruck vermitteln, dass sich das Ungeborene normal entwickelt, obwohl es gesundheitliche Probleme hat. Dann gehen die werdenden Eltern fälschlicherweise davon aus, dass ihr Kind

Mutterschafts-Richtlinien

gesund ist. Falls sich dann nach der Geburt völlig unerwartet eine schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigung oder Fehlbildung zeigt, kann das ein Schock sein.

Zudem sind nicht alle Untersuchungsergebnisse eindeutig und nicht alle Probleme, die bei einer Ultraschalluntersuchung festgestellt werden können, sind behandelbar. Dies kann belasten, verunsichern und schwierige Entscheidungen erforderlich machen. Wenn es Hinweise gibt, dass das Ungeborene körperlich oder geistig beeinträchtigt sein könnte, kann sich zum Beispiel die Frage nach Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft stellen. Dies kann zu inneren Konflikten führen. Manche Frauen sagen im Nachhinein, sie hätten die Untersuchung nicht machen lassen, wenn sie die möglichen Folgen vorher bedacht hätten.

Wenn Sie sich Sorgen machen oder wegen weiterer Untersuchungen und möglicher Schritte unsicher sind, können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt und Beraterinnen und Beratern von verschiedenen Beratungsstellen sprechen.

Kann ich auf Ultraschalluntersuchungen verzichten?

Sie haben das Recht, auf alle oder einzelne Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft zu verzichten. Vielleicht möchten Sie nur wissen, ob sich Ihr Kind altersgemäß entwickelt, aber nicht, ob es Fehlbildungen hat. In diesem Fall wird die Ärztin oder der Arzt Sie bitten, Ihre Entscheidung durch Ihre Unterschrift zu bestätigen. Sie entbinden sie bzw. ihn dadurch von der Informationspflicht. Für sie oder ihn kann dies eine Entlastung sein, da sie oder er nicht mehr in jedem Fall dafür haftbar gemacht werden kann, wenn Sie über auffällige Untersuchungsergebnisse nicht informiert werden wollten. Oder Sie entscheiden sich ganz gegen Ultraschalluntersuchungen, weil Sie sich den damit verbundenen Unsicherheiten und möglichen Entscheidungsnoten nicht aussetzen möchten, zum Beispiel wenn für Sie feststeht, dass Sie die Schwangerschaft in jedem Fall fortsetzen werden, ganz gleich wie sich ihr Kind entwickelt.

Auf der anderen Seite kann auch ein Verzicht auf Ultraschalluntersuchungen oder auf bestimmte Informationen Nachteile haben. So könnten Auffälligkeiten des ungeborenen Kindes unerkannt oder unbehandelt bleiben, obwohl eine Behandlung im Mutterleib vielleicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus könnten auch Befunde, die Ihre eigene Gesundheit betreffen, etwa zur Lage der Plazenta in der Gebärmutter, nicht erhoben werden. Bestimmte Untersuchungsergebnisse können auch dafür sprechen, sich während der weiteren Schwangerschaft und Entbindung in einer spezialisierten Klinik oder Praxis betreuen zu lassen.

Eine Entscheidung gegen Ultraschalluntersuchungen hat keine Auswirkungen auf Ihren Krankenversicherungsschutz oder den Ihres Kindes.

Wie erleben andere schwangere Frauen Ultraschalluntersuchungen?

Einige Frauen benötigen Zeit, um herauszufinden, ob sie wirklich ein Kind haben möchten, und wollen die Ultraschallbilder nicht sehen. Viele Frauen freuen sich aber darauf, ihr Kind beim Ultraschall zum ersten Mal zu sehen. Oft nehmen Frauen ihren Partner oder eine andere nahestehende Person zur Untersuchung mit. Familie und Freunden ein Foto des ungeborenen Kindes zu zeigen, kann zudem eine Möglichkeit sein, andere an der Schwangerschaft teilhaben zu lassen. Bei aller Freude können Ultraschalluntersuchungen aber auch mit Ängsten, Aufregung oder Unsicherheit verbunden sein.

Was kostet eine Basis-Ultraschalluntersuchung?

Mutterschafts-Richtlinien

Die Kosten für alle hier beschriebenen Basis-Ultraschalluntersuchungen werden von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Sie haben in jedem Schwangerschaftsdrittel (Trimenon) Anspruch auf eine Basis-Ultraschalluntersuchung. Im 2. Trimenon kann diese entweder als Basis-Ultraschalluntersuchung oder als erweiterte Basis-Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Wo finde ich weitere Informationen?

Bei allen Fragen rund um das Thema Schwangerschaft und Geburt können Sie sich an eine Schwangerschaftsberatungsstelle wenden. Der Anspruch auf Beratung umfasst auch die Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaft. Die Beratung ist in der Regel kostenlos.

Hilfen zu Fragen rund um das Thema Schwangerschaft und Geburt bieten auch viele andere Beratungsstellen für werdende Eltern. Adressen und weitere Informationen finden Sie auf der Website der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) unter www.familienplanung.de. Dort finden Sie auch Adressen von Beratungsstellen in Ihrer Nähe.

Stand:
Juli 2013

Das Merkblatt ist eine Anlage der Mutterschafts-Richtlinien.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
Wegelystraße 8
10623 Berlin
Telefon: 030 / 27 58 38 - 0
Telefax: 030 / 27 58 38 - 990

www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärztinnen und Ärzten, Zahnärztinnen und Zahnärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter aktiv mitwirken.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (www.iqwig.de) entworfen, nachfolgend vom G-BA weiterbearbeitet und in der vorliegenden Fassung beschlossen.

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 6
(zu Abschnitt A. Nr. 8 der Mutterschafts-Richtlinien)**

Ich bin schwanger. Warum wird allen schwangeren Frauen ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes angeboten?

Liebe Leserin,
dieses Merkblatt erläutert, warum allen Schwangeren ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) angeboten wird. Sie erfahren unter anderem, wie der Test abläuft, welche Folgen ein Schwangerschaftsdiabetes haben kann und welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt.

Die wichtigsten Informationen:

- Bei einem Schwangerschaftsdiabetes sind die Blutzuckerwerte erhöht. Damit nimmt das Risiko für bestimmte seltene Geburtskomplikationen etwas zu. Das Risiko kann aber meist schon durch eine Umstellung der Ernährung wieder normalisiert werden.
- Wenn Schwangerschaftsdiabetes festgestellt wird, eröffnet dies die Möglichkeit, selbst etwas dagegen zu tun.
- Die weitaus meisten Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben eine ansonsten normale Schwangerschaft und bringen ein gesundes Kind zur Welt.
- Schwangerschaftsdiabetes bedeutet nicht, dass Sie dauerhaft zuckerkrank sind (Diabetes Typ 1 oder Typ 2).

Sie haben Anspruch auf einen Test auf Schwangerschaftsdiabetes.
Sie haben selbstverständlich auch das Recht, diesen Test abzulehnen.

Was ist Schwangerschaftsdiabetes?

Bei den meisten Frauen bleiben die Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft normal. Wenn der Blutzucker während der Schwangerschaft jedoch bestimmte Werte übersteigt, sprechen Fachleute von Schwangerschaftsdiabetes. Sehr hohe Blutzuckerwerte können ein Zeichen sein, dass eine Frau schon vor der Schwangerschaft einen Diabetes aufwies, ohne davon zu wissen. Diesen Frauen wird eine besondere Betreuung angeboten, über die Ärztinnen und Ärzte dann informieren.

Erhöhte Blutzuckerwerte treten häufiger bei Frauen mit starkem Übergewicht, mit Verwandten mit Diabetes oder einem früheren Schwangerschaftsdiabetes auf. Vielleicht wird Ihre Ärztin oder Ihr Arzt Sie schon zu Beginn der Schwangerschaft nach solchen Faktoren fragen und dann zu einem Test raten.

Welche Folgen kann ein Schwangerschaftsdiabetes haben und was ändert eine Behandlung?

Wohl jede Schwangere wünscht sich eine normale Schwangerschaft und Geburt. Wichtig ist deshalb zu wissen, dass sich auch bei den meisten Schwangeren mit Schwangerschaftsdiabetes das Kind ganz normal entwickelt. Es gibt jedoch Frauen, bei denen eine Behandlung Vorteile hat.

Mutterschafts-Richtlinien

Kinder von Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes sind bei der Geburt im Durchschnitt etwas schwerer. Das allein ist aber kein Grund zur Beunruhigung. Bei größeren Kindern kommt es aber nach Austritt des Kopfes häufiger zu einer Verzögerung der Geburt. Bei einer solchen „Schulterdystokie“ müssen Hebammen/Entbindungspfleger und Ärztinnen/Ärzte dann ohne Verzögerung reagieren, dabei kommt es manchmal zu Verletzungen bei Mutter oder Kind. Auch wenn diese Verletzungen nur selten bleibende Folgen haben – Schulterdystokien sind seltener, wenn ein Schwangerschaftsdiabetes behandelt wird. In Studien zeigte sich: Während es ohne Behandlung bei 3 bis 4 von 100 Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes zu einer Schulterdystokie kam, war dies nach einer Behandlung nur bei 1 bis 2 von 100 Geburten der Fall.

Bei erhöhtem Blutzucker steigt zudem das Risiko für eine ebenfalls seltene Schwangerschaftserkrankung: die sogenannte Präeklampsie. Diese Schwangerschaftserkrankung geht mit einer erhöhten Eiweißausscheidung im Urin einher, der Blutdruck steigt, und es kommt zu Wassereinlagerungen im Körper. Ohne Behandlung kann eine Präeklampsie Mutter und Kind schaden. Dem kann eine Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes nach heutigem Kenntnisstand vorbeugen.

Wie wird Schwangerschaftsdiabetes festgestellt?

Die beste Methode, einen Schwangerschaftsdiabetes festzustellen, ist ein Zuckertest (Glukosetoleranztest). Der Test misst, wie der Körper auf eine größere Menge Traubenzucker (Glukose) reagiert. Für die Mutter und das Baby bringt der Test keine Risiken mit sich, aber manche Frauen empfinden die süße Flüssigkeit als unangenehm.

Der Zuckertest wird im 6. oder 7. Schwangerschaftsmonat angeboten. Wenn Sie sich dafür entscheiden, machen Sie zunächst einen Vortest, bei dem Sie ein Glas Wasser mit 50 Gramm Zucker trinken. Für diesen Vortest müssen Sie nicht nüchtern sein. Nach einer Stunde wird Ihnen Blut aus einer Armvene abgenommen und die Höhe des Blutzuckers bestimmt. Liegt der Wert unter 7,5 Millimol pro Liter (mmol/l, das entspricht 135 mg/dl), ist das Ergebnis unauffällig und der Test beendet.

Wird im Vortest ein erhöhter Wert gefunden, ist das noch keine Diagnose. Der Vortest dient dazu, die Frauen zu erkennen, denen dann ein zweiter, entscheidender Zuckertest angeboten wird. Dieser zweite Test ist aufwändiger: Für diesen „Diagnosetest“ muss die Schwangere nüchtern sein, das heißt, mindestens acht Stunden nichts gegessen oder getrunken haben, nur Wasser ist erlaubt. Der Test beginnt damit, dass der Frau nüchtern Blut abgenommen wird. Erst dann trinkt sie eine Zuckerlösung mit 75 Gramm Glukose. Nach einer und nach zwei Stunden wird erneut Blut aus einer Armvene abgenommen. Wenn einer der drei folgenden Blutzuckerwerte erreicht oder überschritten ist, wird die Diagnose „Schwangerschaftsdiabetes“ gestellt:

Nüchtern: 5,1 mmol/l (92 mg/dl), nach einer Stunde: 10,0 mmol/l (180 mg/dl), nach zwei Stunden: 8,5 mmol/l (153 mg/dl).

Das Ergebnis wird im Mutterpass dokumentiert. Die Kosten beider Tests werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Mutterschafts-Richtlinien

Wie kann ein Schwangerschaftsdiabetes behandelt werden?

Meist kann der erhöhte Blutzucker allein durch eine Umstellung der Ernährung und mehr Bewegung ausreichend gesenkt werden. Betroffene Frauen erhalten dazu eine spezielle Beratung. Nur wenige Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben so anhaltend hohe Zuckerwerte, dass sie Insulin spritzen sollten. Andere Diabetes-Medikamente sind für schwangere Frauen nicht zugelassen.

Nach der Geburt wird Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes ein erneuter Zuckertest angeboten, um sicher zu sein, dass sich die Blutzuckerwerte wieder normalisiert haben. Dann ist keine weitere Behandlung erforderlich. Allerdings entwickeln Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes später im Leben häufiger einen Diabetes Typ 2.

Der Umgang mit der Diagnose Schwangerschaftsdiabetes

Die Diagnose „Schwangerschaftsdiabetes“ kommt oft aus heiterem Himmel. Es sind ja keine Beschwerden spürbar. Die Sorge um das Wohlbefinden des Kindes und um die eigene Gesundheit kann dann die Schwangerschaft belasten. Auch die zur Behandlung gehörenden Umstellungen sind anfangs gewöhnungsbedürftig. Sie können aber schnell zu einem selbstverständlichen Teil des Alltags werden. Und es ist wichtig, eins nicht aus dem Blick zu verlieren: Auch mit Schwangerschaftsdiabetes kommen die allermeisten Kinder gesund zur Welt.

Stand:

Dezember 2011

Das Merkblatt ist eine Anlage der Mutterschafts-Richtlinien.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Wegelystraße 8

10623 Berlin

Telefon: 030 / 27 58 38 – 0

Telefax: 030 / 27 58 38 - 990

www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärztinnen und Ärzten, Zahnärztinnen und Zahnärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter aktiv mitwirken.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (www.iqwig.de) entwickelt.

C-6 Schriftliche Stellungnahmen

C-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel C-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Die Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen, Stand: 05.02.2019 ist in der Anlage 4 dargestellt.

C-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 28. Februar 2019 eingeladen.

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung hat keiner der Stellungnahmeberechtigten Gebrauch gemacht.

D Anlagenverzeichnis

Anlage 1	IQWiG-Abschlussbericht „S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
Anlage 2	Addendums zum Auftrag S13-02 „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“
Anlage 3	Ergebnisse der Leitlinien-Recherche zum Thema: Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft, Stand: 27.10.2017
Anlage 4	Übersicht Würdigung schriftliche Stellungnahmen, Stand: 05.02.2019
Anlage 5	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“, Stand: 21.12.2018



IQWiG-Berichte – Nr. 279

Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden

Abschlussbericht

Auftrag: S13-02
Version: 1.0
Stand: 19.02.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.08.2013

Interne Auftragsnummer:

S13-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Stefan Brüll, niedergelassener Gynäkologe, St. Augustin
- Gerald Gartlehner, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Krems, Österreich
- Angela Kaminski-Hartenthaler, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Krems, Österreich
- Barbara Nußbaumer, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Krems, Österreich

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Konstanze Angelescu
- Ulrike Lampert
- Fülöp Scheibler

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
Kurzfassung	x
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	6
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Teilziel A: Nutzenbewertung eines Screenings und gegebenenfalls anschließender Therapie unter Berücksichtigung der Testmethoden.....	8
4.1.1.1 Population	8
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.1.4 Studientypen	9
4.1.1.5 Studiendauer	10
4.1.2 Teilziel B: Bewertung des Nutzens einer Therapie der screeningdetektierten asymptomatischen Bakteriurie	10
4.1.2.1 Population	10
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	10
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	10
4.1.2.4 Studientypen	10
4.1.2.5 Studiendauer	10
4.1.3 Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte der Testmethoden	10
4.1.3.1 Population	11
4.1.3.2 Prüftechnologien.....	12
4.1.3.3 Zielgrößen.....	12
4.1.3.4 Studientypen	12
4.1.3.5 Studiendauer	12
4.1.4 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	12

4.1.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	14
4.2	Informationsbeschaffung.....	14
4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	14
4.2.2.1	Systematische Übersichten.....	14
4.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	15
4.2.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	15
4.2.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	15
4.2.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	15
4.2.3	Selektion relevanter Studien.....	15
4.3	Informationsbewertung.....	16
4.3.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen eines Screenings und einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (Teilziele A und B).....	16
4.3.2	Bewertung von Studien zur prognostischen Güte der Testmethoden (Teilziel C).....	17
4.4	Informationssynthese und -analyse.....	17
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	18
4.4.2	Meta-Analysen.....	18
4.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	19
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	19
4.5	Änderungen der Methodik.....	20
5	Ergebnisse.....	21
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	21
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	21
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	23
5.1.2.1	Systematische Übersichten.....	23
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	23
5.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	24
5.1.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	24
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	25
5.1.3	Resultierender Studienpool.....	25
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	26
5.2.1	Studien für Teilziel A.....	26
5.2.2	Studien für Teilziel B.....	26

5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	26
5.2.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	31
5.2.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit	33
5.2.3	Studien für Teilziel C	36
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	36
5.3.1	Ergebnisse für Teilziel A.....	36
5.3.2	Ergebnisse für Teilziel B.....	36
5.3.2.1	Pyelonephritis	36
5.3.2.2	Unterer Harnwegsinfekt.....	38
5.3.2.3	Symptome, die sich direkt und indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben können.....	40
5.3.2.4	Kindliche Morbidität	40
5.3.2.5	Perinatale Mortalität	42
5.3.2.6	Frühgeburtslichkeit < 32 + 0 SSW.....	42
5.3.2.7	Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW)	42
5.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	42
5.3.2.9	Weitere unerwünschte Ereignisse.....	42
5.3.2.10	Meta-Analysen.....	44
5.3.2.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
5.3.2.12	Zusammenfassung der Beleglage	44
5.3.3	Ergebnisse für Teilziel C.....	46
5.4	Ergebnisse zu ergänzenden Endpunkten.....	46
6	Diskussion.....	47
6.1	Diskussion des Abschlussberichts.....	47
6.1.1	Studienpool und Qualität der Daten	47
6.1.2	Ergebnis der Nutzenbewertung	47
6.1.3	Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer Übersichtsarbeiten und ausgewählter Leitlinien	48
6.1.4	Laufende Studien.....	50
6.1.5	Weiterer Forschungsbedarf	51
6.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	51
6.2.1	Würdigung des Arguments zur detaillierteren Begründung des Ausschlusses bestimmter Studien.....	52
6.2.1.1	Die Studie Pathak 1969	54
6.2.1.2	Die Studie Kincaid-Smith 1965.....	54
6.2.1.3	Die Studie Little 1966.....	55
6.2.1.4	Die Studie Furness 1975	55
6.2.1.5	Die Studie Brumfitt 1975.....	56

6.2.2	Würdigung des Arguments zur Auswahl der Endpunkte und zu deren Patientenrelevanz.....	57
6.2.3	Würdigung des Arguments zur Berücksichtigung weiterer Endpunkte.....	58
6.2.4	Würdigung des Arguments zur Durchführbarkeit von RCTs	58
6.2.5	Würdigung des Arguments zu Testgütestudien.....	59
7	Fazit.....	60
8	Liste der eingeschlossenen Studien	61
9	Literatur	62
	Anhang A – Suchstrategien	71
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	75
	Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	91
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	13
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	24
Tabelle 3: Übersicht zu Autorenanfragen	25
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	26
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht.....	28
Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	29
Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien.....	29
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation.....	30
Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	33
Tabelle 10: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten.....	36
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Pyelonephritis.....	37
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis.....	38
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unterer Harnwegsinfekt	39
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt.....	40
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kindliche Morbidity.....	41
Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt kindliche Morbidity.....	42
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse	43
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	44
Tabelle 19: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zu den Teilzielen A und B.....	22
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool für Teilziel A und B	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASB	asymptomatische Bakteriurie
CCT	controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KBE	kolonienbildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	very low birth weight (sehr geringes Geburtsgewicht)

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.08.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) bei Schwangeren unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den patientenrelevanten Nutzen eines universellen Screenings auf ASB bei Schwangeren zu bewerten. Die Fragestellung gliederte sich in mehrere Teilziele.

In Teilziel A sollte der Nutzen eines ASB-Screenings untersucht werden, insbesondere des in den Mutterschafts-Richtlinien beschriebenen Screenings mittels Urinsedimentuntersuchung als Triage-Test vor einer Urinkultur.

Sollte die zu Teilziel A gefundene Evidenz nicht ausreichen, um den patientenrelevanten Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening zu bewerten, sollten in Teilziel B solche Studien betrachtet werden, die den Nutzen und Schaden einer Therapie der ASB bei screeningdetektierten Schwangeren im Vergleich zu keiner Therapie untersuchen.

Sollte sich in Teilziel A beziehungsweise B ein Nutzen gezeigt haben, war geplant, in Teilziel C zu untersuchen, welche Testmethode die höchste diagnostische beziehungsweise prognostische Güte aufweist.

Methoden

Für Teilziel A sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und gegebenenfalls nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen (CCTs) eingeschlossen werden. Für Teilziel B wurden RCTs und CCTs eingeschlossen. Für Teilziel C sollten prospektive Kohortenstudien eingeschlossen werden, in denen Schwangere mit unbekanntem Bakteriurienstatus mit mindestens 2 Testmethoden untersucht wurden, die zum klinischen Verlauf hinsichtlich oberer und unterer Harnwegsinfekte in Beziehung gebracht wurden (Prognosestudien).

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche zu den Teilzielen A und B fand am 21.10.2014 statt. Die Suche für Teilziel C erübrigte sich.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden die Autoren einer Protokollpublikation bezüglich bisher unveröffentlichter Daten angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen, im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichten Informationen und potenziell relevanten Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 3 Studien (3 RCTs) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die 3 Studien bezogen sich auf die Therapie der ASB (Teilziel B). Sie untersuchten eine Antibiotikagabe bei Schwangeren mit ASB im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung. Je eine Studie enthielt Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Pyelonephritis, untere Harnwegsinfektion und kindliche Morbidität, 2 Studien enthielten Daten zu unerwünschten Ereignissen.

Keine der Studien enthielt Angaben zu wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen, was die Interpretation der Ergebnisse deutlich erschwerte. Zudem war es aufgrund der fehlenden Angaben nicht möglich, die Vergleichbarkeit mit heutigen Schwangeren zu beurteilen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis zeigten in einer Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich dieses Endpunkts ergibt. Ein Großteil der Studienpopulation nahm an einer vorgeschalteten Studie teil, für die die Schwangeren stationär aufgenommen wurden und 24 Stunden keine Flüssigkeit erhielten. Diese Maßnahmen sind nicht mit heutigen Leitlinienempfehlungen konform und schaffen eine Situation, die sich maßgeblich von der heute üblichen Versorgungssituation unterscheidet und potenziell die beobachteten Effekte beeinflusst. Maßgeblich aus diesem Grund wurde die Übertragbarkeit auf eine heutige Versorgungssituation als nicht gegeben betrachtet. Für die Nutzenbewertung der antibiotischen Therapie gegenüber keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von Pyelonephritiden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt zeigten in einer anderen Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung gegenüber keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt ergeben würde. Anhand der Angaben in der Studie blieb jedoch unklar, welches beziehungsweise ob 2 verschiedene Verfahren zur Identifikation der eingeschlossenen Frauen dienten und wie diese angewendet wurden (ggf. welche Kombination der Tests und welche Trennwerte). Es ist daher nicht möglich, die beobachteten Effekte auf eine bestimmte diagnostische Strategie zu beziehen. Aufgrund der unklaren Übertragbarkeit ergibt sich daher für die Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von unteren Harnwegsinfekten.

Angaben zur Zielgröße kindliche Morbidität lagen für den Endpunkt Kernikterus aus einer Studie vor. Angaben zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen für die Ereignisse Erbrechen, Ausschlag / Pruritus, Lichtempfindlichkeit und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse vor. Anhand der Angaben in den Publikationen (kein Fall von Kernikterus, ein Fall von Erbrechen in der Interventionsgruppe und keine weiteren unerwünschten Ereignisse) ließ sich jedoch der Effekt der Antibiotikabehandlung hinsichtlich dieser Endpunkte nicht ermitteln. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie für das Kind und in Bezug auf unerwünschte Ereignisse gegenüber keiner Behandlung.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf ASB bei Schwangeren (Teilziel A) ist aufgrund fehlender Studien unklar.

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der ASB bei Schwangeren (Teilziel B) ist nicht belegt, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren dafür nicht geeignet ist.

Aufgrund des unklaren patientenrelevanten Nutzens eines Screenings beziehungsweise einer Therapie der ASB bei Schwangeren wurde die prognostische Güte der verfügbaren Testmethoden zur Erkennung einer ASB (Teilziel C) nicht untersucht.

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Bakteriurie, Schwangerschaft, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Bacteriuria, Pregnancy, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Die asymptomatische Bakteriurie (ASB) bezeichnet das Vorhandensein von Bakterien im Urin, ohne dass Symptome eines Harnwegsinfekts vorliegen [1,2]. Nach der ursprünglichen Definition von Kass gilt für den Nachweis einer ASB ein Schwellenwert von mindestens 10^5 kolonienbildenden Einheiten (KBE) eines typischen Uropathogens pro ml Mittelstrahlurin in 2 konsekutiven Urinproben [3]. Diese Kriterien werden zur Definition einer ASB auch heute noch herangezogen [4,5].

Eine ASB wird von einem symptomatischen Harnwegsinfekt unterschieden, kann jedoch im weiteren Verlauf eine symptomatische Harnwegsinfektion nach sich ziehen. Die Einteilung in untere (Urethritis, Cystitis) und obere Harnwegsinfekte (Pyelonephritis) erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes, auch wenn der tatsächliche Infektionsort auf diese Weise nicht sicher identifiziert werden kann [6]. Eine untere Harnwegsinfektion ist gekennzeichnet durch verstärkten Harndrang, Dysurie und das Fehlen von Anzeichen einer systemischen Infektion (z. B. Fieber) [7]. Zu den typischen Symptomen einer Pyelonephritis zählen Fieber, Flankenschmerz und ein klopfschmerzhaftes Nierenlager; außerdem können Übelkeit, Erbrechen und Symptome einer unteren Harnwegsinfektion bestehen [7].

Epidemiologie und Krankheitslast

Die Angaben zur Prävalenz der ASB bei schwangeren Frauen variieren zwischen 2 und 15 % [8-11]. Eine asymptomatische Bakteriurie tritt auch unter gesunden nicht schwangeren Frauen mit einer ähnlichen Häufigkeit auf wie bei schwangeren Frauen, zudem handelt es sich häufig um ein vorübergehendes Phänomen [12]. Jedoch geht man aufgrund der physiologischen, anatomischen und hormonellen Veränderungen bei Schwangeren von einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen aus [13]. In früheren Studien kam es in etwa 25 % der unbehandelten Fälle zu einer Pyelonephritis [14], die in seltenen Fällen zu schwerwiegenden Komplikationen wie Sepsis oder pulmonaler Dysfunktion führen kann [15], wobei jedoch in manchen dieser Studien unklar ist, ob bei allen Schwangeren eine ASB gemäß oben genannter Definition vorlag. Außerdem wird eine Bakteriurie mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten und für ein geringes Geburtsgewicht in Verbindung gebracht [16-18].

Ursachen

Ursächlich für eine Bakteriurie sind durch die Urethra in den Harntrakt aufsteigende Keime. *Escherichia coli* ist mit rund 70 % der am häufigsten mit einer Bakteriurie assoziierte Erreger [15]. Als Risikofaktoren werden primär rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus, sexuelle Aktivität, Parität, niedriger sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit und anatomische Abnormitäten der Harnwege genannt [11,19,20].

Untersuchungsverfahren zum Screening auf asymptomatische Bakteriurie

In der Regel wird für alle Untersuchungsverfahren frisch gelassener Urin verwendet. Um die Gefahr der Kontamination der Urinprobe mit Bakterien aus dem Bereich des Scheiden-

eingangs zu verringern, wird zumeist die Gewinnung von Mittelstrahlurin empfohlen. Manche Studien legen jedoch nahe, dass einfachere Verfahren zur Uringewinnung der Mittelstrahltechnik nicht unterlegen sind [21,22]. Wegen der Gefahr der Kontamination wurde in der Vergangenheit im Rahmen von Studien auch bei Schwangeren eine Urinentnahme mittels suprapubischer Blasenpunktion [23,24] oder Harnröhrenkatheter [25] durchgeführt. Diese Verfahren sind zwar weniger fehleranfällig, haben sich aber aufgrund ihrer Invasivität und anderer Nachteile bei dieser Population nicht als Standard etabliert und werden als Screeningtests derzeit nicht diskutiert.

Einfache Testverfahren beinhalten Eintauchnährböden (dipslides), Papierstreifentests, die auf Nitrit, Leukozytenesterase, Proteine und / oder Erythrozyten reagieren, sowie mikroskopische Verfahren (Sedimentuntersuchung), die mit oder ohne Gramfärbung sowie mit oder ohne Zentrifugierung durchgeführt werden können [26]. Weniger verbreitete Tests sind z. B. Enzymtests, Biolumineszenz und immunologische Tests. Zum Bakteriennachweis und zur Differenzierung der Erreger wird – insbesondere auch als Bestätigungstest – die Urinkultur verwendet. Nur bei Eintauchnährböden kann gegebenenfalls darauf verzichtet werden, da dieses Verfahren mit *Escherichia coli* einen der häufigsten Erreger selektiv identifizieren kann [26].

Therapie der asymptomatischen Bakteriurie

Im Unterschied zu nicht schwangeren prämenopausalen Frauen, bei denen eine ASB nicht regelhaft als Indikation für eine Behandlung betrachtet wird, gelten schwangere Frauen nach übereinstimmenden Empfehlungen aufgrund der möglichen Gefahr von Schwangerschaftskomplikationen und negativen Folgen für das Kind als behandlungsbedürftig. Internationale Leitlinien empfehlen die Behandlung mit Antibiotika, weitere Behandlungsmaßnahmen werden im Zusammenhang mit schwangeren Frauen nicht genannt [1,2,6,27-29]. Ein Cochrane-Review konnte keine Überlegenheit bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe gegenüber anderen zeigen [30]. Es wird empfohlen, den Wirkstoff entsprechend dem Antibiogramm unter Beachtung der Anwendungseinschränkungen in der Schwangerschaft zu wählen [6,27,29]. Die optimale Therapiedauer ist unklar [31], empfohlen wird jedoch eine Antibiotikaeinnahme über 3 bis 7 Tage [2,6,19].

Derzeit übliches Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Schwangerenvorsorge

International wird ein Screening auf ASB bei schwangeren Frauen befürwortet [32]. Als Screeningverfahren wird dabei die Urinkultur aus Mittelstrahlurin bevorzugt. Im Unterschied dazu sehen die in Deutschland für die Schwangerenvorsorge maßgeblichen Mutterschaftsrichtlinien die Untersuchung des Urinsediments alle 4 Wochen und in den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten je 2-mal vor [33]. Zunehmend werden in der Praxis ergänzend andere Verfahren wie Papierstreifentests verwendet. Erst bei positivem Befund oder Symptomen eines Harnwegsinfekts („bei auffälliger Anamnese“) soll laut den Mutterschaftsrichtlinien gegebenenfalls eine Urinkultur angelegt werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens eines Screenings auf ASB bei Schwangeren, insbesondere mit dem Verfahren der Sedimentuntersuchung, das bislang in den Mutterschafts-Richtlinien gefordert wird, beziehungsweise mit Papierstreifentests. Im Rahmen dieser Fragestellung sollte außerdem die diagnostische beziehungsweise prognostische Güte der verschiedenen Testmethoden zur Erkennung der Bakteriurie bewertet werden. Die Fragestellung des Berichts wurde in mehrere Teilziele aufgegliedert, die im Folgenden dargestellt werden.

Teilziel A: Nutzenbewertung eines Screenings und gegebenenfalls anschließender Therapie unter Berücksichtigung der Testmethoden

Teilziel A bestand in der Nutzenbewertung eines Screenings auf ASB bei Schwangeren im Vergleich zu einer Managementstrategie ohne Screening auf ASB hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Es erfolgte keine Beschränkung auf bestimmte Verfahren zur Feststellung einer ASB.

Darüber hinaus interessierte im Rahmen des Teilziels A die vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningstrategien, insbesondere des bisher in den Mutterschafts-Richtlinien definierten Screenings mittels Sedimentuntersuchung als Triage-Test vor Urinkultur im Vergleich zu anderen Screeningstrategien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Aus diesen Studien lässt sich jedoch keine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening ableiten.

Falls sich in Teilziel A ein patientenrelevanter Nutzen eines Screenings auf ASB im Vergleich zu keinem Screening gezeigt hätte, hätte sich die separate Bearbeitung des Teilziels B (patientenrelevanter Nutzen der Therapie) erübrigt, da dieses bereits einen Bestandteil von Teilziel A darstellte. In dem Fall sollte sich die Bearbeitung des Teilziels C anschließen.

Sollten für Teilziel A Studien identifiziert werden, die mit ausreichender Sicherheit den Nutzen eines Screenings ausschließen können, fehlte die Grundlage für die weitere Bearbeitung der im Folgenden dargestellten Teilziele B und C.

Teilziel B: Bewertung des Nutzens einer Therapie der screeningdetektierten asymptomatischen Bakteriurie

Sollte die zu Teilziel A gefundene Evidenz nicht ausreichen, um den patientenrelevanten Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening zu bewerten, sollten solche Studien betrachtet werden, die den Nutzen und Schaden einer Therapie der ASB bei screeningdetektierten Schwangeren im Vergleich zu keiner Therapie oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersuchten. Wurden die Studienkollektive im Wesentlichen durch den Nachweis einer ASB definiert und zeigte sich ein Nutzen der Therapie, konnte das verwendete Testverfahren offenbar schwangere Frauen erkennen, die von einer Therapie

profitieren. Damit wäre die Grundvoraussetzung erfüllt gewesen, dass auch ein Screening einen Nutzen haben kann. Es erfolgte dabei keine Beschränkung auf bestimmte Verfahren zur Feststellung einer ASB.

Sollten die für Teilziel B identifizierten Studien keine Anhaltspunkte für einen patientenrelevanten Nutzen bieten, fehlte die Grundlage für die weitere Bearbeitung des im Folgenden dargestellten Teilziels.

Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte von Testmethoden

Sollte sich im Rahmen von Teilziel A zeigen, dass ein Screening einen patientenrelevanten Nutzen aufweist, beziehungsweise im Rahmen von Teilziel B, dass durch bestimmte Testmethoden Frauen identifiziert werden können, die von einer Therapie profitieren, sollte in Teilziel C untersucht werden, welche Testmethode die höchste diagnostische beziehungsweise prognostische Güte aufweist.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.08.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 06.12.2013 Patientenvertreter des Frauengesundheitszentrums SIRONA e. V. und des Deutschen Psoriasis Bund e. V. beziehungsweise des Deutschen Behindertenrats sowie eine Privatperson unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 10.01.2014 wurde am 17.01.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.02.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 20.05.2014) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 01.10.2014, wurde am 09.10.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Kapitel „Hintergrund“ wurde ein ergänzender Hinweis zur Definition der ASB eingefügt, der verdeutlicht, dass die im vorläufigen Berichtsplan angeführte Definition aus den 1960er-Jahren im Wesentlichen noch heute gültig ist.

Des Weiteren wurde in demselben Kapitel die Aussage zum Zusammenhang zwischen ASB und Frühgeburtlichkeit dahin gehend verändert, dass in der Literatur dieser Zusammenhang nicht nur in der Vergangenheit, sondern auch heute noch gesehen wird. Entsprechende Referenzen wurden ergänzt.

Weiterhin wurde die Aussage zur Verwendung von Papierstreifentests im derzeit üblichen ASB-Screening in Deutschland präzisiert.

In den Abschnitten 4.1.1, 4.1.2 und 4.1.3 wurden Angaben zur Studiendauer eingefügt.

Die Erläuterungen zum gesuchten Studiendesign wurden präzisiert.

Außerdem wurde ein weiterer Effektmodifikator hinzugefügt.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan wurde eine zusätzliche Suchquelle aufgeführt (Abschnitt 4.2.2).

Außerdem wurden die Voraussetzungen hinsichtlich der Bearbeitung der Teilziele konkretisiert (Kapitel 2).

Darüber hinaus ergaben sich im Vorbericht lediglich weitere redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Die methodischen Änderungen sind in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Im Kapitel „Hintergrund“ wurde ein ergänzender Hinweis eingefügt, der sich auf Studien zum Zusammenhang zwischen ASB und Endpunkten bezieht (Kapitel 1).

Die Ergebnisse der aktualisierten Recherchen nach der Vorberichtserstellung wurden in Kapitel 5 berücksichtigt und die Suchstrategien im Anhang A entsprechend aktualisiert.

Angaben zum Status einer in Studienregistern identifizierten Studie wurden angepasst (Abschnitt 5.1.2.2).

Außerdem wurden vorläufige Studienergebnisse einer potenziell relevanten Studie aufgeführt (Abschnitt 6.1.4).

Ein Abschnitt zum weiteren Forschungsbedarf wurde ergänzt (Abschnitt 6.1.5).

Die im Zusammenhang mit der Anhörung vorgebrachten Argumente wurden in der Diskussion berücksichtigt (Abschnitt 6.2).

Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht lediglich redaktionelle Änderungen sowie sprachliche Präzisierungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Da der Auftrag auf ein allgemeines Screening aller schwangeren Frauen abzielt, wurden zu allen Teilzielen ausschließlich Studien oder Auswertungen zu dieser Personengruppe betrachtet.

4.1.1 Teilziel A: Nutzenbewertung eines Screenings und gegebenenfalls anschließender Therapie unter Berücksichtigung der Testmethoden

4.1.1.1 Population

- Schwangere ohne Symptome einer Harnwegsinfektion und mit unbekanntem Bakteriuriestatus

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

- Prüfindervention: Screening auf ASB mithilfe eines oder mehrerer diagnostischer Testverfahren und gegebenenfalls mit anschließender Behandlung
- Vergleichsinterventionen:
 - Managementstrategie ohne Screening oder mit einem opportunistischen Screening auf ASB und gegebenenfalls Behandlung, jedoch mit Durchführung der üblichen Schwangerenvorsorge und Behandlung symptomatischer Harnwegsinfektionen
 - eine andere Screeningstrategie als die Prüfindervention, insbesondere ein Screening gemäß den Mutterschafts-Richtlinien mit mikroskopischer Untersuchung des Urinsediments oder mit Papierstreifentest als Triage-Test vor Urinkultur aus Mittelstrahlurin und gegebenenfalls mit anschließender Behandlung

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet werden:

- Auftreten einer Pyelonephritis
- Auftreten eines unteren Harnwegsinfekts (Cystitis, Urethritis)
- weitere Symptome, die sich direkt und indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben können (z. B. Kopfschmerzen oder Sehstörungen als Symptome der Präeklampsie, Fieber)
- kindliche Morbidität (z. B. Atemnotsyndrom, Sepsis, Hirnblutung, Krampfanfälle, nekrotisierende Enterokolitis)
- perinatale Mortalität
- Frühgeburtlichkeit < 32 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW)
- Geburtsgewicht < 1500 g (very low birth weight [VLBW])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (z. B. Angst durch positives Testergebnis)

- weitere unerwünschte Ereignisse (dies umfasst auch Nebenwirkungen der Therapie oder des Screeningtests)

Ergänzend sollten folgende nicht patientenrelevante Endpunkte dargestellt werden, sofern sie in den eingeschlossenen Studien berichtet wurden:

- Frühgeburtlichkeit 32 + 0 bis < 37 + 0 vollendete Gestationswochen
- Geburtsgewicht 1500 g bis < 2500 g
- Präeklampsie ohne Angaben zu Symptomen

Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich allein auf Basis ergänzender Endpunkte jedoch nicht ergeben.

Es war geplant, subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) nur dann zu berücksichtigen, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für diesen Bericht sollten daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Sollte die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte controlled clinical trials [CCTs]), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt worden war. Dabei musste die Gruppenzuteilung aktiv nach einer vorab für die Studie geplanten Regel erfolgen und durfte keine offensichtlich prognostisch relevanten Patientenmerkmale beinhalten. Solche Studien hätten zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken können.

4.1.1.5 Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer bestanden keine Einschränkungen.

4.1.2 Teilziel B: Bewertung des Nutzens einer Therapie der screeningdetektierten asymptomatischen Bakteriurie

4.1.2.1 Population

- Schwangere mit durch ein Screening detektierter ASB

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfinterventionen wurden jegliche Interventionen zur Behandlung von ASB betrachtet. Als Vergleichsintervention kam eine Placebogabe oder keine Therapie in Betracht.

4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden die patientenrelevanten Endpunkte und ergänzende Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 beschrieben verwendet.

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für diesen Bericht sollten daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend war, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), war geplant, gegebenenfalls auch CCTs wie in Abschnitt 4.1.1.4 beschrieben heranzuziehen.

4.1.2.5 Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer bestanden keine Einschränkungen.

4.1.3 Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte der Testmethoden

Falls sich im Rahmen von Teilziel A gezeigt hätte, dass ein Screening einen patientenrelevanten Nutzen aufweist, beziehungsweise im Rahmen von Teilziel B, dass durch bestimmte Testmethoden Frauen identifiziert werden können, die von einer Therapie pro-

fitieren, war geplant, entsprechend der Auftragskonkretisierung in Teilziel C zu untersuchen, welche Testmethode die höchste diagnostische beziehungsweise prognostische Güte aufweist.

Voraussetzung für die Durchführung valider Diagnosestudien ist ein adäquater Referenzstandard. Bezüglich der Urinuntersuchungen existiert kein zeitgleich einsetzbarer Referenzstandard zur Bestimmung des „wahren Werts“ [26]. Die Urinkultur aus Mittelstrahlurin eignet sich als Referenzstandard nicht, da sie aufgrund des hohen Anteils kontaminierter Proben zu vielen falsch-positiven Ergebnissen führen kann [22,24,34].

Würde man – wie in einigen Publikationen erfolgt [35-37] – die Urinkultur aus Mittelstrahlurin dennoch als Referenzstandard akzeptieren, könnte jeglicher Indextest nur maximal die gleiche diagnostische Güte wie dieser Referenzstandard erzielen. Selbst wenn ein Indextest in Wirklichkeit besser zwischen Frauen mit und ohne ASB unterscheiden könnte, würde sich im Vergleich zum Referenzstandard Urinkultur aus Mittelstrahlurin eine geringere Sensitivität beziehungsweise Spezifität ergeben. Um zu beurteilen, welches Verfahren die höchste Testgüte aufweist, ist die Urinkultur aus Mittelstrahlurin als Referenzstandard daher nicht geeignet.

Alternativ könnte die Urinkultur aus punktiertem oder katheterisiertem Urin zwar möglicherweise als Referenzstandard angesehen werden, sie ist jedoch kaum praktikabel (siehe Kapitel 1).

Da kein Referenzstandard bekannt ist, der für die breite Anwendung im Rahmen einer Screeningstudie bei überwiegend gesunden Frauen zumutbar wäre und der bei zeitnahe Einsatz valide Daten zum tatsächlichen Status hinsichtlich einer asymptomatischen Bakteriurie liefern kann, können im Rahmen dieser Fragestellung keine validen Diagnosestudien (Querschnittsdesign) durchgeführt werden.

Darüber hinaus bestünde ein weiteres Problem eines zeitgleich erfassten Referenzstandards darin, dass selbst mit einem idealen Test nur festgestellt werden könnte, ob zum Zeitpunkt der Diagnostik mit dem Indextest eine ASB vorliegt oder nicht. Die entscheidende Frage, ob eine ASB nur vorübergehend besteht oder zu einem symptomatischen Harnwegsinfekt und gegebenenfalls zu Komplikationen führt, ließe sich mit einem zeitgleichen Referenzstandard nicht erfassen. Das Auftreten von patientenrelevanten Ereignissen (symptomatische Harnwegsinfektionen, insbesondere Pyelonephritis) während der Nachbeobachtung kann daher nur im Rahmen von Prognosestudien untersucht werden.

Im Rahmen dieses Teilziels sollten daher nur Prognosestudien (Längsschnittsdesign) herangezogen werden.

4.1.3.1 Population

- Schwangere ohne Symptome einer Harnwegsinfektion und mit unbekanntem Bakteriuriestatus

4.1.3.2 Prüftechnologien

Als Prüftechnologien (Indextests) kamen alle Testmethoden zur Erkennung von Bakterien im Urin und ihre Kombinationen infrage, die grundsätzlich als Screeningtests bei schwangeren Frauen einsetzbar sind (also insbesondere nicht invasive Tests). Gefordert wurde ein Vergleich von 2 Indextests, die zum klinischen Verlauf in Beziehung gebracht werden, sodass sich prognostische Gütemaße für beide Indextests berechnen lassen. Mindestens ein Test, für den sich in Teilziel A oder B ein Nutzen gezeigt hatte, sollte in dem Vergleich enthalten sein. Vergleiche von Tests, für die kein Nutznachweis vorliegt, waren im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht relevant.

4.1.3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für Prognosestudien sollten in erster Linie Pyelonephritiden und darüber hinaus untere Harnwegsinfektionen betrachtet werden.

4.1.3.4 Studientypen

Es war geplant, prospektive Kohortenstudien einzuschließen, aus denen sich die unter 4.1.3.3 genannten Zielgrößen für die untersuchten Testmethoden ableiten ließen.

Um die prognostische Güte von Screeningtests möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Schwangeren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit den Screeningtests untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Längsschnittdesign). Dabei wurden zum einen ein konsekutiver Einschluss der Schwangeren und die Dokumentation aller fehlenden Werte als notwendig betrachtet. Zum anderen sollten die Testpositiven und die Testnegativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche und der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Kollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere Betreuung dieser Schwangeren ohne das Wissen um die Ergebnisse des Screeningtests erfolgen (Verblindung).

Als entscheidend für eine möglichst unverzerrte Ermittlung der prognostischen Güte wurde betrachtet, dass während der Nachbeobachtung keine Behandlung der ASB erfolgte. Studien, in denen positiv getestete Schwangere eine Behandlung bekommen, wären aus diesem Grunde nur hinsichtlich der negativen Testergebnisse interpretierbar gewesen. Es war geplant, diese daher nur ergänzend und deskriptiv darzustellen.

4.1.3.5 Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer bestanden keine Einschränkungen.

4.1.4 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 1 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien Teilziel A (Screening)	
EA1	schwängere Frauen ohne Symptome eines Harnwegsinfekts und mit unbekanntem Bakteriurienstatus (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EA2	Screeningstrategie auf ASB (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EA3	kein bzw. opportunistisches Screening oder andere Screeningstrategie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EA4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EA5	RCTs und CCTs mit geeigneten Maßnahmen zur Sicherstellung der Strukturgleichheit (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EA6	Vollpublikation verfügbar ^a
Einschlusskriterien Teilziel B (Therapie)	
EB1	durch ein Screening identifizierte schwängere Frauen mit ASB (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
EB2	Intervention zur Behandlung der ASB (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
EB3	Behandlung mit Placebo bzw. keine Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
EB4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EB5	RCTs und CCTs mit geeigneten Maßnahmen zur Sicherstellung der Strukturgleichheit (siehe auch Abschnitt 4.1.2.4)
EB6	Vollpublikation verfügbar ^a
Einschlusskriterien Teilziel C (Prognose)	
EC1	schwängere Frauen mit unbekanntem Bakteriurienstatus ohne Symptome eines Harnwegsinfekts (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1)
EC2	Prüftechnologien: Testmethoden zur Erkennung von Bakterien im Urin (siehe auch Abschnitt 4.1.3.2)
EC3	Zielgrößen: obere und untere Harnwegsinfektionen (siehe auch Abschnitt 4.1.3.3)
EC4	prospektiv geplante vergleichende Kohortenstudien mit mindestens 2 Tests (siehe auch Abschnitt 4.1.3.4)
EC5	Vollpublikation verfügbar ^a
Ausschlusskriterien (für alle Teilziele)	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [39], STARD- [40] oder STROBE-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>ASB: asymptomatische Bakteriurie; CCT: controlled clinical trial; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.1.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Probanden dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen werden sollten Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in folgenden bibliografischen Datenbanken:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche zu den Teilzielen A und B fand am 21.10.2014 statt. Eine Suche zu Teilziel C erübrigte sich.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 22.10.2014 statt.

4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurde eine Anfrage an die Autoren einer Studie mit noch nicht veröffentlichten Ergebnissen gestellt. Darüber hinaus war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studien-dokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.2.2.5 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (I) und endpunktspezifische (II) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

4.3.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen eines Screenings und einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (Teilziele A und B)

I: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)

- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Probanden sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

II: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (I) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (II) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.3.2 Bewertung von Studien zur prognostischen Güte der Testmethoden (Teilziel C)

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien wurde auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [42] und Altman et al. [43] ein eigenes Instrument entwickelt [44]. Das Verzerrungspotenzial der Studien zur prognostischen Güte sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der prognostischen Güte führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und die Sicherheit der Aussage beeinflussen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Es war geplant, die Informationen einer Informationssynthese und -analyse zu unterziehen. Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen sollte darüber hinaus in jedem Fall erfolgen.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten und ergänzenden Endpunkten wie in den Abschnitten 4.1.1.3 und 4.1.3.3 dargestellt wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Dies hätte insbesondere dann zutreffen können, wenn viele Probanden nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Probanden basierten, das heißt, wenn der Anteil der Probanden ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [45].

Ausnahmen von dieser Regel sollten zum Beispiel dann gemacht werden können, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [46].

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [47]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Sollten die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, war geplant, diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig zu berechnen beziehungsweise näherungsweise zu bestimmen.

Studien zum patientenrelevanten Nutzen

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios (OR) durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Es war geplant, bei kategorialen Variablen ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten zu verwenden [48].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [49]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), war geplant, den gemeinsamen (gepoolten) Effekt inklusive Konfidenzintervall darzustellen. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Prognosestudien

Die Meta-Analysen von Prognosestudien sollten entsprechend dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erstellt werden.

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies konnten direkte Personencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Gruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. Es war geplant, in die Untersuchung von Effektmodifikatoren die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und Ergebnisse aus Subgruppenanalysen einzubeziehen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Parität
- Diabetes mellitus
- Harnwegsinfektionen in der Anamnese
- Screeningstrategie (Frequenz, Bestätigungsdiagnostik, Zeitpunkt etc.)
- Behandlungsregime (Dosis, Dauer etc.)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg für einen Nutzen auf eine spezielle Subgruppe von schwangeren Frauen eingeschränkt werden können.

4.5 Änderungen der Methodik

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan keine methodischen Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht keine methodischen Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Ergänzung des patientenrelevanten Endpunkts Frühgeburtlichkeit < 32 + 0 SSW (Abschnitt 4.1.1.3)
- Ergänzung des patientenrelevanten Endpunkts Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW) (Abschnitt 4.1.1.3)
- Änderung des ergänzenden Endpunkts Frühgeburtlichkeit < 37. Gestationswoche in Frühgeburtlichkeit 32 + 0 bis < 37 + 0 SSW (Abschnitt 4.1.1.3)
- Änderung des ergänzenden Endpunkts geringes Geburtsgewicht < 2500 g in Geburtsgewicht 1500 g bis < 2500 g (Abschnitt 4.1.1.3)

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Teilziele A und B

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss für die Teilziele A und B.

Nach Ausschluss von 697 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3250 zu screenenden Treffern.

2996 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 254 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 238 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 13 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 3 Publikationen zu 3 Studien (3 RCTs, kein CCT) erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss. Davon war keine Studie relevant für Teilziel A und 3 Studien relevant für Teilziel B.

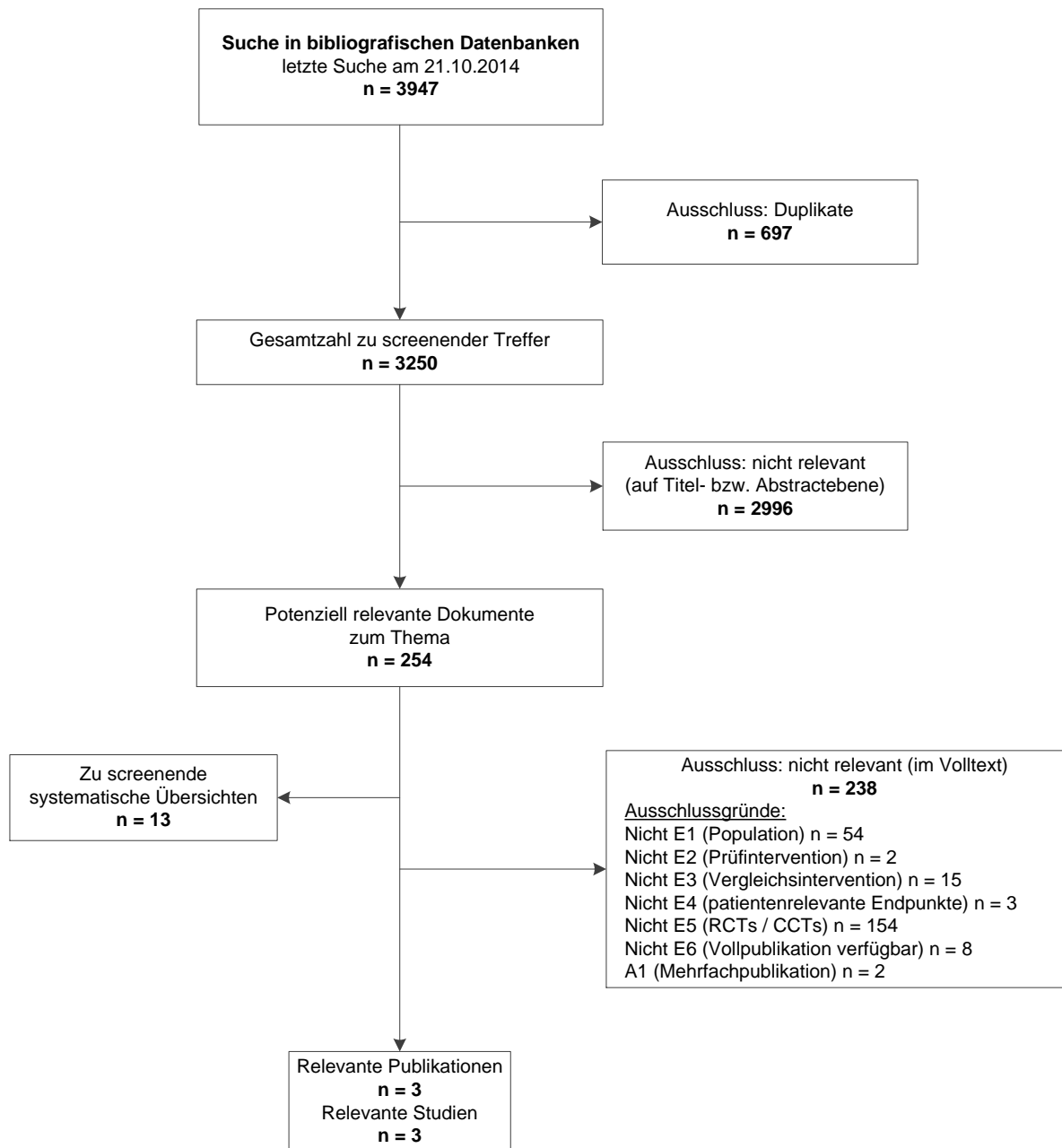


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zu den Teilzielen A und B

Teilziel C

Da die Voraussetzungen für die Bearbeitung von Teilziel C nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 4.1.3), wurde zu Teilziel C keine Recherche durchgeführt.

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 13 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurden keine weiteren relevanten systematischen Übersichten identifiziert.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Insgesamt wurden 4 Registereinträge zu 3 Studien unklarer Relevanz über die Suche in den Studienregistern identifiziert (siehe Tabelle 2). Für keine der Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Für eine dieser Studien konnten eine Protokollpublikation [50] sowie ein Kongressabstract [51] über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Da die Protokoll- und die Abstractpublikation darauf schließen ließen, dass diese Studie für die Nutzenbewertung relevant sein könnte, wurde für diese Studie im Rahmen der Erstellung des Vorberichts eine Autorenanfrage gestellt und – da zunächst keine Auskunft erteilt wurde – diese bei Erstellung des Abschlussberichts wiederholt (siehe Abschnitt 5.1.2.4).

Für weitere laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NTR3068, 2011-000129-61	ASB treat study ^a	EU CTR [52], ICTRP [53]	laufend ^b	nein
NCT01818180	Urell and Pregnancy ^c	ClinicalTrials.gov [54]	abgeschlossen	nein
NCT01572532	Maternal Genitourinary Infections and Adverse Perinatal Outcomes	ClinicalTrials.gov [55]	laufend	nein

a: Für diese Studie konnten im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Protokollpublikation [50] sowie ein Kongressabstract [51] identifiziert werden.
 b: laut Registereintrag; auf der Internetseite der Studie wird berichtet, dass die Rekrutierung gestoppt wurde [56].
 c: In dieser randomisierten Studie sollte die Einnahme eines Cranberry-Präparats im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Auftretens rezidivierender Harnwegsinfekte (asymptomatische Bakteriurie, Cystitis, Pyelonephritis) untersucht werden. Eingeschlossen werden sollten Frauen ab dem 4. Schwangerschaftsmonat mit nicht näher spezifizierter Harnwegsinfektion.
 EU CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 61 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 2 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Beide Dokumente wurden von den Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung – gegebenenfalls nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen – als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

5.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurde für eine potenziell relevante, noch nicht publizierte Studie eine Autorenanfrage gestellt. Eine Übersicht über die Autorenanfrage befindet sich in Tabelle 3. Da keine zusätzlichen Informationen eingeholt werden konnten, konnte die zukünftige Relevanz der Studie nicht abschließend beurteilt werden.

Auf Autorenanfragen in Bezug auf die Suche nach zusätzlichen Informationen zu eingeschlossenen Studien wurde verzichtet, da aufgrund des Alters der Publikationen sicher nicht zu erwarten war, dass daraus Informationen resultiert wären.

Tabelle 3: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Zeitpunkt der Anfrage	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ASB treat study	Februar 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitpunkt der Publikation von Studienergebnissen ▪ Verfügbarkeit von vorläufigen Ergebnissen ▪ Dauer der Nachbeobachtung 	ja	aktuell keine Auskunft möglich
	Dezember 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitpunkt der Publikation von Studienergebnissen ▪ Verfügbarkeit eines Studienberichts ▪ Verfügbarkeit von vorläufigen Ergebnissen ▪ Dauer der Nachbeobachtung 	ja	aktuell keine Auskunft möglich

5.1.2.5 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

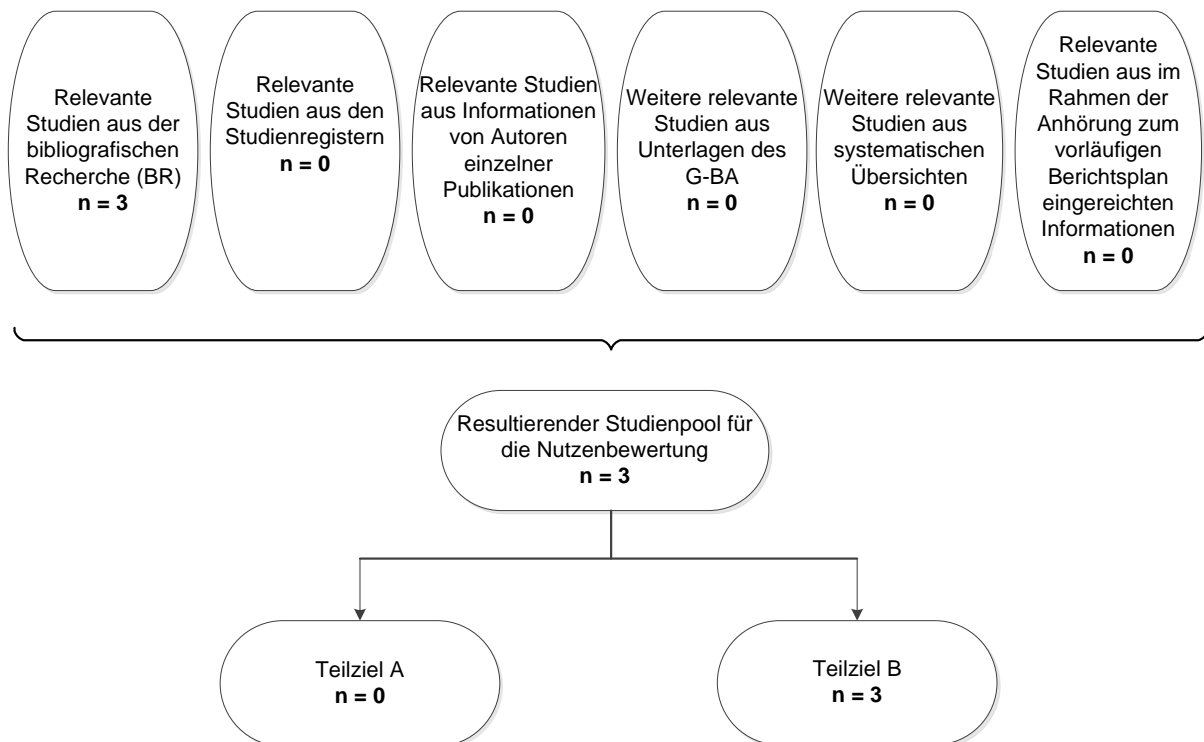


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool für Teilziel A und B

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien (3 Publikationen) identifiziert werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente: Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	relevant für Teilziel
Elder 1966	ja [57]	B
Mulla 1960	ja [25]	B
Williams 1969	ja [58]	B

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studien für Teilziel A

Für Teilziel A konnten keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen.

5.2.2 Studien für Teilziel B

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 5 sind Angaben zu den in die Bewertung eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 6 zeigt die definierten Ein- und Ausschlusskriterien in den jeweiligen Studien,

Tabelle 7 die Charakterisierung der Interventionen und Tabelle 8 die Charakterisierung der Studienpopulation. Insgesamt wurden in den 3 RCTs Daten von 369 schwangeren Frauen mit ASB dargestellt. Angaben zur Gesamtzahl der randomisierten Schwangeren sind nicht möglich, weil in einer Studie entsprechende Daten fehlten. Eine Studie wurde als verblindet bezeichnet, bei 2 Studien fehlten Angaben zur Verblindung. Alle 3 Studien betrachteten als Prüfintervention Antibiotika aus der Wirkstoffgruppe der Sulfonamide. In der Kontrollgruppe wurde in einer Studie Placebo verwendet, in 2 Studien erhielten die Probandinnen der Kontrollgruppe keine Intervention. Alle Studien wurden monozentrisch durchgeführt.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Extraktion der berichtsrelevanten Endpunkte. Zum Endpunkt Pyelonephritis lag eine Studie vor. Eine Studie enthielt Daten zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt. Eine Studie berichtete Daten zur kindlichen Morbidität. Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen 2 Studien vor.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Randomisierte Schwangere	Ort; Rekrutierungszeitraum	Dauer Follow-up	Relevante Zielkriterien ^a
Placebokontrolliert					
Elder 1966	RCT, doppelblind, parallel	106	USA; Juni 1965 bis März 1966	bis unmittelbar nach der Geburt ^b	UE kindliche Morbidität
	Sulfasymazin 0,5 g	54			
	Placebo	52			
Nicht placebokontrolliert					
Mulla 1960	RCT, keine Angaben zur Verblindung	100	USA; k. A.	bis unmittelbar nach der Geburt ^b	Harnwegsinfekte ^c Abbruch wegen UE
	Sulfadimethoxin 250 mg	50			
	keine Intervention	50			
Williams 1969	RCT, keine Angaben zur Verblindung	k. A.	GB; 1967	bis 10 Tage nach der Geburt	Pyelonephritis
	Sulfadimidin 1 g	85 ^d			
	keine Intervention	78 ^d			
<p>a: Extrahierte Zielkriterien beinhalten nur die relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung. Wären darüber hinaus in den Studien Zielkriterien als primäre Zielkriterien identifizierbar gewesen, wären sie ebenfalls extrahiert worden. Dies war jedoch nicht der Fall.</p> <p>b: Es wurden postpartale Ereignisse gezählt, die unmittelbar nach der Geburt auftraten. Der genaue Zeitraum wurde nicht angegeben.</p> <p>c: Für den Endpunkt wurden die Begriffe „Cystopyelitis“ und „symptomatic urinary tract infection“ verwendet, aber nicht definiert. Es wurde davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammengefasst wurden.</p> <p>d: Ausgewertete Teilnehmerinnen der 2. Teilstudie (nur Schwangere mit coliformen Bakterien) von insgesamt 211 identifizierten Schwangeren mit asymptomatischer Bakteriurie. Die Zahl der randomisierten Schwangeren wurde nicht berichtet.</p> <p>k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Mikrobiologische Diagnosestellung der ASB		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	Uringewinnung	KBE/ml (Anzahl positiver Proben)		
Elder 1966	Spontanurin („clean voided urine“)	in den ersten 3 unkontaminierten ^a Proben $\geq 100\ 000$ desselben Erregers (in 2 Proben) und $\geq 10\ 000$ (in einer weiteren Probe) (je 1 pro Woche)	Schwangere mit Bakteriurie	> 32. Gestationswoche bei Erstuntersuchung
Mulla 1960	Katheterurin	k. A. ^b	Schwangere 30.–32. Gestationswoche mit Bakteriurie	k. A.
Williams 1969	Mittelstrahlurin, vorher Desinfektion mit Cetrimid-Lösung	> 100 000 gram-negative Erreger/ml (≥ 2 konsekutive Proben)	Schwangere < 30. Gestationswoche (Zeitpunkt der Rekrutierung) mit asymptomatischer Bakteriurie	k. A.

a: Kontamination wurde definiert als Probe mit großer Anzahl von Organismen vaginalen Ursprungs
b: Es wurden die Diagnoseverfahren Urinkultur und „stained smear“ (vermutlich Gramfärbung) genannt. Welches der Verfahren zur Diagnosestellung der ASB verwendet wurde, wurde nicht beschrieben.
ASB: asymptomatische Bakteriurie; k. A.: keine Angabe; KBE: kolonienbildende Einheiten

Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Beschreibung der Behandlungsregimes	Beschreibung weiterer relevanter Behandlungen
Elder 1966	Sulfasymazin 0,5 g 1-mal täglich bis zur Geburt oder bis zum Auftreten einer Pyelonephritis	bei persistierender Bakteriurie nach 1 Woche anderes Arzneimittel (Nitrofurantoin oder Tetrazyklin ohne Angabe der Dosis) bei 2 Frauen Chloramphenicol und Methenamin zusätzlich zu Nitrofurantoin
Mulla 1960	Sulfadimethoxin 250 mg 2-mal täglich über 7 Tage	bei persistierender Bakteriurie Wiederholung
Williams 1969	Sulfadimidin 1 g 3-mal täglich über 7 Tage	bei persistierender Bakteriurie 2–3 Wochen nach Ende der Primärbehandlung Nitrofurantoin 100 mg 2-mal täglich über 7 Tage bei weiterhin persistierender Bakteriurie Ampicillin 250 mg 3-mal täglich über 7 Tage; bei Persistieren Wiederholung

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	N	Alter, Jahre MW (SE)	Parität: Primipara / Multipara MW (SE)	Diabetes mellitus (%)	Harnwegsinfektionen in der Anamnese (%)	Soziodemografische Angaben	Studienabbrecher (%)
Intervention							
Elder 1966							
Interventionsgruppe	54	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebogruppe	52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mulla 1960							
Interventionsgruppe	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrollgruppe	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Williams 1969							
Interventionsgruppe	85	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrollgruppe	78	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der ausgewerteten Probandinnen; SE: Standardfehler							

Bei der Studie **Elder 1966** handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie. Die Studie untersuchte den Unterschied in der Behandlung mit Sulfasymazin 0,5 g (siehe Tabelle 7) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich verschiedener Laborparameter und unerwünschter Ereignisse. Die Studienpopulation bestand aus 122 nicht näher charakterisierten schwangeren Frauen mit ASB, die sich zwischen Juni 1965 und März 1966 in der Ambulanz eines Krankenhauses in den USA für die Schwangerenvorsorge registriert hatten. Die ASB wurde mittels Urinkultur diagnostiziert und galt bei 3 positiven Proben als nachgewiesen. Ausgeschlossen wurden Frauen, die bei der Erstuntersuchung die 32. Gestationswoche überschritten hatten.

Die randomisierte kontrollierte Studie **Mulla 1960** untersuchte 100 nicht näher charakterisierte schwangere Frauen in der 30. bis 32. Gestationswoche mit ASB hinsichtlich des Auftretens symptomatischer Harnwegsinfekte unter einer Behandlung mit Sulfadimethoxin 250 mg (siehe Tabelle 7) im Vergleich zu keiner Behandlung. Die Frauen wurden in der geburtshilflichen Abteilung eines Krankenhauses in den USA rekrutiert. Zur Diagnosestellung wurden die Verfahren Urinkultur und „stained smear“ (vermutlich mikroskopische Untersuchung einer Urinprobe mit Gramfärbung) angewandt.

Die Publikation **Williams 1969** enthält Daten zu 2 Studien mit sich überschneidenden Studienpopulationen, von denen eine Studie für den vorliegenden Bericht relevante Daten liefert. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Behandlung mit Sulfadimidin 1 g (siehe Tabelle 7) versus keine Behandlung hinsichtlich des Auftretens von Pyelonephritiden verglichen. Für die Studie wurden 5542 nicht näher charakterisierte schwangere Frauen, die an der Schwangerenvorsorge in Cardiff (Großbritannien) im Jahr 1967 teilnahmen, einem Screening auf ASB mittels Urinkultur unterzogen. Zur Diagnosestellung einer ASB wurden ausschließlich gram-negative Erreger herangezogen und auf diese Weise 211 Frauen identifiziert. Die ausgewertete Studienpopulation der für diese Bewertung relevanten Studie bildete eine Teilmenge dieser 211 schwangeren Frauen, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung die 30. Gestationswoche noch nicht erreicht hatten und coliforme Erreger aufwiesen.

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Zur Bewertung der Ergebnissicherheit wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet (siehe Tabelle 9). Für alle 3 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet.

Bei der Studie **Elder 1966** waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung aufgrund fehlender Angaben unklar. Die Verblindung der Probandinnen wurde genannt, aber die Maßnahmen zur Verblindung nicht näher beschrieben. Die Verblindung der behandelnden Personen war aufgrund fehlender Angaben unklar. Angaben zu vorab geplanten Endpunkten und deren Auswertung sowie zur Fallzahlplanung fehlten, daher war die Einschätzung der Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung nicht möglich. Darüber hinaus war der Patientenfluss unklar, da lediglich

die Zahl der insgesamt identifizierten Schwangeren mit ASB ($n = 122$) und die Zahl der ausgewerteten Probandinnen ($n = 106$), nicht aber die Gesamtzahl der randomisierten Frauen angegeben wurde. Außerdem war anhand der Angaben zu Ausschlüssen von Probandinnen nicht erkennbar, ob diese vor oder nach der Randomisierung erfolgten. Zudem wurden Abbruchgründe lediglich in der Interventionsgruppe berichtet ($n = 2$; wegen Umzugs), nicht aber in der Placebogruppe ($n = 3$).

Bei der Studie **Mulla 1960** waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung aufgrund fehlender Angaben unklar. Angaben zur Verblindung fehlten. Die vorhandenen Informationen deuten jedoch darauf hin, dass weder die Probandinnen noch die behandelnden Personen verblindet waren. Angaben zu vorab geplanten Endpunkten und deren Auswertung sowie zur Fallzahlplanung fehlten. Darüber hinaus lagen Anzeichen für ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor: Daten zum Endpunkt vorzeitige Wehentätigkeit wurden lediglich für die Kontrollgruppe dargestellt, außerdem fehlte die Darstellung eines im Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit üblichen Endpunkts (Frühgeburt beziehungsweise geringes Geburtsgewicht). Als weiterer möglicherweise verzerrender Effekt wurde der intransparente Patientenfluss identifiziert. Jegliche Angaben zur Rekrutierung, zum Patientenfluss sowie Angaben, ob spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert und angewendet worden waren, fehlten („One hundred pregnant women with bacteriuria, from the Obstetrical Clinic of St. Elizabeth Hospital, between the thirtieth and thirty-second week of gestation, constitute the basis of the study“, S. 90).

Bei der Studie **Williams 1969** waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung aufgrund fehlender Angaben unklar. Angaben zur Verblindung fehlten. Die vorhandenen Informationen deuten jedoch darauf hin, dass weder die Probandinnen noch die behandelnden Personen verblindet waren. Angaben zu vorab geplanten Endpunkten und deren Auswertung sowie zur Fallzahlplanung fehlten. Unvollständige Angaben zu den Ergebnissen eines nicht berichtsrelevanten Endpunkts wurden als Anzeichen für ergebnisgesteuerte Berichterstattung gewertet. Darüber hinaus war der Patientenfluss unklar: Die Anzahl der insgesamt identifizierten Schwangeren mit ASB betrug 211. Randomisiert wurden alle Frauen, die sich vor der 30. Schwangerschaftswoche für die Schwangerenvorsorge registriert hatten, die genaue Zahl – insgesamt sowie je Gruppe – wurde nicht genannt. Die Anzahl ausgewerteter Probandinnen betrug 163. Die Auswertung wurde vermutlich nachträglich auf eine Subgruppe der Probandinnen – Frauen mit coliformen Erregern im Urin – begrenzt und erfolgte somit nicht zufällig, sondern abhängig vom bakteriologischen Befund („Subsequent analysis was restricted to patients with coliform bacteriuria [...]“, S. 214). Diese Begrenzung betraf nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie. In der anderen, zuvor durchgeführten Studie derselben Publikation wurde sie nicht vorgenommen. Eine Begründung dafür fehlte. Daneben gab es weitere, nicht näher beschriebene Ausschlüsse („[...] after certain exclusions, 85 were treated and 78 were contrast patients“, S. 214). Anhand der Angaben war nicht erkennbar, ob diese Probandenausschlüsse vor oder nach der Randomisierung erfolgten. Wie viele Frauen

aufgrund der fortgeschrittenen Schwangerschaft nicht randomisiert wurden, wie viele Probandinnen jeweils durch die Beschränkung auf coliforme Bakterien und wie viele aufgrund anderer Gründe ausgeschlossen wurden, wurde nicht angegeben.

Aufgrund der Unklarheiten bezüglich nicht berücksichtigter Probandinnen und ihres hohen Anteils (48/211) wurden daher im Rahmen der Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen als notwendig erachtet, um den möglichen Einfluss auf das Ergebnis abschätzen zu können (siehe Abschnitt 5.3.2.1).

Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Elder 1966	unklar	unklar	ja	unklar	unklar ^a	nein ^b	hoch
Mulla 1960	unklar	unklar	nein	nein	nein ^{a, c}	nein ^b	hoch
Williams 1969	unklar	unklar	nein	nein	nein ^{a, d}	nein ^b	hoch

a: keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu vorab geplanten Endpunkten und deren Auswertung
 b: unklarer Patientenfluss und unklar, ob die Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien vollständig sind
 c: Der Endpunkt vorzeitige Wehentätigkeit wird nur für die Kontrollgruppe dargestellt. Außerdem wird ein im Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit üblicher Endpunkt (Frühgeburtlichkeit bzw. geringes Geburtsgewicht) nicht dargestellt.
 d: unvollständige Angaben zu Ergebnissen bezüglich eines nicht berichtsrelevanten Endpunkts

5.2.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit

Keine der Studien enthielt Angaben zum Alter, zur Parität, zu den Vor- und Begleiterkrankungen sowie zu den soziodemografischen Merkmalen der Studienpopulationen, anhand derer die Vergleichbarkeit mit heutigen Schwangeren in Deutschland hätte beurteilt werden können.

In der Studie **Elder 1966** wurden die Angaben in der Publikation jedoch noch als ausreichend betrachtet, um die Übertragbarkeit anzunehmen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie **Mulla 1960** auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist anhand der verfügbaren Angaben nicht beurteilbar. Diese Einschätzung beruht neben verschiedenen anderen Faktoren maßgeblich darauf, dass unklar bleibt, welches beziehungsweise ob beide angegebenen Verfahren (Urinkultur und „stained smear“) zur Identifikation der eingeschlossenen Frauen dienten und wie deren Ergebnisse verknüpft wurden. Falls beide Verfahren verwendet wurden, wären Angaben notwendig gewesen, ob zur Diagnosestellung nur eines der Testverfahren oder beide ein positives

Ergebnis aufweisen mussten. Außerdem fehlten Angaben zur erforderlichen Anzahl positiver Testergebnisse und zu den maßgeblichen Trennwerten. Es ist daher nicht möglich, die beobachteten Effekte auf eine bestimmte diagnostische Strategie zu beziehen.

Die Ergebnisse der Studie **Williams 1969** werden als nicht übertragbar betrachtet. Diese Einschätzung beruht maßgeblich darauf, dass der Studie Interventionen vorausgingen, die nicht mit heutigen Leitlinien konform sind und eine Situation schaffen, die sich maßgeblich von der heute üblichen Versorgungssituation von Schwangeren unterscheidet und potenziell die beobachteten Effekte beeinflusst. 127 der ausgewerteten 163 Frauen nahmen zuvor an einer anderen Studie bis zu deren Ende teil. Im Rahmen dieser Studie wurden die Frauen für 24 Stunden stationär aufgenommen und erhielten in der gesamten Zeit keine Flüssigkeit und lediglich trockene Nahrung. Diese der Antibiotikatherapie beziehungsweise Placebogabe vorausgegangenen Interventionen (stationäre Aufnahme und Flüssigkeitsentzug) unterscheiden sich deutlich vom heute üblichen Management von Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft. Diese Maßnahme steht der Empfehlung entgegen, bei Harnwegsinfekten auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten [27], da dies den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen soll [59]. Diese Empfehlung dürfte insbesondere in der Schwangerschaft gelten, nicht zuletzt auch, um andere Risiken zu vermeiden, die durch eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr verstärkt werden könnten (z. B. die bei Schwangeren erhöhte Thrombose- neigung) [60,61].

Darüber hinaus gibt es weitere Faktoren, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse der 3 Studien einschränken könnten. Diese werden im Folgenden beispielhaft aufgeführt.

Patientencharakteristika

Der Publikation **Williams 1969** waren zwar Angaben zu Alter und Parität zu entnehmen. Diese bezogen sich jedoch auf die Population der für den Bericht nicht relevanten Studie. Von den 163 Probandinnen der nicht relevanten Studie nahmen nur 127 auch an der für den Bericht relevanten Studie teil. Das Alter der 163 Frauen wurde im Durchschnitt mit 24,8 Jahren (Standardfehler $\pm 0,49$), die Parität mit durchschnittlich 2,25 (Standardfehler $\pm 0,14$) angegeben. Auf Basis dieser Angaben kann man davon ausgehen, dass die Population der für den Bericht relevanten Studie in Bezug auf Alter und Parität von der heutigen Population der Schwangeren in Deutschland abweicht [62,63]. Beide Faktoren beeinflussen das Risiko, eine Pyelonephritis zu entwickeln [64].

Setting

In den Studien **Elder 1966** und **Williams 1969** wurden die Frauen im Rahmen der Schwangerenvorsorge rekrutiert. Ob bereits zur Zeit der Studiendurchführung nahezu alle Frauen an Schwangerenvorsorge-Programmen teilnahmen oder nur eine bestimmte Sub- gruppe und daraus ein Selektionseffekt resultierte, ist unklar. Ebenso erschließt sich aus heutiger Sicht nicht, ob das jeweilige Setting der Schwangerenvorsorge zu Selektionseffekten geführt haben könnte.

Bei **Mulla 1960** sind keine Angaben dazu vorhanden, ob es sich um ein Screening im Rahmen der Schwangerenvorsorge handelte. Die Tatsache, dass die Studie in der Fachabteilung eines Krankenhauses durchgeführt wurde und die Uringewinnung mit dem vergleichsweise aufwendigen und invasiven Verfahren der Katheterisierung erfolgte, legt die Vermutung nahe, dass es sich um eine Risikopopulation handelte, während im Rahmen dieses Berichts der Nutzen eines universellen Screenings untersucht werden soll.

Interventionen

In allen 3 Studien wurden im Interventionsarm primär Antibiotika aus der Wirkstoffgruppe der Sulfonamide eingesetzt. Alle 3 verwendeten Wirkstoffe gehören zu den ersten Antibiotika und sind in Deutschland nicht oder nicht mehr im Handel [65]. Nach heutigen Empfehlungen gehören Sulfonamide bei Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft nicht zu den Mitteln der Wahl, sondern sollen nur dann eingesetzt werden, wenn keine Alternativen bestehen [6]. Wenn die geltenden Empfehlungen befolgt und vor Einleitung der antibiotischen Therapie ein Test auf Erregerempfindlichkeit durchgeführt wird (siehe Kapitel 1), ist eine verminderte Wirksamkeit durch die zunehmende Resistenzentwicklung [66,67] in der Regel nicht zu erwarten. Es ist jedoch möglich, dass durch Resistenzen die Auswahl der Antibiotikawirkstoffe beschränkt ist und daher auf weniger verträgliche Wirkstoffe ausgewichen werden muss. Dies könnte sich wiederum auf die Rate von unerwünschten Ereignissen auswirken, wenn die Wahl auf einen weniger verträglichen Wirkstoff fallen muss. Auch wenn also grundsätzlich von einem ähnlichen Wirkmechanismus ausgegangen werden kann, ist unklar, inwiefern das Ausmaß von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der untersuchten Wirkstoffe auf die heute in dieser Indikation verwendeten Antibiotika übertragbar ist.

Diagnosestellung

Die Uringewinnung erfolgte bei **Mulla 1960** mithilfe eines nicht näher beschriebenen Katheters. Vermutlich handelte es sich dabei um einen transurethralen Katheter. Auf diese Weise gewonnener Urin könnte im Vergleich zu Spontanurin potenziell weniger anfällig für eine Kontamination und damit für falsch-positive Ergebnisse sein (siehe Abschnitt 4.1.3). Es ist daher wahrscheinlich, dass die beiden Verfahren nicht dieselben Frauen identifizieren [68]. Daneben ergibt sich durch die Instrumentation des Harntrakts ein höheres Risiko für Harnwegsinfekte [69]. Die in der Studie möglicherweise aufgetretenen zusätzlichen, iatrogenen Harnwegsinfektionen wurden nicht erfasst.

In der Studie **Williams 1969** wurden zur Diagnosestellung lediglich gram-negative Erreger herangezogen. Diese Eingrenzung findet sich in der derzeitigen Definition nicht. Dennoch dürfte sich auf diese Weise ein Großteil der Uropathogene erfassen lassen [70]. Ob die weitere Beschränkung der Analyse auf Frauen mit coliformen Bakterien klinisch bedeutsam ist, ist unklar.

5.2.3 Studien für Teilziel C

Teilziel C wurde nicht bearbeitet, da die Voraussetzungen in Bezug auf die Beleglage für Teilziel A beziehungsweise B nicht erfüllt waren (siehe Kapitel 2).

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.1 Ergebnisse für Teilziel A

Für Teilziel A konnten keine Studien identifiziert werden.

5.3.2 Ergebnisse für Teilziel B

Aus den 3 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu 4 patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten

Studie	Patientenrelevante Endpunkte								
	Pyelonephritis	unterer HWI	weitere Symptome als Folge von HWI	kindliche Morbidität	perinatale Mortalität	Frühgeburt < 32 + 0 SSW	VLBW (< 1500 g)	Lebensqualität	weitere UE
Placebokontrolliert									
Elder 1966	-	-	-	● ^a	-	-	-	-	● ^b
Nicht placebokontrolliert									
Mulla 1960	-	● ^c	-	-	-	-	-	-	● ^d
Williams 1969	●	-	-	-	-	-	-	-	-
-: keine berichtsrelevanten Daten extrahiert; ●: für den Bericht extrahierte Daten a: Kernikterus b: Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Lichtempfindlichkeit c: Für den Endpunkt wurden die Begriffe „Cystopyelitis“ und „symptomatic urinary tract infection“ verwendet, aber nicht definiert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammengefasst wurden. Da eine Differenzierung anhand der Angaben nicht möglich war, wurde dieser Endpunkt unter den unteren Harnwegsinfekten aufgeführt. Es ist jedoch möglich, dass sich darunter auch obere Harnwegsinfekte (Pyelonephritiden) befanden. d: Abbruch wegen UE HWI: Harnwegsinfekt; SSW: Schwangerschaftswochen; UE: unerwünschtes Ereignis; VLBW: very low birth weight (sehr geringes Geburtsgewicht)									

5.3.2.1 Pyelonephritis

Zum Endpunkt Pyelonephritis lagen Ergebnisse aus einer Studie vor (Williams 1969).

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der unklaren Verblindung des Endpunkterhebers, der Nichtberücksichtigung des ITT-Prinzips und der unklaren Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch bewertet (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Pyelonephritis

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Elder 1966			Endpunkt wurde nicht berichtet ^a			
Mulla 1960			Endpunkt wurde nicht berichtet ^b			
Williams 1969	hoch	unklar	nein ^c	unklar	ja	hoch
a: Der Begriff Pyelonephritis wurde zwar definiert, jedoch keine Ergebnisse bezogen auf die Interventions- und Kontrollgruppe berichtet. b: Für den Endpunkt wurden die Begriffe „Cystopyelitis“ und „symptomatic urinary tract infection“ verwendet, aber nicht definiert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammengefasst wurden. Da eine Differenzierung anhand der Angaben nicht möglich war, wurde dieser Endpunkt unter den unteren Harnwegsinfekten aufgeführt. Es ist jedoch möglich, dass sich darunter auch obere Harnwegsinfekte (Pyelonephritiden) befanden. c: Nicht alle Probandinnen wurden in den Auswertungen berücksichtigt, Gründe dafür wurden nur unzureichend berichtet. ITT: intention to treat						

Ergebnisse

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe hinsichtlich des Auftretens von Pyelonephritiden (OR = 0,21, 95 %-KI = [0,07; 0,59], p = 0,002).

Um die Robustheit des Ergebnisses unter Einbezug der fehlenden Probandinnen einschätzen zu können (siehe Abschnitt 5.2.2.2), wurden im Rahmen der Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 12). Unter der Annahme, dass bei den in der Auswertung fehlenden Probandinnen keine Ereignisse aufgetreten sind, war das Ergebnis weiterhin signifikant (OR = 0,24, 95 %-KI = [0,085; 0,671], p = 0,004). Unter der Annahme, dass bei den fehlenden Probandinnen der Interventionsgruppe Ereignisse aufgetreten sind, würde das Ergebnis erst ab 9 von 106 Ereignissen (theoretische Annahme) statt der berichteten 5 von 85 Ereignissen das Signifikanzniveau nicht mehr erreichen.

Die Studie Williams 1969 weist gravierende Dokumentationsmängel auf. Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe auch Abschnitt 5.2.2.2) und auf Endpunktebene. Insbesondere der Nichtberücksichtigungsanteil war mit 22,7 % vergleichsweise groß. Demgegenüber steht ein deutlicher Effekt hinsichtlich der Reduktion von Pyelonephritiden, der nicht allein durch Verzerrung erklärbar ist und die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Effekt hinsichtlich dieses Endpunkts rechtfertigt. Aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 5.2.2.3) lässt sich jedoch für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen der antibiotischen Therapie ableiten.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis

Studie	Diagnosekriterien	Prüfintervention		Vergleichsintervention		Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	Anzahl ^a (%)	N	Anzahl ^a (%)	
Elder 1966	k. A. ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mulla 1960	k. A.	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A.
Williams 1969	Schmerzen in Lendenregion	85 ^d	5 (6)	78 ^d	18 (23)	0,21 ^e [0,07; 0,59] ^e ; 0,002 ^f
Williams 1969 Sensitivitätsanalyse 1	mit klopf-schmerzhaftem Nierenlager und / oder Fieber (prä- und postpartale Ereignisse)	106 ^g	5 (5)	105 ^g	18 (17)	0,24 ^e [0,09; 0,67] ^e ; 0,004 ^f
Williams 1969 Sensitivitätsanalyse 2		106 ^g	9 (8)	105 ^g	18 (17)	0,45 ^e [0,19; 1,05] ^e ; 0,066 ^f

a: Anzahl Schwangere mit Ereignis
 b: Der Begriff Pyelonephritis wurde zwar definiert, jedoch keine Ergebnisse bezogen auf die Interventions- und Kontrollgruppe berichtet.
 c: Für den Endpunkt wurden die Begriffe „Cystopyelitis“ und „symptomatic urinary tract infection“ verwendet, aber nicht definiert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammengefasst wurden. Da eine Differenzierung anhand der Angaben nicht möglich war, wurde dieser Endpunkt unter den unteren Harnwegsinfekten aufgeführt. Es ist jedoch möglich, dass sich darunter auch obere Harnwegsinfekte (Pyelonephritiden) befanden.
 d: Anzahl der ausgewerteten Personen; keine Angaben zur Anzahl der randomisierten Probandinnen
 e: eigene Berechnung
 f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71])
 g: eigene Berechnung: Einbezug aller Probandinnen (n = 211) und gleiche Verteilung auf die 2 Studiengruppen
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Probandinnen; OR: Odds Ratio

5.3.2.2 Unterer Harnwegsinfekt

Zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt lagen Ergebnisse aus einer Studie vor (Mulla 1960). Der Endpunkt wurde mit „symptomatic urinary tract infection“ und dem heute nicht mehr gebräuchlichen Begriff Cystopyelitis bezeichnet und nicht definiert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammen-

gefasst wurden. Da eine Differenzierung anhand der Angaben nicht möglich war, wurde dieser Endpunkt unter den unteren Harnwegsinfekten aufgeführt. Es ist jedoch möglich, dass sich darunter auch Pyelonephritiden befanden.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie der unklaren Verblindung des Endpunkterhebers, der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips, der unklaren Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung und der fehlenden Definition des Endpunkts wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts unterer Harnwegsinfekt als hoch bewertet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unterer Harnwegsinfekt

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Elder 1966			Endpunkt wurde nicht berichtet			
Mulla 1960	hoch	unklar	unklar	unklar	nein ^a	hoch
Williams 1969			Endpunkt wurde nicht berichtet			
a: fehlende Definition des Endpunkts ITT: intention to treat						

Ergebnisse

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe hinsichtlich des Auftretens von unteren Harnwegsinfekten (OR = 0,1, 95 %-KI = [0,03; 0,35], p < 0,001).

Die Studie Mulla 1960 weist gravierende Dokumentationsmängel auf. Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe auch Abschnitt 5.2.2.2) und auf Endpunktebene. Demgegenüber steht ein deutlicher Effekt hinsichtlich der Reduktion unterer Harnwegsinfekte, der nicht allein durch Verzerrung erklärbar ist und die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Effekt hinsichtlich dieses Endpunkts rechtfertigt. Aufgrund der unklaren Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie (siehe Abschnitt 5.2.2.3) ergibt sich jedoch in der Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen der antibiotischen Therapie für den Endpunkt untere Harnwegsinfekte.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt

Studie	Prüfintervention		Vergleichsintervention		Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl ^a (%)	N	Anzahl ^a (%)	
Elder 1966	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mulla 1960	50 ^b	3 (6) ^b	50 ^b	20 (40) ^b	0,1 ^c [0,03; 0,35] ^c ; < 0,001 ^d
Williams 1969	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Anzahl Schwangere mit Ereignis
 b: Prä- und postpartale Ereignisse. Für den Endpunkt wurden die Begriffe „cystopyelitis“ und „symptomatic urinary tract infection“ verwendet, aber nicht definiert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass untere und obere Harnwegsinfekte unter diesem Endpunkt zusammengefasst wurden. Da eine Differenzierung anhand der Angaben nicht möglich war, wurde dieser Endpunkt unter den unteren Harnwegsinfekten aufgeführt. Es ist jedoch möglich, dass sich darunter auch obere Harnwegsinfekte (Pyelonephritiden) befanden.
 c: eigene Berechnung
 d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71])
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Probandinnen; OR: Odds Ratio

5.3.2.3 Symptome, die sich direkt und indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben können

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.4 Kindliche Morbidität

Zum Endpunkt kindliche Morbidität lagen Ergebnisse aus einer Studie vor (Elder 1966). In dieser Studie wurden Angaben zum Auftreten eines Kernikterus bei Neugeborenen berichtet.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie der unklaren Verblindung des Endpunkterhebers, der Nichtbeachtung des ITT-Prinzips und des Vorliegens von Anzeichen für ergebnisgesteuerte Berichterstattung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts kindliche Morbidität als hoch bewertet (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kindliche Morbidität

Studie	Ereignis	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Elder 1966	Kern- ikterus	hoch	unklar	nein ^a	nein ^b	ja	hoch
Mulla 1960	Endpunkt wurde nicht berichtet						
Williams 1969	Endpunkt wurde nicht berichtet						
a: nicht alle Probandinnen wurden in den Auswertungen berücksichtigt, Angaben zu Studienabbruchern nicht ausreichend b: Kernikterus wird zusammen mit weiteren UE berichtet, die Angaben zu einigen UE werden nur für einen Studienarm berichtet ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis							

Ergebnisse

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt kindliche Morbidität. Ereignisse, die sich auf die kindliche Morbidität beziehen, wurden in der Studie lediglich narrativ und unsystematisch dargestellt. In der Studie wurde berichtet, dass bei keinem Neugeborenen ein Kernikterus aufgetreten war. Diese Angabe bezog sich vermutlich auf die Interventions- und Kontrollgruppe zusammen.

Anhand der Studien ließ sich daher der Effekt der Antibiotikabehandlung hinsichtlich der kindlichen Morbidität nicht ermitteln. Es ergibt sich in der Nutzenbewertung für den Endpunkt kindliche Morbidität kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt kindliche Morbidität

Studie	Kindliche Morbidität	Prüfintervention		Vergleichsintervention		Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	Anzahl ^a (%)	N	Anzahl ^a (%)	
Elder 1966	Kernikterus	54	0 ^b	52	0 ^b	k. A.
Mulla 1960	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Williams 1969	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Anzahl Schwangere mit Ereignis (Neugeborenes mit kindlicher Morbidität)
 b: Aus den Angaben lässt sich nicht eindeutig ableiten, ob sich die Angabe, dass keine Ereignisse auftraten, tatsächlich auf beide Studienarme bezieht. Alternativ könnte sich die Angabe nur auf die Interventionsgruppe oder auf alle Schwangeren (mit und ohne Bakteriurie) beziehen, die die Intervention bekamen.
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Probandinnen; OR: Odds Ratio

5.3.2.5 Perinatale Mortalität

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.6 Frühgeburtlichkeit < 32 + 0 SSW

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.7 Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW)

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.9 Weitere unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Ereignissen lagen in 2 Studien vor (Elder 1966 und Mulla 1960). In der Studie Elder 1966 wurden Daten zu den unerwünschten Ereignissen Erbrechen, Ausschlag und Pruritus sowie Lichtempfindlichkeit berichtet. In der Studie Mulla 1960 wurden Daten zu Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet, ohne dass die Ereignisse, die den Abbruch bedingten, spezifiziert wurden.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der unklaren Verblindung der Endpunkterheber, der Nichtbeachtung (Elder 1966) beziehungsweise unklaren Umsetzung (Mulla 1960) des ITT-Prinzips und der unklaren Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in beiden Studien als hoch bewertet.

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse

Studie	Ereignis	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Elder 1966	Erbrechen Ausschlag, Pruritus Lichtempfind- lichkeit	hoch	unklar	nein	unklar	ja	hoch
Mulla 1960	Abbruch wg. UE	hoch	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Williams 1969	Endpunkt wurde nicht berichtet						
ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis							

Ergebnisse

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse wurden in den 2 Studien Elder 1966 und Mulla 1960 lediglich narrativ und unsystematisch dargestellt. Außerdem wurde anhand der Angaben nicht ausreichend deutlich, ob und gegebenenfalls wie häufig Ereignisse in der Kontrollgruppe auftraten. Die Datenlage (eine Studie ohne Ereignisse, eine Studie mit fraglicher Ereigniszahl in der Vergleichsgruppe) eignete sich nicht dafür, Effekte zu berechnen. Meta-Analysen waren daher ebenfalls nicht möglich. Es ergibt sich in der Nutzenbewertung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Schaden der antibiotischen Therapie.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Prüfintervention		Vergleichsintervention		Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	Anzahl ^a (%)	N	Anzahl ^a (%)	
Elder 1966	Erbrechen	54	1	52	0	k. A.
	Ausschlag, Pruritus	54	0 ^b	52	0 ^b	k. A.
	Licht- empfindlichkeit	54	0 ^b	52	0 ^b	k. A.
Mulla 1960	Abbruch wg. UE	50	0	50	0	k. A.
Williams 1969	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Anzahl Schwangere mit Ereignis
 b: Aus den Angaben lässt sich nicht eindeutig ableiten, ob sich die Angabe, dass keine Ereignisse auftraten, nur auf die Interventionsgruppe bezieht. Alternativ könnte sich die Angabe auf beide Gruppen oder auf alle Schwangeren (mit und ohne Bakteriurie), die die Intervention bekamen, beziehen.
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Probandinnen; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2.10 Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

5.3.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da in keiner der 3 Studien Ergebnisse vorlagen, bei denen vorab spezifizierte Effektmodifikatoren berücksichtigt wurden, konnten diese nicht untersucht werden.

5.3.2.12 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 19 gibt einen Gesamtüberblick über die Beleglage zu den patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung des Nutzens einer Therapie der ASB als Grundvoraussetzung für den Nutzen eines Screenings auf ASB bei Schwangeren.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis zeigten in einer Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung gegenüber keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich dieses Endpunkts ergeben würde. Insbesondere aufgrund der Interventionen, die der Behandlung in den Studienarmen vorangingen, wurde die Übertragbarkeit auf eine heutige Screeningsituation als nicht gegeben betrachtet. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von Pyelonephritiden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt zeigten in einer anderen Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter antibiotischer Behandlung gegenüber

keiner Behandlung bei Schwangeren mit ASB, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich dieses Endpunkts ergibt. Jedoch ist die Übertragbarkeit auf eine heutige Screeningsituation nicht beurteilbar. Diese Einschätzung beruht maßgeblich darauf, dass anhand der Angaben unklar bleibt, auf welche diagnostische Strategie sich der Effekt bezieht (nur eines oder beide der angegebenen Verfahren und gegebenenfalls die Art ihrer Verknüpfung sowie die Anzahl positiver Testergebnisse und die Trennwerte). Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Reduktion des Auftretens von unteren Harnwegsinfekten.

Angaben zum Endpunkt kindliche Morbidität lagen für das Ereignis Kernikterus aus einer Studie vor. Anhand der Angaben ließ sich jedoch der Effekt der Antibiotikabehandlung hinsichtlich der kindlichen Morbidität nicht ermitteln. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie für das Kind gegenüber Placebo.

Tabelle 19: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Pyelonephritis	Unterer Harnwegsinfekt	Symptome, die sich direkt oder indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben	Kindliche Morbidität	Perinatale Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	UE
Vergleich							
Sulfonamide versus keine Behandlung / Placebo	(⇔)	(⇔)	-	(⇔)	-	-	(⇔)
(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden der Antibiotikatherapie einer asymptomatischen Bakteriurie, Datenlage unzureichend (fehlende Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext bzw. Berechnung von Effekten nicht möglich) -: keine Daten berichtet UE: unerwünschtes Ereignis							

Angaben zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen für die Ereignisse Erbrechen, Ausschlag / Pruritus, Lichtempfindlichkeit und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse vor. Anhand der Angaben ließ sich jedoch der Effekt der Antibiotikabehandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nicht ermitteln. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie in Bezug auf unerwünschte Ereignisse.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Symptome, die sich direkt und indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben, perinatale Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Studien vor.

5.3.3 Ergebnisse für Teilziel C

Teilziel C wurde nicht bearbeitet, da die Voraussetzungen hierfür nicht gegeben waren (siehe Kapitel 2).

5.4 Ergebnisse zu ergänzenden Endpunkten

Zu ergänzenden Endpunkten (siehe Abschnitt 4.1.1.3) lagen keine Daten in den eingeschlossenen Studien vor.

6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die im Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

6.1.1 Studienpool und Qualität der Daten

Zu der primären Fragestellung der Nutzenbewertung, dem Zusatznutzen einer anderen Screeningstrategie als der in den Mutterschafts-Richtlinien beschriebenen Screeningstrategie mittels Untersuchung des Urinsediments zur Erkennung der ASB, konnten keine Studien identifiziert werden. Auch die Frage nach dem Nutzen eines Screenings gegenüber keinem Screening auf ASB konnte nicht beantwortet werden, da keine Studien vorlagen. Da sich herausstellte, dass auch bezüglich der Therapie der ASB die Datenlage allein auf Basis von RCTs nicht ausreichte, um einen Nutzen ableiten zu können, konnten grundsätzlich auch CCTs eingeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.1.2.4). Jedoch erfüllte keines der potenziell relevanten CCTs die methodischen Anforderungen.

Die vorliegenden Studien, alle vor über 40 Jahren durchgeführt, erfüllen heute geltende Standards bezüglich der Studiendurchführung, der Auswertung der Ergebnisse und der Berichterstattung größtenteils nicht. Beispielsweise sind keine ITT-Analysen durchgeführt worden, und die Daten wurden nur lückenhaft berichtet. Außerdem ließen sich die Ergebnisse von 2 der 3 eingeschlossenen Studien nicht auf einen heutigen Versorgungskontext übertragen (siehe Abschnitt 5.2.2.3). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Replikation der Studien unter heutigen Rahmenbedingungen (z. B. bezüglich der heute üblichen Schwangerenvorsorge unter Beachtung der Leitlinienempfehlungen zum Management von Harnwegsinfekten), mit heutigen schwangeren Frauen und mit heutiger Studienmethodik (z. B. unter Beachtung des ITT-Prinzips), wünschenswert. Dass eine solche Überprüfung des Nutzens eines ASB-Screenings als sinnvoll betrachtet werden kann, zeigt auch die Tatsache, dass erst kürzlich eine niederländische Studie mit diesem Ziel begonnen wurde (Details dazu im Folgenden).

6.1.2 Ergebnis der Nutzenbewertung

Gerade bei der Beurteilung der Relevanz eines Effekts bei Endpunkten mit weniger ausgeprägter Symptomatik (untere Harnwegsinfekte) wäre eine Nutzen-Schaden-Abwägung notwendig gewesen. Die eingeschlossenen Studien richteten ihren Fokus jedoch einseitig darauf, den möglichen Nutzen zu untersuchen. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und zur kindlichen Morbidität wurden nur vereinzelt und unsystematisch (keine Vorabdefinition von Endpunkten zum möglichen Schaden, Darstellung der Ereignisse narrativ und nicht bezogen auf die Studienarme) berichtet. Angaben zum Auftreten typischer leichter und

schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie beispielsweise Magen-Darm-Beschwerden, Pilzinfektionen oder Fehlbildungen beim Kind fehlten. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist dadurch nicht möglich. Studien zum Vergleich verschiedener Antibiotikawirkstoffe bei Schwangeren mit ASB berichteten über unerwünschte Ereignisse bei beispielsweise bis zu 14 von 32 Frauen (Erbrechen unter Pivmecillinam) beziehungsweise bis zu 8,6 % der Frauen (Übelkeit unter Nitrofurantoin) [30]. Auch Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden zum Teil häufiger berichtet als in den in dieser Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (bis zu 9/32 Probandinnen unter Pivmecillinam) [30].

Keiner der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Wirkstoffe ist heute noch in Deutschland im Handel. Man kann vermuten, dass die heute verfügbaren Antibiotikawirkstoffe wirksamer und in Bezug auf Nebenwirkungen zumindest nicht weniger verträglich sind. Dies gilt vermutlich auch für eine Behandlung im symptomatischen Stadium. Vom Nutzen und Schaden einer Antibiotikatherapie – einerseits des asymptomatischen, andererseits des symptomatischen Zustands – hängt auch der Nutzen eines Screenings auf ASB ab. So könnte beispielsweise eine effektivere antibiotische Behandlung symptomatischer Harnwegsinfekte dazu führen, dass sich das Verhältnis von Nutzen und Schaden zugunsten einer abwartenden Strategie ohne Screening verschiebt. Ein geringerer Schaden der neueren Antibiotikawirkstoffe könnte dazu führen, dass sich das Verhältnis von Nutzen und Schaden zugunsten eines Screenings verschiebt. Andererseits ist es denkbar, dass aufgrund der Resistenzentwicklung innerhalb der vergangenen Jahrzehnte nicht in jedem Fall das verträglichste Antibiotikum gewählt werden kann und mitunter auf weniger verträgliche Wirkstoffe ausgewichen werden muss. Dies könnte sich zuungunsten eines Screenings auswirken. Ob einer dieser Fälle bei ASB in der Schwangerschaft vorliegt, lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht beurteilen. Das Beispiel veranschaulicht jedoch, dass selbst bei einem vorhandenen Nutzen der (Antibiotika-)Therapie offenbliebe, ob auch das Screening auf ASB einen Nutzen hat.

6.1.3 Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer Übersichtsarbeiten und ausgewählter Leitlinien

Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, wird ein Screening auf ASB international befürwortet [6,27,72,73]. Die Empfehlungen für ein Screening basieren auf einem Cochrane-Review von Smaill et al. aus dem Jahr 2007 zur Antibiotikatherapie der ASB [20].

Im Cochrane-Review Smaill 2007 wurden 14 randomisierte und quasirandomisierte Studien eingeschlossen, die den Effekt einer Antibiotikatherapie bei Schwangeren mit ASB hinsichtlich der Endpunkte persistierende Bakteriurie, Pyelonephritis, geringes Geburtsgewicht und Frühgeburt untersuchten. Die Meta-Analyse, in welche die Ergebnisse von 11 der 14 Studien einbezogen wurden, ergab eine reduzierte Pyelonephritisinzidenz unter Antibiotikabehandlung (RR = 0,23, 95 %-KI = [0,13; 0,41], $p < 0,001$). Dieser Effekt ist konsistent mit

dem der vorliegenden Nutzenbewertung, in der sich aus der Studie Williams 1969 ein OR von 0,21 ergab (95 %-KI = [0,07; 0,59], $p = 0,002$).

Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Arbeit Smaill 2007 bestanden Unterschiede zur vorliegenden Bewertung, woraus ein deutlich kleinerer Studienpool für die vorliegende Bewertung resultierte: Lediglich 3 der 14 Studien wurden auch in diesen Bericht eingeschlossen. Im Unterschied zur systematischen Übersicht Smaill 2007 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Studien berücksichtigt,

- die ausschließlich Daten zu Endpunkten ohne Patientenrelevanz enthielten [74],
- zu denen keine Vollpublikation verfügbar war [75],
- bei denen Anzeichen vorlagen, dass auch symptomatische schwangere Frauen eingeschlossen wurden [14,76-80],
- bei denen die Confounderkontrolle als nicht adäquat betrachtet wurde (CCTs) [81-83].

Daneben unterschieden sich offenbar auch die Kriterien für die Einschätzung des Studiendesigns bezogen auf den für diesen Bericht relevanten Vergleich. Der relevante Vergleich der Studie Brumfitt 1975 [76,84] wurde bei Smaill 2007 als RCT aufgeführt, während er anhand der für diesen Bericht verwendeten Kriterien als CCT eingestuft worden wäre. Denn die offenbar aktive Zuteilung der Schwangeren mit ASB auf Interventions- und Kontrollgruppe wurde nicht näher spezifiziert („were [...] assigned“ [76]). Eine „Randomisierung“ wurde lediglich im Zusammenhang mit der Auswahl einer nicht bakteriurischen Kontrollgruppe genannt [84], nicht jedoch für den erstgenannten, hier relevanten Vergleich.

Selbst die aktuelleren der in der systematischen Übersichtsarbeit Smaill 2007 eingeschlossenen 14 Studien wurden vor mittlerweile 30 Jahren durchgeführt. Die in diesem Kapitel genannten Probleme der Übertragbarkeit sowie der mangelhaften Publikationsqualität wurden auch von den Autoren des Cochrane-Reviews thematisiert. Die daraus resultierende niedrige Ergebnissicherheit nennen die Autoren als ein häufig angeführtes Argument gegen eine generelle Empfehlung für ein Screening und eine Therapie der ASB bei Schwangeren.

Studien zum Nutzen eines Screenings im Vergleich mit einer Gruppe ohne Screening auf ASB waren gemäß der zugrunde liegenden Fragestellung in der systematischen Übersicht von Smaill 2007 nicht enthalten. Während manche Leitlinien die Unsicherheit bezüglich des Nutzens eines Screenings nicht thematisieren und aus der vorliegenden Evidenz zum Teil starke Empfehlungen für ein Screening ableiten [2,6,29,72], sind andere in ihren Empfehlungen zurückhaltender und benennen explizit den bisher ausstehenden Nutzen nachweis eines Screenings sowie die Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse von Smaill 2007 [1,73]. In den meisten Leitlinien resultiert die Empfehlung für ein Screening aus der Abwägung des vermuteten Nutzens (Prävention von Pyelonephritis, Vermeidung von Frühgeburtslichkeit) und potenziellen Schadens des Screenings (Resistenzentwicklung, Neben-

wirkungen, psychologische Effekte durch falsch-positive Testergebnisse und unnötige Antibiotikabehandlungen), wobei Letzterer als gering betrachtet wird [73].

6.1.4 Laufende Studien

Studien zum Nutzen eines Screenings oder einer Therapie der ASB durchzuführen wird heute dadurch erschwert, dass das Unterlassen der routinemäßigen Untersuchung auf Bakteriurie beziehungsweise Behandlung der ASB in der Kontrollgruppe zumeist gegen die gängige Praxis in der Schwangerenversorgung verstößt.

Im Rahmen der Recherche wurde dennoch eine aktuelle potenziell relevante Studie identifiziert. Die ASB-Studie [50-53] wurde in den Niederlanden begonnen, wo ein Screening auf ASB bisher nur für bestimmte Risikogruppen von Schwangeren empfohlen wird [85]. Die Studie wird in der Protokollpublikation als prospektive Kohortenstudie mit eingebettetem doppelblindem RCT bezeichnet, bei der die Probandinnen und die behandelnden Personen gegenüber dem Bakteriuriestatus und der Art der Behandlung verblindet sein sollten. Es war geplant, Schwangeren mit niedrigem Risikoprofil im Rahmen der Vorsorge ein Screening auf ASB mittels Eintauchnährböden anzubieten. Positiv getestete Frauen sollten auf eine empirische Behandlung mit Nitrofurantoin oder Placebo randomisiert werden. Als primärer Studienendpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt aus Pyelonephritis und Frühgeburt angegeben. In der Placebogruppe wurden eine Ereignisrate von 25 % des kombinierten Endpunkts sowie eine Pyelonephritisrate von 20 % antizipiert und basierend darauf eine Teilnehmerzahl von 220 geplant. Die Rekrutierung wurde jedoch nach 85 randomisierten Frauen (41 Nitrofurantoin / 44 Placebo) gestoppt, da die Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts deutlich geringer ausfiel als erwartet [51,56]. Für die vorläufige Auswertung wurde eine Frühgeburtenrate (< 34 Gestationswochen) von 2,7 % (ohne Angabe absoluter Fallzahlen) in der Nitrofurantoingruppe gegenüber keinem Ereignis in der Placebogruppe angegeben [51]. Pyelonephritidfälle traten in der Nitrofurantoingruppe nicht auf, in der Placebogruppe wurde eine Ereignisrate von 2,4 % berichtet.

Die offenbar niedrige Pyelonephritisinzidenz in der ASB-Studie könnte mit dem niedrigen Risiko der Studienpopulation zusammenhängen. Andere aktuelle Studienergebnisse an Populationen mit gemischtem Risiko deuten jedoch ebenfalls auf eine heute niedrigere Inzidenz von unteren Harnwegsinfekten bei Schwangeren hin [64,86]. Die Diskrepanz zwischen den in den früheren Studien häufiger beobachteten ungünstigen Verläufen und den heute möglicherweise selteneren Komplikationen durch eine ASB weist erneut darauf hin, dass die Übertragbarkeit der Studien aus den 1960er-Jahren kritisch zu betrachten ist.

Ob die Studienergebnisse der ASB-Studie geeignet sind, zur Fragestellung des Teilziels B des Berichts beizutragen, kann erst bei Vorliegen von detaillierten Angaben zur Studiendurchführung und -auswertung abschließend beurteilt werden. Vermutlich wird es sich dabei um die qualitativ bisher aussagekräftigsten Daten in Bezug auf einen heutigen Versorgungskontext handeln. Ob und wann Ergebnisse verfügbar sein werden, ist derzeit nicht bekannt.

6.1.5 Weiterer Forschungsbedarf

Weitere Studien zum Nutzen eines Screenings beziehungsweise einer Therapie der ASB erscheinen notwendig. Denn zum einen liegen von der – vermutlich relevanten – ASB-Studie bisher keine Daten vor. Zum anderen wäre es erforderlich, die Ergebnisse in einer zweiten Studie zu replizieren, um die Verlässlichkeit von Aussagen zu erhöhen. Auch in Deutschland wäre daher eine Studie nach Vorbild der ASB-Studie sinnvoll. Angesichts des vorzeitigen Abbruchs der ASB-Studie sollte dabei insbesondere darauf geachtet werden, dass der Fallzahlplanung aktuelle Inzidenzen zugrunde gelegt werden. Analog zur ASB-Studie sollte in Betracht gezogen werden, Frauen mit hohem Risiko für Harnwegsinfekte gegebenenfalls nicht einzuschließen, da das Vorenthalten einer Therapie im Placeboarm in dieser Population als ethisch problematisch betrachtet werden kann.

Um anschließend die Frage nach der Screeningstrategie mit dem größten Nutzen zu beantworten, könnten beispielsweise in einem RCT verschiedene Screeningstrategien unter Anwendung unterschiedlicher Urintests untersucht werden. Als Prüfinerventionen bieten sich insbesondere die folgenden Screeningstrategien an:

- ein einmaliges Screening am Ende des ersten Trimenons mittels Urinkultur, wie es in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfohlen wird [87]
- ein Screening mittels Papierstreifentest alle 4 Wochen, in den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten 2-mal im Monat als Triage-Test vor Urinkultur, wie es laut einer Stellungnahme in der Praxis zum Teil durchgeführt wird

Als Vergleichsintervention kommt die bisher in den Mutterschafts-Richtlinien festgelegte Screeningstrategie infrage (siehe Kapitel 1). Einer positiven Urinkultur sollte sich in jedem Studienarm eine Antibiotikagabe gemäß getesteter Erregerempfindlichkeit anschließen. Das jeweilige ASB-Screening sollte ansonsten unter Beibehaltung der üblichen Schwangeren-Vorsorgeuntersuchungen erfolgen.

Die Nachbeobachtungszeit reicht idealerweise über das Ende der Schwangerschaft beziehungsweise bei Frühgeborenen über das Ende des errechneten Geburtstermins hinaus, um auch Spätfolgen erfassen zu können. Die zu untersuchenden patientenrelevanten Endpunkte sollten unerwünschte Ereignisse einschließen. Zudem wäre es wünschenswert, in eine Gesamtbeurteilung auch die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen einzubeziehen.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Würdigung des Arguments zur detaillierteren Begründung des Ausschlusses bestimmter Studien

In einer Stellungnahme wurde der Ausschluss von 6 im Cochrane-Review Smaill 2007 eingeschlossenen RCTs als nicht nachvollziehbar bezeichnet und eine detailliertere Begründung gefordert. Die Stellungnahme bezog sich insbesondere auf die 5 Studien, bei denen nach Einschätzung in dieser Nutzenbewertung Anzeichen dafür vorlagen, dass auch symptomatische Frauen eingeschlossen waren. Im Folgenden werden die Ausschlussgründe für diese 5 Studien erläutert. Die Ausschlussgründe für die sechste in der Stellungnahme genannte Studie (Thomsen 1987) beziehen sich auf die Patientenrelevanz von Endpunkten und werden daher in Abschnitt 6.2.2 ausgeführt.

Bei Smaill 2007 war für den Einschluss in die Bewertung diejenige Definition von ASB beziehungsweise Bakteriurie maßgeblich, welche von den jeweiligen Studienautoren verwendet wurde. Im Unterschied dazu wurden in die vorliegende Bewertung nur diejenigen Studien eingeschlossen, bei denen man mit ausreichender Sicherheit davon ausgehen konnte, dass es sich bei der Studienpopulation tatsächlich um Frauen ohne Symptome insbesondere eines unteren Harnwegsinfekts handelte. Ein alleiniges Vorliegen einer Bakteriurie ohne Berücksichtigung der Symptomfreiheit war nicht ausreichend. Denn dass bei bereits symptomatischen unteren Harnwegsinfekten eine Antibiotikatherapie im Vergleich zu keiner Behandlung einen positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Pyelonephritiden zeigt, ist naheliegend. Wenn also symptomatische und asymptomatische Frauen zusammen betrachtet werden, ist es möglich, dass der beobachtete Effekt in erster Linie auf die Subgruppe der symptomatischen Frauen zurückzuführen ist.

Symptomatische untere Harnwegsinfekte treten in der Schwangerschaft vergleichsweise häufig auf: In einer mexikanischen Studie der 1980er-Jahre hatten 12 % der Schwangeren einen symptomatischen Harnwegsinfekt [88]. In einer US-amerikanischen Studie aus den 1970er-Jahren hatten 1,3 % aller untersuchten Schwangeren einer Screeningpopulation eine akute Cystitis, weitere 5,1 % eine ASB [89]. Bei Schwangeren mit Bakteriurie sind Symptome eines unteren Harnwegsinfekts keine Ausnahme: In einer aktuellen indischen Studie wurden rund doppelt so viele symptomatische wie asymptomatische Bakteriurien bei Schwangeren im Rahmen der Schwangerenvorsorge entdeckt (6,67 % gegenüber 3 %) [90].

In allen 5 in der Stellungnahme adressierten Studien, sowie in 2 der 3 eingeschlossenen Studien (Elder 1966 und Williams 1969) wurde eine Screeningsituation im Rahmen der Schwangerenvorsorge dargestellt, bei der die teilnehmenden Frauen auf Bakterien im Urin untersucht wurden. Die Definition der (asymptomatischen) Bakteriurie erfolgte dabei in allen 7 Studien allein über den Bakteriengrenzwert. Frauen, die einen definierten Grenzwert überschritten, wurden in die Studie eingeschlossen und im nächsten Schritt auf Interventions-

und Kontrollgruppe randomisiert. Aufgrund der beschriebenen Prävalenzen wäre zu erwarten, dass ein Teil der Frauen mit der entsprechenden Anzahl Bakterien im Urin bereits Symptome eines Harnwegsinfekts aufwies. In keiner der 5 genannten ausgeschlossenen und 3 eingeschlossenen Studien wurde jedoch explizit beschrieben, dass neben der Urinuntersuchung auch Symptome eines unteren Harnwegsinfekts erhoben und die entsprechenden Frauen ausgeschlossen wurden.

Zwar kann bei schwerwiegenden Symptomen einer Pyelonephritis vermutet werden, dass diese Frauen aufgrund des schweren Krankheitsgefühls gar nicht erst an der Vorsorgeuntersuchung teilgenommen haben. Bei den weniger schwerwiegenden Symptomen eines unteren Harnwegsinfekts kann man jedoch nicht davon ausgehen, dass diese Frauen von vornherein nicht in der gescreenten Population enthalten waren.

Es bestehen daher 2 Möglichkeiten für den Verbleib von Frauen mit unteren Harnwegsinfekten: Entweder sie waren nicht eingeschlossen und es fehlt lediglich eine entsprechende Angabe in der Publikation oder die Angaben sind vollständig und damit waren symptomatische Frauen Teil der Studienpopulation, was zum Ausschluss der Studie führen musste – es sei denn, symptomatische und asymptomatische Frauen waren getrennt ausgewertet worden. Dies war jedoch in keiner der Studien der Fall.

Um mit ausreichender Sicherheit vom ersten Fall, dem Ausschluss von bereits symptomatischen Frauen, ausgehen zu können, wurde daher die Anforderung gestellt, dass auf andere Weise in der Publikation erkennbar sein musste, dass die Krankheitsausprägung unterer Harnwegsinfekt berücksichtigt wurde. Dies war bei den 3 eingeschlossenen Studien der Fall. Von einer Berücksichtigung wurde bei Williams 1969 ausgegangen, da beschrieben wurde, dass bei auftretenden Symptomen eines unteren Harnwegsinfekts eine Therapie eingeleitet wurde. Daraus konnte man ableiten, dass bei Studieneinschluss vermutlich keine Symptome bestanden hatten. Bei Mulla 1960 wurde die Erhebung von unteren Harnwegsinfekten als Studienendpunkt, wahrscheinlich zusammengefasst mit oberen Harnwegsinfekten, als Berücksichtigung gewertet. Bei der Studie Elder 1966 fand sich über den Verweis auf eine weitere Publikation ein Hinweis, dass eine Gruppe von Schwangeren („miscellaneous bacteriurics“) vor Beginn der Interventionen ausgeschlossen wurde und sich darunter auch die Schwangeren mit bereits symptomatischen Harnwegsinfekten befanden.

Im Unterschied dazu konnten in den 5 genannten ausgeschlossenen Studien keine Angaben zum Verbleib von Frauen mit lediglich unteren Harnwegsinfekten identifiziert werden. So blieb die Möglichkeit bestehen, dass diese Schwangeren eingeschlossen waren.

Im Folgenden werden die detaillierten Ausschlussgründe der 5 Studien aufgeführt, die in der Stellungnahme unter diesem Aspekt genannt wurden.

6.2.1.1 Die Studie Pathak 1969

Wie in Abschnitt 6.2.1 dargelegt, wurde in der Studie Pathak 1969 [80] vermutlich eine relevante Anzahl von Frauen mit symptomatischen Harnwegsinfekten als Teil der Studienpopulation eingeschlossen.

In Tabelle 1 auf S. 92 der Publikation, auf die die stellungnehmende Organisation verweist, wurde lediglich der Ausschluss von 9 Frauen mit „clinical pyelonephritis“ beschrieben, nicht aber der Ausschluss von Frauen mit unteren Harnwegsinfekten. In der Publikation wurde außerdem bezugnehmend auf Tabelle 1 angegeben, dass bei 9 Frauen Harnwegsinfekte aufgetreten waren. Die Begriffe „Pyelonephritis“ und „Harnwegsinfektion“ waren also offenbar gleichbedeutend.

Die Publikation lieferte keine Hinweise darauf, ob unter dem Begriff „Pyelonephritis“ etwas anderes verstanden wurde als heute. Keiner der Begriffe wurde definiert. Der Begriff „asymptomatisch“ wurde lediglich einmal in der Einleitung verwendet, jedoch nicht in Bezug auf die Studienpopulation.

Es ergaben sich keine Änderungen in der Nutzenbewertung.

6.2.1.2 Die Studie Kincaid-Smith 1965

Auch der Ausschluss der Studie Kincaid-Smith 1965 [79] wurde in der Stellungnahme als nicht nachvollziehbar bezeichnet und es wurde auf Tabelle 1 der Publikation verwiesen.

Der Tabelle lässt sich entnehmen, dass 20 Frauen ausgeschlossen wurden, weil sie vor Beginn der Intervention bereits nicht näher beschriebene Symptome eines Harnwegsinfekts aufwiesen. Tabelle 4, in der die Ereignisraten berichtet werden, trägt die Überschrift „Symptomatic urinary-tract infection (Pyelonephritis)“ und in der Tabelle selbst wurde lediglich ein Endpunkt berichtet, was darauf hindeutet, dass beide Begriffe synonym verwendet wurden.

Pyelonephritis wurde in der Studie so definiert, dass die Symptome Flankenschmerz und klopfschmerzhaftes Nierenlager vorliegen mussten. Diese Definition schließt untere Harnwegsinfekte nicht mit ein (siehe Kapitel 1). Ein Ausschluss von Frauen mit ausschließlichen Symptomen eines unteren Harnwegsinfekts ließ sich auch nicht auf andere Weise erkennen.

Darüber hinaus wurde der Begriff „asymptomatisch“ in der Publikation nicht verwendet.

Im Übrigen kamen auch die Autoren eines Cochrane-Reviews zur Behandlung symptomatischer Harnwegsinfekte [91] zu dem Schluss, dass in dieser Studie nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Frauen differenziert wurde.

Es ergaben sich daher keine Änderungen in der Nutzenbewertung.

6.2.1.3 Die Studie Little 1966

Auch in der Studie Little 1966 [14] wurde aufgrund der in Abschnitt 6.2.1 dargelegten Gründe davon ausgegangen, dass eine relevante Anzahl von Frauen mit symptomatischen Harnwegsinfekten eingeschlossen waren.

Zwar wurde in der Publikation angegeben, dass in der Kontrollgruppe bei Auftreten von Symptomen eines nicht näher charakterisierten Harnwegsinfekts eine Antibiotikatherapie begonnen wurde. Ob als Therapieindikation bereits Symptome eines unteren Harnwegsinfekts ausreichten, wurde jedoch nicht beschrieben. Es ist daher gut möglich, dass auch Frauen mit bereits symptomatischen unteren Harnwegsinfekten eingeschlossen wurden. Dass in der Studie allein der Endpunkt Pyelonephritis erhoben wurde, deutet erneut darauf hin, dass untere Harnwegsinfekte nicht als medizinisch relevante Entität erfasst wurden.

Es ergaben sich keine Änderungen in der Nutzenbewertung.

6.2.1.4 Die Studie Furness 1975

Die stellungnehmende Organisation führte an, dass in der Publikation der Studie Furness 1975 [78] unter anderem in Tabelle 1 der Begriff „asymptomatische Bakteriurie“ verwendet werde.

Wie bereits im einleitenden Abschnitt 6.2.1 erwähnt, wurden auch in diese Studie alle Frauen eingeschlossen, die einen definierten Bakteriengrenzwert überschritten. Obwohl in Bezug auf die Zielerkrankung der Studienpopulation unter anderem in Tabelle 1 der Begriff „asymptomatische Bakteriurie“ verwendet wurde, wurde Symptomfreiheit nicht explizit als Einschlusskriterium definiert. Aufgrund der beschriebenen Häufigkeit von unteren Harnwegsinfekten ist zu erwarten, dass auf diese Weise auch bereits symptomatische Frauen identifiziert und vermutlich eingeschlossen wurden. Zwar wurden 20 Frauen ausgeschlossen, jedoch keine Gründe dafür angegeben.

Die Definition des Endpunkts Pyelonephritis schließt untere Harnwegsinfekte aus, denn dazu mussten auch die Symptome Fieber oder Flankenschmerz bestehen. Frauen, die Symptome einer Pyelonephritis entwickelten, wurden mit Antibiotika weiterbehandelt (die Studienmedikation bestand aus Urin-Antiseptika). Es wurde nicht beschrieben, ob und gegebenenfalls wie Frauen behandelt wurden, die lediglich Symptome eines unteren Harnwegsinfekts entwickelten. Dies deutet darauf hin, dass untere Harnwegsinfekte möglicherweise noch nicht als Indikation für eine Therapie galten.

Wegen des unklaren Verbleibs von Frauen mit unteren Harnwegsinfekten und trotz der Nennung des Begriffs „asymptomatische Bakteriurie“ ist daher nicht auszuschließen, dass Frauen mit Symptomen eingeschlossen wurden.

Es ergaben sich daher keine Änderungen in der Nutzenbewertung.

6.2.1.5 Die Studie Brumfitt 1975

In einer Stellungnahme wurde zum Ausschluss der Studie Brumfitt 1975 angemerkt, dass es einer näheren Erklärung bedürfe, welche Daten aus den verschiedenen Publikationen zur Studie Brumfitt 1975 herangezogen wurden, um den Ausschluss zu begründen.

Dazu ist zunächst anzumerken, dass nicht die Einstufung als CCT (siehe Abschnitt 6.1.3) zum Ausschluss der Studie geführt hat, sondern der Umstand, dass vermutlich symptomatische Frauen eingeschlossen waren.

Neben den 3 Publikationen, die bei Smaill 2007 zur Studie Brumfitt 1975 eingeschlossen wurden [76,84,92], konnten in der bibliografischen Recherche 3 weitere Publikationen identifiziert werden [93-95]. Diese enthielten neben Daten zu anderen Teilstudien zur Behandlung von Schwangeren und Nichtschwangeren mit Bakteriurie auch Angaben zum relevanten Vergleich der Studie Brumfitt 1975. Aus den Angaben in den Publikationen lässt sich ableiten, dass jeweils dieselben Einschlusskriterien in Bezug auf Schwangere mit Bakteriurie galten. Wie bei den 5 zuvor beschriebenen ausgeschlossenen Studien (siehe Abschnitt 6.2.1) erfolgte die Definition der Bakteriurie allein über den genannten Bakteriengrenzwert. Dass zusätzlich die Symptomfreiheit als Kriterium herangezogen wurde, geht weder explizit noch implizit aus den Angaben hervor.

Die Definition des Endpunkts Pyelonephritis schließt untere Harnwegsinfekte aus, denn dazu mussten die Symptome Flankenschmerz, Fieber oder Schüttelfrost [84] beziehungsweise Flankenschmerz und Fieber über 100 °F [76] vorliegen. Darüber hinaus lässt sich anhand der Tabelle 17.2 [84] ableiten, dass die Begriffe „acute symptomatic urinary tract infection“ und „pyelonephritis“ gleichbedeutend verwendet wurden. Es wurde außerdem angegeben, dass bestehende Symptome eines unteren Harnwegsinfekts allein, wie häufiges Wasserlassen und Dysurie, nicht als Pyelonephritis betrachtet wurden [76].

Darüber hinaus wurde beschrieben, dass die Symptome häufiges Wasserlassen, leichtes Brennen („slight scalding“) und Nykturie in den Gruppen bakteriurischer wie nicht bakteriurischer Frauen ähnlich häufig („equally common“) vorkamen [84]. Dies lässt offen, ob Frauen mit solchen Symptomen ein- oder ausgeschlossen wurden.

Im Übrigen kamen auch die Autoren zweier Cochrane-Reviews zum Vergleich verschiedener Therapieregime bei asymptomatischer Bakteriurie [31] und zur Therapie symptomatischer Harnwegsinfekte [91] bezüglich einer anderen Teilstudie derselben Studiengruppe [93,94] zu der Schlussfolgerung, dass nicht zwischen symptomatischer und asymptomatischer Bakteriurie unterschieden wurde.

Es ergaben sich daher keine Änderungen in der Nutzenbewertung.

6.2.2 Würdigung des Arguments zur Auswahl der Endpunkte und zu deren Patientenrelevanz

2 Stellungnahmen zielten auf die Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunkts Frühgeburtlichkeit ab. In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Einschätzung als nicht patientenrelevant erklärungsbedürftig sei, insbesondere deswegen, weil dies zum Ausschluss der Studie Thomsen 1987 [74] geführt habe. Denn von den prädefinierten Endpunkten für diese Nutzenbewertung wurde dort lediglich dieser Endpunkt berichtet. In der anderen Stellungnahme wurde angemerkt, dass insbesondere der frühen Frühgeburt < 32. Gestationswoche ein zu geringer Stellenwert beigemessen worden sei und die im Vorbericht angegebenen Operationalisierungen der Endpunkte Frühgeburtlichkeit < 37 Wochen und Geburtsgewicht < 2500 g zu grob seien.

Es liegt auf der Hand, dass Frühgeburtlichkeit ab einer gewissen Grenze unweigerlich mit – mindestens vorübergehenden – spürbaren gesundheitlichen Beeinträchtigungen für das Kind verbunden und damit patientenrelevant ist. Das Risiko für Komplikationen ist höher, je früher das Kind geboren wird. Spätere Frühgeburten führen dagegen nicht unausweichlich zu patientenrelevanten Ereignissen, sondern sind lediglich mit einem erhöhten Risiko dafür verbunden.

Die Grenze, ab der Frühgeburtlichkeit als patientenrelevant gelten kann, ist derzeit nicht genau bestimmbar. Auf Grundlage von in Deutschland maßgeblichen Versorgungsleitlinien [96] und -richtlinien [97], epidemiologischen Daten [98-102] und der Aussage in der Stellungnahme zur frühen Frühgeburt erscheint es plausibel, dass sich diese Grenze unterhalb von 32 vollendeten Gestationswochen befindet.

Im Abschlussbericht wurde die Differenzierung zwischen patientenrelevanter früher Frühgeburt und späterer Frühgeburt ohne Patientenrelevanz daher entsprechend berücksichtigt.

Analog zur Betrachtung des Endpunkts Frühgeburtlichkeit wurde auch der Endpunkt geringes Geburtsgewicht behandelt. Auf Basis der verfügbaren Quellen [96,97,103,104] erscheint es plausibel, dass sich die Grenze der Patientenrelevanz unterhalb eines Geburtsgewichts von 1500 g befindet, und es wurden entsprechende Änderungen im Bericht vorgenommen.

Die Studie Thomsen 1987 untersuchte 69 Schwangere mit β -hämolyisierenden Streptokokken im Urin (davon eine mit Harnwegsinfektsymptomen), die bei allen Frauen auch in Zervix und Vagina nachweisbar waren. Der Endpunkt Frühgeburt wurde definiert als < 37 vollendete Gestationswochen. Dieser Trennwert ist gemäß den oben zitierten Datenquellen zu spät angesetzt, um einen patientenrelevanten Endpunkt zu kennzeichnen.

Neben dem Anteil der Frühgeburten (2/37 in der Penicillingruppe gegenüber 12/32 in der Placebogruppe) wurde das mittlere Gestationsalter je Gruppe dargestellt (39,6 gegenüber 36,2 Wochen). Individuelle Werte wurden nicht angegeben. Es bleibt daher unklar, wie viele Kinder in der Interventions- und Kontrollgruppe unterhalb der Grenze der Patientenrelevanz

von 32 Gestationswochen geboren wurden und damit als patientenrelevante Ereignisse hätten gezählt werden können. Eine getrennte Auswertung der Endpunkte frühe Frühgeburt und spätere Frühgeburt war daher nicht möglich. Die Studie konnte deshalb nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen werden.

6.2.3 Würdigung des Arguments zur Berücksichtigung weiterer Endpunkte

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die ausschließliche Betrachtung der Endpunkte unterer Harnwegsinfekt und Pyelonephritis zu einseitig sei. Es wurden weitere, aus Sicht der stellungnehmenden Organisation relevante Endpunkte genannt (Harnwegsinfektionen spät nach der Schwangerschaft, Frühgeburt in nachfolgenden Schwangerschaften, Fehlgeburt und Harnstau). Deren vollständige Untersuchung wurde von der stellungnehmenden Organisation jedoch als realitätsfern eingeschätzt.

Die vorliegende Nutzenbewertung sollte sich nicht auf die Endpunkte obere und untere Harnwegsinfekte beschränken. Es fanden sich jedoch keine Studien mit Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Dass eine umfassende Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens auf dieser Datenbasis nicht möglich ist, wurde bereits erwähnt (siehe Abschnitt 6.1.2).

Der in der Stellungnahme vorgeschlagene Endpunkt Harnwegsinfekte nach der Schwangerschaft wäre in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt worden, sofern Daten dazu vorhanden gewesen wären. Denn die Dauer der Nachbeobachtung wurde bewusst nicht beschränkt, um auch solche Spätfolgen erfassen zu können. Dass die Durchführung von Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit nicht realitätsfern, sondern grundsätzlich möglich ist, zeigen verschiedene Studien zum Thema [50,105], in denen 2 beziehungsweise bis zu 14 Jahre nachbeobachtet wurde.

Unter dem prädefinierten Endpunkt Frühgeburt wären auch solche in späteren Schwangerschaften erfasst worden, sofern solche Daten verfügbar gewesen wären. Dafür wäre ein längerer Nachbeobachtungszeitraum notwendig gewesen, was allerdings die Durchführbarkeit einer Studie nicht grundsätzlich infrage stellt (siehe Absatz zuvor).

Ein Zusammenhang zwischen ASB und Fehlgeburten sowie Harnstau, wie in der Stellungnahme formuliert, wurde in der vorliegenden Literatur bisher nicht beschrieben und auch in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben. Der Stellungnehmende hat dazu keine Referenzen vorgelegt.

Es ergeben sich daher keine Änderungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

6.2.4 Würdigung des Arguments zur Durchführbarkeit von RCTs

Nach Aussage eines Stellungnehmenden stellen zwar – oft auch gleichzeitig vorliegende – Infektionen des Genitaltraktes die häufigere Ursache für Frühgeburten dar, dennoch seien

Harnwegsinfektionen eine nicht zu vernachlässigende Größe. Dies verhindere nach Angaben des Stellungnehmenden die Durchführung von randomisierten verblindeten Studien zur ASB.

Dass es möglich ist, eine doppelblinde randomisierte Studie zum Effekt einer Antibiotika-behandlung bei ASB durchzuführen, zeigten verschiedene Studien [50,74], zuletzt die ASB treat study. Gerade die Randomisierung bewirkt eine Gleichverteilung möglicher Störfaktoren wie bestehender Infektionen des Genitaltraktes, sodass diese zu keiner Verzerrung des Effekts führen können.

Der Abbruch der Randomisierung in dieser Studie war darüber hinaus offenbar nicht dadurch bedingt, dass der Studientyp nicht umsetzbar war oder eine ASB zu selten auftrat, sondern bedingt durch die überschätzte Inzidenz des primären Endpunkts. Mit einer an aktuelle Inzidenzen angepassten Fallzahl wäre die Studie möglicherweise weitergeführt worden.

Es ergeben sich daher keine Änderungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

6.2.5 Würdigung des Arguments zu Testgütestudien

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass allein der Vergleich verschiedener Screeningmethoden eine sinnvolle Fragestellung im Zusammenhang mit ASB sei. Konkret wird als primäre Fragestellung vorgeschlagen zu untersuchen, ob alternativ zur Sedimentuntersuchung ein Schnelltest auf ASB ohne Qualitätsverlust durchgeführt werden könne.

Dass es berechtigt und sinnvoll sein kann, den vermeintlich bereits gezeigten Nutzen einer Intervention erneut auf den Prüfstand zu stellen, zeigt das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung.

Eine ausführliche Begründung für die gewählte Methodik zur Beantwortung des Teilziels C findet sich in Abschnitt 4.1.3. Die Methodik wurde darüber hinaus bereits im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan diskutiert [106].

Es ergeben sich daher keine Änderungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

In der Stellungnahme wurde weiterhin angegeben, dass die Testgüte-Fragestellung anhand von Studien an nicht schwangeren Personen beantwortet werden könne.

Es wird als notwendig betrachtet, dass Testgütestudien an der Population durchgeführt werden, über die eine Aussage getroffen werden soll, da die Testgüte desselben Tests in Abhängigkeit von der Population unterschiedlich ausfallen kann [36,107]. Dies mag insbesondere für Schwangere gelten, da die Durchführung und Interpretation von Urintests dadurch erschwert wird, dass Kontamination schwerer zu vermeiden ist und dies die Interpretation der Testergebnisse beeinflusst [22].

Es ergeben sich daher keine Änderungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf ASB bei Schwangeren (Teilziel A) ist aufgrund fehlender Studien unklar.

Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der ASB bei Schwangeren (Teilziel B) ist nicht belegt, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren dafür nicht geeignet ist.

Aufgrund des unklaren patientenrelevanten Nutzens eines Screenings beziehungsweise einer Therapie der ASB bei Schwangeren wurde die prognostische Güte der verfügbaren Testmethoden zur Erkennung einer ASB (Teilziel C) nicht untersucht.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Elder HA, Santamarina BA, Smith SA, Kass EH. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1966; 6: 142-148.

Mulla N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1960; 16(1): 89-92.

Williams GL, Campbell H, Davies KJ. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J* 1969; 3(5664): 212-215.

9 Literatur

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf>.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2012. (SIGN Publications; Band 88). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf>.
3. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria: a major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med* 1962; 56(1): 46-53.
4. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res* 2013; 137(4): 753-758.
5. Stein G, Fünfstück R. Asymptomatische Bakteriurie. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(4): 195-200.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten; Langfassung [online]. 17.06.2010 [Zugriff: 03.12.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0441_S3_Harnwegsinfektionen.pdf.
7. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10): 1692-1701.
8. Lorentzon S, Hovelius B, Miörner H, Tendler M, Aberg A. The diagnosis of bacteriuria during pregnancy. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8(2): 81-83.
9. Mignini L, Carroli G, Abalos E, Widmer M, Amigot S, Nardin JM et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 346-352.
10. Plauché WC, Janney FA, Curole DN. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnant patients: three office screening systems versus quantitative culture. *South Med J* 1981; 74(10): 1227-1229.
11. Versi E, Chia P, Griffiths DJ, Harlow BL. Bacteriuria in pregnancy: a comparison of Bangladeshi and Caucasian women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8(1): 8-12.
12. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 992-997.
13. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992; 303(3): 184-205.

14. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966; 2(7470): 925-928.
15. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 18-23.
16. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97(5): 723-738.
17. Holzgreve W, Hösli I, Lapaire O. Prävention von Frühgeburten. *Der Gynäkologe* 2006; 39(4): 293-298.
18. Ramsauer B. Spätabort und extreme Frühgeburt. *Gynäkologe* 2012; 45(7): 527-532.
19. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2): 367-394.
20. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD000490.
21. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160(16): 2537-2540.
22. Schneeberger C, Van den Heuvel ER, Erwich JJ, Stolk RP, Visser CE, Geerlings SE. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013; 121(2 Pt 1): 299-305.
23. McFadyen IR, Eykyn SJ. Suprapubic aspiration of urine in pregnancy. *Lancet* 1968; 1(7552): 1112-1114.
24. Paterson L, Miller A, Henderson A. Suprapubic aspiration of urine in diagnosis of urinary-tract infections during pregnancy. *Lancet* 1970; 1(7658): 1195-1196.
25. Mulla N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1960; 16(1): 89-92.
26. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2000; 60(231): 1-86.
27. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Brennen beim Wasserlassen: Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte. Düsseldorf: Omikron Publishing; 2009. (DEGAM-Leitlinien; Band 1). URL: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01_Langfassung_mit_KV_ZD.pdf.
28. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): 643-654.
29. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149(1): 43-47.

30. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD007855.
31. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD000491.
32. Reinsperger I, Winkler R, Piso B. Eltern-Kind-Vorsorge neu; Teil IX: Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien für Screenings von Schwangeren und Kindern (0–6 Jahre); Endbericht. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2013. (LBI-HTA Projektberichte; Band 62). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/996/1/HTA-Projektbericht_Nr.62.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 24.04.2014 [Zugriff: 25.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-883/Mu-RL_2014-04-24.pdf.
34. Bekeris LG, Jones BA, Walsh MK, Wagar EA. Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of 127 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(6): 913-917.
35. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993; 270(16): 1971-1974.
36. Deville WL, Yzermans JC, Van Duijn NP, Bezemer PD, Van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections: a meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 4: 4.
37. Kacmaz B, Cakir O, Aksoy A, Biri A. Evaluation of rapid urine screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59(4): 261-263.
38. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
40. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.

41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
42. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
43. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
44. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
45. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
46. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
47. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
48. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
49. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
50. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 52.
51. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, De Miranda E et al. Maternal and neonatal consequences of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: the ASB trial. *Reprod Sci* 2014; 21(3 Suppl): 255A.
52. AMC Amsterdam. ASB treat study: preventing preterm birth with nitrofurantoin; costs and effects of screening and treating healthy women for asymptomatic bacteriuria' [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.02.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000129-61.
53. Academic Medical Center. ASB treat study [online]. In: Nederlands Trial Register. 21.11.2011 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3068>.

54. Hopital Foch. Urell and pregnancy [online]. In: CTgov, 05.02.2014. 21.03.2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818180>.
55. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Maternal genitourinary infections and adverse perinatal outcomes [online]. In: CTgov, 05.02.2014. 10.12.2012 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572532>.
56. ZonMw. ASB trial: nieuws [online]. [Zugriff: 28.04.2014]. URL: http://www.studies-obsgyn.nl/asb/page.asp?page_id=1003.
57. Elder HA, Santamarina BA, Smith SA, Kass EH. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1966; 6: 142-148.
58. Williams GL, Campbell H, Davies KJ. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J* 1969; 3(5664): 212-215.
59. Manz F. Hydration and disease. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5 Suppl): 535s-541s.
60. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1311-1315.
61. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 443-454.
62. Statistisches Bundesamt. Alter der Mutter: durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2012 (biologische Geburtenfolge) [online]. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterBiologischesAlter.html>.
63. Statistisches Bundesamt. Zusammengefasste Geburtenziffer nach Kalenderjahren: zusammengefasste Geburtenziffer [online]. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenZiffer.html>.
64. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(3): 219.e1–219.e6.
65. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ABDA-Datenbanken [online]. 10.07.2013 [Zugriff: 28.08.2014]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/abda/>.
66. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135(1): 41-50.
67. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Genf: WHO; 2012. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf?ua=1.

68. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307(8): 463-468.
69. Medical Advisory Secretariat. Hydrophilic catheters: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2006; 6(9): 1-31.
70. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54(5): 1164-1175.
71. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
72. Department of Veterans Affairs. VA/DoD clinical practice guideline for pregnancy management [online]. 2009 [Zugriff: 27.08.2014]. URL: http://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/mpg_v2_1_full.pdf.
73. Meads C. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: external review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC) [online]. 07.2011 [Zugriff: 03.06.2013]. URL: www.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=169.
74. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; 1(8533): 591-593.
75. Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6592): 270.
76. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975; 8(Suppl): S113-S119.
77. Elder HA, Santamarina BA, Smith SA, Kass EH. Excess prematurity in tetracycline-treated bacteriuric patients whose infection persisted or returned. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1967; 7: 101-109.
78. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81(539): 417-419.
79. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1(7382): 395-399.
80. Pathak UN, Tang K, Williams LL, Stuart KL. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis* 1969; 120(1): 91-103.
81. Gold EM, Traub FB, Daichman I, Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27(2): 206-209.
82. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46(5): 385-407.
83. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969; 2(12): 596-600.

84. Condie A, Williams J, Reeves D, Brumfitt W. Complications of bacteriuria in pregnancy. In: O'Grady F, Brumfitt W (Ed). Urinary tract infection: proceedings of the first national symposium held in London, April, 1968. London: Oxford University Press; 1968. S. 148-159.
85. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Urineweginfectie in de zwangerschap [online]. 23.03.2011 [Zugriff: 27.08.2014]. URL: http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=27631&richtlijn_id=879.
86. Rhode MA, Shapiro H, Jones OW 3rd. Indicated vs. routine prenatal urine chemical reagent strip testing. J Reprod Med 2007; 52(3): 214-219.
87. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M et al. Nationale S3-Leitlinie "Unkomplizierte Harnwegsinfektionen": Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Urologe A 2011; 50(2): 153-169.
88. Calderon Jaimes E, Arredondo Garcia JL, Olvera Salinas J, Echaniz Aviles G, Conde Gonzales C, Hernandez Nevarez P. Cistouretritis aguda durante la gestacion. Ginecol Obstet Mex 1989; 57(3): 57-63.
89. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. Obstet Gynecol 1981; 57(5): 578-580.
90. Thakre SS, Dhakne SS, Thakre SB, Thakre AD, Ughade SM, Kale P. Can the Griess nitrite test and a urinary pus cell count of ≥ 5 Cells per micro litre of urine in pregnant women be used for the screening or the early detection of urinary tract infections in rural India? J Clin Diagn Res 2012; 6(9): 1518-1522.
91. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011; (1): CD002256.
92. Williams J, Reeves D, Condie A, Franklin I, Leigh D, Brumfitt W. The treatment of bacteriuria in pregnancy. In: Brumfitt W, O'Grady F (Ed). Urinary tract infection: proceedings of the first national symposium held in London, April, 1968. London: Oxford University Press; 1968. S. 160-169.
93. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of urinary infection. Med J Aust 1973; 1(Special Suppl): 44-48.
94. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. J Infect Dis 1973; 128(Suppl 3): S657-S665.
95. Williams JD, Brumfitt W, Condie AP, Reeves DS. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and thrimethoprim: a microbiological, clinical and toxicological study. Postgrad Med J 1969; 45(Suppl): 71-76.

96. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Verlegung von Früh- und Reifgeborenen in Krankenhäuser der adäquaten Versorgungsstufe [online]. 04.2013 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0021_S1_Verlegung_von_Früh-und_Reifgeborenen_in_Krankenhäuser_der_adäquaten_Versorgungsstufe_2013-04.pdf.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL) [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 22.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-947/QFR-RL_2014-11-20.pdf.
98. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol* 2014; 43(3): 802-814.
99. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit [online]. 04.2014 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0191_S2k_Frühgeburt_Grenze_Lebensfähigkeit_2014-09.pdf.
100. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(4): F238-F244.
101. Haroon A, Ali SR, Ahmed S, Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24(1): 34-38.
102. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114(2): 372-376.
103. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 147.e1-8.
104. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F et al. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 2012; 224(4): 276-281.
105. Zinner SH, Kass EH. Long-term (10 to 14 years) follow-up of bacteriuria of pregnancy. *N Engl J Med* 1971; 285(15): 820-824.

106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag S13-02 [online]. 20.05.2014 [Zugriff: 28.05.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/S13-02_DWA-Berichtsplan_Bakteriurie-Screening-bei-Schwangeren.pdf.

107. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(21): 361-367.

108. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

109. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2014, October 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Wong [108] – High sensitivity strategy

Systematische Übersicht: Wong [108] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	*urinary tract infection/
2	exp Bacteriuria/
3	exp Asymptomatic Bacteriuria/
4	exp Streptococcus/
5	bacteriuri*.ti,ab.
6	(urinary* adj3 infection*).ti,ab.
7	streptococc*.ti,ab.
8	or/1-7
9	exp Pregnancy Complications/
10	exp Pregnancy/
11	pregnan*.ti,ab.
12	or/9-11
13	8 and 12
14	random*.tw.
15	clinical trial*.mp.
16	exp health care quality/
17	or/14-16
18	13 and 17
19	meta analysis*.mp.
20	search*.tw.
21	review.pt.
22	or/19-21
23	13 and 22
24	18 or 23
25	24 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 20, 2014
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 2, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 20, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Lefebvre [109] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

Systematische Übersicht: Wong [108] – High specificity strategy

#	Searches
1	Bacteriuria/
2	*Urinary Tract Infections/
3	Streptococcal Infections/
4	bacteriuri*.ti,ab.
5	(urinary* adj3 infection*).ti,ab.
6	streptococc*.ti,ab.
7	or/1-6
8	exp Pregnancy/
9	pregnan*.ti,ab.
10	or/8-9
11	7 and 10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	(animals not (humans and animals)).sh.
18	16 not 17
19	11 and 18
20	cochrane database of systematic reviews.jn.
21	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
22	meta analysis.pt.
23	or/20-22
24	11 and 23

#	Searches
25	19 or 24

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search bacteriuri*[tiab]
#2	Search (urinary*[tiab] AND infection*[tiab])
#3	Search streptococc*[tiab]
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search pregnan*[tiab]
#6	Search (#4 AND #5)
#7	Search (#6 not medline[sb])
#8	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#9	Search (#7 AND #8)
#10	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#11	Search (#7 AND #10)
#12	Search (#9 OR #11)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10 of 12, October 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 9 of 12, September 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effect, Issue 3 of 4, Jul 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 3 of 4, Jul 2014

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Bacteriuria] this term only
#2	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] this term only
#3	MeSH descriptor: [Streptococcal Infections] this term only
#4	#1 or #2 or #3
#5	bacteriuri*:ti,ab
#6	bacteriuri*
#7	(urinary* near/3 infection*):ti,ab
#8	urinary* near/3 infection*
#9	streptococc*:ti,ab
#10	streptococc*
#11	#4 or #5 or #7 or #9
#12	#4 or #6 or #8 or #10
#13	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
#14	pregnan*:ti,ab
#15	pregnan*
#16	#13 or #14
#17	#13 or #15
#18	#11 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#19	#12 and #17 in Other Reviews and Technology Assessments

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Recherche

A1 – Mehrfachpublikation

1. Rosser J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Pract Midwife* 2001; 4(8): 20-21.
2. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000490.

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Allal A, Kamina P, De Tourris H. Use of a new combination: trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections in gynecology-obstetrics [Französisch]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1971; 23(5): 583-586.
2. Amador-Mulero L, De Santiago CB, Ferreiro-Garcia C, Fontan-Azpeitia M, Garcia-Diaz MJ, Garcia-Trabajo E et al. Effectiveness of red cranberries ingestion on urinary tract infections in pregnant women [Spanisch]. *Matronas Profesion* 2014; 15(2): 50-55.
3. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet* 1971; 2(7734): 1112-1114.
4. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975; 8: S113-S119.
5. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973; 128(Suppl): 657-665.
6. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of urinary infection. *Med J Aust* 1973; 1(2 Suppl): 44-48.
7. Condie AP, Williams JD, Reeves DS, Brumfitt W. Complications of bacteriuria in pregnancy. In: O'Grady F, Brumfitt W (Ed). *Urinary tract infection: proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London: Oxford University Press; 1968. S. 148-159.
8. De Tourris H, Kamina P, Allal A. Use of a new association trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections in gynecology-obstetrics [Französisch]. *Bord Med* 1972; 5(1): 77-81.
9. D'Souza Z, D'Souza D. Urinary tract infection during pregnancy: dipstick urinalysis vs. culture and sensitivity. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(1): 22-24.
10. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111(3): 441-462.

11. Elder HA, Santamarina BA, Smith SA, Kass EH. Excess prematurity in tetracycline-treated bacteriuric patients whose infection persisted or returned. *Antimicrob Agents Chemother* 1967; 7: 101-109.
12. Feltmann K. Zur Behandlung von Harnwegsinfektionen mit CN-3123. *Ther Ggw* 1976; 115(5): 896-905.
13. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81(539): 417-419.
14. Gonzalez P, Correa R, Montiel F, Orphanopoulos D, Fuentes L. Treatment of urinary tract infection during pregnancy: experience with 110 patients [Spanisch]. *Rev Med Chil* 1988; 116(9): 895-900.
15. Hall RT, Barnes W, Krishnan L, Harris DJ, Rhodes PG, Fayez J et al. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(6): 630-634.
16. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Prevention of recurrent pyelonephritis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44(5): 637-641.
17. Haswell B, Sidaway ME, De Wardener HE. Follow-up of 164 patients with bacteriuria of pregnancy. *Lancet* 1968; 1(7550): 990-994.
18. Hing NK, Hai CK, Ping WW. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of infections in obstetrical and gynaecological practice: a bacteriological and clinical study. *Med J Malaysia* 1974; 28(4): 260-262.
19. Hurley R. Penicillin treatment in obstetrics and gynaecology. *J R Coll Physicians Lond* 1972; 6(2): 151-160.
20. Ishigami J, Mita T, Kataoka N, Miyazaki S, Kaneda K. Comparative clinical experiment by double-blind method in acute lower urinary tract infections with pipemidic acid and piromidic acid [Japanisch]. *Jpn J Antibiot* 1976; 29(2): 167-177.
21. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD001321.
22. Kincaid Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1(7382): 1382-1387.
23. Koren G. Use of the new quinolones during pregnancy. *Can Fam Physician* 1996; 42: 1097-1099.
24. Ledger WJ, Headington JT. Group A β -hemolytic streptococcus. *Obstet Gynecol* 1972; 39(3): 474-482.
25. Lima MC, Cardoso GE. Study of the combination of therapeutic drugs in the management of urinary infections [Spanisch]. *Hospital (Rio J)* 1968; 74(1): 235-242.
26. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966; 2(7470): 925-928.

27. Massinger H. Sulfanilamid-Behandlung gynäkologischer Erkrankungen: Erfahrungen mit dem neuen Langzeitsulfanilamid Ro 4-4393. *Munch Med Wochenschr* 1965; 107(47): 2368-2370.
28. Matsuda S, Mori S, Bansho N, Arai H. Application of hetacillin in obstetrics and gynecology [Japanisch]. *J Antibiot [B]* 1967; 20(3): 210-215.
29. Money D, Allen VM. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(10): 939-951.
30. Moran E, Budia A, Broseta E, Boronat F. Phytotherapy in urology: current scientific evidence of its application in urolithiasis, chronic pelvic pain, erectile dysfunction and urinary tract infections [Spanisch]. *Actas Urol Esp* 2013; 37(3): 174-180.
31. Musso G, Messineo M, Della Porta M. Urinary tract infections in pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1973; 25(2): 103-106.
32. Pathak UN, Tang K, Williams LL, Stuart KL. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis* 1969; 120(1): 91-103.
33. Pavlik V, Hradecky L. Terizidone and phenazopyridine: an effective preparation for treatment of infections of the urinary tract during pregnancy [Tschechisch]. *Cesk Gynekol* 1973; 38(9): 660-661.
34. Pavlova E, Ivanov S, Batashki I. Use of Neorenal Sr to treat urinary tract infections in pregnant women [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2008; 47(Suppl 3): 31-33.
35. Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. *Infection* 1994; 22(Suppl 1): S49.
36. Ramos JN, Lepe CM, Del Villar JL, Vettoretti JR. Asymptomatic bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy; II: postpartum bacteriological control [Spanisch]. *Ginecol Obstet Mex* 1975; 37(223): 237-248.
37. Robertson JG, Livingstone JRB, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 59-65.
38. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sirtori M, Wu YK, Hobbins JC. Is there an association between colonization with group B Streptococcus and prematurity? *J Reprod Med* 1989; 34(10): 797-801.
39. Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(4): 383-388.
40. Schiliro S, D'Asta S. Pipemidic acid in the treatment of various infective disorders of the urinary tract in a series of obstetric and gynecologic patients [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1979; 31(9): 669-678.
41. Schnell UC, Thelen MJ. Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von Carito in der gynäkologischen Urologie. *MMW Munch Med Wochenschr* 1977; 119(4): 127-128.

42. Sen A, Mahalanabis D, Mukhopadhyay S, Chakrabarty K, Singh AK, Bisai S et al. Routine use of antimicrobials by pregnant Indian women does not improve birth outcome: a randomized controlled trial. *J Health Popul Nutr* 2005; 23(3): 236-244.
43. Sengupta SR, Bansal M, Mitra P, Deshpande MS. Gentamicin in urinary infections: a clinical and bacteriological study. *J Assoc Physicians India* 1975; 23(1): 37-40.
44. Soto RF, Febres F, Cordidos A, Linares J, Cabrera A. Therapeutic results of cephalexin monohydrate in urinary infections [Spanisch]. *Prensa Med Mex* 1970; (9-10): 51-55.
45. Sweet RL, Robbie M, Hadley K. Cefoxitin in treatment of obstetric and gynecologic infections. *Rev Infect Dis* 1979; 1(1): 202-205.
46. Takase Z, Ishikawa A, Shirota H, Kuwashima U, Mizutani K. Basic and clinical evaluation of cephaloridine in obstetrics and gynecology [Japanisch]. *Sanfujinka No Jissai* 1967; 16(5): 386-391.
47. Thoulon JM, Lansac J. Sifacycline use in obstetrics [Französisch]. *Lyon Med* 1971; 225(3): 247-249.
48. Todd LE, Sepulveda C. Evaluation of cephalexin monohydrate in patients with uncomplicated urinary infections [Spanisch]. *Prensa Med Mex* 1970; (9-10): 69-74.
49. Vicchi MF. Special aspects in the diagnosis and treatment of urinary tract infections in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99(7): 994-999.
50. Williams JD, Brumfitt W, Condie AP, Reeves DS. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and thrimethoprim: a microbiological, clinical and toxicological study. *Postgrad Med J* 1969; 45(Suppl): 71-76.
51. Williams JD, Thomlinson JL, Cole JG, Cope E. Asymptomatic urinary tract infection in gynaecological outpatients. *Br Med J* 1969; 1(5635): 29-31.
52. Wing D, Rumney P, Preslicka C, Chung J. Cranberry for asymptomatic bacteriuria prevention in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6 Suppl 1): S73.
53. Wing DA, Rumney PJ, Howell A. Evaluation of bacterial anti-adhesion activity of urinary cranberry metabolites following daily ingestion for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Reprod Sci* 2008; 15(1 Suppl): 189A.
54. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, Thompson PK, Clark DJ, Gardner SE. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA* 1979; 241(12): 1245-1247.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Villar J, Ba'aqueel H, Piaggio G, Lumbiganon P, Miguel Belizan J, Farnot U et al. WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001; 357(9268): 1551-1564.

2. Villar J, Bakketeig L, Donner A, Al-Mazrou Y, Ba'aqueel H, Belizan JM et al. The WHO antenatal care randomised controlled trial: rationale and study design. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12(Suppl 2): 27-58.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Anderton KJ, Abbas AM, Davey A, Ancill RJ. High dose, short course amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Br J Clin Pract* 1983; 37(6): 212-214.

2. Bailey RR. Single-dose antibacterial treatment for bacteriuria in pregnancy. *Drugs* 1984; 27(2): 183-186.

3. Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6587): 1579-1582.

4. Christopher LJ, Thompson GR. A trial of hippuramine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Ir J Med Sci* 1969; 8(7): 331-337.

5. Frigerio G. A multicentric study of the antibacterial treatment of urogenital infections: report; evaluation of 2 different therapeutic trends and of the effect of some factors related to the host and to the disease [Italienisch]. *Minerva Med* 1970; 61(50): 2807-2850.

6. Harris RE, Gilstrap LC 3rd, Pretty A. Single-dose antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59(5): 546-549.

7. Henrion R, Vige P. Clinical study of pivmecillinam hydrochloride in lower urinary tract infections in pregnant women: apropos of 44 cases [Französisch]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82(12): 761-764.

8. House TE, Williams BL Jr, Meares GM, Hester LL Jr. Pregnancy complicated by urinary tract infections. *Obstet Gynecol* 1969; 34(5): 670-674.

9. Leigh DA, Williams JD. Laboratory investigations and clinical results with sulphamethoxydiazine (Durenate). *Br J Urol* 1968; 40(3): 330-335.

10. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 339-345.

11. Mitra P, Kulkarni VA, Sengupta SR, Sathe CH. Bacteriuria in pregnancy and its treatment. *J Obstet Gynaecol India* 1977; 27(5): 711-718.

12. Olsen L, Nielsen IK, Zachariassen A, Sederberg Olsen J, Frimodt Moller N. Single-dose vs six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Dan Med Bull* 1989; 36: 486-487.

13. Pregazzi R, Mazzatenta E, Bouche C. Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: results and complications [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1987; 39(4): 289-292.

14. Reeves DS. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1(2): 171-186.

15. Robertson JG, Livingstone JR, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: report of a study on 8,275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75(1): 59-65.

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. John A, Boyd JC, Lowes AJ, Price CP. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection: a systematic review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(3): 428-436.

2. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; 1(8533): 591-593.

3. Williams GL, Davies DK, Evans KT, Williams JE. Vesicoureteric reflux in patients with bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1968; 2(7580): 1202-1205.

Nicht E5 – Studientyp

1. Antibiotic treatment in the perinatal period [Schwedisch]. *Lakartidningen* 1969; 66(Suppl 1): 82-93.

2. Continuous chemotherapy in the prevention of recurrent bacteriuria. *Lancet* 1969; 1(7588): 248.

3. Treatment of bacteriuria in pregnancy. *Br Med J* 1970; 4(5736): 631-632.

4. Abramson JH, Sacks TC, Flug D, Elishkovsky R, Cohen R. Bacteriuria and hemoglobin levels in pregnancy. *JAMA* 1971; 215(10): 1631-1637.

5. Acar JF, Bariety J, Bourquelot P, Brisset JM. Urinary infection and pregnancy [Französisch]. *Rev Prat* 1974; 24(19): 1789-1791.

6. Aghayan M, Thoumsin H, Lambotte R. Therapeutic strategies in pregnancy bacteriuria [Französisch]. *Rev Med Liege* 1990; 45(9): 433-439.

7. Andriole VT. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1975; 2(3): 485-498.

8. Asbach HW, Haberland K. Harnwegsinfektionen: Diagnostik, Therapie und Prognose. *Z Allgemeinmed* 1980; 56(27): 1693-1706.

9. Bailey RR. Single-dose therapy for uncomplicated urinary tract infections. *N Z Med J* 1985; 98(778): 327-329.

10. Bailey RR. Urinary infection in pregnancy. *N Z Med J* 1970; 71(455): 216-220.

11. Balak K. Importance of bacteriuria in risk pregnancies [Tschechisch]. *Cesk Gynekol* 1972; 37(4): 246-248.

12. Balak K, Prat V. Treatment of urinary tract infectious during pregnancy [Tschechisch]. *Cesk Gynekol* 1973; 38(1): 66-67.

13. Baumann U. Bakteriurie in der Schwangerschaft. *Ther Umsch* 1968; 25(6): 315-319.
14. Blekta M, Divis J, Zahorova L, Kristanova V. Anti-infectious treatment of significant asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Tschechisch]. *Cesk Gynekol* 1973; 38(9): 658-659.
15. Bondarenko BB. Non-symptomatic bacteriuria [Russisch]. *Klin Med (Mosk)* 1971; 49(5): 11-16.
16. Brehm R, Wagenbichler P, Rotter M. Erfassung und Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie während der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Wien Klin Wochenschr* 1971; 83(20): 368-369.
17. Brumfitt W, Faiers MC, Franklin IN. The treatment of urinary infection by means of a single dose of cephaloridine. *Postgrad Med J* 1970; (Suppl): 65-69.
18. Brumfitt W, Percival A. Laboratory control of antibiotic therapy in urinary tract infection. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 145(2): 329-343.
19. Brunner F. Einfacher Harnwegsinfekt. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1977; 66(24): 718-723.
20. Busch W. Bakteriurie in der Schwangerschaft und ihre präventive Behandlung mit Ampicillin. *Munch Med Wochenschr* 1972; 114(47): 2085-2086.
21. Calderon Jaimes E, Arredondo Garcia JL, Olvera Salinas J, Echaniz Aviles G, Conde Gonzalez C, Hernandez Nevarez P. The prevention of urinary infection during pregnancy in patients with asymptomatic bacteriuria [Spanisch]. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57: 90-96.
22. Campbell-Brown M, McFadyen IR. Bacteriuria in pregnancy treated with a single dose of cephalixin. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90(11): 1054-1059.
23. Carroll R, MacDonald D. The detection and treatment of bacteriuria in pregnancy: an essential part of antenatal care. *J Ir Med Assoc* 1967; 60(358): 115-117.
24. Carroll R, MacDonald D, Stanley JC. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32(4): 525-527.
25. Castro Caldas A, Da Purificacao Araujo M. Bakteriurie und Schwangerschaft. *Munch Med Wochenschr* 1972; 114(51): 2196-2198.
26. Castro Caldas A, Da Purificato Araujo M. Bacteriuria and pregnancy [Italienisch]. *Minerva Med* 1971; 62(83): 4091-4093.
27. Chopra JS, Prakash C. Diagnosis and management of urinary tract infections. *J Indian Med Assoc* 1977; 69(10): 224-227.
28. Coggiola F. Preliminary results of treatment of symptomatic and asymptomatic bacteriuria in pregnancy with a new chemotherapeutic agent [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1973; 25(3): 165-169.
29. Cooke CW, Hallock JA, Wurzel H, Oski FA, Wallach EE. Fetal and maternal outcome in asymptomatic bacilluria of pregnancy: effects on isohemagglutinin titers. *Obstet Gynecol* 1970; 36(6): 840-844.

30. Daschner F. Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft. *MMW Munch Med Wochenschr* 1980; 122(18): 58.
31. Delecour TM, Monnier JC, Leroy JL, Devarenne MF. Therapeutical action and renal tolerance of colimycin-penicillin in obstetrical urinary infections [Französisch]. *Lille Med* 1973; 18(Suppl): 241-242.
32. Dolfín AM, Dolfín G, Guercio E, Mariani E, Martoglio G, Santoro C. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1981; 33(12): 1101-1108.
33. Dolfín AM, Dolfín G, Guercio E, Martoglio G, Santoro C, Zaccaria M et al. Urinary infection in pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1982; 34(3): 141-150.
34. Drazancic A, Balasa A, Zadjelovic J, Kralj-Pejakovic L. The effect of treatment of bacteriuria on pregnancy outcome [Kroatisch]. *Jugosl Ginekol Perinatol* 1989; 29(1-2): 15-18.
35. Enbom JA. Bacteriuria in pregnancy: therapeutic considerations. *Postgrad Med* 1971; 49(5): 216-220.
36. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(11): 1082-1101.
37. Fang LS, Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infections in women. *Compr Ther* 1979; 5(9): 20-25.
38. Farrar WE Jr. Infections of the urinary tract. *Med Clin North Am* 1983; 67(1): 187-201.
39. Fihn SD. Urinary tract infections in primary care obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31(4): 1003-1018.
40. Fischer W. Bakteriurie und ihre Folgen in der Geburtshilfe. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1971; 65(17): 895-899.
41. Foley ME, Farquharson R, Stanley JC, MacDonald DW. Urinary tract infection in pregnancy. *Ir Med J* 1982; 75(6): 188-189.
42. French L. Urinary tract infection in women. *Advanced Studies in Medicine* 2006; 6(1): 24-29.
43. Giraud JR, Allal A, Couzigou P, Duport G, Haudebourg JP. Action of vibramycin in urinary infections in obstetric gynecology [Französisch]. *Bord Med* 1971; 4(11): 3341-3344.
44. Golan A, Wexler S, Amit A, Gordon D, David MP. Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 33(2): 101-108.
45. Gold EM, Traub FB, Daichman I, Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27(2): 206-209.
46. Gorbach SL. Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections. *Surg Clin North Am* 1975; 55(6): 1373-1378.
47. Gordon MC, Hankins GDV. Urinary tract infections and pregnancy. *Compr Ther* 1989; 15(9): 52-58.

48. Granitzka S, Kremer P, Schramm K, Mangold S. Auswirkung von antibiotisch behandelten Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft auf die mütterliche und kindliche Entwicklung und Morbidität (10-Jahres Studie 1968-1977). *Arch Gynecol* 1979; 228(1-4): 623-624.
49. Grossi F, Goisis F, Goisis C. Clinical study of the use of pivmidic acid in urinary tract infections in pregnant and puerperal hospitalized patients [Italienisch]. *Clin Ter* 1979; 90(6): 579-590.
50. Grüneberg RN, Leigh DA, Brumfitt W. Relationship of bacteriuria in pregnancy to acute pyelonephritis, prematurity, and fetal mortality. *Lancet* 1969; 2(7610): 1-3.
51. Guinto VT, De Guia B, Festin MR. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007855.
52. Hall DR, Theron GB, Van der Horst W. Significance and treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57(2): 179-180.
53. Hargreaves J. Investigation of bacteriuria in pregnancy and its treatment with sulphaemathizole. *Practitioner* 1977; 218(1307): 718-720.
54. Harris RE. Acute urinary tract infections and subsequent problems. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27(4): 874-890.
55. Harris RE. Antibiotic therapy of antepartum urinary tract infections. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl 1): 40-44.
56. Hebanowski M, Galinski J, Olszewska-Hebanowska E, Semetkowska-Jurkiewicz E. Clinical significance of asymptomatic bacteriuria in pregnant women [Polnisch]. *Pol Tyg Lek* 1980; 35(41): 1585-1587.
57. Heineman HS. Urinary infection in pregnancy. *Mod Treat* 1970; 7(2): 349-354.
58. Hentgen V, Cohen R. Maternal antibiotic use and Gram negative bacteria infection in neonates [Bulgarisch]. *Arch Pediatr* 2012; 19(Suppl 3): S135-S139.
59. Hirsch HA. Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112(2): 45-46.
60. Hirsch HA, Decker R. Bakteriurien in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94(31): 1553-1558.
61. Holloway WJ. Diagnosis and treatment of infections of the urinary tract. *Del Med J* 1982; 54(6): 351-355.
62. Ivanov S. Cystostop helps the obstetrician [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2012; 51(2): 53-54.
63. Ivanov S, Michova M, Batashki I. Preliminary data on the utilization of monural to treat pregnant women with asymptomatic bacteriuria [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2008; 47(Suppl 3): 34-39.

64. Ives JA, Abbott GD, Bailey RR. Bacteriuria in pregnancy and infection in amniotic fluid and infant. *Arch Dis Child* 1971; 46(245): 82-84.
65. Johnson JE 3rd. Infection of the urinary tract: newer concepts and treatment. *J Fla Med Assoc* 1969; 56(6): 399-401.
66. Kannangara DW, Lefrock JL. Drugs for urinary tract infections in women. *Am Fam Physician* 1981; 24(6): 160-163.
67. Karschnia R, Granitzka S. Klinische Erfahrungen mit Ampicillin-Kalium in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Fortschr Med* 1974; 92(5): 205-207.
68. Kass EH. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity. *Clin Obstet Gynecol* 1970; 13(2): 239-254.
69. Kass EH. The search for asymptomatic pyelonephritis. *N Engl J Med* 1972; 287(11): 563-564.
70. Kass FH. Should bacteriuria be treated? *Med J Aust* 1973; 1(2 Suppl): 38-43.
71. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 52.
72. Kim ED, Schaeffer AJ. Antimicrobial therapy for urinary tract infections. *Semin Nephrol* 1994; 14(6): 551-569.
73. Kincaid-Smith P. Bacteriuria and urinary infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 11(2): 533-549.
74. Kremling H. Die Pyelonephritis in der Schwangerschaft. *Med Klin* 1981; 76(14): 392-394.
75. Kuczynska-Sicinska J. Urinary tract infection in pregnancy [Polnisch]. *Ginekol Pol* 1980; 51(10): 877-883.
76. Kullander S, Rannevik G. Diagnosis and treatment of urinary tract infection during pregnancy. *Triangle* 1969; 9(3): 98-103.
77. Kumper HJ. Der "banale" Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft. *Munch Med Wochenschr* 1970; 112(10): 418-421.
78. Kunin CM. Urinary tract infections: flow charts (algorithms) for detection and treatment. *JAMA* 1975; 233(5): 458-462.
79. Lao M, Rowinska D. Urinary tract infections [Polnisch]. *Pol Arch Med Wewn* 1973; 50(2): 181-190.
80. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10): 1692-1701.

81. Lebel S. Maternofetal infection: urinary infections and pregnancy [Französisch]. *Soins Gynecol Obstet Pueric* 1981; (3): 6-8.
82. Lebel S. Streptococcal infections and pregnancy [Französisch]. *Soins Gynecol Obstet Pueric* 1981; (3): 9-11.
83. Lewis GW. Infection of the urinary tract. *Conn Med* 1970; 34(5): 343-346.
84. Little PJ. Treatment of bacteriuria of pregnancy. *Drugs* 1977; 14(5): 390-391.
85. Loughlin KR. Management of urologic problems during pregnancy. *Urology* 1994; 44(2): 159-169.
86. Lucas MJ, Cunningham FG. Urinary infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36(4): 855-868.
87. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22(2): 95-99.
88. Martius J. Infektiologisches Screening in der Schwangerschaft. *Gynakologe* 1996; 29(7): 545-552.
89. Martius J. Urogenitale Infektionen in der Schwangerschaft: Update. *Gynakologe* 2002; 35(11): 1121-1132.
90. McCartney AC. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal infection. *J Med Screen* 2001; 8(4): 170-172.
91. McDonald L. Group B strep screening. *Midwifery Today Int Midwife* 1999; (52): 44-46.
92. McFadyen IR, Eykyn SJ, Gardner NH, Vanier TM, Bennett AE, Mayo ME et al. Bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80(5): 385-405.
93. McGeown MG. Treatment of urinary tract infection during pregnancy. *Contrib Nephrol* 1981; 25: 30-35.
94. Menson E, Heath PT. Strategies for preventing group B streptococcal disease. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 231-236.
95. Money DM, Dobson S. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(9): 826-840.
96. Monif GRG. Neonatal group B streptococcal disease prevention. *Infect Med* 2003; 20(8): 370+373.
97. Montgomerie JZ. Treatment of bacterial infections of the urinary tract. *Compr Ther* 1989; 15(8): 41-46.
98. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Open Access J Urol* 2012; 5(1): 39-46.

99. Nergard CS, Solhaug V. Cranberries for prevention of recurrent urinary tract infections [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129(4): 303-304.
100. Nielsen RV, Ostergaard J, Alling-Moller L. Urological problems in pregnancy, birth, and puerperium: a systematic review [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2012; 174(18): 1225-1229.
101. Niz Ramos J, Luna del Villar J, Chavez Hernandez F, Vallacillo Molina G, Cadena Galdos D, Castillo Camara G et al. Asymptomatic bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy: preliminary report [Spanisch]. *Ginecol Obstet Mex* 1973; 33(196): 217-227.
102. Pannek J, Rubben H. Harnwegsinfektionen. *Med Monatsschr Pharm* 1993; 16(10): 302-308.
103. Pavlova E, Ivanov S, Batashki I. Neorenal SR in gynecology: efficiency in the treatment of acute and chronic urological infections [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2008; 47(Suppl 1): 17-19.
104. Pels RJ, Bor DH, Woolhandler S, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders; II: bacteriuria. *JAMA* 1989; 262(9): 1221-1224.
105. Petersen EE. Bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft. *Immun Infekt* 1992; 20(6): 177-180.
106. Petri E. Medikamentöse Behandlung bei Harnwegsinfektionen. *Gynakologe* 1988; 21(1): 46-51.
107. Porpiglia M, Cellura A, Caccuri D, Borgarino S, Fuda G, Piacentino R et al. Urinary tract infection during pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1990; 42(6): 263-265.
108. Punevska M. Treatment with cedax in asymptomatic bacteriuria in the first trimester of pregnancy [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2001; 40(Suppl 5): 26-27.
109. Rasmussen P, Berthelsen HG. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: result of treatment evaluated by follow-up [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1981; 143(24): 1519-1521.
110. Rauscher H. Die asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft. *Wien Klin Wochenschr* 1970; 82(29): 536-538.
111. Ravnskov U. Single-dose treatment of uncomplicated cystitis and asymptomatic bacteriuria: a review [Schwedisch]. *Lakartidningen* 1986; 83(1-2): 45-47.
112. Reddy J, Campbell A. Bacteriuria in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1985; 25(3): 176-178.
113. Rees DL. Urinary tract infection. *Clin Obstet Gynaecol* 1978; 5(1): 169-192.
114. Reibstein AS. Urinary tract infections in women. *J Am Osteopath Assoc* 1973; 72(7): 721-730.
115. Ries K, Kaye D. The current status of therapy in urinary tract infection in pregnancy. *Clin Perinatol* 1974; 1(2): 423-433.

116. Riff LJ. Evaluation and treatment of urinary infection. *Med Clin North Am* 1978; 62(6): 1183-1199.
117. Riley LE. Pneumonia, tuberculosis, and urinary tract infections in pregnancy. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999; 19: 181-197.
118. Rodriguez Arguelles J, Saldana Garcia R. Infections of the urinary tract system as pregnancy complications [Spanisch]. *Ginecol Obstet Mex* 1967; 22(127): 109-116.
119. Rodriguez JR, Hernandez NI, Maldonado JL, Fuxench ZZ, Bermudez RH, Ramirez-Ronda CR. Urinary infections and pregnancy [Spanisch]. *Bol Asoc Med P R* 1982; 74(7-8): 224-228.
120. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 86(1): 119-123.
121. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46(5): 385-407.
122. Schmiemann G, Hummers-Pradier E. Bei unkompliziertem Harnwegsinfekt genügt die Anamnese. *MMW Fortschr Med* 2007; 149(43): 34-35.
123. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1): 108-114.
124. Siboni K, Kristoffersen K. Anti-microbial treatment in pregnancy [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1975; 137(46): 2726-2728.
125. Siegel J. Prevention and treatment of group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(3 Suppl): S33-S36.
126. Stamey TA. Recurrent urinary tract infections. *West J Med* 1988; 149(6): 764-765.
127. Stehlik R, Balak K. Importance of the treatment of bacteriuria for the decrease of maternal morbidity [Tschechisch]. *Cesk Gynekol* 1976; 41(3): 166-167.
128. Takacs L, Arr M, Krasznai P, Kroo J, Graber H. Urinary tract infections in pregnancy: importance of screening tests and adequate chemotherapy [Ungarisch]. *Orv Hetil* 1979; 120(16): 954-960.
129. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection: significance and management. *Bull N Y Acad Med* 1986; 62(2): 131-148.
130. Tomecki R. Clinical uses of Nifosept. *Mater Med Pol* 1974; 6(4): 301-303.
131. Turck M. Therapeutic principles in the treatment of urinary tract infections and pyelonephritis. *Adv Intern Med* 1972; 18: 141-152.

132. Varma R, Gupta JK, James DK, Kilby MD. Do screening-preventative interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(2): 145-159.
133. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994; 28(2): 248-251.
134. Villar J, Bergsjö P. Scientific basis for the content of routine antenatal care; I: philosophy, recent studies, and power to eliminate or alleviate adverse maternal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(1): 1-14.
135. Villefranche V, Colau JC. Urinary infections in pregnancy: diagnosis, development, treatment [Französisch]. *Rev Prat* 2000; 50(12): 1379-1382.
136. Vinacur JC, Casellas JM, Rubi RA, Oneto EP. Serum anti-Escherichia coli antibodies and urinary beta-glucuronidase for the diagnosis and control of evolution of urinary infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120(6): 812-816.
137. Vinci GW, Zampetti A. Control of the maternal and fetal risk in pregnancies complicated by infections of the urinary tract [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1985; 37(7-8): 379-388.
138. Vivaldi E, Gonzalez E, Conejeros M, Bergeret I, Zemelman R. Bacteriuria, urinary infection and pyelonephritis: part III [Spanisch]. *Rev Med Chil* 1979; 107(11): 1032-1035.
139. Voino-Iasenetskii AM, Il'enko EP, Dorofeeva EV, Bratchikov OI. Certain problems of pathogenesis, treatment and prophylaxis of pyelonephritis [Russisch]. *Sov Med* 1973; 36(10): 52-58.
140. Vorbürger C. Therapie der Niereninfektionen. *Ther Umsch* 1974; 31(11): 787-796.
141. Wait RB. Urinary tract infection during pregnancy: asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, and acute pyelonephritis. *Postgrad Med* 1984; 75(8): 153-157, 161.
142. Waters WC 3rd. Management of renal disease in pregnancy. *J Reprod Med* 1972; 8(2): 48-51.
143. Weiner P, Kaye D. Urinary tract infection. *Adv Exp Med Biol* 1987; 224: 13-23.
144. Whitworth JA. Management of asymptomatic bacteriuria. *Aust N Z J Med* 1981; 11(3): 321-328.
145. Whitworth JA. Single-dose therapy in the management of urinary tract infections. *Med J Aust* 1986; 144(3): 136-138.
146. Winer N. Management of threatening preterm labor with intact membranes: indications for antibiotics [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31(7 Suppl): 5S74-75S83.
147. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969; 2(12): 596-600.
148. Wren BG. Subclinical renal infection in pregnancy: pathogenesis, the organisms and the drugs of choice in its treatment. *Med J Aust* 1969; 2(18): 895-898.

149. Wren BG. The value of leucocyte excretion rates in determining "at risk" patient with asymptomatic bacilluria. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78(2): 130-135.
150. Yancey MK, Duff P. Group B streptococcal infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5(4): 508-512.
151. Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, Kul S. Gentamicin use in pregnancy: a renal anomaly. *Saudi Med J* 2004; 25(7): 958-959.
152. Zacur HA, Mitch WE. Renal disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1977; 61(1): 89-109.
153. Zinner SH, Kass EH. Long-term (10 to 14 years) follow-up of bacteriuria of pregnancy. *N Engl J Med* 1971; 285(15): 820-824.
154. Zwahlen A. Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy [Französisch]. *Rev Med Suisse Romande* 1984; 104(8): 577-582.

Nicht E6 – Vollpublikation

1. Nitrofurantoin in pregnancy. *Med Lett Drugs Ther* 1986; 28(709): 32.
2. Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6592): 270.
3. Gonzalez Ochoa A. Trimethoprim and sulfamethoxazole in pregnancy. *JAMA* 1971; 217(9): 1244.
4. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J* 2013; 131(5): 363.
5. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, De Miranda E et al. Maternal and neonatal consequences of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: the ASB trial. *Reprod Sci* 2014; 21(3 Suppl): 255A.
6. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy: a Cochrane review. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 836.
7. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy: a Cochrane review. *J Paediatr Child Health* 2012; 48(Suppl 1): 101.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149(1): 43-47, W-19.

**Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten
Unterlagen**

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. JAMA 1993; 270(16): 1971-1974.

Nicht E5 – Studientyp

1. Norden CW, Kass EH. Bacteriuria of pregnancy: a critical appraisal. Annu Rev Med 1968; 19: 431-470.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Abad CL, Safdar N. The role of Lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections: a systematic review. *J Chemother* 2009; 21(3): 243-252.
2. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(5): 482-486.
3. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9(5): 503-507.
4. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(3): 306-312.
5. Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13(43): 1-627.
6. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149(1): W20-W24.
7. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(2): 355-385.
8. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73(4): 576-582.
9. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD009279.
10. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD000490.
11. Villar J, Gulmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(9): 575-585.
12. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000491.
13. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M et al. Nationale S3-Leitlinie "Unkomplizierte Harnwegsinfektionen": Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. *Urologe A* 2011; 50(2): 153-169.

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Brüll, Stefan	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gartlehner, Gerald	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Kaminski-Hartenthaler, Angela	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Nußbaumer, Barbara	ja	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.



IQWiG-Berichte – Nr. 450

**Screening auf asymptomatische
Bakteriurie im Rahmen der
Mutterschafts-Richtlinien unter
besonderer Berücksichtigung
der Testmethoden –
Addendum zum Auftrag S13-02**

Addendum

Auftrag: S16-01
Version: 1.0
Stand: 19.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden – Addendum zum Auftrag S13-02

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.01.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lina Rodenhäuser
- Lars Beckmann
- Fülöp Scheibler
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Bakteriurie, Schwangerschaft, Randomisierte kontrollierte Studien

Keywords: Mass Screening, Bacteriuria, Pregnancy, Randomized Controlled Trials as Topic

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Eckpunkte einer Therapiestudie	3
3.1 Studientyp	3
3.2 Zielpopulation	3
3.3 Prüfintervention	4
3.4 Vergleichsintervention	4
3.5 Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlab-schätzung	4
3.6 Studiendurchführung und -dauer	5
3.7 Studienkosten	5
4 Kommentar	6
5 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Eckpunkte	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASB	asymptomatische Bakteriurie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
RD	Risikodifferenz
SSW	Schwangerschaftswoche

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.01.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung von Eckpunkten für ein Studienkonzept beauftragt. Die Studie soll offene Fragen nach Erstellung des Berichts S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden klären und insbesondere eine Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung der ASB bei Frauen mit einer unkomplizierten Einlingsschwangerschaft ermöglichen.

Fragestellung

Das Ziel ist der Entwurf von Eckpunkten einer Therapiestudie, die bei Schwangeren mit ASB die Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung im Vergleich zu keiner Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht.

Eckpunkte einer Studie

Die Studie sollte als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Eingeschlossen werden sollten Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft und positivem und durch Urinkultur bestätigtem ASB-Screeningergebnis – unabhängig des durchgeführten Tests. Prüflintervention ist die antibiotische Therapie nach aktuellem Behandlungsstandard, Vergleichsintervention eine Placebogabe beziehungsweise keine Behandlung. Pyelonephritiden bei der Mutter, Frühgeburten bis zur 32. Schwangerschaftswoche (SSW), unerwünschte Ereignisse bei Mutter beziehungsweise Kind und Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g sollten erhoben werden.

Kommentar

Die nach Auftragskonkretisierung zu skizzierenden Eckpunkte einer Studie ermöglichen es, den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Frauen mit positivem und bestätigtem Screeningtest zu bewerten. Dies stellt einen zentralen Aspekt des möglichen Nutzens eines Screenings dar. Wenn in dieser Studie kein Nutzen einer antibiotischen Therapie bei diesen Frauen gezeigt werden kann, so kann der Nutzen eines ASB-Screenings als solcher infrage gestellt werden.

1 Hintergrund

Im Abschlussbericht S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden wurde festgestellt, dass

- 1) der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) bei Schwangeren aufgrund fehlender Studien unklar ist und
- 2) der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der ASB bei Schwangeren nicht belegt ist, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation dafür nicht geeignet ist. Grund dafür ist vor allem, dass die vorliegenden Studien alle vor über 40 Jahren durchgeführt wurden und heute geltenden Standards bezüglich Studiendurchführung, Auswertung der Ergebnisse und Berichterstattung größtenteils nicht genügen [1]. Daher ließen sich die Ergebnisse von 2 von 3 Studien nicht auf einen heutigen Versorgungskontext übertragen.

Im Rahmen der Konkretisierung im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum vorliegenden Addendum wurde angemerkt, dass für eine Screeningstudie eine sehr große Fallzahl nötig sein könnte, die die Machbarkeit erheblich erschweren würde. In der Konkretisierung wurde der Rahmen einer Therapiestudie abgesteckt und der G-BA hat mit Schreiben vom 18.01.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung von Eckpunkten für eine Studie (Therapiestudie auf Basis der bestehenden Screeningpraxis) zur Klärung von offenen Fragen nach Berichterstellung beauftragt. In einer niederländischen Therapiestudie von 2015 (ASB-Studie) [2,3] wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Schwangeren mit positivem ASB-Screeningergebnis, die eine Breitbandantibiose erhielten und Schwangeren mit positivem ASB-Screeningergebnis, die keine Therapie (Placebo und unbehandelt) erhielten, beobachtet. Die Studie wurde aufgrund geringer Pyelonephritisraten vorzeitig gestoppt.

2 Fragestellung

Das Ziel ist der Entwurf von Eckpunkten einer Therapiestudie, die bei Schwangeren mit ASB die Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung im Vergleich zu keiner Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht.

3 Eckpunkte einer Therapiestudie

Die vorgeschlagene Studie soll die Nutzenbewertung einer antibiotischen Therapie bei Schwangeren mit positivem Ergebnis eines in Deutschland praktizierten ASB-Screeningtests im Vergleich zu keiner Therapie ermöglichen.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Eckpunkte

Eckpunkte	
Population	Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft und positivem und durch Urinkultur bestätigtem ASB-Screeningergebnis
Prüfintervention	antibiotische Therapie
Vergleichsintervention	Placebo oder abwartende Therapie
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyelonephritis der Mutter ▪ Frühgeburten bis zur 32. SSW ▪ Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g ▪ unerwünschte Ereignisse bei Mutter oder Kind
Studiendesign	randomisierte kontrollierte Studie
g: Gramm; SSW: Schwangerschaftswoche	

3.1 Studientyp

Die Studie sollte als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Das Studiendesign sollte sich im Wesentlichen am randomisierten Teil der ASB-Studie aus den Niederlanden [2,3] orientieren. Die Population sollte auf zwei Vergleichsarme randomisiert werden. Es kommen folgende Vergleichsarme in Betracht: Antibiotikatherapie, keine Behandlung und Placebo. Durch eine Placebogabe können Schwangere und / oder Behandler verblindet werden und einer geringeren Therapieadhärenz sowie die damit einhergehenden Protokollverletzungen entgegengewirkt werden. Auch kann so die Ergebnissicherheit bezüglich Endpunkte, die mit Symptomen einhergehen, erhöht werden. Der Endpunkterheber sollte in jedem Fall verblindet werden.

3.2 Zielpopulation

Für die Studie kommen Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft infrage, deren positives ASB-Screeningergebnis durch den Bakteriennachweis in einer Urinkultur bestätigt wurde. Für das Screening sollte frisch gelassener Urin verwendet werden. Der Urin sollte beispielsweise mit Eintauchnährböden, Papierstreifentests und / oder Sedimentuntersuchungen getestet worden sein. Ein Bakteriennachweis sollte mittels einer Urinkultur bestätigt worden sein. Die Schwangeren sollten keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen. Frauen mit Symptomen beziehungsweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfekte sollten ausgeschlossen werden.

3.3 Prüflntervention

In der Prüfgruppe erhalten Schwangere eine Antibiotikatherapie. Das konkrete Präparat sollte, wie in der aktuellen Versorgung in Deutschland üblich, mithilfe eines Antibiogramms individuell festgelegt werden. Art und Dauer der Therapie sollten dem Behandlungsstandard entsprechen.

3.4 Vergleichsintervention

Als Vergleichsintervention kommen 3 Alternativen in Betracht: Wenn Schwangere in der Vergleichsgruppe keine Behandlung erhalten, stattdessen abgewartet wird, können weder Schwangere noch Behandler verblindet werden. Erhalten Schwangere als Vergleichsintervention eine Behandlung mit Placebo, die in Darreichungsform, Dauer der Placebogabe und diagnostischen Maßnahmen während dieser mit dem Behandlungsstandard vergleichbar ist, können Schwangere und Behandler verblindet werden. Da als Therapie mehrere antibiotische Präparate und Schemata zur Verfügung stehen und sich so die eingesetzten Antibiotika bezüglich ihrer Applikationsform und -dauer unterscheiden, wäre eine Bereithaltung von entsprechenden Placebopräparaten mit einem großen logistischen Aufwand verbunden. Um eine Verblindung zumindest der Schwangeren dennoch zu ermöglichen, könnte als dritte Variante in dieser Fragestellung auch ein standardisiertes Placeboschema eingesetzt werden.

3.5 Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabschätzung

Studienhypothese ist, dass in der relevanten Population die Behandlung mit Antibiotika einer Nichtbehandlung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte überlegen ist.

In Anlehnung an S13-02 kommen als patientenrelevante Endpunkte insbesondere Pyelonephritiden bei der Mutter, Frühgeburten bis zur 32. Schwangerschaftswoche (SSW), Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g und unerwünschte Ereignisse bei Mutter beziehungsweise Kind infrage. Als primärer Endpunkt sollten aufgrund der besonderen Patientenrelevanz Pyelonephritiden herangezogen werden. Die anderen Endpunkte sollten als sekundäre Endpunkte erfasst werden. Diese Ereignisse wären vom Einschluss in die Studie bis zum Ende des ersten Monats nach Schwangerschaftsende zu erfassen.

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer Überlegenheits-Fragestellung sowie folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 10% festgelegt, sodass die Power bei 90% liegt.
- Anteil der Schwangeren mit positivem Testergebnis im ASB-Screening: 5% (wie in der ASB-Studie [3]).

- Risiko einer Pyelonephritis ohne Behandlung: 2,5 % (in Anlehnung an die ASB-Studie [2,3]).
- Risikodifferenz (RD): 2 %.
- Die Frauen werden im Verhältnis 1:1 auf die Vergleichsarme randomisiert.

Schwangere, die nicht bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nachverfolgt werden können und Schwangere, die wegen mangelnder Therapieadhärenz ausscheiden, sollten in der Fallzahlplanung auch berücksichtigt werden. In der ASB-Studie wurde eine Ausfallrate von ca. 5 % beobachtet. Es ist nicht klar, zu welcher Gruppe die ausgefallenen Schwangeren gehörten. Sollten diese eine Pyelonephritis entwickelt haben und zur Interventionsgruppe gehören, so würde dies bei den geringen Pyelonephritisraten stark ins Gewicht fallen. Daher wird hier für die Eckpunkte der Studie die angenommene Ausfallrate konservativ auf 7,5 % festgelegt.

Auf Basis dieser Annahmen ergibt sich ein Risiko einer Pyelonephritis mit Behandlung von 0,5 % und es sollten 33 520 Schwangere gescreent sowie 1676 Schwangere mit positivem ASB-Screeningbefund im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Folgende Effekte werden auf diesen Annahmen basierend erwartet: Odds Ratio (OR) 0,20, Number needed to treat (NNT) 50.

3.6 Studiendurchführung und -dauer

Die Studie könnte multizentrisch durchgeführt werden, wobei Studieneinschluss und Therapie im Rahmen der regulären gynäkologischen Versorgung zur Schwangerschaftsvorsorge in gynäkologischen Praxen erfolgt.

Für die Studie ist eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich, da sie § 4 Abs. 23 Arzneimittelgesetz (AMG) unterfällt. Daher ist die Studie GCP(Good clinical Practice)-konform durchzuführen.

Bei einer Rekrutierung von 5 % der rund 700 000 Frauen, die in Deutschland pro Jahr ein Kind gebären, kann die benötigte Fallzahl zu screenender Frauen in rund 1 Jahr rekrutiert werden.

3.7 Studienkosten

Für Studien mit großer Fallzahl und geringer Studienkomplexität lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 1500 € je zu therapierender Teilnehmerin beziffern. Basierend auf dieser Angabe lassen sich die geschätzten Studienkosten von 2,5 Millionen € berechnen.

4 Kommentar

Die nach Auftragskonkretisierung zu skizzierenden Eckpunkte einer Studie ermöglichen es, den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Frauen mit positivem und bestätigtem Screeningtest zu bewerten. Dies stellt einen zentralen Aspekt des möglichen Nutzens eines Screenings dar. Wenn in dieser Studie kein Nutzen einer antibiotischen Therapie bei diesen Frauen gezeigt werden kann, so kann der Nutzen eines ASB-Screenings als solcher infrage gestellt werden.

Es bleibt aber unklar, wie viele Schwangere ein negatives Screeningergebnis erhalten, obgleich sie eine ASB haben. Es kann auch nichts dazu gesagt werden, ob diesen Frauen beziehungsweise ihren Kindern die Nichtbehandlung nützt beziehungsweise schadet. So ist denkbar, dass bei einem (falsch) negativen Screening-Ergebnis Symptome einer Harnwegsinfektion nicht adäquat beachtet werden. Auch verschiedene Tests beziehungsweise Screening-Strategien können nicht miteinander verglichen werden. Für beide Fragestellungen, umfassende Nutzenbewertung des Screenings beziehungsweise Vergleich von Screeningtests, wären Studien im Strategiedesign in Betracht zu ziehen, d. h. beispielsweise der Vergleich einer Versorgung mit Screening-Angebot mit einer Versorgung ohne ein solches Angebot. Bei derartigen Studien werden deutlich höhere Fallzahlen benötigt als in der beschriebenen Therapiestudie.

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden: Abschlussbericht; Auftrag S13-02 [online]. 19.02.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 279). URL: https://www.iqwig.de/download/S13-02_Abschlussbericht_Bakteriurien-Screening-bei-Schwangeren.pdf.
2. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, De Miranda E et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(11): 1324-1333.
3. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 52.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Ergebnisse der Leitlinien- Recherche
zum Thema:
Asymptomatische Bakteriurie in der
Schwangerschaft**

Auftrag / Anfrage von:	AG Familienplanung
bearbeitet von:	A. Nolting, M. Hübscher, S. Gruber
Datum	27.10.2017
Dateiname:	171027_II_asb.doc

Inhaltsverzeichnis

1.	Sachverhalt.....	4
2.	Methodisches Vorgehen	4
2.1	Literaturrecherche.....	4
2.2	Auswahl der Fundstellen.....	5
3.	Ergebnisse.....	5
3.1	Evidenzbasierte Leitlinien	8
3.2	Weitere systematisch oder per Handsuche ermittelte relevante Dokumente.....	13
3.3	Einschätzung der FBMed zu den benannten Studienregistereinträgen	17
4.	Zusammenfassung	20
5.	Literatur	21
6.	Anhang.....	23
7.	Recherchestrategie.....	26
8.	Recherche in Studienregister.....	27

Abkürzungsverzeichnis

ASB	Asymptomatische Bakteriurie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
HTA	Health Technology Assessment
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LL	Leitlinie
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinie
NHS	National Health Service
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
USPSTF	US Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zum Screening auf ASB bei Schwangeren [8]23

Abbildung 2: Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie [8]23

Abbildung 3: Empfehlung zum Management bakterieller Harnwegsinfekte in der Schwangerschaft nach SIGN (2012) [11].....24

Abbildung 4: Empfehlungen der WHO zum Screening [15]25

Abbildung 5: Empfehlungen der WHO zu Screening und Therapie der ASB [15].....25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Ausschlusskriterien für das 1. und 2. Screening..... 5

Tabelle 2: Übersicht über die Empfehlungen zu Screening und Behandlung in den eingeschlossenen Leitlinien..... 7

Tabelle 3: Registereinträge der in der AG angesprochenen laufenden Studien.....18

1. Sachverhalt

Im Nachgang zur Sitzung der AG Familienplanung vom 09. August 2017 wurde die FBMed mit einer Recherche nach aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Thema Bakteriurie in der Schwangerschaft beauftragt. Darüber hinaus sollen seitens der FBMed Informationen darüber eingeholt werden ob und wann hier Überarbeitungen vorgesehen sind bzw. bereits erfolgen (dies soll z.B. beim NICE der Fall sein). Außerdem wird die FBMed gebeten zwei Studien (Bangladesch/UK) in die Prüfung einzuschließen, die bisher nicht eingeschlossen waren. Des Weiteren soll das Vorgehen bezüglich des Screenings in anderen Ländern erfasst werden, vor allem mit Blick auf die Einführung/Nicht-Einführung des Screenings und die damit verbundenen Begründungen.

2. Methodisches Vorgehen

Es erfolgte eine systematische Recherche nach Leitlinien wie nachfolgend dargestellt. Eine Recherche in Studienregistern war bereits für die Sitzung der AG Familienplanung im August erfolgt und dort auch vorgestellt worden. Hierbei ergaben sich Rückfragen der AG zu drei Registereinträgen. Eine Einschätzung zu diesen Studien erfolgt in Kapitel 3.3 dieser Stellungnahme. Darüber hinaus wurde per Handsuche nach aktuellen Dokumenten von Gesundheitsorganisationen sowie gezielt nach einem der AG bekannten HTA-Bericht des Ludwig Boltzman Institutes recherchiert.

2.1 Literaturrecherche

Es wurde im September 2017 eine systematische Recherche nach Leitlinien in Medline (PubMed) durchgeführt (vgl. Kapitel 7). Der Recherchezeitraum wurde aufgrund der Aktualität der Fragestellung auf 5 Jahre beschränkt. Darüber hinaus wurde in den Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, NICE, Trip-Database sowie auf den Internetseiten einzelner Leitlinien-Organisationen per Handsuche und mit der freien Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen *Urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, prenatal care, antenatal care, pregnancy, pregnant, asymptomatische Bakteriurie, Schwangerschaft, Schwangerschaftsvorsorge, Schwangere, schwanger* in verschiedenen Variationen gesucht.

Für eine frühere Sitzung der AG Familienplanung war bereits am 15.05.2017 eine Suche nach laufenden Studien in folgenden Studienregistern durchgeführt worden:

- ISRCTN registry <http://www.isrctn.com/>,
- NIH www.clinicaltrials.gov,
- WHO ICTRP Portal <http://apps.who.int/trialsearch/>,
- Deutsches Register Klinischer Studien DRKS https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/

Die Ergebnisse wurden bereits in der AG Sitzung im August besprochen, in dieser Stellungnahme wird noch einmal auf die drei dort identifizierten RCTs eingegangen. Die Strategie für die Recherche in Studienregistern sind in Kapitel 8 dargestellt.

2.2 Auswahl der Fundstellen

Die Recherche nach evidenzbasierte Leitlinien ergab insgesamt 266 Treffer. Davon wurden 26 Treffer im 1. Screening (Titel und Abstractsichtung) eingeschlossen und als Volltext besorgt. Die Überprüfung dieser Volltexte (2. Screening) ergab zehn Dokumente, die als relevant zur Beantwortung der Fragestellungen eingestuft wurden. Per Handsuche wurde außerdem ein Bericht des UK National Screening Committee aus dem Jahr 2017 sowie ein HTA-Bericht des Ludwig Boltzman Institutes aus dem Jahr 2016 identifiziert. Darüber hinaus wurden drei Dokumente als Hintergrundinformation eingeschlossen (IQWiG-Bericht [7], NICE Leitlinie „Antenatal care“ aus 2008 [9] und Bericht „Asymptomatic bacteriuria“ aus DYNA-MED [4]).

In Tabelle 1 sind die Ausschlussgründe für das 1. und 2. Screening dargestellt.

Tabelle 1: Darstellung der Ausschlusskriterien für das 1. und 2. Screening

A01	Thematisch nicht relevant
A02	Publikationstyp (z.B. Letter to the Editor, Comment, Abstract, Studien-/Reviewprotokoll, Horizon Scanning-Dokumente)
A03	Studiendesign (z. nicht-systematische Leitlinie (z.B. fehlende Angabe zum Suchzeitraum und/oder den durchsuchten Datenbanken)
A04	Methodische Mängel (z.B. fehlende Qualitätsbewertung der Primärstudien, fehlende Verknüpfung zw. Leitlinienempfehlung und zugrundeliegender Evidenz)
A05	Dublette
A06	Volltext nicht beschaffbar
A07	Tierstudie/Laborstudie
A08	Sprache (nicht Deutsch oder Englisch)
A10	Versorgungskontext nicht übertragbar

3. Ergebnisse

Unter den zehn zur Auswertung eingeschlossenen Dokumenten waren sieben evidenzbasierte Leitlinien und drei Veröffentlichungen anderer Organisationen (KCE, WHO und USPSTF). Darüber hinaus sind am Ende dieses Kapitels noch die Aussagen des aktuellen Literaturreviews des UK National Screening Committee sowie die Ergebnisse des HTA Berichtes des Ludwig Boltzman Institutes dargestellt.

Als evidenzbasierte Leitlinien wurden eingeschlossen:

- die in 2017 überarbeitete Fassung der AWMF-Leitlinie: „Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“,
- die Leitlinie „Urological infections“ der European Association for Urology aus dem Jahr 2017,
- zwei australische Leitlinien (South Australian Perinatal Practice Guidelines „Urinary Tract Infections in Pregnancy“ aus 2017 und Australian Health Minister Guideline „Clinical Practice Guidelines - Antenatal Care – Module 1“ aus dem Jahr 2012),
- das Evidenzupdate des NICE “ aus dem Jahr 2013 zur Leitlinie „Antenatal care aus dem Jahr 2008,
- die Leitlinie "Routine prenatal care“ des ICSI und
- die Leitlinie „Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults“ des SIGN.

Bei den Berichten anderer Organisationen handelt es sich um:

- die “WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience” aus dem Jahr 2016,
- den KCE Report “What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy?” aus dem Jahr 2015 und
- die Empfehlungen der USPSTF zum Thema „Asymptomatic bacteriuria in adults: screening“ aus dem Jahr 2014.

Nachfolgend sind die Kernaspekte der hier ausgewerteten Leitlinien tabellarisch dargestellt. Eine genauere Darstellung der in den Leitlinien zu findenden Empfehlungen und deren Evidenzgrundlage erfolgt im Anschluss an die Tabelle.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Tabelle 2: Übersicht über die Empfehlungen zu Screening und Behandlung in den eingeschlossenen Leitlinien

Quelle	Literatur bis	Syst. Screening empfohlen	Wann und wie	Behandlung empfohlen	Grundlage der Empfehlung
AWMF 2017	2017	Nein	Kein alleiniger Einsatz von Streifentests zur Diagnose des ASB	Ja	IQWiG Bericht und ASB-Studie
EUA 2017	2016	Ja (eingeschränkt)	Midstream specimen of urine (MSSU)	Ja (eingeschränkt)	Hinweis auf schlechte Qualität der Evidenz
Südaustralien 2017	2008 (Review in 2020 geplant)	Ja	Midstream specimen of urine (MSSU) beim ersten Arztbesuch	Ja, 5 Tage orale Antibiotika	CR von Smaill (2007)
NICE 2013	2012	Ja (Empf. aus 2008)	Urinkultur „early in pregnancy“	Ja	Keine neue Evidenz gefunden, Empfehlung aus 2008 bleibt bestehen
ICSI 2012	2012	Ja	Urinkultur beim ersten Arztbesuch (12.-16. SSW)	Ja	Hinweis auf schlechte Qualität der Evidenz
SIGN 2012	2004 (Review nach 3-7 Jahren geplant)	Ja	Urinkultur beim ersten Arztbesuch	Ja, 7 Tage orale Antibiotika	CR von Smaill (2007); CR von Widmer (2011, Therapie)
Australian Health Minister (2012)	2008	Ja	Urinkultur in der 12.-16. SSW	Ja – keine konkrete Empfehlung	CR von Smaill (2007), NICE LL (2008), USPSTF (2004), SIGN (2006)

3.1 Evidenzbasierte Leitlinien

S3-Leitlinie der AWMF (2017)

In Deutschland wurde die Interdisziplinäre „S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ in diesem Jahr aktualisiert. Unter den Neuerungen wird dargestellt: „Die Bedeutung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren konnte durch neue Studien differenzierter dargestellt werden.“

Im Kapitel „Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren“ wird auch auf die Mutterschaftsrichtlinie des G-BA und den IQWiG-Bericht zum Screening auf asymptomatische Bakteriurie Bezug genommen. Dort heißt es:

„In Deutschland schreiben die Mutterschaftsrichtlinien vom 22.12.2007 die Untersuchung des Mittelstrahlurins alle vier Wochen auf Eiweiß, Zucker und Sediment vor. Eine bakteriologische Untersuchung ist nur bei auffälliger Anamnese oder auffälligem Sedimentbefund gefordert. Die in der Praxis in der Regel durchgeführten Streifentests haben nur eine geringe Sensitivität von 14% bis 50% für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft. Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie daher nicht ausreichend. Wenn nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht wird, dann sollte eine Urinkultur durchgeführt werden, weil ein Teststreifen in dieser Niedrigprävalenzpopulation nur eine geringe Spezifität hat.

Aufgrund einer unzureichenden Evidenz konnte der Nutzen/Schaden eines systematischen Screenings auf eine asymptomatische Bakteriurie bislang nicht eingeschätzt werden.

Eine nach dem IQWiG Report erschienene Studie konnte zeigen, dass keine Hinweise für eine Schädigung des Kindes durch eine asymptomatische Bakteriurie der Schwangeren bestehen. Jedoch ist die Rate an Pyelonephritiden bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Bakteriurie gegenüber Schwangeren ohne asymptomatische Bakteriurie erhöht (0,6% bzw. 2,4%).

Bei Risikopatienten (Zustand nach Frühgeburt oder später Fehlgeburt, Zustand nach Pyelonephritis) kann eine Urinkultur zur Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie sinnvoll sein.“ [8]

Die Leitlinienautoren kommen in Bezug auf das Screening zu folgenden Empfehlungen (vgl. auch Abb. 1 im Anhang):

- Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad IIb, Konsens)
- Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft nicht ausreichend. (Evidenzgrad IV, starker Konsens)

Bezüglich der Therapie einer unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Schwangeren wird in der Leitlinie folgendes ausgeführt:

„In der Schwangerschaft werden länger dauernde und höher dosierte Therapieregime empfohlen, für die Bevorzugung eines Therapieregimes fehlt aber die Evidenz. Bei 8 Studien mit 905 Schwangeren mit symptomatischen Harnwegsinfektionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Heilung, Rezidiven, Frühgeburt und Fieberverlauf zwischen den unterschiedlichen Antibiotikaregimen. Insgesamt war die Heilungsrate hoch. Es traten nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Asymptomatische Bakteriurien und symptomatische Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sollen antibiotisch mit dem Ziel behandelt werden, gravierende Folgeerscheinungen für Mutter und Kind zu vermeiden. Schwangere befürchten häufig schädliche Wirkungen von Pharmaka für den Feten und nehmen daher die verschriebenen Substanzen nicht ein. Daher sollte bezüglich der Risikoabwägung zwischen einer unbehandelten Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft (mögliche Risiken: Pyelonephritis, Praeklampsie, Frühgeburt, Retardierung, erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität) und den Risiken einer indizierten Antibiotikaeinnahme gezielt informiert werden. Bei der Auswahl der Pharmaka ist auf deren mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Embryo/Feten zu achten. Im Wesentlichen sollten Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol in Erwägung gezogen werden.“ [8]

Im Weiteren führen die Autoren aus:

„Nach der Therapie sollte eine Urinkultur erfolgen, um auch die Beseitigung der Bakteriurie zu belegen. Ob und in welchen Abständen die Urinkultur dann im weiteren Schwangerschaftsverlauf wiederholt werden muss, ist unklar. Ein besonders hohes Risiko für eine erneute Erregerbesiedlung des Harntraktes besteht nach einer Pyelonephritis. Unklar ist auch, wann eine Dauerprävention während der Schwangerschaft eingeleitet werden soll.“ [8]

Die konkreten Empfehlungen der Autoren in Bezug auf die Therapie lauten (vgl. auch Abb. 2 im Anhang):

- Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicillinderivate, Cephalosporine, oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad V, Konsens)
- Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor. (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad Ia, Mehrheitliche Zustimmung) [8]

Leitlinie der European Association of Urology (2017)

Zwar wird in dem Übersichtsartikel aus der DYNAMED-Datenbank dargestellt, dass die European Association of Urology das Screening auf ASB aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht mehr empfehle, allerdings wird in der diesjährigen Version der Leitlinie „Urological Infections“ dieser Organisation sowohl Screening als auch Behandlung der ASB bei Schwangeren empfohlen, allerdings mit einem konkreten Hinweis auf die schlechte Qualität früherer

Studien und die nicht mehr signifikanten Effekte in der Studie von Kazemier (2016; niederländische ASB Studie). Die Autoren führen aus:

„Based on the beneficial maternal and fetal effects of antibiotic treatment pregnant women should be screened and treated for ABU. However, the panel would like to emphasise that most available studies have low methodological quality and are from the 60's to 80's. Diagnostic and treatment protocols and accessibility to medical services has dramatically changed since then; therefore, the quality of evidence for this recommendation is low. In newer studies of higher methodological quality, the beneficial effects of antibiotic treatment are not as evident. Therefore, it is advisable to also consult national recommendations for the treatment of ABU in pregnant women.” [3]

Leitlinie des NICE (2013)

Im Evidenzupdate zur Leitlinie „Antenatal care“ des NICE aus dem Jahr 2013 wird zum Kapitel 1.8 „Screening for Infections“ dargelegt: „No new key evidence was found for this section.“ [10] Daher ist davon auszugehen, dass derzeit die bisherige Empfehlung aus der Leitlinienversion aus dem Jahr 2008 weiterhin Bestand hat:

“Women should be offered routine screening for asymptomatic bacteriuria by midstream urine culture early in pregnancy. Identification and treatment of asymptomatic bacteriuria reduces the risk of pyelonephritis.” [9]

[Anm. FBMed: durch die freie Internetsuche wurde auch ein Surveillance report des NICE von Januar 2017 identifiziert, in dem Änderungen aufgrund aktueller Evidenz zu den Empfehlungen der Antenatal care Leitlinie aus 2008 adressiert werden. Diese beziehen sich allerdings nicht auf das Kapitel „Screening for infections“.]

Leitlinien aus Australien (2017 und 2012)

In den beiden australischen Leitlinien werden sowohl Screening als auch Therapie empfohlen, die Evidenzgrundlage bilden dort vor allem der Cochrane Review von Smail aus dem Jahr 2007, bei der älteren Leitlinie aus dem Jahr 2012 wurde als Evidenzquelle außerdem die NICE Leitlinie aus dem Jahr 2008 und die Empfehlungen der USPSTF aus dem Jahr 2004 genannt.

Die jüngere Leitlinie aus **Südaustralien** empfiehlt zum Thema „Antenatal Screening“:

> Routine midstream specimen of urine (MSSU) for all women at 1st visit (booking)

Indications for repeat screening

> Contaminated specimen

> History of recurrent infections outside of pregnancy

> Known and unknown structural abnormality of the urinary tract

Als Behandlungsmaßnahme wird eine 5-tägige Antibiotikatherapie empfohlen.

> A five day course of oral antibiotic for uncomplicated UTI or asymptomatic bacteraemia is normally sufficient in pregnant women. [12]

In der Leitlinie **Australian Health Minister's Advisory** (2012) wird folgendes empfohlen:

- „Routinely offer and recommend testing for asymptomatic bacteriuria early in pregnancy as treatment is effective and reduces the risk of pyelonephritis.
- Use urine culture testing wherever possible, as it is the most accurate means of detecting asymptomatic bacteriuria.“ [2]

Leitlinie des ICSI 2012

Unter Hinweis auf die schlechte Qualität der zugrunde gelegten Evidenz wird in der Leitlinie „Routine prenatal care“ des ICSI ein Screening mittels Urinkultur bei allen Schwangeren beim ersten Arztbesuch empfohlen. Die Autoren führen aus, dass die Feststellung einer ASB in der Schwangerschaft wertvoll sei, da die Bakteriurie ein etablierter Risikofaktor für Komplikationen in der Schwangerschaft sei und die Behandlung der Bakteriurie diese verhindern könne.

„Screening for asymptomatic bacteriuria (ASB) by urine culture is recommended for all pregnant women at the first prenatal visit. There are inadequate data to determine the optimal frequency of subsequent urine testing during pregnancy.

A urine culture obtained at 12-16 weeks of pregnancy will identify 80% of women who will ultimately have ASB in pregnancy, with an additional 1-2% identified by repeated monthly screening (Bachman, 1993 [Low Quality Evidence]).“ [1]

“Early detection of ASB in pregnant women is of value because bacteriuria is an established risk factor for serious complications, including acute pyelonephritis, preterm delivery and low birth weight. Randomized controlled trials (RCTs), cohort studies and a meta-analysis of eight RCTs have shown that treatment of ASB can reduce the incidence of such complications (Pastore, 1999 [Low Quality Evidence]; Romero, 1989 [Meta-analysis]; Stenqvist, 1989 [Low Quality Evidence]).“ [1]

Die Leitlinienautoren thematisieren außerdem die schlechte diagnostische Güte der Streifen-tests im Vergleich zur Urinkultur.

“Among pregnant women, a sensitivity of only 50% for dipstick testing compared to culture has been reported.

In pregnant women, microscopic analysis, with either bacteriuria or pyuria indicating a positive test, had a sensitivity of 83% but a specificity of only 59%. Positive predictive value of dipstick tests is 13% for pregnant women.

Predictive value of bacteriuria found on microscopic urinalysis among pregnant women is 4.2-4.5%.“ [1]

Leitlinie des SIGN (2012)

Auch die Autoren der SIGN-Leitlinie „Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults“ kritisieren die schlechte diagnostische Güte der Streifentests und erläutern, dass die Urinkultur den Goldstandard in der Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft darstelle.

“A systematic review of studies comparing urine culture with near patient tests reported that no studies used the gold standard for diagnosis of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. In the only one study to establish the diagnosis of bacteriuria with two consecutive urine samples at the first antenatal visit, 8.3% of pregnant women had asymptomatic bacteriuria while 12.1% had a positive dipstick test with sensitivity and specificity of 92.0% and 95.0%.

“Dipstick testing (LE or nitrate) is not sufficiently sensitive to be used as a screening test. Urine culture should be the investigation of choice.” [11]

Daher empfehlen die Autoren:

- „Standard quantitative urine culture should be performed routinely at first antenatal visit.
- Confirm the presence of bacteriuria in urine with a second urine culture.
- Do not use dipstick testing to screen for bacterial UTI at the first or subsequent antenatal visits.” [11]

Als Behandlung im Falle einer positiven Urinkultur wird in dieser Leitlinie eine 7-tägige Antibiotikagabe empfohlen. Der Erfolg der Behandlung solle mit einer weiteren Urinkultur überprüft werden. Bei schwangeren Frauen, bei denen im ersten Trimester keine Bakteriurie festgestellt wurde, sollten keine weiteren Urinkulturen im Verlaufe der Schwangerschaft angelegt werden.

- „Take a single urine sample for culture before empiric antibiotic treatment is started.
- Refer to local guidance for advice on the choice of antibiotic for pregnant women.
- A seven day course of treatment is normally sufficient.
- Given the risks of symptomatic bacteriuria in pregnancy, a urine culture should be performed seven days after completion of antibiotic treatment as a test of cure.” [11]

3.2 Weitere systematisch oder per Handsuche ermittelte relevante Dokumente

Bericht der USPSTF (2014)

Im Bericht der USPSTF aus dem Jahr 2014 wird unter Verweis auf das Fehlen neuerer Erkenntnisse die Empfehlung aufrechterhalten, die bereits im Jahr 2008 gegeben wurde:

„The USPSTF recommends screening for asymptomatic bacteriuria with urine culture for pregnant women at 12 to 16 weeks' gestation or at their first prenatal visit, if later.

Importance: In pregnant women, asymptomatic bacteriuria has been associated with an increased incidence of pyelonephritis and low birthweight (birthweight <2500 g).

Detection: Asymptomatic bacteriuria can be reliably detected through urine culture. The presence of at least 10⁵ colony-forming units per mL of urine, of a single uropathogen, and in a midstream clean-catch specimen is considered a positive test result.

Benefits of Detection and Early Intervention: In pregnant women, convincing evidence indicates that detection of and treatment for asymptomatic bacteriuria with antibiotics significantly reduces the incidence of symptomatic maternal urinary tract infections and low birthweight.

USPSTF Assessment: The USPSTF concludes that 1) in pregnant women, there is high certainty that the net benefit of screening for asymptomatic bacteriuria is substantial, and 2) in men and nonpregnant women, there is moderate certainty that the harms of screening for asymptomatic bacteriuria outweigh the benefits.” [13]

Auch auf der Homepage der USPSTF lässt sich kein Hinweis auf eine Änderung dieser Empfehlung aufgrund aktueller Evidenz finden. Allerdings wird auf der Homepage der **Canadian Preventive Services Task Force** angekündigt, dass in 2018 ein Evidenzbericht zum Thema „Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy“ erscheinen wird, der sich kritisch mit der unklaren Evidenzlage auseinandersetzen wird und in dem auch potenzielle Schäden einer (unnötigen) Antibiotikagabe untersucht werden¹.

Bericht des KCE (2015)

Unter Bezugnahme auf eine australische Leitlinie aus dem Jahr 2014 sowie auf den Cochrane Review von Smail aus dem Jahr 2007 kommen auch die Autoren des KCE – Berichtes „What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy“ aus dem Jahr 2015 zu dem Ergebnis, dass eine ASB in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko einer Pyelonephritis sowie einer Frühgeburt verbunden sei und die Autoren schließen sich der Empfehlung der zitierten Leitlinie an, schwangeren Frauen ein systematisches Screening anzubieten.

„Asymptomatic bacteriuria during pregnancy increases the risk of preterm birth, especially if the infection has progressed to pyelonephritis. The Australian 2014 guideline recom-

¹ <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/upcoming-guidelines/asymptomatic-bacteriuria-asb/>

mended to routinely offer screening for asymptomatic bacteriuria given the effectiveness of available treatments and the reduced risk of pyelonephritis. According to the Australian 2014 guideline, universal screening is supported by a Cochrane review (Smaill & Vasquez 2007) and an analysis of cost- effectiveness of screening (Rouse et al 1995). The Cochrane review found that antibiotic treatment compared with placebo or no treatment is effective in clearing asymptomatic bacteriuria and reduces the incidence of pyelonephritis by 75% (Smaill & Vasquez 2007 in Australian 2014 guideline).

There is no consensus in the literature about the optimal timing and screening frequency for asymptomatic bacteriuria. However, in a prospective study (n=3 254), a single urine specimen obtained between 12 and 16 weeks gestation identified 80% of women who ultimately had asymptomatic bacteriuria (Stenqvist et al. 1989 in Australian 2014 guideline).

Although most guidelines recommended a single urine culture at the first antenatal visit, two prospective studies have concluded that urine should be cultured in each trimester of pregnancy to improve the detection rate of asymptomatic bacteriuria. However, there has been no prospective evaluation of repeated testing during pregnancy.

The KCE 2004 guideline recommended the systematic screening for asymptomatic bacteriuria and mentioned this could be done during the first visit but without having found evidence supporting this timing. The GDG agreed with the recommendation of universal screening for asymptomatic bacteriuria. According to the Australian 2014 guideline, the aim of the test is to avoid pyelonephritis (and indirectly preterm birth). The GDG proposed to add this aim to the Belgian recommendation. Concerning the timing, the Australian 2014 guideline proposed to perform the test during the first antenatal visit but it appears this is scheduled between 12-16 weeks. It is not the timing of the first antenatal visit in Belgium. The GDG proposed to replace "at the first antenatal visit" by "at the beginning of the second trimester." [6]

„In conclusion, the KCE 2004 recommendation for universal screening for asymptomatic bacteriuria remained but with two minor changes about the aim and the timing of the screening.” [6]

Empfehlungen der WHO (2016)

Auch die Empfehlungen der WHO mit dem Titel „WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience” aus dem Jahr 2016 sehen ein Screening und eine Behandlung von schwangeren Frauen mit ASB vor.

Bezüglich der Diagnostik wird dabei auch hier der Urinkultur der Vorzug gegeben (vgl. Abb. 4 im Anhang):

„Midstream urine culture is the recommended method for diagnosing asymptomatic bacteriuria (ASB) in pregnancy. In settings where urine culture is not available, on-site midstream urine Gram- staining is recommended over the use of dipstick tests as the method for diagnosing ASB in pregnancy.” [15]

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Die Autoren weisen darauf hin, dass weitere Forschung benötigt wird, um in Kenntnis der Prävalenz gezielt testen und behandeln zu können. Dies sei einem universellen Vorgehen vorzuziehen, um eine Überbehandlung der ASB zu vermeiden. [15]

Als Behandlungsstrategie empfehlen die Autoren eine siebentägige Antibiotikagabe.

„A seven-day antibiotic regimen is recommended for all pregnant women with asymptomatic bacteriuria (ASB) to prevent persistent bacteriuria, preterm birth and low birth weight.“ [15]

Auch zu dieser Empfehlung erfolgt der Hinweis, dass bessere Evidenz notwendig sei, um den Einfluss von Screening und Behandlung auf das Auftreten von Frühgeburten zu belegen. (vgl. Abb. 5 im Anhang)

Bericht des UK National Screening Committee (2017)

Im Januar diesen Jahres erschien ein Bericht des UK National Screening Committee mit dem Titel: „Antenatal screening for asymptomatic bacteriuria – External Review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee“. Das UK NSC berät Minister und die NHS in allen vier Ländern der UK über Aspekte der Screeningverfahren. Die Berichte des UK NSC werden alle drei Jahre aktualisiert. Für den vorliegenden Bericht wurde Literatur von Oktober 2010 bis April 2016 recherchiert und ausgewertet. Die Autoren stellen eingehend fest, dass das Screening auf ASB in der Schwangerschaft dazu dienen soll, eine Pyelonephritis zu verhindern und dass das Komitee sich bereits im Review 2012 gegen ein Screeningprogramm ausgesprochen habe.

Die für den in 2017 aktualisierten Bericht recherchierte Literatur wurde in Bezug auf folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie hoch ist die Prävalenz der ASB in den UK?
- Welche Folgen hat eine ASB in der Schwangerschaft, wenn sie unbehandelt bleibt?
- Was ist die beste Screeningstrategie für ASB in der Schwangerschaft?
- Wie effektiv sind die Behandlungsmöglichkeiten (z.B. mit Antibiotika)?

Zu der ersten Frage konnte keine Evidenz ermittelt werden.

Zu der Frage der Folgen einer unbehandelten ASB wird die niederländische Studie berichtet (Kazemier 2016), in der es bekanntlich weniger Fälle von Pyelonephritis und Frühgeburt gab, als erwartet und die deshalb abgebrochen wurde. Die Mitglieder des UK NSC schätzen die ASB in der Schwangerschaft daher als weniger schädlich ein als bisher angenommen, sagen aber auch, dass unklar sei, inwieweit die Ergebnisse aus den Niederlanden auf die UK übertragbar seien.

Zur Frage der optimalen Screeningmethode und –frequenz (bzw. Zeitpunkt) konnte ebenfalls keine neue Evidenz ermittelt werden. Diese Aspekte bleiben dem UK NSC daher weiterhin unklar.

Bezüglich des Behandlungseffektes stellten die Autoren ein sich durch die aktualisierte Recherche kontrastierendes Ergebnis zum Review aus 2012 fest, da die Studie von Kazemier die Ergebnisse der Cochrane Reviews von Smaill und Velazquez aus den Jahren 2007 und

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

2015, in denen eine 75%ige Reduktion der Pyelonephritis ermittelt worden war, in Frage stelle. Da jedoch beide Studien mit methodischen Limitationen belegt seien, sei der Nutzen der Antibiotikatherapie weiterhin unklar.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass auch die neue recherchierte Evidenz das Ergebnis aus 2012 nicht ändern kann und ein Screening auf ASB in der Schwangerschaft weiterhin nicht empfohlen werden könne. Allerdings halten die Autoren fest, dass die Untersuchung auf ASB in der Schwangerschaft aufgrund der Empfehlung des NICE in den UK ein fester Bestandteil der pränatalen Versorgung sei und dass unklar sei, welche Auswirkungen ein Verzicht auf dieses Screening auch auf andere Versorgungsbereiche haben könne. [14]

HTA-Bericht des Ludwig Boltzman Institutes (2016)

Bei dem HTA-Bericht: „Eltern-Kind-Vorsorge neu – Teil XII Ökonomische Evaluierung für ausgewählte Screening-Maßnahmen in der Schwangerschaft“ handelt es sich um eine gesundheitsökonomische Evaluation dreier Screening-Maßnahmen in der Schwangerschaft in Österreich, darunter auch das Screening auf asymptomatische Bakteriurie mittels einmaliger Urinkultur für alle Schwangeren (daneben der einmalige TSH-Test zum Screening auf Hypothyreose und Ultraschall-Screening auf fetale Anomalien). Eine Aussage zum Nutzen des Bakteriurie-Screenings kann diesem Bericht nicht entnommen werden, da dies nicht untersucht wurde.

„Der Preis pro Intervention wurde über die Kosten der medizinisch-diagnostischen Untersuchung des Harns auf Bakterien ermittelt, der durch die entsprechenden Honorarordnungen der jeweiligen Gebietskrankenkassen definiert ist. Hierbei wurden die Kosten des bisherigen Streifentests den Kosten des neuen, zusätzlichen Tests mittels Harnkultur gegenüber gestellt. Da es nicht möglich schien die Effektivität des neuen Tests mittels Harnkultur im Vergleich zum bisherigen Test mittels Streifen zu ermitteln, wurde eine alternative Berechnung durchgeführt: Anhand der Kosten einer Frühgeburt (26.382 Euro) wurde ermittelt, wie viele Frühgeburten mit dem Screening auf asymptomatische Bakteriurie mindestens verhindert werden müssen, damit die Kosteneinsparungen durch das Screening genauso hoch sind wie die Kosten des Screenings selbst.

Die Kostenkalkulationen wurden für bestimmte Anteile schwangerer Frauen vorgenommen, die das Screening in Anspruch nehmen: 5, 10, 25, 50, 75 und 100 %. Zur Bestimmung des Preises pro Intervention auf dem die Kalkulationen basieren, wurden die Kosten einer Sonographie in der Schwangerschaft bei besonderen medizinischen Indikationen verwendet, die durch die entsprechenden Honorarordnungen der jeweiligen Gebietskrankenkassen definiert ist. Auf eine Nutzenabschätzung durch das Screening wurde verzichtet.“ [5]

Für den Zeithorizont von 2017 bis 2019 wurden in diesem Bericht Kosten in Höhe von rund 536.300 Euro für den Streifentest sowie fast 1,17 Millionen Euro für das Screening mittels Urinkultur kalkuliert. Somit müssten für den untersuchten Zeitraum insgesamt 45 Frühgeburten verhindert werden, um die Kosten des Screenings zu decken. Die Autoren schlussfolgern, dass sich die im Vergleich zu den Streifentests höheren Kosten des Screenings mittels Urinkultur bereits bei einer geringen Anzahl an verhinderten Folgekrankheiten „amortisieren“

können. Dies liege hauptsächlich daran, dass eine Frühgeburt mit über 26.000 Euro relativ hohe Kosten mit sich bringe. [5]

3.3 Einschätzung der FBMed zu den benannten Studienregistereinträgen

Durch die Recherche in Studienregistern wurden drei RCTs ermittelt, die die Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen inklusive ASB untersuchen. Allerdings entsprechen diese im Hinblick auf die Vergleichsintervention bzw. Untersuchungspopulation nicht den Eckpunkten der durch den G-BA geplanten Studie und sind nicht geeignet, in absehbarer Zeit relevante Informationen im Hinblick auf die Beratungen zu diesem Thema zu liefern.

In der ersten Studie (NCT02911662) wird der Vergleich einer eintägigen mit einer siebentägigen Antibiotikagabe angestellt, es erfolgt jedoch kein Vergleich gegen ein Placebo oder keine Therapie. Ergebnisse dieser Studie sind laut Registereintrag im März 2019 zu erwarten.

Die zweite Studie (NCT01572532) wird in Bangladesch durchgeführt. Hier werden Frauen mit jeglicher Form von Harnwegsinfektion („urinary tract infection“) eingeschlossen; nach Auskunft der Studienleitung sind Subgruppenanalysen für Frauen mit ASB vorgesehen. Hierbei würde es sich allerdings um Daten handeln, die hinsichtlich des Evidenzlevels mit einer nicht-randomisierten Studie zu vergleichen wären (da Frauen mit ASB nicht auf die Studienarme randomisiert wurden). Ferner ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem fraglich. Laut Aussage der Studienleitung ist die Studie abgeschlossen und die Daten werden derzeit analysiert.

Die dritte Studie (Nr.ISRCTN11966080) vergleicht, ähnlich wie die erste Studie, unterschiedliche Antibiotika-Schemata (1 vs. 7 Tage). Diese Studie wurde bereits publiziert. Diese Studie wurde im IQWiG Bericht aufgrund einer fehlenden adäquaten Vergleichsintervention (kein Placebo/keine Intervention) ausgeschlossen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Tabelle 3: Registereinträge der in der AG angesprochenen laufenden Studien

Nr	NCT	Titel	n Pat.	Studien-design	Phase	Indikation	Intervention	Endpunkte	Abschluss	Status	Link
1	NCT 0291 1662	Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy	101	RCT		Bacteriuria (Asymptomatic) in Pregnancy	Drug: Cephalosporin Drug: Nitrofurantoin	Evidence that 3-day treatment is as effective as 7-day treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Comparison of development of cystitis during pregnancy. The occurrence of preterm delivery Comparison of development of pyelonephritis during pregnancy	March 2019	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911662
2	NCT 0157 2532	Maternal Genitourinary Infections and Adverse Perinatal Outcomes	9000	RCT	Phase 3	Maternal Infection Affecting Newborn	Other: Screening treatment and referral	Number of preterm births reduced by community-based screening and treatment of abnormal vaginal flora and urinary tract infections in early pregnancy (13-19 weeks) Proportion of early outcomes Proportion of infants with neonatal sepsis Prevalence abnormal vaginal flora Accuracy of diagnostic tests for detecting bacterial vaginosis	May 2015	Unknown status	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572532
3	IS-RCT N119 6608 0	A multicentre, double blind, placebo controlled,	900	RCT		Asymptomatic Bacteriuria (ASB) Infections and Infes-	: one-day regimen of nitrofurantoin (100 mg twice a day) Contr	Bacteriological cure after the antibiotic treatment based on the result of midstream urine culture 14 days after the initiation		Completed	http://isrctn.com/ISRCTN11966080

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Nr	NCT	Titel	n Pat.	Studien- design	Phase	Indikation	Intervention	Endpunkte	Abschluss	Status	Link
		randomised trial to evaluate the effectiveness of a one-day versus seven-day regimen of nitrofurantoin for the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy				tations Bacteriuria	ol: seven-day regimen of nitrofurantoin (100 mg twice a day	of the treatment.			

4. Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Recherche machen deutlich, dass in Leitlinien, die vor der Veröffentlichung der niederländischen ASB-Studie erschienen sind, ein Screening auf ASB bei schwangeren Frauen befürwortet wird. Auch in den neueren Leitlinien und HTA-Berichten, bei deren Erstellung die Ergebnisse der niederländischen ASB-Studie bereits vorlagen, wird das Screening nach wie vor empfohlen, allerdings wird die Evidenzlage kritisch diskutiert und die Empfehlung teilweise nur eingeschränkt gegeben. Gegen ein Screening sprechen sich die S3 Leitlinie der AWMF und das National Screening Committee im Vereinten Königreich aus. Letztere stellen allerdings auch fest, dass die Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten, wenn das bereits in der Schwangerenvorsorge etablierte Verfahren nicht mehr angeboten wird, derzeit nicht abschätzbar sind.

Als Screeningverfahren wird in den ausgewerteten Dokumenten ganz deutlich die Urinkultur aus Mittelstrahlurin bevorzugt. Die Urinkultur wird zumeist als Goldstandard bezeichnet, während die diagnostische Güte der Streifen-tests allgemein als unzureichend eingeschätzt wird.

Die Evidenzlage zur optimalen Therapiedauer hat sich seit der Erstellung des IQWiG-Berichtes nicht geändert. In den für diese Stellungnahme ausgewerteten Dokumenten wird eine Antibiotikagabe von drei bis sieben Tagen empfohlen.

5. Literatur

1. **Akkerman D, Cleland L, Croft G, Eskuchen K, Heim C, Levine A, et al.** Routine prenatal care [online]. 07.2012. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012. [Zugriff: 13.09.2017]. URL: <http://www.cchpsc.org/media/ISIS-Prenatal.pdf>.
2. **Australian Health Ministers' Advisory Council.** Clinical practice guideline Antenatal care - Module 1 [online]. Canberra (AUS): Australian Government Department of Health and Ageing; 2012. [Zugriff: 28.09.2017]. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6E83884557AB0AF5CA258110001BC9F9/\\$File/ANC_Guidelines_Mod1_v32.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6E83884557AB0AF5CA258110001BC9F9/$File/ANC_Guidelines_Mod1_v32.pdf).
3. **Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings SE, Wagenlehner F, et al.** Urological Infections [online]. Arnheim (NED): European Association of Urology (EAU); 2017. [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>.
4. **DynaMed Plus.** Asymptomatic bacteriuria [online]. Record No. 435309. 24. Aug 2017. Ipswich (USA): EBSCO Information Services; 2017. [Zugriff: 23.09.2017]. URL: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T435309/Asymptomatic-bacteriuria>.
5. **Fischer S, Novelli A.** Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil XII: Ökonomische Evaluierung für ausgewählte Screening-Maßnahmen in der Schwangerschaft [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2016. [Zugriff: 25.10.2017]. (LBI-HTA Projektbericht; Band 91). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1112/1/HTA-Projektbericht_Nr.91.pdf.
6. **Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari MT, Carville S, Dworzynski K, et al.** What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? [online]. September 2017. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 13.09.2017]. (KCE Report; Band 248). URL: <https://www.kindengezin.be/img/KCE-report-248.pdf>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden; Abschlussbericht; Auftrag S13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 13.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 279). URL: https://www.iqwig.de/download/S13-02_Abschlussbericht_Bakteriuriescreening-bei-Schwangeren.pdf.
8. **Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Version 1.1 - 2 [online]. Registernummer 043-044. 30.04.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 13.09.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Antenatal care for uncomplicated pregnancies [online]. January 2017 London (GBR): NICE; 2008.

- [Zugriff: 13.09.2017]. (Clinical guideline; Band 62). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-pdf-975564597445>.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Antenatal care: Evidence Update May 2013. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 62, Antenatal care (2008) [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 13.09.2017]. (Evidence Update; Band 41). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/evidence/evidence-update-pdf-196710733>.
 11. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2012. [Zugriff: 28.09.2017]. (SIGN publication; Band 88). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign88.pdf>.
 12. **South Australia Maternal NGCoP**. Urinary Tract Infections in Pregnancy [online]. Adelaide (AUS): Department of Health, Government of South Australia; 2017. [Zugriff: 28.09.2017]. URL: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4/Urinary+Tract+Infections+in+Pregnancy_PPG_v3.0.pdf.
 13. **U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)**. Final Recommendation Statement: Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Screening [online]. Rockville (USA): USPSTF; 2014. [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/asymptomatic-bacteriuria-in-adults-screening>.
 14. **UK National Screening Committee (UK NSC)**. Antenatal screening for asymptomatic bacteriuria [online]. London (GBR): UK NSC; 2017. [Zugriff: 25.10.2017]. URL: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=652.
 15. **World Health Organization (WHO)**. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience [online]. Genf (SUI): WHO; 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250796/1/9789241549912-eng.pdf>.

6. Anhang

Empfehlungen zu Screening und Therapie aus den ausgewählten Dokumenten

Nr.3.3.2.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [20,92,159,351,364,395,420,478]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16
Nr.3.3.2.c.2	Statement	2017
Evidenzgrad IV	Der alleinige Einsatz von Streifen-tests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft nicht ausreichend.	
	Expertenkonsens basierend auf: [20,330,529]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Abbildung 1: Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zum Screening auf ASB bei Schwangeren [8]

Nr.8.2.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicillinderivate, Cephalosporine, oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12
Nr.8.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [258,287]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 12/16

Abbildung 2: Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie [8]

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

8.3.2 MANAGEMENT OF BACTERIAL UTI IN PREGNANT WOMEN			
		Recommendation	Implementation or audit
4.1.3	A	Standard quantitative urine culture should be performed routinely at first antenatal visit.	Care pathway for detection and management of asymptomatic bacteriuria of pregnancy with audit against targets.
	A	Confirm the presence of bacteriuria in urine with a second urine culture.	
	A	Do not use dipstick testing to screen for bacterial UTI at first or subsequent visits.	
4.3.1	B	Treat symptomatic UTI in pregnant women with an antibiotic.	Care pathway for detection and management of asymptomatic bacteriuria of pregnancy with audit against targets.
	✓	Take a single urine sample for culture before empiric antibiotic treatment is started.	
	✓	A seven day course of treatment is normally sufficient.	
4.3.1	✓	Given the risks of symptomatic bacteriuria in pregnancy, a urine culture should be performed seven days after completion of antibiotic treatment as a test of cure.	Audit of antibiotics prescribed to pregnant women against local guidance.
	✓	Refer to local guidance for advice on the choice of antibiotic for pregnant women.	
4.3.2	A	Treat asymptomatic bacteriuria detected during pregnancy with an antibiotic.	Care pathway for detection and management of asymptomatic bacteriuria of pregnancy with audit against targets.
	✓	Refer to local guidance for advice on the choice of antibiotic for pregnant women.	
4.3	C	Women with bacteriuria confirmed by a second urine culture should be treated and have repeat urine culture at each antenatal visit until delivery.	Care pathway for detection and management of asymptomatic bacteriuria of pregnancy with audit against targets.
	✓	Women who do not have bacteriuria in the first trimester should not have repeat urine cultures.	

Abbildung 3: Empfehlung zum Management bakterieller Harnwegsinfekte in der Schwangerschaft nach SIGN (2012) [11]

B.1.2: Asymptomatic bacteriuria (ASB)

RECOMMENDATION B.1.2: Midstream urine culture is the recommended method for diagnosing asymptomatic bacteriuria (ASB) in pregnancy. In settings where urine culture is not available, on-site midstream urine Gram-staining is recommended over the use of dipstick tests as the method for diagnosing ASB in pregnancy. (Context-specific recommendation)

Remarks

- This recommendation should be considered alongside Recommendation C.1 on ASB treatment (see section C: Preventive measures).
- The GDG agreed that the higher resource costs associated with Gram stain testing might reduce the feasibility of this method in low-resource settings, in which case, dipstick tests may be used.
- The GDG agreed that ASB is a priority research topic, given its association with preterm birth and the uncertainty around urine testing and treatment in settings with different levels of ASB prevalence. Specifically, studies are needed that compare on-site testing and treatment versus testing plus confirmation of test with treatment on confirmatory culture, to explore health and other relevant outcomes, including acceptability, feasibility and antimicrobial resistance. In addition, better on-site tests need to be developed to improve accuracy and feasibility of testing and to reduce overtreatment of ASB. Research is also needed to determine the prevalence of ASB at which targeted testing and treatment rather than universal testing and treatment might be effective.

Abbildung 4: Empfehlungen der WHO zum Screening [15]

C.1: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria (ASB)

RECOMMENDATION C.1: A seven-day antibiotic regimen is recommended for all pregnant women with asymptomatic bacteriuria (ASB) to prevent persistent bacteriuria, preterm birth and low birth weight. (Recommended)

Remarks

- This recommendation should be considered alongside the recommendation on ASB diagnosis (Recommendation B.1.2).
- Stakeholders may wish to consider context-specific ASB screening and treatment based on ASB and preterm birth prevalence, as it may not be appropriate in settings with low prevalence.
- Evidence on preterm birth is of low certainty and large multicentre trials are needed to confirm whether screening and antibiotic treatment reduces preterm birth and perinatal mortality in LMICs. Such trials should also aim to evaluate the effects of group B streptococcus (GBS) screening and treatment.
- Studies have shown that GBS bacteriuria is a sign of heavy GBS colonization, which may not be eradicated by antibiotic treatment. GBS bacteriuria is a risk factor for having an infant with early onset GBS disease. WHO recommends that pregnant women with GBS colonization receive intrapartum antibiotic administration to prevent early neonatal GBS infection (see *WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections* [135]).
- Preterm birth indicators should be monitored with this intervention, as should changes in antimicrobial resistance.

Abbildung 5: Empfehlungen der WHO zu Screening und Therapie der ASB [15]

7. Recherchestrategie

Leitlinien in Pubmed (Medline) am 12.09.2017

#	Suchfrage
#1	"Urinary Tract Infections"[Mesh:NoExp]
#2	"bacteriuria"[MeSH Terms]
#3	urinary tract infection*[Title/Abstract]
#4	bacteriuri*[Title/Abstract]
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	pregnancy[MeSH Terms]
#7	pregnan*[Title/Abstract]
#8	(#6 OR #7)
#9	(#5 AND #8)
#10	prenatal care[MeSH Terms]
#11	((prenatal[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract])) AND care[Title/Abstract]
#12	(#10 OR #11)
#13	(#9 OR #12)
#14	#13 AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
#15	(#14 AND ("2012/09/01"[PDAT] : "2017/09/12"[PDAT]))

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

8. Recherche in Studienregister

U.S. National Institutes of Health - <https://clinicaltrials.gov/> am 11.05.2017

Suchstrategie: (asymptomatic bacteriuria OR bacteriuria OR urinary tract infection OR UTI OR pyelonephritis) AND (pregnancy OR pregnant)

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> am 11.05.2017

Suchstrategie: asymptomatic bacteriuria AND pregnancy;
Suchstrategie: asymptomatic bacteriuria AND pregnant;
Suchstrategie: bacteriuria AND pregnant;
Suchstrategie: bacteriuria AND pregnancy;
Suchstrategie: urinary tract infection AND pregnancy;
Suchstrategie: urinary tract infection AND pregnant;
Suchstrategie: pyelonephritis AND pregnancy;
Suchstrategie: pyelonephritis AND pregnant

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) - <http://www.isrctn.com/> am 15.05.2017

Suchstrategie: asymptomatic bacteriuria AND pregnancy;
Suchstrategie: asymptomatic bacteriuria AND pregnant;
Suchstrategie: bacteriuria AND pregnant;
Suchstrategie: bacteriuria AND pregnancy;
Suchstrategie: urinary tract infection AND pregnancy;
Suchstrategie: urinary tract infection AND pregnant;
Suchstrategie: pyelonephritis AND pregnant

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) - https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/ am 15.05.2017

Suchstrategie: Bakteriurie AND Schwangerschaft
Suchstrategie: Harnwegsentzündung/Harnwegsinfekt AND Schwangerschaft

Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

**des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Richtlinien
über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der
Mutterschafts-Richtlinien**

Stellungnehmer	Reihenfolge nach Eingang beim G-BA
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	27.11.2018
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)	20.12.2018

1. Grundsätzliche Aussagen der Stellungnehmenden

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
1	<p>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</p> <p>„die DEGAM ist mit den Änderungen zum „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“ einverstanden.“</p>	Kenntnisnahme	Anpassungen waren nicht erforderlich
2	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)</p> <p>„Die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi) begrüßt den Beschlussentwurf des gemeinsamen Bundesausschusses zu den Richtlinien während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien“): Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien.“</p>	Kenntnisnahme	Anpassungen waren nicht erforderlich

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen:

- I. Eine regelhafte Urinuntersuchung auf asymptomatische Bakteriurie bei allen Schwangeren wird nicht empfohlen.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
2	<p>DGHWi</p> <p>„Die Entscheidung, auf ein routinemäßiges („regelhaftes“) Screening auf asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft zu verzichten und die Untersuchung des Mittelstrahlurins auf dessen Eiweiß- und Zuckergehalt zu beschränken, erscheint sinnvoll und entspricht der derzeit gültigen „Interdisziplinären S3 Leitlinie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ [1: 46] sowie der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ermittelten wissenschaftlichen Datenlage [2].</p> <p>Die DGHWi hatte in der Stellungnahme zum Beratungsthema „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ [4] einerseits die Empfehlung der damals gültigen S3 Leitlinie „Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (in der Fassung von 2010), eine antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft durchzuführen, kritisiert und darauf hingewiesen, dass sich die Studienergebnisse, die als Nachweis für die Empfehlung aufgeführt werden, nicht dafür eignen, diese Empfehlung auszusprechen. Weiterhin wurde in der Stellungnahme der DGHWi empfohlen, das IQWiG mit einer systematischen Untersuchung der aktuellen Studienlage zu beauftragen. Erfreulicherweise ist dies geschehen. Die Ergebnisse der Untersuchung durch das IQWiG bestätigen die in der Stellungnahme der DGHWi formulierte</p>	Kenntnisnahme	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Position, nach der die „derzeitige[n] Evidenzlage kein Vorgehen in der Schwangerschaft begründet, welches von den Diagnose- und Therapieempfehlungen für nicht schwangere Frauen abweicht. Das bedeutet: kein Screening auf asymptomatische Bakteriurie und keine Behandlung“ [4].“</p> <p>[1] Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten; AWMF-Register-Nr. 043/044; Aktualisierung 2017. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html</p> <p>[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden. 2015. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/S13-02_Abschlussbericht_Bakteriurien-Screening-bei-Schwangeren.pdf</p> <p>[4] Schäfers R, Selow M. für die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften e.V. Stellungnahme zum Beratungsthema: „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“. Z Hebammenwiss. 2013; 1(2):52–8.</p>		

II. Die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“; [Mu-RL]) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (Bundesarbeitsblatt Nr. 60a), zuletzt geändert am 21. April 2016 (BAnz AT 19.07.2016 B5), werden wie folgt geändert:

1. Abschnitt A „Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

a) In Nummer 2 lit. b) werden die Angaben

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Blutdruckmessung,

Anlage 4 Abschlussbericht Screening auf asymptomatische Bakteriurie

Feststellung des Körpergewichts,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),

Hämoglobinbestimmung und - je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten“

ersetzt durch die Angaben:

„Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

- Blutdruckmessung,
- Feststellung des Körpergewichts,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- Hämoglobinbestimmung und - je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z.B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).“

b) In Nummer 4 werden die Angaben:

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen - unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

Gewichtskontrolle,

Blutdruckmessung,

- Hämoglobinbestimmung - im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- Kontrolle des Standes der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- Feststellung der Lage des Kindes.
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund)“

ersetzt durch die Angaben:

Anlage 4 Abschlussbericht Screening auf asymptomatische Bakteriurie

„Die nachfolgenden Untersuchungen sollen -unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

- Blutdruckmessung,
- Gewichtskontrolle
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker
- Hämoglobinbestimmung - im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege),
- Kontrolle des Standes der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- Feststellung der Lage des Kindes.“

c) Nummer 7 wird wie folgt gefasst:

„Untersuchungen nach Nr. 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Standes der Gebärmutter, Feststellung der Lage des Kindes, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpass dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (soweit erforderlich bakteriologische Urinuntersuchungen z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).“

2. In Abschnitt F „Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin“ wird in Nummer 2 die Angabe

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

- Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
- Feststellung des gynäkologischen Befundes,
- Blutdruckmessung,

Anlage 4 Abschlussbericht Screening auf asymptomatische Bakteriurie

- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund) sowie
- Beratung der Mutter.“

ersetzt durch die Angabe:

„Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfasst:

- Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
- Feststellung des gynäkologischen Befundes,
- Blutdruckmessung,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach der Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) sowie
- Beratung der Mutter.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
2	<p>DGHWi</p> <p>„Unsere Zustimmung hat jedoch eine Einschränkung, die die Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker der Wöchnerin betrifft (Abschnitt F „Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin“, Nr.2). Es ist fraglich, ob diese Untersuchung zielführend ist und wir bitten deren Evidenz zu prüfen. Die Guideline „Postnatal care up to 8 weeks after birth“ des National Institute for Clinical Excellence (NICE) empfiehlt, auf eine routinemäßige Untersuchung auf Proteinurie in der Zeit des Wochenbetts zu verzichten [3].“</p> <p>[3] National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care up to 8 weeks after birth. Clinical guideline [CG37] Published date: 2006. Last updated: 2015. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg37/chapter/1-Recommendations#maternal-health.</p>	<p>Der G-BA bedankt sich für den Hinweis, dem er im vorliegenden Beratungsverfahren nicht nachgehen kann, da sich das Beratungsverfahren auf das Screening auf asymptomatische Bakteriurie bezog. Gleichwohl wird geprüft, ob der G-BA dem Hinweis im Rahmen seiner Beobachtungspflicht nachgehen sollte.</p>	<p>Keine Anpassung</p>

III. In Abschnitt A (Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft) wird in Nummer 1 Satz 5 die Angabe „(Muster siehe Anlage 3)“ durch die Angabe „(Muster siehe Anlage 4)“ ersetzt.

IV. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlage 5 Abschlussbericht Screening auf asymptomatische Bakteriurie

Von: [Philipp Leson](#)
An: [MU-RL](#)
Cc: st-gba@awmf.org
Betreff: Stellungnahme "Screening asympt. Bakteriurie"
Datum: Dienstag, 27. November 2018 09:58:30

Sehr geehrte Damen und Herren,
die DEGAM ist mit den Änderungen zum „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“ einverstanden.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Dr. Philipp Leson

--

Dr. Philipp Leson

Referent für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Friedrichstraße 88 in 10117 Berlin

Tel.: 030 - 20 966 98 00, Fax: 030 - 20 966 98 99

E-Mail: leson@degam.de, Homepage: <http://www.degam.de>

53. Jahreskongress vom 12. bis 14. September 2019 in Erlangen

„Hausärztliche Arbeit zwischen Patientenwohl und Ansprüchen der Gesellschaft – Was bedeutet ärztliche Professionalität?“

<http://www.desam.de/>

<http://ogy.de/youtube-desam>

www.degam-famulaturboerse.de

www.online-zfa.de



Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.
zum
Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der
Mutterschafts-Richtlinien
und
Redaktionelle Anpassungen der Anlage 3 (Mutterpass)

Autorinnen: Annekatriin Skeide, Christine Loytved und Monika Selow für die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Datum: 20.12.2018

1. Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi) begrüßt den Beschlussentwurf des gemeinsamen Bundesausschusses zu den Richtlinien während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien“): Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien.

Die Entscheidung, auf ein routinemäßiges („regelhaftes“) Screening auf asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft zu verzichten und die Untersuchung des Mittelstrahlurins auf dessen Eiweiß- und Zuckergehalt zu beschränken, erscheint sinnvoll und entspricht der derzeit gültigen „Interdisziplinären S3 Leitlinie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ [1: 46] sowie der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ermittelten wissenschaftlichen Datenlage [2].

Die DGHWi hatte in der Stellungnahme zum Beratungsthema „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ [4] einerseits die Empfehlung der damals gültigen S3 Leitlinie „Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (in der Fassung von 2010), eine antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft durchzuführen, kritisiert und darauf hingewiesen, dass sich die Studienergebnisse, die als Nachweis für die Empfehlung aufgeführt werden, nicht dafür eignen, diese Empfehlung auszusprechen. Weiterhin wurde in der Stellungnahme der DGHWi empfohlen, das IQWiG mit einer systematischen Untersuchung der aktuellen Studienlage zu beauftragen. Erfreulicherweise ist dies geschehen. Die Ergebnisse der Untersuchung durch das IQWiG bestätigen die in der Stellungnahme der DGHWi formulierte Position, nach der die „derzeitige[n] Evidenzlage kein Vorgehen in der Schwangerschaft begründet, welches von den Diagnose- und Therapieempfehlungen für nicht schwangere Frauen abweicht. Das bedeutet: kein Screening auf asymptomatische Bakteriurie und keine Behandlung“ [4].

Unsere Zustimmung hat jedoch eine Einschränkung, die die Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker der Wöchnerin betrifft (Abschnitt F „Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin“, Nr.2). Es ist fraglich, ob diese Untersuchung zielführend ist und wir bitten deren Evidenz zu prüfen. Die Guideline „Postnatal care up to 8 weeks after birth“ des National Institute for Clinical Excellence (NICE) empfiehlt, auf eine routinemäßige Untersuchung auf Proteinurie in der Zeit des Wochenbetts zu verzichten [3].

2. Redaktionelle Anpassungen der Anlage 3 (Mutterpass)

Die DGHWi ist mit den redaktionellen Anpassungen gemäß der o.g. Position einverstanden.

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten; AWMF-Register-Nr. 043/044; Aktualisierung 2017. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden. 2015. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/S13-02_Abschlussbericht_Bakteriurienescreening-bei-Schwangeren.pdf
3. National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care up to 8 weeks after birth. Clinical guideline [CG37] Published date: 2006. Last updated: 2015. [Zugriff 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg37/chapter/1-Recommendations#maternal-health>.
4. Schäfers R, Selow M. für die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften e.V. Stellungnahme zum Beratungsthema: „Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“. Z Hebammenwiss. 2013; 1(2):52–8.