

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S13-02
Version: 1.0
Stand: 01.10.2014

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Teilziel A: Nutzenbewertung eines Screenings und gegebenenfalls anschließender Therapie unter Berücksichtigung der Testmethoden.....	7
4.1.1.1 Population	7
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.1.4 Studientypen	8
4.1.1.5 Studiendauer	8
4.1.2 Teilziel B: Bewertung des Nutzens einer Therapie der screeningdetektierten asymptomatischen Bakteriurie	8
4.1.2.1 Population	8
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	9
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.2.4 Studientypen	9
4.1.2.5 Studiendauer	9
4.1.3 Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte der Testmethoden	9
4.1.3.1 Population	10
4.1.3.2 Prüftechnologien	10
4.1.3.3 Zielgrößen	11
4.1.3.4 Studientypen	11
4.1.3.5 Studiendauer	11
4.1.4 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	11

4.1.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	13
4.2	Informationsbeschaffung.....	13
4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	13
4.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	13
4.2.2.1	Systematische Übersichten.....	13
4.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	14
4.2.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	14
4.2.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	14
4.2.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	14
4.2.3	Selektion relevanter Studien.....	14
4.3	Informationsbewertung.....	15
4.3.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen eines Screenings und einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (Teilziele A und B).....	15
4.3.2	Bewertung von Studien zur prognostischen Güte der Testmethoden (Teilziel C).....	16
4.4	Informationssynthese und -analyse.....	16
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	17
4.4.2	Meta-Analysen.....	17
4.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	18
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	18
4.5	Änderungen der Methodik.....	19
5	Ergebnisse.....	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	20
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	20
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	22
5.1.2.1	Systematische Übersichten.....	22
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	22
5.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	23
5.1.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	23
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	24
5.1.3	Resultierender Studienpool.....	24
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	25
5.2.1	Studien für Teilziel A.....	25
5.2.2	Studien für Teilziel B.....	25

5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	25
5.2.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	30
5.2.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit	32
5.2.3	Studien für Teilziel C	35
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	35
5.3.1	Ergebnisse für Teilziel A.....	35
5.3.2	Ergebnisse für Teilziel B	35
5.3.2.1	Pyelonephritis	35
5.3.2.2	Unterer Harnwegsinfekt.....	37
5.3.2.3	Symptome, die sich direkt und indirekt aus Harnwegsinfekten ergeben können.....	39
5.3.2.4	Kindliche Morbidität	39
5.3.2.5	Perinatale Mortalität	41
5.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	41
5.3.2.7	Weitere unerwünschte Ereignisse.....	41
5.3.2.8	Meta-Analysen.....	43
5.3.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
5.3.2.10	Zusammenfassung der Beleglage	43
5.3.3	Ergebnisse für Teilziel C	45
5.4	Ergebnisse zu zusätzlichen Endpunkten.....	45
6	Diskussion.....	46
7	Fazit.....	50
8	Liste der eingeschlossenen Studien	51
9	Literatur	52
Anhang A	– Suchstrategien	59
Anhang B	– Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	63
Anhang C	– Liste der gesichteten systematischen Übersichten	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	12
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	23
Tabelle 3: Übersicht zu Autorenanfragen	24
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	25
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht.....	27
Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	28
Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien.....	28
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation.....	29
Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	32
Tabelle 10: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten.....	35
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Pyelonephritis.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Pyelonephritis.....	37
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unterer Harnwegsinfekt	38
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt unterer Harnwegsinfekt.....	39
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kindliche Morbidity.....	40
Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt kindliche Morbidity.....	41
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse	42
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	43
Tabelle 19: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	44

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zu den Teilzielen A und B	21
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool für Teilziel A und B	25

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

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 Bakteriuriestatus 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 Suche zu den Teilzielen A und B fand am 15.01.2014 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 ergibt. Anhand der Angaben in der Studie blieb 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 % [8-12]. 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 [13]. Jedoch geht man aufgrund der physiologischen, anatomischen und hormonellen Veränderungen bei Schwangeren von einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen aus [14]. In früheren Studien kam es in etwa 25 % der unbehandelten Fälle zu einer Pyelonephritis [8], die in seltenen Fällen zu schwerwiegenden Komplikationen wie Sepsis oder pulmonaler Dysfunktion führen kann [15]. 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 [12,19,20].

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 Scheideneingangs 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 und 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.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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.

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
- 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 Endpunkte dargestellt werden:

- Frühgeburtlichkeit (< 37. Gestationswoche)
- geringes Geburtsgewicht (< 2500 g)
- Präeklampsie

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 profitieren, 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 Bakteriuriestatus (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 Bakteriuriestatus 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 Suche zu den Teilzielen A und B fand am 15.01.2014 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 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 05.02.2014 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 war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten 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 erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung 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 zusätzlichen 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 eingestufter Effekt 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.

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 629 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3080 zu screenenden Treffern.

2829 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 251 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 235 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 waren relevant für Teilziel B.

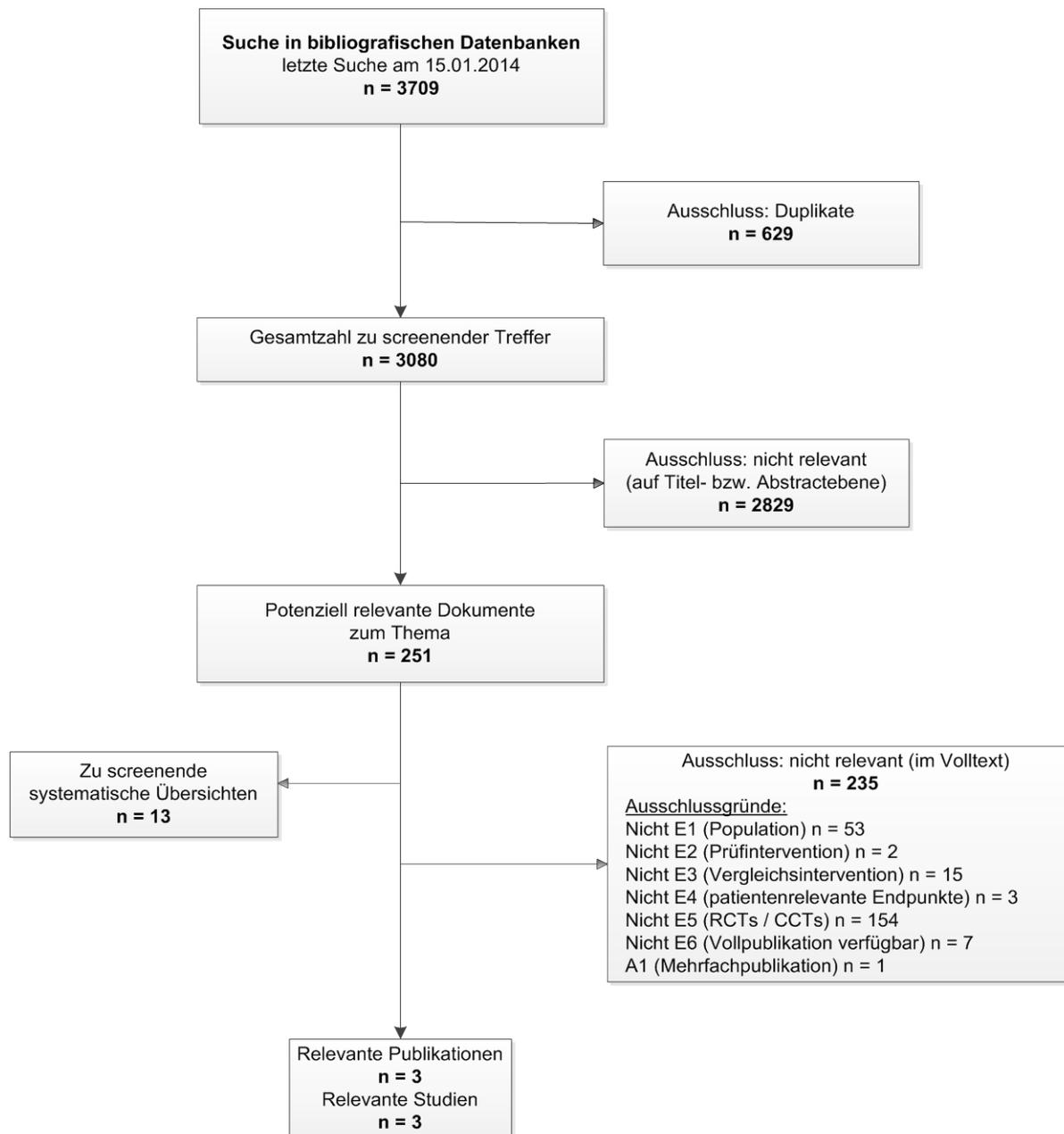


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zu den Teilzielen A und B

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 konnte eine Protokollpublikation über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden [50].

Da die Protokollpublikation darauf schließen ließ, dass diese Studie für die Nutzenbewertung relevant sein könnte, wurde für diese Studie eine Autorenanfrage gestellt (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 [51], ICTRP [52]	abgebrochen ^b	nein
NCT01818180	Urell and Pregnancy ^c	Clinicaltrials.gov [53]	abgeschlossen	nein
NCT01572532	Maternal Genitourinary Infections and Adverse Perinatal Outcomes	Clinicaltrials.gov [54]	laufend	nein

a: Für diese Studie konnte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Protokollpublikation identifiziert werden [50].
b: im Registereintrag als „laufend“ bezeichnet; auf der Internetseite der Studie wird jedoch berichtet, dass die Rekrutierung abgebrochen wurde [55]
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 Volltextesichtung – 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	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ASB treat study	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitpunkt der Publikation von Studienergebnissen ▪ 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 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.

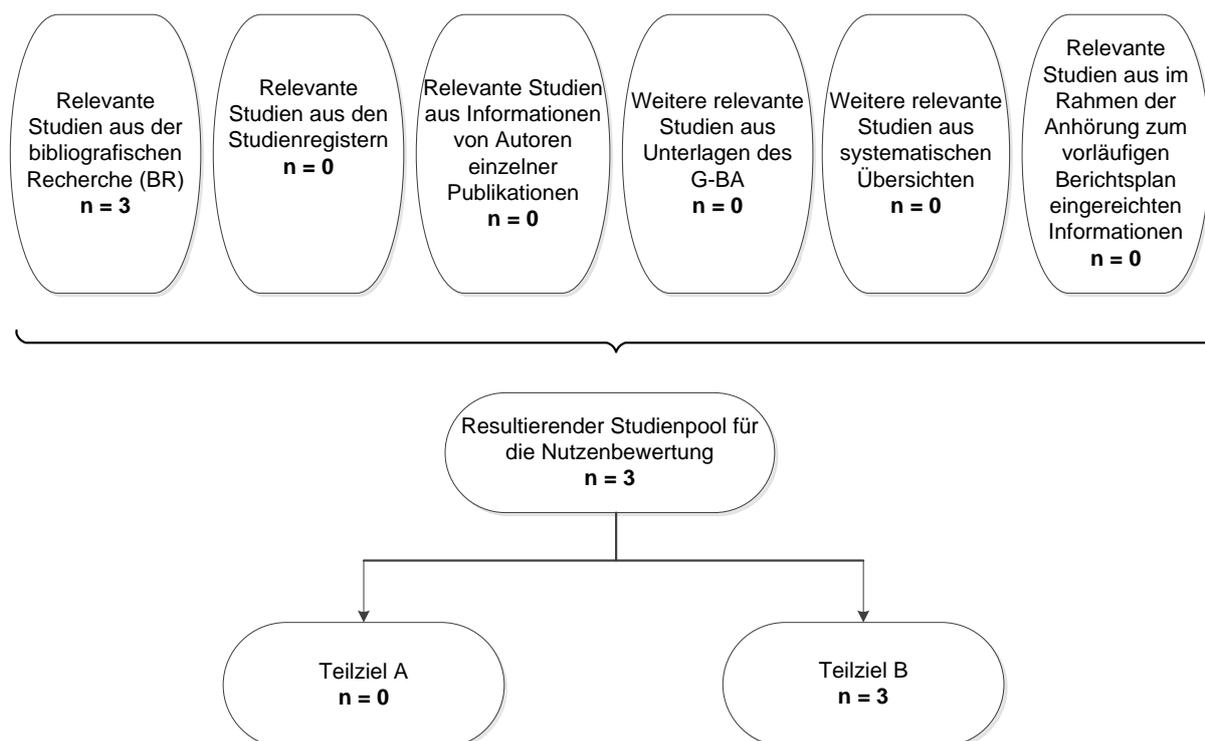


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool für Teilziel A und B

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 [56]	B
Mulla 1960	ja [25]	B
Williams 1969	ja [57]	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 wg. 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 Cefrimid-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 [58]. 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) [59,60].

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 [61,62]. Beide Faktoren beeinflussen das Risiko, eine Pyelonephritis zu entwickeln [63].

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 Subgruppe 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 [64]. 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 (vgl. Kapitel 1), ist eine verminderte Wirksamkeit durch die zunehmende Resistenzentwicklung [65,66] 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 (vgl. Abschnitt 4.1.3). Es ist daher wahrscheinlich, dass die beiden Verfahren nicht dieselben Frauen identifizieren [67]. Daneben ergibt sich durch die Instrumentation des Harntrakts ein höheres Risiko für Harnwegsinfekte [68]. 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 [69]. 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						
	Pyelo- nephritis	unterer HWI	weitere Symptome als Folge von HWI	perinatale Mortalität	kindliche Morbidity	Lebens- qualität	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; UE: unerwünschtes Ereignis							

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 Ergebnis-

unabhängigkeit 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	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
<p>a: Der Begriff Pyelonephritis wurde zwar definiert, jedoch keine Ergebnisse bezogen auf die Interventions- und Kontrollgruppe berichtet.</p> <p>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.</p> <p>c: Nicht alle Probandinnen wurden in den Auswertungen berücksichtigt, Gründe dafür wurden nur unzureichend berichtet.</p> <p>ITT: intention to treat</p>						

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 (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 mit klopf-schmerzhaftem Nierenlager und / oder Fieber (prä- und postpartale Ereignisse)	85 ^d	5 (6)	78 ^d	18 (23)	0,21 ^e [0,07; 0,59] ^e ; 0,002 ^f
Williams 1969 Sensitivitätsanalyse 1		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 [70])
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 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 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	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 [70])
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 Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.3.2.7 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 bedingen, 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 Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	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

5.3.2.8 Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

5.3.2.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da in keiner der 3 Studien Ergebnisse vorlagen, bei denen vorab spezifizierte Effektmodifikatoren berücksichtigt wurden, konnten diese nicht untersucht werden.

5.3.2.10 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 ergibt. 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 zusätzlichen Endpunkten

Zu zusätzlichen Endpunkten (siehe Abschnitt 4.1.1.3) lag keine Studie vor.

6 Diskussion

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. 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).

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 mit weniger Nebenwirkungen verbunden 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 offenbleibe, ob auch das Screening auf ASB einen Nutzen hat.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer Übersichtsarbeiten und ausgewählter Leitlinien

Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, wird ein Screening auf ASB international befürwortet [6,27,71,72]. 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 [73],
- zu denen keine Vollpublikation verfügbar war [74],

- bei denen Anzeichen vorlagen, dass auch symptomatische schwangere Frauen eingeschlossen wurden [8,75-79],
- bei denen die Confounderkontrolle als nicht adäquat betrachtet wurde (CCTs) [80-82].

Daneben unterschieden sich offenbar auch die Kriterien für die Einschätzung des Studiendesigns bezogen auf den für den Bericht relevanten Vergleich. Denn der relevante Vergleich der Studie Brumfitt 1975 [75,83] wurde bei Smaill 2007 als RCT aufgeführt, während er anhand der für diesen Bericht verwendeten Kriterien als CCT eingestuft worden wäre.

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 [2,6,29,71], 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 [1,72]. In den meisten Leitlinien resultiert die Empfehlung für ein Screening aus der Abwägung des vermuteten Nutzens (Prävention von Pyelonephritis, Vermeidung von Frühgeburtlichkeit) und potenziellen Schadens des Screenings (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, psychologische Effekte durch falsch-positive Testergebnisse und unnötige Antibiotikabehandlungen), wobei Letzterer als gering betrachtet wird [72].

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 [50-52] wurde in den Niederlanden begonnen, wo ein Screening auf ASB bisher nur für bestimmte Risikogruppen von Schwangeren empfohlen wird [84]. 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 und eine Pyelonephritisrate von 20 % antizipiert. Die Rekrutierung wurde jedoch nach Angaben der Studiengruppe gestoppt, da die Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts deutlich geringer ausfiel als erwartet [55]. Die vermutlich 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 [63,85]. 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 der Daten abschließend beurteilt werden. Ob und wann Ergebnisse verfügbar sein werden, ist derzeit nicht bekannt.

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. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966; 2(7470): 925-928.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992; 303(3): 184-205.
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://leitlinien.degam.de/uploads/media/Brennen-beim-Wasserlassen-Langfassung.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. 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
52. 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>
53. Hopital Foch. Urell and pregnancy [online]. In: CTgov, 05.02.2014. 21.03.2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818180>
54. 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>
55. ZonMw. ASB trial: nieuws [online]. [Zugriff: 28.04.2014]. URL: http://www.studies-obsgyn.nl/asb/page.asp?page_id=1003.

56. 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.
57. Williams GL, Campbell H, Davies KJ. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J* 1969; 3(5664): 212-215.
58. Manz F. Hydration and disease. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5 Suppl): 535s-541s.
59. 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.
60. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 443-454.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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.
64. 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/>.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Medical Advisory Secretariat. Hydrophilic catheters: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2006; 6(9): 1-31.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6592): 270.
75. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975; 8(Suppl): S113-S119.
76. 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.
77. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81(539): 417-419.
78. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1(7382): 395-399.
79. Pathak UN, Tang K, Williams LL, Stuart KL. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis* 1969; 120(1): 91-103.
80. Gold EM, Traub FB, Daichman I, Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27(2): 206-209.
81. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46(5): 385-407.
82. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969; 2(12): 596-600.
83. 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.
84. 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.
85. Rhode MA, Shapiro H, Jones OW 3rd. Indicated vs. routine prenatal urine chemical reagent strip testing. *J Reprod Med* 2007; 52(3): 214-219.

86. 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.

87. 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, January 14

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Wong [86] – High sensitivity strategy

Systematische Übersicht: Wong [86] – 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 January 14, 2014
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 1, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 14, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Lefebvre [87] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

Systematische Übersicht: Wong [86] – 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

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 1 of 12, January 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 12 of 12, Dec 2013
- Database of Abstracts of Reviews of Effect, Issue 4 of 4, Oct 2013
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4 of 4, Oct 2013

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.

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. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet* 1971; 2(7734): 1112-1114.
3. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975; 8: S113-S119.
4. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973; 128(Suppl): 657-665.
5. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of urinary infection. *Med J Aust* 1973; 1(2 Suppl): 44-48.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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): 441-462.
10. 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.
11. Feltmann K. Zur Behandlung von Harnwegsinfektionen mit CN-3123. *Ther Ggw* 1976; 115(5): 896-905.
12. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81(539): 417-419.

13. 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.
14. 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.
15. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Prevention of recurrent pyelonephritis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44(5): 637-641.
16. Haswell B, Sidaway ME, De Wardener HE. Follow-up of 164 patients with bacteriuria of pregnancy. *Lancet* 1968; 1(7550): 990-994.
17. 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.
18. Hurley R. Penicillin treatment in obstetrics and gynaecology. *J R Coll Physicians Lond* 1972; 6(2): 151-160.
19. 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.
20. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD001321.
21. Kincaid Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1(7382): 1382-1387.
22. Koren G. Use of the new quinolones during pregnancy. *Can Fam Physician* 1996; 42: 1097-1099.
23. Ledger WJ, Headington JT. Group A β -hemolytic streptococcus. *Obstet Gynecol* 1972; 39(3): 474-482.
24. 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.
25. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966; 2(7470): 925-928.
26. Massinger H. Sulfanilamid-Behandlung gynäkologischer Erkrankungen: Erfahrungen mit dem neuen Langzeitsulfanilamid Ro 4-4393. *Munch Med Wochenschr* 1965; 107(47): 2368-2370.
27. Matsuda S, Mori S, Bansho N, Arai H. Application of hetacillin in obstetrics and gynecology [Japanisch]. *J Antibiot [B]* 1967; 20(3): 210-215.
28. Money D, Allen VM. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(10): 939-951.

29. 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.
30. Musso G, Messineo M, Della Porta M. Urinary tract infections in pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1973; 25(2): 103-106.
31. Pathak UN, Tang K, Williams LL, Stuart KL. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis* 1969; 120(1): 91-103.
32. 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.
33. 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.
34. Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. *Infection* 1994; 22(Suppl 1): S49.
35. 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.
36. Robertson JG, Livingstone JRB, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 59-65.
37. 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.
38. Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(4): 383-388.
39. 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.
40. Schnell UC, Thelen MJ. Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von Carito in der gynäkologischen Urologie. *MMW Munch Med Wochenschr* 1977; 119(4): 127-128.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. Sweet RL, Robbie M, Hadley K. Cefoxitin in treatment of obstetric and gynecologic infections. *Rev Infect Dis* 1979; 1(1): 202-205.
45. 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.
46. Thoulon JM, Lansac J. Sifacycline use in obstetrics [Französisch]. *Lyon Med* 1971; 225(3): 247-249.
47. Todd LE, Sepulveda C. Evaluation of cephalexin monohydrate in patients with uncomplicated urinary infections [Spanisch]. *Prensa Med Mex* 1970; (9-10): 69-74.
48. 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.
49. 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.
50. Williams JD, Thomlinson JL, Cole JG, Cope E. Asymptomatic urinary tract infection in gynaecological outpatients. *Br Med J* 1969; 1(5635): 29-31.
51. 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.
52. 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.
53. 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 amoxicillin 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 cephalexin. *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. Dolfi AM, Dolfi G, Guercio E, Mariani E, Martoglio G, Santoro C. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Italienisch]. *Minerva Ginecol* 1981; 33(12): 1101-1108.

33. Dolfen AM, Dolfen 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 piromidic 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. Pnevskva 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. Vorburger 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. 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.

6. 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.

7. 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.