IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: S13-02
Version: 1.0
Stand: 10.01.2014

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

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans 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.

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

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
2 Ziele der Untersuchung **3**
3 Projektbearbeitung **5**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **5**
4 Methoden **6**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **6**
4.1.1 Teilziel A: Nutzenbewertung eines Screenings und gegebenenfalls anschließender Therapie unter Berücksichtigung der Testmethoden 6
4.1.1.1 Population 6
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 6
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 6
4.1.1.4 Studientypen 7
4.1.2 Teilziel B: Bewertung des Nutzens einer Therapie der screeningdetektierten asymptomatischen Bakteriurie 7
4.1.2.1 Population 7
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention 8
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte 8
4.1.2.4 Studientypen 8
4.1.3 Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte der Testmethoden 8
4.1.3.1 Population 9
4.1.3.2 Prüftechnologien 9
4.1.3.3 Zielgrößen 10
4.1.3.4 Studientypen 10
4.1.4 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 10
4.1.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 12
4.2 Informationsbeschaffung **12**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 12
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien 12
4.2.3 Selektion relevanter Studien 13

4.3 Informationsbewertung ... 13
4.3.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen eines Screenings und einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (Teilziele A und B) ... 13
4.3.2 Bewertung von Studien zur prognostischen Güte der Testmethoden (Teilziel C) ... 14
4.4 Informationssynthese und -analyse ... 14
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 15
4.4.2 Meta-Analysen ... 15
4.4.3 Sensitivitätsanalysen ... 16
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 16
5 Literatur ... 18

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss..... 11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Die asymptomatische Bakteriurie 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 asymptomatischen Bakteriurie ein Schwellenwert von mindestens 10^5 kolonienbildenden Einheiten (KBE) eines typischen Uropathogens pro ml Mittelstrahlurin in 2 konsekutiven Urinproben [3].

Eine asymptomatische Bakteriurie 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 [4]. Eine untere Harnwegsinfektion ist gekennzeichnet durch verstärkten Harndrang, Dysurie und das Fehlen von Anzeichen einer systemischen Infektion (z. B. Fieber) [5]. Zu den typischen Symptomen einer Pyelonephritis zählen Fieber, Flankenschmerz und klopfschmerzhaftes Nierenlager, außerdem können Übelkeit, Erbrechen und Symptome einer unteren Harnwegsinfektion bestehen [5].

Epidemiologie und Krankheitslast

Die Angaben zur Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie bei schwangeren Frauen variieren zwischen 2 und 15 % [6-10]. 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 [11]. Jedoch geht man aufgrund der physiologischen Veränderungen bei Schwangeren von einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen aus [12]. In früheren Studien kam es in etwa 25 % der unbehandelten Fälle zu einer Pyelonephritis [6], die zu schwerwiegenden Komplikationen wie Anämie, Sepsis oder pulmonaler Dysfunktion führen kann [13]. In der Vergangenheit wurde eine Bakteriurie mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten und für geringes Geburtsgewicht in Verbindung gebracht [14]. Dieser Zusammenhang besteht heute möglicherweise nicht mehr [13].

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 [13]. 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 [10,15,16].

Untersuchungsverfahren zum Screening auf asymptomatische Bakteriurie

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

eingangs zu verringern, wird zumeist die Gewinnung von Mittelstrahlurin empfohlen. Manche Studien legen jedoch nahe, dass einfachere Verfahren zur Uringewinnung der Mittelstrahltechnik nicht unterlegen sind [17,18]. Wegen der Gefahr der Kontamination wurde in der Vergangenheit im Rahmen von Studien auch bei Schwangeren eine Urinentnahme mittels suprapubischer Blasenpunktion [19,20] oder Harnröhrenkatheter [21] 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.

Zum Bakteriennachweis wird – insbesondere auch als Bestätigungstest – die Urinkultur verwendet. Weniger aufwendige 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 [22]. Weniger verbreitete Tests sind z. B. Enzymtests, Biolumineszenz und immunologische Tests. Bei positivem Ergebnis ist im Anschluss an diese Verfahren zur Bestimmung der Erreger-Empfindlichkeit eine Urinkultur nötig. Nur bei Eintauchnährböden kann gegebenenfalls darauf verzichtet werden, da dieses Verfahren mit Escherichia coli einen der häufigsten Erreger selektiv identifizieren kann [22].

Therapie der asymptomatischen Bakteriurie

Im Unterschied zu nicht schwangeren prämenopausalen Frauen, bei denen eine asymptomatische Bakteriurie 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 [1,2,4,23-25]. Ein Cochrane-Review konnte keine Überlegenheit bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe gegenüber anderen zeigen [26]. Es wird empfohlen, den Wirkstoff entsprechend dem Antibiogramm unter Beachtung der Anwendungs-einschränkungen in der Schwangerschaft zu wählen [4,23,25]. Die optimale Therapiedauer ist unklar [27], empfohlen wird jedoch eine Antibiotikaeinnahme über 3 bis 7 Tage [2,4,15].

Derzeit übliches Bakteriurie-Screening im Rahmen der Schwangerenvorsorge

International wird ein Bakteriurie-Screening bei schwangeren Frauen befürwortet [28]. Als Screeningverfahren wird dabei die Urinkultur aus Mittelstrahlurin bevorzugt. Im Unterschied dazu sehen die in Deutschland für die Schwangerenvorsorge maßgeblichen Mutterschafts-Richtlinien die Untersuchung des Urinsediments alle 4 Wochen und in den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten je 2-mal vor [29]. In der Praxis werden anstelle der aufwendigeren mikroskopischen Untersuchung häufig Papierstreifentests verwendet. Erst bei positivem Befund oder Symptomen eines Harnwegsinfekts („bei auffälliger Anamnese“) soll laut Mutterschafts-Richtlinien gegebenenfalls eine Urinkultur angelegt werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren, insbesondere mit dem Verfahren der Sedimentuntersuchung, das bislang in den Mutterschafts-Richtlinien gefordert wird, beziehungsweise mit Papierstreifentests. Im Rahmen dieser Fragestellung wird außerdem die diagnostische beziehungsweise prognostische Güte der verschiedenen Testmethoden zur Erkennung der Bakteriurie bewertet. 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 besteht in der Nutzenbewertung eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren im Vergleich zu einer Managementstrategie ohne Screening auf asymptomatische Bakteriurie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Es erfolgt keine Beschränkung auf bestimmte Verfahren zur Feststellung einer asymptomatischen Bakteriurie.

Darüber hinaus interessiert im Rahmen des Teilziels A die vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningstrategien, insbesondere des bisher in den Mutterschafts-Richtlinien definierten Screenings der 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 asymptomatische Bakteriurie im Vergleich zu keinem Screening zeigt, erübrigt sich die separate Bearbeitung des Teilziels B (patientenrelevanter Nutzen der Therapie), da dies bereits einen Bestandteil von Teilziel A darstellt. In dem Fall schließt sich die Bearbeitung des Teilziels C an.

Sollten die für Teilziel A identifizierten Studien nicht mindestens Anhaltspunkte für einen patientenrelevanten Nutzen bieten, fehlt die Grundlage für die weitere Bearbeitung der im Folgenden dargestellten Teilziele.

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

Sollten sich zu Teilziel A keine Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening finden, werden solche Studien betrachtet, die den Nutzen und Schaden einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei screening-detektierten Schwangeren im Vergleich zu keiner Therapie oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersuchen. Werden die Studienkollektive im Wesentlichen durch den Nachweis einer asymptomatischen Bakteriurie definiert und zeigt sich ein Nutzen der Therapie, kann das verwendete Testverfahren offenbar schwangere Frauen erkennen, die von einer Therapie profitieren. Damit wäre die Grundvoraussetzung erfüllt, dass auch ein

Screening einen Nutzen haben kann. Es erfolgt dabei keine Beschränkung auf bestimmte Verfahren zur Feststellung einer asymptomatischen Bakteriurie.

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

Teilziel C: Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte von Testmethoden

Hat sich im Rahmen von Teilziel A gezeigt, dass ein Screening einen patientenrelevanten Nutzen aufweist, beziehungsweise in Teilziel B, dass durch bestimmte Testmethoden Frauen identifiziert werden können, die von einer Therapie profitieren, wird in Teilziel C untersucht, 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. / des Deutschen Behindertenrats unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) 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 Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Da der Auftrag auf ein allgemeines Screening aller schwangeren Frauen abzielt, werden 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

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

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- 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)
- 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 Screeningstests)

Ergänzend werden folgende Endpunkte dargestellt:

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

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, 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 den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Ist die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen (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 wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

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 asymptomatischer Bakteriurie

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfinterventionen werden jegliche Interventionen zur Behandlung von asymptomatischer Bakteriurie betrachtet. Als Vergleichsintervention kommt eine Placebo-Gabe oder keine Therapie in Betracht.

4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden patientenrelevante 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 den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

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

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

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

Voraussetzung zur Durchführung valider Diagnosestudien ist ein adäquater Referenzstandard. Bezüglich Urinuntersuchungen existiert kein zeitgleich einsetzbarer Referenzstandard zur Bestimmung des „wahren Werts“ [22]. Die Urinkultur aus Mittelstrahlurin eignet sich als Referenzstandard nicht, da sie aufgrund des hohen Anteils kontaminierter Proben zu vielen falsch-positiven Ergebnissen führen kann [18,20,30].

Würde man – wie in einigen Publikationen erfolgt [31-33] – die Urinkultur aus Mittelstrahlurin dennoch als Referenzstandard akzeptieren, könnte jeglicher Indextest nur maximal die

gleiche diagnostische Güte wie dieser Referenzstandard erzielen (Nicht-Unterlegenheitsfragestellung). Selbst wenn ein Indextest in Wirklichkeit besser zwischen Frauen mit und ohne asymptomatische Bakteriurie unterscheiden könnte, würde sich im Vergleich zum Referenzstandard Urinkultur aus Mittelstrahlurin eine geringere Sensitivität beziehungsweise Spezifität ergeben. Da die Validität der Urinkultur als Referenzstandard bei schwangeren Frauen als niedrig eingeschätzt wird (viele falsch-positive Diagnosen, siehe Kapitel 1), würde der eben genannte Vergleich die Sensitivität der verglichenen Tests deutlich unterschätzen. Lediglich die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit erscheint daher vor dem Hintergrund der niedrigen Testgüte der Urinkultur aus Mittelstrahlurin sinnvoll. Um zu beurteilen, welches Verfahren die höchste Testgüte aufweist, ist die Urinkultur aus Mittelstrahlurin als Referenzstandard jedoch 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 zur breiten Anwendung im Rahmen einer Screeningstudie bei überwiegend gesunden Frauen zumutbar wäre und der bei zeitnahem Einsatz valide Daten zum tatsächlichen Status hinsichtlich einer asymptomatischen Bakteriurie liefern kann, können im Rahmen dieser Fragestellung keine validen Diagnosestudien (Querschnittdesign) 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 asymptomatische Bakteriurie vorliegt oder nicht. Die entscheidende Frage, ob eine asymptomatische Bakteriurie nur vorübergehend besteht oder zu einem symptomatischen Harnwegsinfekt und gegebenenfalls zu Komplikationen führen würde, ließe sich mit einem zeitgleichen Referenzstandard nicht erfassen. Das Auftreten von patientenrelevanten Ereignissen (symptomatische Harnwegsinfektionen, insbesondere Pyelonephritis) während der Nachbeobachtung kann im Rahmen von Prognosestudien untersucht werden.

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

4.1.3.1 Population

- Schwangere ohne Symptome einer Harnwegsinfektion und mit unbekanntem Bakteriuriestatus

4.1.3.2 Prüftechnologien

Als Prüftechnologien (Indextests) kommen 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 wird

ein Vergleich von zwei 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 hat, muss in dem Vergleich enthalten sein. Vergleiche von Tests, von denen für keinen ein Nutzennachweis vorliegt, sind im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht relevant.

4.1.3.3 Zielgrößen

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

4.1.3.4 Studientypen

Eingeschlossen werden prospektive Kohortenstudien, aus denen sich die unter 4.1.3.3 genannten Zielgrößen für die untersuchten Testmethoden ableiten lassen.

Um die prognostische Güte von Screening-Tests möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Schwangeren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit den Screeningtests untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Längsschnittdesign). Dabei sind zum einen ein konsekutiver Einschluss der Schwangeren und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen sollen die Test-Positiven und die Test-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Kollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall soll die weitere Behandlung dieser Schwangeren ohne das Wissen um die Ergebnisse des Screening-Tests erfolgen (Verblindung).

Entscheidend für eine möglichst unverzerrte Ermittlung der prognostischen Güte ist, dass während der Nachbeobachtung keine Behandlung erfolgt. Studien, in denen positiv getestete Schwangere eine Behandlung bekommen, sind aus diesem Grunde nur hinsichtlich der negativen Testergebnisse interpretierbar. Diese werden daher nur ergänzend und deskriptiv dargestellt.

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	schwangere Frauen ohne Symptome eines Harnwegsinfekts und mit unbekanntem Bakteriuriestatus (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EA2	Screeningstrategie auf asymptomatische Bakteriurie (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 schwangere Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
EB2	Intervention zur Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie (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	schwangere 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

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [34] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [35], STARD- [36] oder STROBE-Statements [37] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.

CCT: controlled clinical trial; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Probanden dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (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 soll in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, 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 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)

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

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister
- gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

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

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden 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 werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden 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 (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

II: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial wird 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 wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (I) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (II) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst 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. [38] und Altman et al. [39] ein eigenes Instrument entwickelt [40]. Das Verzerrungspotenzial der Studien zur prognostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der prognostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die

unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

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 werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Probanden nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Probanden basieren, das heißt, wenn der Anteil der Probanden ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [41].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [42].

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

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [43]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Studien zum patientenrelevanten Nutzen

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [44].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [45]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Prognosestudien

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

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden 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“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

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

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von schwangeren Frauen eingeschränkt werden.

5 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. 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/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf.

5. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. Ann Pharmacother 2004; 38(10): 1692-1701.

6. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. Lancet 1966; 2(7470): 925-928.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. Am J Med Sci 1992; 303(3): 184-205.

13. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105(1): 18-23.

14. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 97(5): 723-738.

15. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. Infect Dis Clin North Am 2003; 17(2): 367-394.

16. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD000490.

17. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? Arch Intern Med 2000; 160(16): 2537-2540.

18. 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.

19. McFadyen IR, Eykyn SJ. Suprapubic aspiration of urine in pregnancy. Lancet 1968; 1(7552): 1112-1114.

20. Paterson L, Miller A, Henderson A. Suprapubic aspiration of urine in diagnosis of urinary-tract infections during pregnancy. Lancet 1970; 1(7658): 1195-1196.

21. Mulla N. Bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol 1960; 16(1): 89-92.

22. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000; 60(231): 1-86.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011; (12): CD000491.

28. 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.

29. Gemeinsamen Bundesausschusses. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 18.07.2013 [Zugriff: 28.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-773/RL_Mutter-2013-07-18_2013-09-20.pdf.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. Ann Intern Med 2006; 144(6): 427-437.

39. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. BMJ 2001; 323(7306): 224-228.

40. 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.

41. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

42. 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.

43. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

44. 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.

45. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.