

IQWiG-Berichte – Nr. 688

**Screening auf Streptokokken
der serologischen Gruppe B
im Rahmen der
Vorsorgeuntersuchungen
gemäß Mutterschafts-
Richtlinien**

Abschlussbericht

Auftrag: S17-02
Version: 1.0
Stand: 11.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der
Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2017

Interne Auftragsnummer:

S17-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Tim Mathes, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln
- Stephanie Polus, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln
- Michael Zemlin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Paschen
- Konstanze Angelescu
- Ulrike Lampert
- Wiebke Sieben
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Streptococcus Agalactiae, Schwangerschaft, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Screening, Streptococcus Agalactiae, Pregnancy, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Endpunkte beziehen sich jeweils auf die Schwangere oder die Mutter sowie das Ungeborene oder das Kind.

Fazit

Der Nutzen und Schaden eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B ist unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette noch Therapiestudien bei unterschiedlich antibiotikaphylaxebedürftig klassifizierten Schwangeren identifiziert werden konnten. Somit bleibt unklar, welche dieser beiden Strategien besser geeignet ist, um die Schwangeren zu identifizieren, die unter der Geburt eine Antibiotikaphylaxe benötigen, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	6
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	7
6 Fazit	9
Details des Berichts	10
A1 Projektverlauf	10
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	10
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	11
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	12
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung	12
A2.1.1 Population.....	12
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	12
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	13
A2.1.4 Studientypen.....	13
A2.1.5 Studiendauer.....	13
A2.1.6 Sonstige Studiencharakteristika.....	14
A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	14
A2.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien bei Schwangeren, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant klassifiziert werden	14
A2.2.1 Population.....	14
A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	15
A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	15
A2.2.4 Studientypen.....	15
A2.2.5 Studiendauer.....	15
A2.2.6 Sonstige Studiencharakteristika.....	15

A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	16
A2.2.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	16
A2.3	Umfassende Informationsbeschaffung	17
A2.3.1	Primäre Informationsquellen	17
A2.3.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	17
A2.3.1.2	Studienregister	17
A2.3.1.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	17
A2.3.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	17
A2.3.2.1	Weitere Suchtechniken	17
A2.3.2.2	Anhörung	17
A2.3.2.3	Autorenanfragen.....	18
A2.3.3	Selektion relevanter Studien.....	18
A2.4	Informationsbewertung	18
A2.5	Informationssynthese und -analyse	20
A2.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	20
A2.5.2	Metaanalysen	20
A2.5.3	Aussagen zur Beleglage.....	21
A2.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	22
A2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
A3	Details der Ergebnisse	23
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	23
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	23
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	23
A3.1.1.2	Studienregister	25
A3.1.1.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	26
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	26
A3.1.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken	26
A3.1.2.2	Anhörung	26
A3.1.2.3	Autorenanfragen.....	26
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	26
A4	Kommentare.....	27
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	27
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	27
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	27
A4.4	Würdigung der Anhörung.....	30
A4.4.1	Zusätzlich zu berücksichtigende Literatur.....	30
A4.4.2	Fragestellung des Berichts.....	31

A4.4.2.1	Risikofaktorgeleitete Strategie keine adäquate Vergleichsintervention	31
A4.4.2.2	Alternative GBS-Präventionsstrategien berücksichtigen.....	31
A4.4.3	Relevante Studientypen	32
A4.4.3.1	Durchführung einer prospektiv geplanten kontrollierten Studie, insbesondere RCT	32
A4.4.3.2	Universelles Screening aufgrund der Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien beibehalten bzw. empfehlen	32
A4.4.3.3	Aussagekraft von unkontrollierten (Beobachtungs-)Studien	33
A4.4.3.4	Zeitlich begrenzte Einführung eines universellen GBS-Screenings	33
A4.4.3.5	Aussagekraft von Studien zur diagnostischen Güte.....	33
A4.4.4	Patientenrelevante Endpunkte	34
A4.4.4.1	Gesundheitliche Effekte sind relevant	34
A4.4.4.2	Antibiotikaeinsatz	35
A4.4.4.3	Kaiserschnitttrate	37
A4.4.5	Diskrepanz zum Ergebnis eines Cochrane-Reviews	38
A4.4.6	Die Entscheidung für oder gegen das GBS-Screening sollte unabhängig von finanziellen Fragen erfolgen.....	38
A4.4.7	Betroffenensicht berücksichtigen	38
A4.4.8	Risiko der GBS-Infektion im Fazit deutlich formulieren.....	38
A4.4.9	Ergebnis der Nutzenbewertung: Richtigstellung der Interpretation	39
A4.4.10	Benennung der Mängel der AWMF-Leitlinie	39
A5	Literatur	40
A6	Studienlisten	46
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten zur Identifizierung von Screeningstudien	46
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen – Suche nach Screeningstudien	46
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen – Suche nach Therapiestudien.....	48
A7	Suchstrategien	52
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	52
A7.2	Suche in Studienregistern.....	57
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette).....	14
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Therapiestudien)	16
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach Studien zur Screeningkette	24
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Streptokokken der serologischen Gruppe B
IAP	intrapartale Antibiotikaprophylaxe (= intrapartale Chemoprophylaxe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SSW	Schwangerschaftswoche

1 Hintergrund

Streptococcus agalactiae (Streptokokken der serologischen Gruppe B [GBS]) sind Bakterien, die bei etwa 18,4 % der schwangeren Frauen in Deutschland im Anogenitalbereich vorkommen [1, Supplement, Tab. S6] und die bei gesunden Frauen in der Regel keine Symptome verursachen. Für Ungeborene oder Neugeborene jedoch stellt der Kontakt mit GBS während oder kurz nach der (natürlichen) Geburt ein Risiko für schwere Infektionen dar. Eine solche GBS-Infektion des Kindes kann sich in Form einer Blutvergiftung (Sepsis), von Hirnhaut- oder Lungenentzündungen sowie – seltener – von Entzündungen der Gelenke, Haut oder anderweitig äußern [2-4]. In schweren Fällen kann die Infektion zum Tod oder zu Schädigungen des Nervensystems und damit zu bleibenden Behinderungen des Kindes führen [5].

In der Literatur wird zwischen einer frühen GBS-Infektion („early-onset GBS disease“, bis zu 6 Tage nach der Geburt) und einer späten GBS-Infektion („late-onset GBS disease“, ab 7 Tage bis 3 Monate nach der Geburt) unterschieden [3]. Die Unterschiede bestehen klinisch und prognostisch, beispielsweise äußert sich die frühe Form in der Mehrzahl der Fälle als Sepsis, die späte Form dagegen häufiger auch als Hirnhautentzündung (Meningitis) [2-4,6].

Das Infektionsrisiko wurde in Deutschland für den Untersuchungszeitraum von 04/2001 bis 03/2003 als insgesamt 0,47 pro 1000 Lebendgeburten beschrieben [7] und war in einer nachfolgenden Untersuchung von 01/2009 bis 12/2010 auf 0,34 pro 1000 Lebendgeburten gesunken [8]. Damit unterscheidet sich das Infektionsrisiko in Deutschland nicht wesentlich von aktuellen Schätzungen für die Industrieländer (0,46 pro 1000 Lebendgeburten [3]). Die Sterblichkeit der GBS-infizierten Neugeborenen wird zwischen 3,2 % in Deutschland [4] und 4,7 % in den Industrieländern allgemein geschätzt [3], bei GBS-infizierten Frühgeborenen liegt sie höher [4]. In Nichtindustrieländern liegt die Sterblichkeit doppelt bis 4-fach so hoch [3].

Seit den 1990er-Jahren haben sich Empfehlungen zur Vorbeugung insbesondere der frühen GBS-Infektion des Kindes mittels intrapartaler Antibiotikaprophylaxe (IAP) etabliert. Diese gilt derzeit in Deutschland dann als indiziert, wenn bei Schwangeren zur Geburt mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren vorliegt [9]:

- GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft,
- GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft,
- GBS-Besiedelung im Anogenitalbereich (35 + 0 bis 37 + 0 Schwangerschaftswoche [SSW]),
- Zeit zwischen Blasensprung und Geburt \geq 18 Stunden,
- drohende Frühgeburt (< 37 + 0 SSW),
- Fieber der Mutter unter der Geburt (\geq 38 °C).

In einigen Ländern hat sich anstelle dieser risikobasierten Strategie eine universelle mikrobiologische Vorsorgeuntersuchung der Mutter zur Prüfung der GBS-Besiedelung am Ende

der Schwangerschaft durchgesetzt (sogenannte Screeningstrategie) [10,11], die auch von einer aktuellen deutschen S2k-Leitlinie empfohlen wird [9]. Als Zeitpunkt für das Screening auf GBS wird in aktuellen Leitlinien konsistent der Zeitraum zwischen der vollendeten 35. SSW (35 + 0 SSW) und der vollendeten 37. SSW (37 + 0 SSW) für das Screening empfohlen [9,11,12]. Die Empfehlungen sehen weiter vor, bei screeningnegativen Schwangeren auch dann auf die IAP zu verzichten, wenn mindestens 1 der 3 folgenden Risikofaktoren vorliegt: 1) Zeit zwischen Blasensprung und Geburt ≥ 18 Stunden, 2) drohende Frühgeburt ($< 37 + 0$ SSW) sowie 3) Fieber der Mutter unter der Geburt (≥ 38 °C) [9,11]. Dagegen sollen Schwangere, bei denen mindestens 1 der 2 folgenden Risikofaktoren vorliegt, in jedem Fall eine IAP erhalten: GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft sowie GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft [9,11].

Allerdings wird diskutiert, ob das Screening zu zusätzlichen, unnötigen Antibiotikabehandlungen führen könnte, indem dabei noch mehr Schwangere behandelt würden, bei denen die GBS-Besiedelung auch ohne Behandlung nicht zu einer Infektion des Kindes geführt hätte [13]. Auch wenn die IAP GBS-Infektionen reduzieren kann, ist derzeit unklar, ob die Prophylaxe schwere Folgen der GBS-Infektionen des Kindes (Mortalität) verringern kann [14,15]. Zudem ist unklar, inwieweit mögliche Langzeitfolgen der IAP bei Mutter und Kind bestehen [16].

Laut Mutterschafts-Richtlinien [17] ist bislang kein präpartales Screening auf GBS vorgesehen. Gemäß der Kinder-Richtlinie soll jedoch der GBS-Status der Mutter im Rahmen der 1. Vorsorgeuntersuchung (U1) dokumentiert werden [18].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Endpunkte beziehen sich jeweils auf die Schwangere oder die Mutter sowie das Ungeborene oder das Kind.

3 Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde in erster Linie nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette gesucht. Die Zielpopulation bildeten schwangere Frauen mit unbekanntem GBS-Status. Die Prüflintervention bildete ein universelles präpartales Screening auf GBS. Als Vergleichsintervention galt das derzeit in Deutschland übliche Standardvorgehen. Als dieses wurde die risikofaktorgeleitete IAP ohne allgemeines Screening auf GBS betrachtet. Für diese Studien zur Screeningkette wurden RCTs und prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit adäquater Confounderkontrolle herangezogen.

Ein Unterschied zwischen diesen 2 Strategien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte könnte sich vor allem bei den Schwangeren ergeben, die damit unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifiziert werden (schwangere Frauen mit positivem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren sowie schwangere Frauen mit negativem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests mit Risikofaktoren). Dagegen ist bei den Schwangeren, die sowohl mit der risikofaktorgeleiteten Strategie als auch der universellen Screeningstrategie als IAP-bedürftig klassifiziert werden (schwangere Frauen mit positivem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests mit Risikofaktoren) bzw. als nicht IAP-bedürftig klassifiziert werden (schwangere Frauen mit negativem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren), nicht mit einem Unterschied zwischen den 2 Strategien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu rechnen. Falls keine relevanten Studien zur Screeningkette identifiziert werden konnten, sollte daher geprüft werden, ob eine Änderung der Therapie bei schwangeren Frauen nützt, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie unterschiedlich (als IAP-bedürftig) klassifiziert werden. Die Änderung der Therapie bestand darin, entweder die Antibiotikaphylaxe unter der Geburt zu unterlassen oder sie anzuwenden. Für diese Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren waren ausschließlich RCTs relevant.

Die nachfolgenden Kriterien galten sowohl für die Studien zur Screeningkette als auch für die Therapiestudien.

Es wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Totgeburt),
- Morbidität (zum Beispiel frühe und späte Form der Neugeborenenensepsis, Hirnhaut- oder Lungenentzündungen, Entwicklungsstörungen beim Kind, symptomatische GBS-Infektion der Mutter),
- Krankenhausaufenthalte, insbesondere intensivmedizinische Behandlung des Neugeborenen,
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung. Allerdings musste die Nachbeobachtung über die Geburt hinausgehen. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die in einer Industrienation (z. B. einem Mitgliedstaat der Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD] [19]) durchgeführt wurden.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst.

Die Datenextraktion sollte in standardisierte Tabellen erfolgen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit sollte das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollten nach Endpunkten geordnet beschrieben werden.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet worden wäre, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es hätte entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vorgelegen. Der letzte Fall wäre eingetreten, wenn keine Daten vorgelegen hätten oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zugelassen hätten. In diesem Fall wäre die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen worden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte weder relevante Studien zur Screeningkette noch Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren. Es lagen somit keine Daten für eine Nutzenbewertung vor. Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 23.07.2018 statt.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung war zu prüfen, ob die universelle Screeningstrategie einen höheren Nutzen (Zusatznutzen) aufweist als das derzeit in Deutschland übliche Standardvorgehen, als welches die risikofaktorgeleitete Strategie betrachtet wurde. Anhand der aktuellen Studienlage lässt sich die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beantworten, da weder ausreichend aussagekräftige vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert werden konnten noch Therapiestudien zu schwangeren Frauen, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifiziert werden.

Alle vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette mit zutreffender Fragestellung mussten von der Bewertung ausgeschlossen werden, da es sich ausschließlich um retrospektive Kohortenstudien handelte, aus denen sich aufgrund ihrer sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit keine verlässlichen Aussagen zum Nutzen und Schaden ableiten lassen.

Unter den Therapiestudien wiederum fand sich keine, die das Einschlusskriterium Population erfüllte: Schwangere mit einem positiven Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren bzw. Schwangere mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen. Es fand sich ausschließlich ein Cochrane-Review mit Therapiestudien zu Schwangeren mit einem positiven Ergebnis des präpartalen GBS-Tests. In diesen Studien wurden vor allem Schwangere eingeschlossen mit einem erhöhten Risiko für eine GBS-Infektion ihres Neugeborenen: Schwangere mit einem positiven Ergebnis des präpartalen GBS-Tests mit Risikofaktoren bzw. Schwangere mit einem positiven Ergebnis eines intrapartalen GBS-Schnelltests, der vor allem stark besiedelte Schwangere identifiziert [14]. Aus diesen Studien lässt sich ableiten, ob dieser speziellen Population die IAP nützt. Diese spezielle Population unterscheidet sich aber grundlegend von den Populationen, die für die gesuchten Therapiestudien relevant sind, sodass sich aus diesen Studien nicht ableiten lässt, ob eine Änderung der Therapie bei schwangeren Frauen nützt, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifiziert werden, also welche der beiden Strategien einen höheren Nutzen hat.

Zudem wurden keine laufenden Studien identifiziert – weder zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette noch zu den Therapiestudien.

Die vorliegenden Daten geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie Boyer 1985 legen nahe, dass mit der risikofaktorgeleiteten Strategie und der Screeningstrategie tatsächlich unterschiedliche Schwangere als IAP-bedürftig klassifiziert werden [20]. Außerdem ist erkennbar, dass mit beiden Strategien dennoch die meisten, aber nicht alle Fälle früher GBS-Infektionen bei Neugeborenen verhindert werden könnten. Dieses Ergebnis erlaubt weder den Schluss, dass die beiden Strategien gleich effektiv sind, noch den Schluss, dass eine der beiden Strategien besser ist als die andere.

Neben den beiden aktuell angewendeten GBS-Präventionsstrategien werden 2 weitere Optionen zur GBS-Prävention diskutiert: die universelle Screeningstrategie mit einem intrapartalen GBS-Schnelltest und die GBS-Impfung [21]. Während für intrapartale GBS-Schnelltests eine konkrete GBS-Präventionsstrategie festgelegt wurde und verschiedene GBS-Schnelltests in den USA bereits für den Einsatz unter Geburt zugelassen wurden [22], wurde bislang weltweit kein Impfstoff gegen GBS zugelassen und noch keine konkrete GBS-Präventionsstrategie festgelegt. So ist bislang noch unklar, zu welchem Zeitpunkt welche Zielgruppe geimpft werden sollte [23]. Aussagekräftige Studien zum Vergleich der aktuell angewendeten GBS-Präventionsstrategien mit der Screeningstrategie mit einem GBS-Schnelltest bzw. der GBS-Impfung sind nicht bekannt.

Auch in Zukunft kann nicht mit aussagekräftigen Studien zur Screeningkette gerechnet werden, da die erforderlichen Fallzahlen nicht realistisch erreichbar erscheinen: aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen kann nur dann mit einer ausreichenden quantitativen Ergebnissicherheit gerechnet werden, wenn mehrere 100 000 schwangere Frauen eingeschlossen würden. Vor dem Hintergrund, dass aktuell ein großer Anteil der Frauen mit Antibiotika behandelt wird, ist eine relevante Frage, ob mit einer der beiden GBS-Präventionsstrategien weniger Antibiotika eingesetzt würden als mit der anderen. Diese Frage ließe sich mit deutlicherem geringeren Aufwand beantworten als die Frage, welche der beiden Strategien besser geeignet ist, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden.

6 Fazit

Der Nutzen und Schaden eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B ist unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette noch Therapiestudien bei unterschiedlich antibiotikaphylaxebedürftig klassifizierten Schwangeren identifiziert werden konnten. Somit bleibt unklar, welche dieser beiden Strategien besser geeignet ist, um die Schwangeren zu identifizieren, die unter der Geburt eine Antibiotikaphylaxe benötigen, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.12.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 26.02.2018 wurde am 06.03.2018 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.04.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 19.07.2018, wurde am 27.07.2018 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.08.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 27.09.2018 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

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

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergab sich die folgende inhaltliche Änderung im Abschlussbericht:

- Darstellung der Machbarkeit einer RCT zur Fragestellung (siehe Kapitel 5)

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette – bestehend aus einem Screeningtest mit anschließender Diagnostik und einer sich gegebenenfalls anschließenden Behandlung – unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [24]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis randomisierter Studien nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen.

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, wird geprüft, ob eine Änderung der Therapie bei schwangeren Frauen nützt, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant (als chemoprophylaxebedürftig) klassifiziert werden: Schwangere mit einem positiven Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren¹ sowie Schwangere mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen. Für diese Therapiestudien werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen, da RCTs zur Evaluation von Arzneimitteln in der Regel möglich und praktisch durchführbar sind.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit schwangeren Frauen mit unbekanntem GBS-Status aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist ein universelles präpartales Screening auf GBS mittels eines nicht invasiven mikrobiologischen Abstrichs mit anschließender intrapartaler systemischer Antibiose (Chemoprophylaxe) bei positivem Testergebnis (GBS nachweisbar). Der Screeningtest ist zu einem angemessenen Zeitpunkt am Ende der Schwangerschaft durchzuführen, da GBS-Infektionen sich im Laufe der Schwangerschaft von selbst zurückbilden können und somit bei der Geburt möglicherweise nicht mehr vorhanden sind [1,25].

¹ Gemeint sind die Risikofaktoren, die auf eine GBS-Besiedelung der Mutter hindeuten und im Rahmen einer risikogeleiteten Strategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen (siehe auch Kapitel 1). Hiervon sind die Risikofaktoren ausgenommen, die sowohl bei der risikofaktorgeleiteten Strategie als auch der Screeningstrategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen. Diese Risikofaktoren müssen prospektiv festgelegt worden sein.

Die Vergleichsintervention stellt die derzeit in Deutschland übliche risikofaktorgeleitete Chemoprophylaxe ohne allgemeines Screening auf GBS dar (siehe Kapitel 1).

Die Chemoprophylaxe muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte jeweils bezogen auf die Schwangere beziehungsweise die Mutter und das Ungeborene beziehungsweise das Kind betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Totgeburt),
- Morbidität (zum Beispiel frühe und späte Form der Neugeborenenensepsis, Hirnhaut- oder Lungenentzündungen, Entwicklungsstörungen beim Kind, symptomatische GBS-Infektion der Mutter),
- Krankenhausaufenthalte, insbesondere intensivmedizinische Behandlung des Neugeborenen,
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 Studientypen

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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs grundsätzlich möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Sollten keine RCTs zur Fragestellung vorliegen oder die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung. Allerdings muss die Nachbeobachtung über die Geburt hinausgehen.

A2.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden nur Studien berücksichtigt, die in einer Industrienation (z. B. einem Mitgliedstaat der OECD [19]) durchgeführt wurden.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette)

Einschlusskriterien	
Ea1	schwängere Frauen mit unbekanntem GBS-Status (siehe Abschnitt A2.1.1)
Ea2	Prüfintervention: universelles präpartales Screening auf GBS mittels nicht invasiven mikrobiologischen Abstrichs und anschließender Chemoprophylaxe bei positivem Testergebnis (siehe Abschnitt A2.1.2)
Ea3	Vergleichsintervention: risikofaktorgeleitete Chemoprophylaxe ohne allgemeines Screening auf GBS (siehe Abschnitt A2.1.2)
Ea4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
Ea5	Studientyp: RCT, gegebenenfalls nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
Ea6	Studiendauer: Die Nachbeobachtung muss über die Geburt hinausgehen.
Ea7	Durchführung der Studie in Industrienationen (siehe Abschnitt A2.1.6)
Ea8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [26] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [27], TREND- [28] oder STROBE-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GBS: Streptokokken der serologischen Gruppe B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien bei Schwangeren, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant klassifiziert werden

A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit schwangeren Frauen aufgenommen, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant (als chemoprophylaxebedürftig) klassifiziert werden.

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Diese unterscheiden sich für die beiden diskordant (als chemoprophylaxebedürftig) klassifizierten Schwangerengruppen. Bei Schwangeren mit einem positiven Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren² ist die Prüfindervention die Chemoprophylaxe unter Geburt und die Vergleichsintervention ist das Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt. Bei Schwangeren mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen, ist die Prüfindervention das Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt und die Vergleichsintervention ist die Chemoprophylaxe unter Geburt.

Die Chemoprophylaxe muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden dieselben patientenrelevanten Endpunkte jeweils bezogen auf die Schwangere beziehungsweise die Mutter und das Ungeborene beziehungsweise das Kind betrachtet wie in Abschnitt A2.1.3 aufgeführt.

A2.2.4 Studientypen

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 A2.2.1 genannten Interventionen und alle unter A2.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs grundsätzlich möglich und praktisch durchführbar. Für die Therapiestudien bei Schwangeren, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant klassifiziert werden, werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung. Allerdings muss die Nachbeobachtung über die Geburt hinausgehen.

A2.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden nur Studien berücksichtigt, die in einer Industrienation (z. B. einem OECD-Mitgliedstaat [19]) durchgeführt wurden.

² Gemeint sind die Risikofaktoren, die auf eine GBS-Besiedelung der Mutter hindeuten und im Rahmen einer risikogeleiteten Strategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen (siehe auch Kapitel 1). Hiervon sind die Risikofaktoren ausgenommen, die sowohl bei der risikofaktorgeleiteten Strategie als auch der Screeningstrategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen.

A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Therapiestudien)

Einschlusskriterien	
Eb1a	schwängere Frauen mit positivem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren ^a (siehe Abschnitt A2.2.1)
Eb1b	Schwangere mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt A2.2.1)
Eb2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prüfintervention zu Eb1a: Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt A2.2.1) und / oder ▪ Prüfintervention zu Eb1b: Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt A2.2.1)
Eb3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleichsintervention zu Eb1a: Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt A2.2.1) und / oder ▪ Vergleichsintervention zu Eb1b: Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt A2.2.1)
Eb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
Eb5	Studientyp: RCT (siehe Abschnitt A2.2.4)
Eb6	Studiendauer: Die Nachbeobachtung muss über die Geburt hinausgehen.
Eb7	Durchführung der Studie in Industrienationen (siehe Abschnitt A2.2.6)
Eb8	Vollpublikation verfügbar ^b
<p>a: Gemeint sind die Risikofaktoren, die auf eine GBS-Besiedelung der Mutter hindeuten und im Rahmen einer risikogeleiteten Strategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen (siehe auch Kapitel 1). Hiervon sind die Risikofaktoren ausgenommen, die sowohl bei der risikofaktorgeleiteten Strategie als auch der Screeningstrategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen. Diese Risikofaktoren müssen prospektiv festgelegt worden sein.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [26] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GBS: Streptokokken der serologischen Gruppe B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen schwangeren Frauen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die

Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

A2.3 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.3.1 Primäre Informationsquellen

A2.3.1.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled 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 und HTA Database.

A2.3.1.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A2.3.1.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA nach Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

A2.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

A2.3.2.1 Weitere Suchtechniken

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

A2.3.2.2 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des Berichtsplans (Version 1.0) und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.3.2.3 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.3.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus der folgenden Suchquelle werden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, die oder der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan Version 1.0 und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.4 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. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

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 (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: 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 der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend 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 (A) 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 (B) 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.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

A2.5 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 Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten 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 Probandinnen oder 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 Probandinnen oder Probanden basieren, das heißt, wenn der Anteil der Probandinnen oder Probanden, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Probandinnen oder Probanden nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Probandinnen oder Probanden zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.5.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [32] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären

könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.5.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle, eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [34].

A2.5.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.5.4 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. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

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

A2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Charakteristika der schwangeren Frauen (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.5.4 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 Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht des Neugeborenen,
- Alter der Mutter,
- Gestationsalter,
- Art des Screenings (Zeitpunkt [SSW], Art des GBS-Tests),
- Setting.

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 (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von schwangeren Frauen eingeschränkt werden.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen nach Studien zur Screeningkette bzw. nach Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 23.07.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

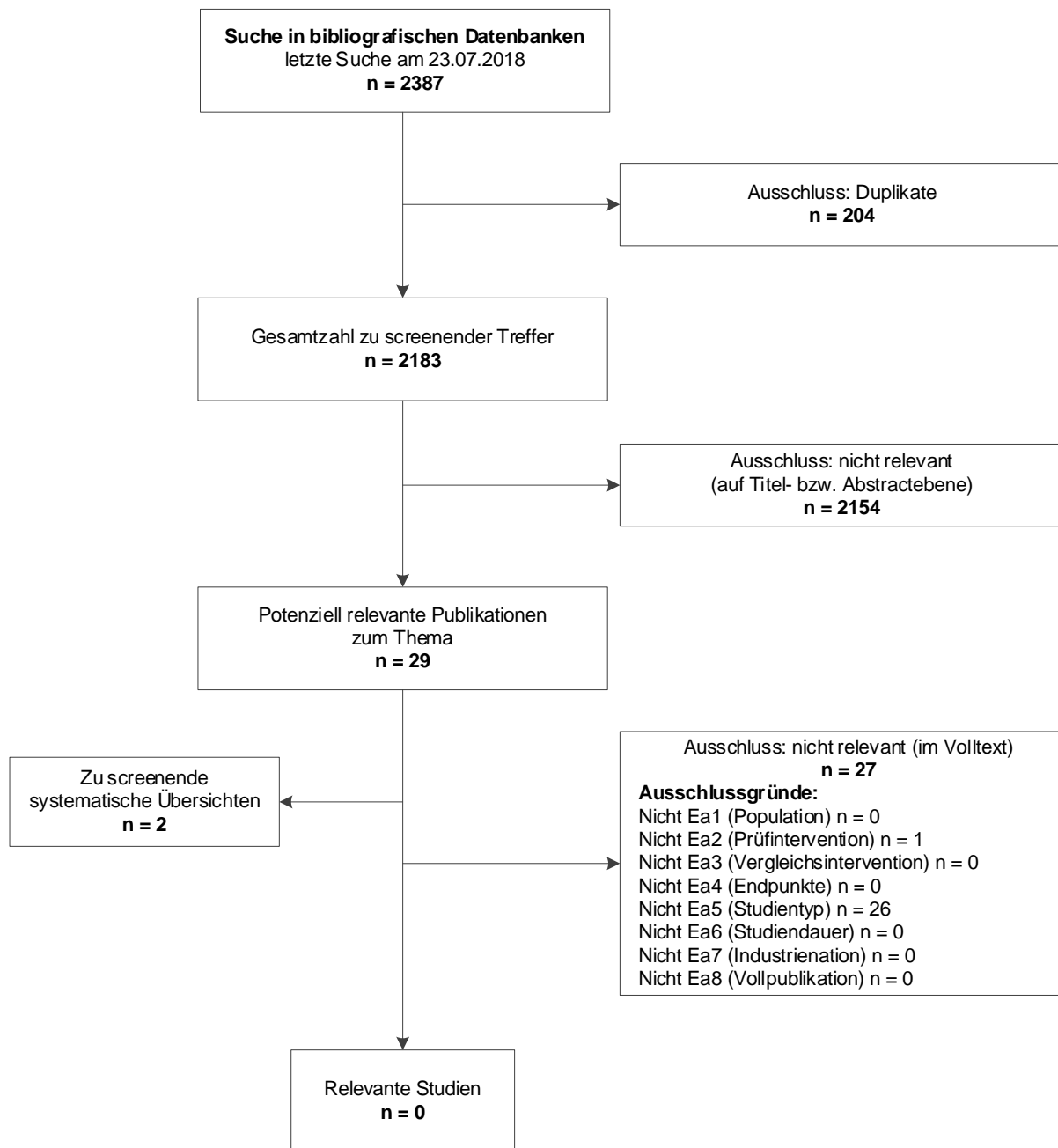


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach Studien zur Screeningkette

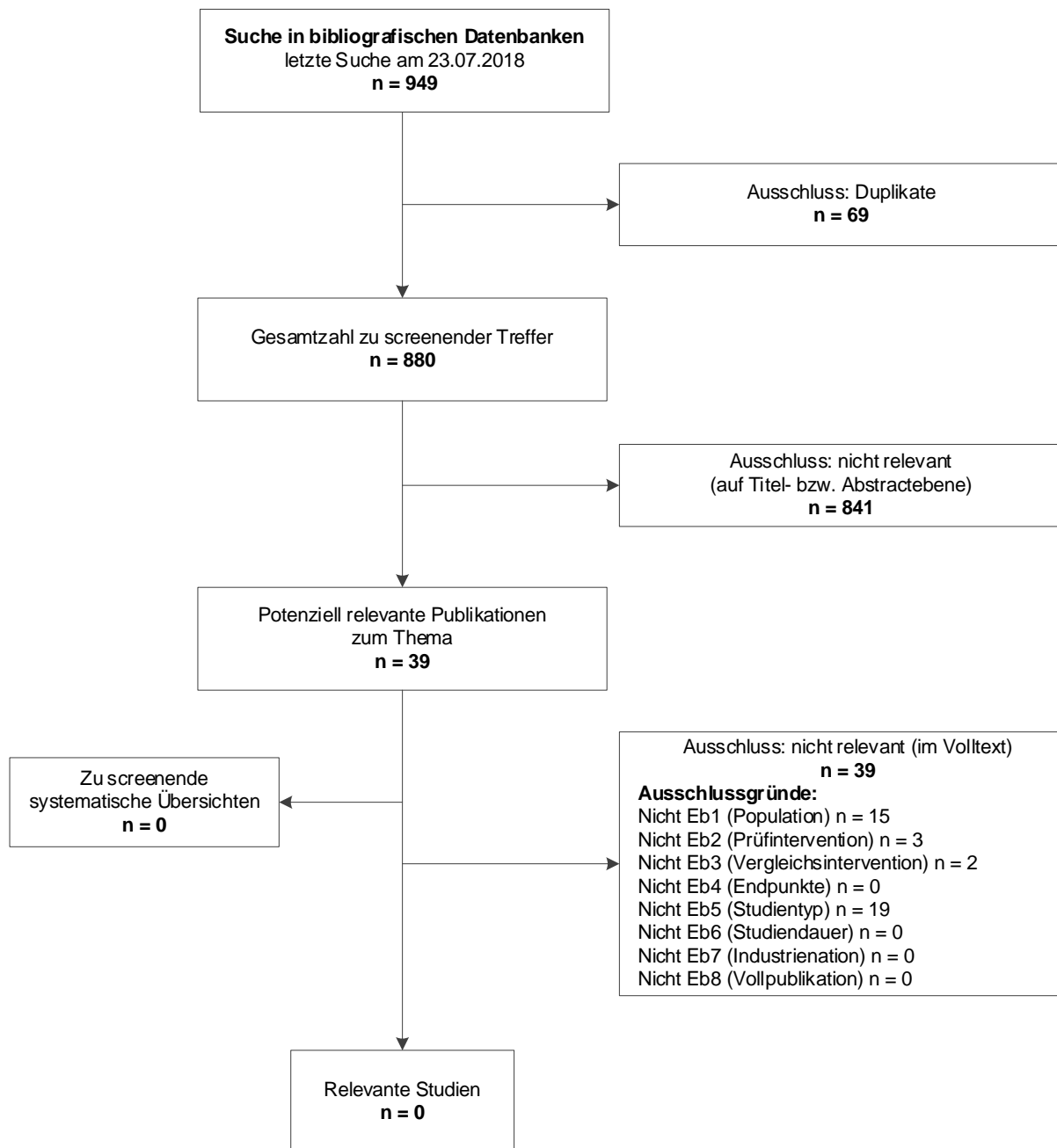


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 23.07.2018 statt.

A3.1.1.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Autorenanfragen

Autorenanfragen waren nicht erforderlich, da keine relevanten Studien identifiziert werden konnten.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten weder relevante Studien zur Screeningkette noch Therapiestudien bei unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren identifiziert werden (siehe Abschnitte A2.1 und A2.2).

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.4 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette [35,36] identifiziert. Beide systematischen Übersichten ergaben, dass bei Anwendung des universellen Screenings auf GBS statistisch signifikant weniger frühe GBS-Infektionen bei Neugeborenen auftreten als bei Anwendung der risikofaktorgeleiteten Strategie. Es wurden dort allerdings ausschließlich retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen, während für den vorliegenden Bericht ausschließlich prospektiv geplante Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle relevant waren (siehe Abschnitt A2.1.4). Während Taminato et al. die geringe Evidenzstufe der eingeschlossenen Studien nicht adressieren, erklären Kurz et al., dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien mit überwiegend historischen Kontrollgruppen keinen direkten kausalen Schluss auf die Interventionen zulassen.

Es wurden keine systematischen Übersichten identifiziert zu Therapiestudien zu schwangeren Frauen, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifiziert werden.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Hinsichtlich der Frage, welche der beiden GBS-Präventionsstrategien – das universelle Screening auf GBS oder die risikofaktorgeleitete Strategie – zu bevorzugen sei, unterscheiden sich die internationalen Leitlinien deutlich voneinander. Während in mehreren Leitlinien das universelle Screening auf GBS empfohlen wird (z. B. USA [11], Kanada [37], Deutschland [9]), wird dieses in anderen Leitlinien abgelehnt und stattdessen die risikofaktorgeleitete Strategie bevorzugt (z. B. UK [38,39], Neuseeland [12], Niederlande [40]). Die Leitlinie des australischen Gesundheitsministeriums spiegelt diese Uneinigkeit, indem dort beide GBS-Präventionsstrategien gleichberechtigt empfohlen werden [41]. Dabei basiert die Entscheidung in den Leitlinien mit einer Empfehlung des universellen Screenings auf GBS im Wesentlichen auf den Ergebnissen der größten retrospektiven Kohortenstudie, Schrag 2002 [42] (siehe A4.3), während in den Leitlinien mit einer Empfehlung der risikofaktorgeleiteten Strategie retrospektive Kohortenstudien in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Bericht als nicht ausreichend aussagekräftig eingestuft werden.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Die Ergebnisse der größten Kohortenstudie, Schrag 2002 [42], zum Vergleich beider GBS-Präventionsstrategien führten in mehreren Ländern einschließlich der USA dazu, dass die

Strategie mit universellem Screening auf GBS eingeführt wurde. Diese Studie konnte nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da sie nicht prospektiv angelegt war. Aus retrospektiven Studien kann aufgrund ihrer sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit nur dann eine Aussage zum Nutzen / Schaden einer Intervention abgeleitet werden, wenn ein dramatischer Effekt gezeigt werden kann. Die Ergebnisse von Schrag 2002 sowie der beiden systematischen Übersichten zum Vergleich beider GBS-Präventionsstrategien (siehe Abschnitt A4.1) zeigen, dass dies nicht der Fall ist: Daten zur kindlichen Mortalität liegen nicht vor. In Schrag 2002 war das Auftreten von GBS-Infektionen bei Neugeborenen in der Gruppe mit universellem Screening auf GBS im Vergleich zur risikofaktorgeleiteten Strategie um etwa 50 % reduziert (relatives Risiko: 0,46 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,60] [42]). Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wurden keine Ergebnisse berichtet. Die systematische Übersicht Kurz 2013 kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Odds Ratio: 0,45; 95 %-KI: [0,37; 0,53]) [35], in der systematischen Übersicht Taminato 2011 lag das Odds Ratio bei 0,25 (95 %-KI: [0,16; 0,37]) [36].

Bei Schrag 2002 wurden die Schwangeren den beiden Gruppen nicht aktiv zugeteilt, sondern retrospektiv danach zugeordnet, ob ein GBS-Test durchgeführt wurde oder nicht [42]. Diejenigen Schwangeren mit GBS-Test wurden der Gruppe mit universellem Screening auf GBS zugeordnet und diejenigen ohne GBS-Test der Gruppe mit risikofaktorgeleiteter Strategie. Es ist nicht ganz sicher, ob die Schwangeren den GBS-Test ausschließlich im Rahmen der universellen Screeningstrategie erhielten oder ob bei einigen Schwangeren der GBS-Test aus anderen Gründen durchgeführt wurde.

Auffällig ist, dass in Schrag 2002 mehrere Baselinecharakteristika ungleichmäßig auf die Gruppen verteilt waren. Zwar berücksichtigten Schrag et al. in den Analysen verschiedene potenzielle Confounder, jedoch konnte damit das erwähnte Problem der retrospektiven Zuordnung (statt einer aktiven und bestenfalls randomisierten Zuteilung) nicht gelöst werden. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass eine adäquate Confounderkontrolle bei retrospektiven Studien grundsätzlich schwierig ist, da kaum sichergestellt werden kann, dass alle relevanten Faktoren erfasst wurden.

Durch die Art der retrospektiven Zuordnung ergibt sich zusätzlich das Problem, dass der Strategie mit universellem Screening auf GBS eine Adhärenz von 100 % bezüglich der Durchführung des präpartalen GBS-Tests zugeschrieben wurde. Das erscheint nicht plausibel und tatsächlich haben andere Studien diesbezüglich Adhärenzen zwischen ungefähr 70 % und 90 % ermittelt [43-46]. Somit wurden die Schwangeren, bei denen die Screeningstrategie durchgeführt werden sollte, aber der GBS-Test nicht wie vorgesehen durchgeführt wurde, der risikofaktorgeleiteten Strategie zugeordnet. Diese Auswertung ist aus den gleichen Gründen als potenziell (hoch) verzerrt anzusehen wie eine per-Protokoll-Auswertung (anstelle einer ITT-Auswertung) bei prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien wie zum Beispiel RCTs.

1 Stellungnehmender kritisierte, dass die Ergebnisse von Schrag 2002 aufgrund des formalen Kriteriums „retrospektives Studiendesign“ nicht berücksichtigt worden seien. Bei der

Erstellung der Leitlinie dagegen sei die vorliegende Datenlage unter klarer Erwähnung der Limitationen bewertet worden. Jedoch machen die obigen Ausführungen deutlich, dass die qualitative Ergebnissicherheit von Schrag 2002 aufgrund der retrospektiven Zuordnung der schwangeren Frauen zu den Gruppen als sehr gering einzuschätzen ist, und diese Argumentation wurde vom Stellungnehmenden nicht entkräftet. Anders als von dem Stellungnehmenden behauptet, sind in der deutschen Leitlinie [9] keine Limitationen von Schrag 2002 benannt.

Der Stellungnehmende verwies zudem auf die Größe und Einzigartigkeit von Schrag 2002. Es ist zwar richtig, dass die Ergebnisse von Schrag 2002 auf einem sehr großen Datensatz von mehreren 100 000 schwangeren Frauen und ihren Neugeborenen beruhen und die quantitative Ergebnissicherheit bei einem geschätzten Effekt von 0,46 (95-% KI: [0,36; 0,60]) somit hoch ist. Aufgrund der sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit könnten die Ergebnisse jedoch so stark verzerrt sein, dass in Wirklichkeit kein Unterschied zwischen den Strategien besteht. Der Stellungnehmende erläuterte nicht, worin die Einzigartigkeit von Schrag 2002 bestand. Somit benennt er keine Gründe, die die Berücksichtigung von Schrag 2002 erlauben würden.

Grad der Übereinstimmung der risikofaktorgeleiteten Strategie und der universellen Screeningstrategie

Ist der Grad der Übereinstimmung zwischen den Testverfahren der beiden Strategien sehr hoch – werden also damit (nahezu) die gleichen Schwangeren identifiziert – so ist nicht mit einem Unterschied zwischen den 2 Strategien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu rechnen. Ist der Grad der Übereinstimmung zwischen den Testverfahren der beiden Strategien jedoch gering – werden also damit unterschiedliche Schwangere identifiziert – so ist ein Unterschied zwischen den 2 Strategien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Beim Vergleich der beiden Testverfahren ergeben sich 2 Gruppen von Schwangeren, die dadurch übereinstimmend als IAP-bedürftig bzw. nicht IAP-bedürftig klassifiziert werden (GBS-Testpositive Schwangere mit Risikofaktoren sowie GBS-Testnegative Schwangere ohne Risikofaktoren), sowie 2 Gruppen von Schwangeren, die damit unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifiziert werden (GBS-Testpositive Schwangere ohne Risikofaktoren sowie GBS-Testnegative Schwangere mit Risikofaktoren). Es ist insbesondere dann mit einem Unterschied zwischen den 2 Strategien zu rechnen, wenn die beiden letzteren Gruppen viele Schwangere enthalten, und sich diese hinsichtlich des Risikos früher GBS-Infektionen bei Neugeborenen unterscheiden.

In der Beobachtungsstudie Boyer 1985 wurden Schwangere, die unter Geburt keine Antibiotikaphylaxe erhielten, nach dem Auftreten von mindestens 1 der Risikofaktoren entsprechend der risikofaktorgeleiteten Strategie sowie dem Ergebnis des GBS-Tests stratifiziert [20]. In dieser Studie betrug der Anteil der übereinstimmend als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren (GBS-Testpositive Schwangere mit Risikofaktoren) 5 %, der Anteil der übereinstimmend als nicht IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren (GBS-Testnegative Schwangere ohne Risikofaktoren) 60 %, während die Gruppen der mit den beiden GBS-Präventionsstrategien unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten Schwangeren 15 % (GBS-Testpositive Schwangere ohne bestehende Risikofaktoren) bzw. 20 % der Schwangeren enthielten (GBS-Testnegative Schwangere mit Risikofaktoren). In der Gruppe

der übereinstimmend als IAP-bedürftig klassifizierten (aber unbehandelten) Schwangeren traten 10 der 16 frühen GBS-Infektionen auf und das Risiko einer GBS-Neugeboreneninfektion war am höchsten (10 Fälle / 245 Schwangere). Gleichzeitig unterschieden sich die Gruppen der mit den beiden GBS-Präventionsstrategien unterschiedlich als IAP-bedürftig klassifizierten (aber unbehandelten) Schwangeren bezüglich des Risikos einer frühen GBS-Neugeboreneninfektion nur wenig (4 Fälle / 784 GBS-positive Schwangere ohne Risikofaktoren bzw. 1 Fall / 1066 GBS-negative Schwangere mit Risikofaktoren) [20]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass mit der risikofaktorgeleiteten Strategie und der Screeningstrategie zwar unterschiedliche Schwangere als IAP-bedürftig klassifiziert werden, aber dennoch mit beiden Strategien die meisten derjenigen Schwangeren identifiziert werden, deren Neugeborene ohne IAP eine frühe GBS-Infektion erleiden würden. Das bedeutet, dass mit beiden Strategien potenziell die meisten, aber nicht alle Fälle früher GBS-Infektionen bei Neugeborenen verhindert werden könnten. Dieses Ergebnis erlaubt weder den Schluss, dass die beiden Strategien gleich effektiv sind, noch den Schluss, dass eine der beiden Strategien besser ist als die andere.

A4.4 Würdigung der Anhörung

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 adressiert wurden:

- Beurteilung von Schrag 2002 (Abschnitt A4.3)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.10 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.4.1 Zusätzlich zu berücksichtigende Literatur

Mehrere Stellungnehmende nannten die folgenden zusätzlich zu berücksichtigenden Publikationen: [9,20,47-58].

Bei keiner dieser Publikationen handelte es sich um eine prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle

zum Strategievergleich oder um RCTs bei Schwangeren, die mit der universellen Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant klassifiziert werden.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.2 Fragestellung des Berichts

A4.4.2.1 Risikofaktorgeleitete Strategie keine adäquate Vergleichsintervention

1 Stellungnehmender stellte infrage, dass die im Bericht angegebene Vergleichsintervention adäquat ist, indem er anmerkte, dass die risikofaktorgeleitete Strategie nicht dem derzeitigen Standardvorgehen in Deutschland entspreche, und erklärte, dass das praktische Vorgehen in der Praxis von Ort zu Ort sehr stark variere.

Im Einklang mit der Konkretisierung wurde im Bericht untersucht, ob ein universelles Screening auf GBS im Vergleich zum derzeitigen Standardvorgehen ohne universelles Screening auf GBS einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aufweist. Als das derzeitige Standardvorgehen ohne universelles Screening auf GBS in Deutschland wurde die risikofaktorgeleitete Strategie betrachtet.

Dies erscheint aus den folgenden 2 Gründen angemessen: 1. ist die risikofaktorgeleitete Strategie aktuell das einzige GBS-Präventionsverfahren ohne universelles Screening und 2. wird sie seit den 1990er-Jahren in Deutschland angewendet. Zudem ist laut Mutterschafts-Richtlinien [17] bislang kein präpartales Screening auf GBS vorgesehen.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.2.2 Alternative GBS-Präventionsstrategien berücksichtigen

1 Stellungnehmender sprach sich dafür aus, im Bericht alternative GBS-Präventionsstrategien zu berücksichtigen, z. B. eine risikobasierte Strategie kombiniert mit einem intrapartalen PCR-Test.

Zweifelsohne werden aktuell vielversprechende alternative GBS-Präventionsstrategien entwickelt, z. B mit intrapartalen GBS-Schnelltests bzw. einem GBS-Impfstoff. Jedoch sind keine aussagekräftigen Studien bekannt, die alternative GBS-Präventionsstrategien im Vergleich zu den aktuell angewendeten GBS-Präventionsstrategien untersuchen. Auch die vom Stellungnehmenden genannte Studie erlaubt keine verlässlichen Aussagen: Dabei handelt es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe [47].

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.3 Relevante Studientypen

A4.4.3.1 Durchführung einer prospektiv geplanten kontrollierten Studie, insbesondere RCT

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass sie eine RCT zur Fragestellung entgegen der Aussage im Bericht aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen für nicht bzw. nur schwer durchführbar halten. Einer der Stellungnehmenden forderte dazu auf, eine Überschlagsrechnung zu erstellen.

Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen kann nur dann mit einer ausreichenden quantitativen Ergebnissicherheit gerechnet werden, wenn mehrere 100 000 schwangere Frauen eingeschlossen würden. So ist pro Jahr und Geburtskohorte (aktuell etwa 750 000 Neugeborene auf 750 000 Schwangere) mit etwa 45 Neugeborenen mit einer frühen GBS-Infektion sowie mit 1 bis 2 Todesfällen bei Neugeborenen mit frühen GBS-Infektionen zu rechnen [4,8]. Den Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass die erforderlichen Fallzahlen nicht realistisch erreichbar sind.

Unabhängig davon ist aus den nachfolgend erläuterten Gründen eine relevante Frage, ob mit einer der beiden GBS-Präventionsstrategien weniger Antibiotika eingesetzt würden als mit der anderen. Erstens sollten Antibiotika angesichts der weltweit festgestellten Antibiotikaresistenzen [59] sowie aufgrund möglicher unerwünschten Nebenwirkungen für die Mütter und ihre Neugeborenen [16] nur dort eingesetzt werden, wo sie erforderlich sind. Zweitens erhalten bei beiden GBS-Präventionsstrategien deutlich mehr Schwangere unter Geburt Antibiotika als erforderlich, um frühe GBS-Infektionen bei Neugeborenen zu verhindern (siehe Abschnitt A4.4.4.2). Diese Frage zum Antibiotikaeinsatz ließe sich mit deutlicherem geringeren Aufwand beantworten als die Frage, welche der beiden Strategien besser geeignet ist, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden.

Die Einordnung des Arbeitsergebnisses wurde angepasst (siehe Kapitel 5).

A4.4.3.2 Universelles Screening aufgrund der Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien beibehalten bzw. empfehlen

1 Stellungnehmender sprach sich dafür aus, das aus seiner Sicht derzeit an vielen Kliniken gut etablierte System des Screenings auf GBS beizubehalten, da eine frühzeitige Behandlung schwere Sepsisfälle verhindern könne und aufgrund der vorhandenen Kohortenstudien davon auszugehen sei, dass es zu einer Zunahme von Sepsisfällen bei Reifgeborenen mit extrem schlechter Prognose kommen könnte, wenn das Screeningkonzept plötzlich verlassen werden würde. Der Stellungnehmende begründet dies insbesondere damit, dass die Anzahl der GBS-Infektionen seit der Einführung der Prophylaxe deutlich abgenommen habe.

Von der Wirksamkeit der frühzeitigen Behandlung (sprich: IAP) kann nicht darauf geschlossen werden, welche der beiden GBS-Präventionsstrategien besser ist als die andere – die universelle Screeningstrategie oder die risikofaktorgeleitete Strategie. Denn beide GBS-Präventionsstrategien beinhalten die IAP und unterscheiden sich allein hinsichtlich des Auswahlverfahrens,

mit dem schwangere Frauen als IAP-bedürftig klassifiziert werden. Der Stellungnehmende nannte weder (zusätzlich) relevante Studien noch brachte er valide Argumente dafür vor, weshalb die Ergebnisse der vorhandenen Studien trotz des retrospektiven Designs bei Fehlen eines dramatischen Effekts als verlässlich zu betrachten seien. Zwar scheint die Anzahl der GBS-Infektionen in Deutschland tatsächlich rückläufig zu sein (vergleiche auch Kapitel 1) [7,8], jedoch erlaubt dies nicht den Schluss, dass die Einführung der universellen Screeningstrategie dafür ursächlich ist. Grundsätzlich sind Beobachtungen aus zeitlich getrennten Untersuchungszeiträumen zwar geeignet, Hypothesen zu generieren, sie erlauben jedoch in der Regel keine verlässlichen Schlussfolgerungen über kausale Zusammenhänge. Darüber hinaus ist unklar, wann und inwieweit die universelle Screeningstrategie in Deutschland eingeführt wurde.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.3.3 Aussagekraft von unkontrollierten (Beobachtungs-)Studien

1 Stellungnehmender bat, nicht kontrollierte Studien aus der Versorgungsrealität von Ländern, die bereits mehrere Jahre Erfahrung mit GBS-Screening für schwangere Frauen sammeln konnten, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Aus unkontrollierten (Beobachtungs-)Studien lassen sich nur dann verlässliche Schlussfolgerungen über den Effekt einer Intervention ziehen, wenn dramatische Effekte vorliegen. Mit dramatischen Effekten ist bei der untersuchten Fragestellung jedoch nicht zu rechnen.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.3.4 Zeitlich begrenzte Einführung eines universellen GBS-Screenings

1 Stellungnehmender schlug vor, die Möglichkeit zu erörtern, „wie ein universelles GBS-Screening in Kombination mit den bereits identifizierten Risikofaktoren in Deutschland zeitbegrenzt durchgeführt werden kann, mit dem Ziel einer Evaluation, um die aktuellen Unklarheiten zu beseitigen“

Eine Studie zur zeitlich begrenzten Einführung eines universellen Screenings auf GBS würde dann ermöglichen, die Fragestellung des Berichts zu klären, wenn es sich um eine prospektiv geplante Studie mit einer zeitlich parallelen Kontrollgruppe ohne universelles Screening mit adäquater Confounderkontrolle handeln würde. Die erforderlichen Fallzahlen für eine aussagekräftige Studie erscheinen jedoch nicht realistisch erreichbar (siehe A4.4.3.1).

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.3.5 Aussagekraft von Studien zur diagnostischen Güte

1 Stellungnehmender äußerte die Ansicht, dass sich die Fragestellung des Berichts allein anhand von direkt vergleichenden Studien zur diagnostischen Güte des GBS-Tests und des risikofaktorgeleiteten Vorgehens zur Identifizierung IAP-bedürftiger Schwangerer mit dem Referenztest GBS-Besiedelung unter Geburt beantworten lasse, also Studien zur Screeningkette

nicht erforderlich seien. Der Stellungnehmende äußerte dazu, dass es aus seiner Sicht um die richtige Strategie zur Feststellung der GBS-Besiedlung unter Geburt ginge.

Der Ansicht, die Fragestellung des Berichts könne mit Studien zur diagnostischen Güte hinsichtlich der GBS-Besiedlung der Schwangeren unter Geburt beantwortet werden, kann aus den folgenden Gründen nicht zugestimmt werden. Zunächst ist festzuhalten, dass es nicht darum geht, welche der beiden Strategien besser geeignet ist, die Schwangeren zu identifizieren, die unter Geburt mit GBS besiedelt sind. Stattdessen geht es darum, welche dieser beiden Strategien besser geeignet ist, um die Schwangeren zu identifizieren, deren Neugeborene ohne eine IAP eine frühe GBS-Infektion erleiden. Dieser Teil der unter Geburt mit GBS besiedelten Schwangeren beträgt nur etwa 1 % [60] und nur dieser Teil der Schwangeren ist IAP-bedürftig. Es gibt – zumindest aktuell – keinen Test, mit dem genau diese Frauen identifiziert werden können.

Von der Sensitivität hinsichtlich der GBS-Besiedlung der Schwangeren unter Geburt kann nicht auf die Sensitivität hinsichtlich der Neugeborenen mit einer frühen GBS-Infektion geschlossen werden. Selbst wenn es einen Test mit einer sehr hohen Sensitivität von 99 % hinsichtlich der GBS-Besiedlung der Schwangeren unter Geburt gäbe, wäre nicht ausgeschlossen, dass damit ein großer Teil der relevanten Fälle – das eine Prozent der unter Geburt mit GBS besiedelten Schwangeren, deren Neugeborene ohne IAP eine frühe GBS-Infektion erleiden würden – nicht identifiziert würde. Andererseits hätte ein (fiktiver) Test, der genau die relevanten Fälle – das eine Prozent der unter Geburt mit GBS besiedelten Schwangeren, deren Neugeborene ohne eine IAP eine frühe GBS-Infektion erleiden würden – identifizieren würde, hinsichtlich der Neugeborenen mit einer frühen GBS-Infektion eine Sensitivität von 100 %, hinsichtlich der GBS-Besiedlung unter Geburt jedoch eine Sensitivität von lediglich 1 %. Daher ermöglicht eine Studie zur diagnostischen Güte hinsichtlich der GBS-Besiedlung der Schwangeren unter Geburt nicht zu entscheiden, welcher Test der bessere ist, um die IAP-bedürftigen Schwangeren zu identifizieren.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.4 Patientenrelevante Endpunkte

A4.4.4.1 Gesundheitliche Effekte sind relevant

1 Stellungnehmender erklärte, dass sie das derzeitige Screening auf GBS im Augenblick für erhaltenswert halten, bis kontrollierte Studien vorliegen, die zu einer anderen Einschätzung kommen, da es ihnen auf die gesundheitlichen Effekte ankomme.

Aus der Antwort des Stellungnehmenden auf eine Nachfrage zum Begriff „gesundheitliche Effekte“ in der Erörterung ging hervor, dass damit keine Effekte auf zusätzlich relevante Endpunkte gemeint waren. Stattdessen sollte damit die Befürchtung ausgedrückt werden, dass es zu einem Anstieg von GBS-Infektionen kommen könnte, wenn es aufgrund des Berichts zu der Entscheidung käme, das universelle Screening nicht zu erstatten.

Der Endpunkt war bereits im Vorbericht enthalten (siehe A2.1.3 unter A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0). Es konnten jedoch keine relevanten Studien identifiziert werden, sodass zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse vorliegen.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.4.2 Antibiotikaeinsatz

Mehrere Stellungnehmende vertraten gegensätzliche Ansichten bezüglich der Frage, welche der beiden GBS-Präventionsstrategien mit einem höheren Antibiotikaeinsatz verbunden wäre bzw. ob sie sich bezüglich des Antibiotikaeinsatzes überhaupt unterscheiden würden. Jedoch konnten keine aussagekräftigen Studien gefunden werden, die eine Aussage dazu ermöglichen (siehe Kapitel 4), und auch die Stellungnehmenden legten keine solchen Studien vor. Im Nachfolgenden wird erläutert, weshalb die Argumente aller Stellungnehmenden nicht stichhaltig sind und somit auch unklar ist, ob sich die beiden GBS-Präventionsstrategien hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes unterscheiden und welche der beiden GBS-Präventionsstrategien hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes zu bevorzugen wäre.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

1 Stellungnehmer erklärte, dass unter der universellen Screeningstrategie mehr Schwangere unter Geburt Antibiotika erhalten würden als unter der risikofaktorgeleiteten Strategie, und verwies hier auf den neuseeländischen Konsensus von 2004. Der Stellungnehmende wies zudem auf die weltweit festgestellten Antibiotikaresistenzen hin und erklärte, dass antibiotische Prophylaxen mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden müssen.

Es ist unbestritten, dass Antibiotika (auch) angesichts von weltweit festgestellten Antibiotikaresistenzen nur dort eingesetzt werden sollten, wo sie erforderlich sind.

Jedoch ist unklar, ob unter der universellen Screeningstrategie mehr intrapartale Antibiotika eingesetzt werden. Die Aussage im neuseeländischen Konsensus von 2004 [62] basiert auf den Ergebnissen einer einzigen australischen Studie, in der unter anderem erhoben wurde, bei wie vielen der rund 1000 Schwangeren der GBS-Test positiv war [61]. Bei knapp der Hälfte der Schwangeren wurde zusätzlich untersucht, wie häufig mindestens 1 Risikofaktor auftrat. Aufgrund dieser Erhebungen und mehrerer Annahmen wurde in der gleichen Studie geschätzt, wie viele schwangere Frauen unter der universellen Screeningstrategie und unter der risikofaktorgeleiteten Strategie unter Geburt eine Antibiotikaphylaxe erhalten. Es ist jedoch keine prospektiv geplante Studie bekannt, in der der tatsächliche Antibiotikaeinsatz für den Vergleich der universellen Screeningstrategie mit der risikofaktorgeleiteten Strategie untersucht wurde.

Zusätzlich erscheint hier erwähnenswert, dass auch in der systematischen Übersicht Kurz 2013 [35] sowie im IGeL-Monitor-Bericht Buchberger 2017 [13] erklärt wird, dass unter der universellen Screeningstrategie mehr intrapartale Antibiotika eingesetzt würden als unter der risikofaktorgeleiteten Strategie, wobei Buchberger 2017 sich ausschließlich auf das Ergebnis von

Kurz 2013 stützt. Das Ergebnis von Kurz 2013 ist zum einen nicht verlässlich, da es auf einer Metaanalyse mit ausschließlich retrospektiven Kohortenstudien beruht (vergleiche Abschnitt A4.1). Darüber hinaus wird diese Metaanalyse von einer Studie dominiert, in der die risikobasierte Strategie verglichen wurde mit einer Strategie, nach der die schwangeren Frauen mit entweder mindestens 1 Risikofaktor oder einem positiven GBS-Test eine Antibiotikaphylaxe erhalten sollen [63]. Diese Kombination aus risikobasierter Strategie und universeller Screeningstrategie, bei der bei einem positiven Testergebnis einer der beiden Tests die Prophylaxe veranlasst wird, kann nur dazu führen, dass mehr schwangere Frauen unter Geburt Antibiotika erhalten. Jedoch sehen die Empfehlungen der deutschen Leitlinie zur universellen Screeningstrategie im Einklang mit internationalen Empfehlungen [11] keine solche Kombination aus risikobasierter Strategie und universeller Screeningstrategie vor (siehe Kapitel 1).

Somit ist unklar, ob unter der risikofaktorgeleiteten Strategie weniger Schwangere unter Geburt eine Antibiotikaphylaxe erhalten als unter der universellen Screeningstrategie, wie sie in Deutschland empfohlen wird.

Ein anderer Stellungnehmender vertrat die gegenteilige Ansicht, also dass unter der risikofaktorgeleiteten Strategie mehr Schwangere unter Geburt Antibiotika erhalten würden als unter der universellen Screeningstrategie, und begründete dies mit den folgenden 2 Argumenten: 1. mit der geringen Spezifität der Risikofaktoren „GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft“ und „GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft“ für eine mögliche GBS-Infektion und 2. damit, dass unter der universellen Screeningstrategie bei screeningnegativen Schwangeren mit einem der 3 Risikofaktoren „Zeit zwischen Blasensprung und Geburt ≥ 18 Stunden“, „drohende Frühgeburt ($< 37 + 0$ SSW)“, „Fieber der Mutter unter der Geburt (≥ 38 °C)“ auf eine Antibiotikaphylaxe unter Geburt verzichtet würde.

Zum 1. Argument des Stellungnehmenden ist festzuhalten, dass zwar der Antibiotikaeinsatz bei schwangeren Frauen mit diesen beiden Risikofaktoren – „GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft“ und „GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft“ – gesenkt werden könnte, indem nur die GBS-positiven dieser schwangeren Frauen eine IAP erhalten. Jedoch ist festzuhalten, dass diese beiden Risikofaktoren nicht nur unter der risikofaktorgeleiteten Strategie, sondern auch unter der aktuell empfohlenen universellen Screeningstrategie zu einer Antibiotikaphylaxe unter Geburt führen sollen [9,11]. Zudem erlauben die vom Stellungnehmenden zitierten Publikationen zu den beiden genannten Risikofaktoren keine Aussage über deren Spezifität hinsichtlich der GBS-Infektion der Neugeborenen. Stattdessen zeigen die Publikationen Cheng 2008 [50], Turrentine 2008 [51], McKenna 2003 [52] und Edwards 2002 [64] lediglich den Zusammenhang zwischen diesen Risikofaktoren und der GBS-Besiedelung der Mütter unter der Geburt auf.

Zum 2. Argument des Stellungnehmenden ist festzuhalten, dass es zwar zutrifft, dass unter der universellen Screeningstrategie GBS-negative Schwangere auch bei Vorliegen mindestens

1 der anderen 3 Risikofaktoren³ unter Geburt keine Antibiotikaprophylaxe erhalten sollen. Jedoch sollen dafür stattdessen GBS-positive Schwangere ohne diese Risikofaktoren³ unter Geburt eine Antibiotikaprophylaxe erhalten. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie Boyer 1985 legen nahe, dass diese beiden Schwangerengruppen sich hinsichtlich ihrer Größe nicht wesentlich unterscheiden. Somit ist unklar, ob unter der universellen Screeningstrategie weniger Schwangere unter Geburt eine Antibiotikaprophylaxe erhalten als unter der risikofaktorgeleiteten Strategie.

Ein weiterer Stellungnehmender erklärte in der Erörterung, dass sich die beiden GBS-Präventionsstrategien bezüglich des Antibiotikaeinsatzes kaum unterscheiden würden, mutmaßte jedoch übereinstimmend mit einem anderen Stellungnehmenden, dass unter der risikofaktorgeleiteten Strategie die Antibiotika ungezielter eingesetzt würden als unter der universellen Screeningstrategie.

Die Vermutung des Stellungnehmenden wäre dann zutreffend, wenn die universelle Screeningstrategie diejenigen Schwangeren besser identifizieren würde, die unter Geburt Antibiotika benötigen, um eine frühe GBS-Infektion bei ihren Neugeborenen zu verhindern. Die universelle Screeningstrategie identifiziert jedoch nicht gezielt die Schwangeren, deren Neugeborene ohne IAP eine frühe GBS-Infektion erleiden würden, sondern die Schwangeren, die zwischen der 35. und 37. SSW mit GBS besiedelt sind. Unter der universellen Screeningstrategie werden ungefähr 99 % der GBS-besiedelten schwangeren Frauen als IAP-bedürftig eingestuft, ohne dass die IAP erforderlich wäre (siehe Abschnitt A4.4.3.1). Wie viele der Schwangeren unter der risikofaktorgeleiteten Strategie und unter der universellen Screening-Strategie eine IAP erhalten, ist unklar. Daher ist auch unklar, mit welcher GBS-Präventionsstrategie die Antibiotika gezielter eingesetzt werden.

A4.4.4.3 Kaiserschnittrate

1 Stellungnehmender wies auf die hohe Kaiserschnittrate in Deutschland sowie das erhöhte Risiko der Übertragung von GBS-Infektionen bei natürlichen Geburten im Vergleich zu Kaiserschnittgeburten hin und erklärte, dass mit der universellen Screeningstrategie die natürliche Geburt gefördert werden könnte, indem der Risikofaktor GBS-Infektion minimiert würde.

Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als die aktuelle Kaiserschnittrate von etwa 30 % als vergleichsweise hoch und eine niedrigere Kaiserschnittrate als wünschenswert beschrieben wird [58]. Weiterhin scheint das Risiko für eine Übertragung einer GBS-Besiedelung von der Mutter auf das Kind bei natürlichen Geburten höher zu sein als bei Kaiserschnittgeburten [48].

Jedoch ist unklar, ob unter universeller Screeningstrategie tatsächlich weniger GBS-Infektionen auftreten als unter der risikofaktorgeleiteten Strategie. Der Stellungnehmende legte keine

³ Zeit zwischen Blasensprung und Geburt ≥ 18 Stunden, drohende Frühgeburt ($< 37 + 0$ SSW), Fieber der Mutter unter der Geburt (≥ 38 °C)

aussagekräftigen Studien vor, die dieses Fazit des Berichts infrage stellen. Der Stellungnehmende legte auch keine aussagekräftigen Studien für den Endpunkt Art der Geburt vor. Weiterhin ist festzuhalten, dass die „Verhinderung einer GBS-Infektion“ keine Indikation für einen Kaiserschnitt ist. Somit ist nicht zu erwarten, dass unter universeller Screeningstrategie weniger Kaiserschnittgeburten auftreten als unter der risikofaktorgeleiteten Strategie.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.5 Diskrepanz zum Ergebnis eines Cochrane-Reviews

1 Stellungnehmender äußerte, dass ein Cochrane-Review sich mit den gleichen Studien beschäftigt, jedoch „ein anderes weitaus differenzierteres Fazit“ gezogen hätte.

Zur Fragestellung des Berichts konnte kein Cochrane-Review identifiziert werden, sondern ausschließlich zur Frage, ob die IAP an sich bei GBS-positiven schwangeren Frauen nützt [14]. Wie in Kapitel 5 erläutert, lässt sich aus Studien zu diesem Vergleich (IAP versus keine IAP) nicht ableiten, welche der beiden GBS-Präventionsstrategien einen höheren Nutzen hat.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.6 Die Entscheidung für oder gegen das GBS-Screening sollte unabhängig von finanziellen Fragen erfolgen

1 Stellungnehmender erklärte, dass aus seiner Sicht die Entscheidung für oder gegen das GBS-Screening auch bei geringer Evidenzlage möglichst einheitlich und unabhängig von finanziellen Fragen erfolgen sollte.

Finanzielle Erwägungen spielten bei der Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts keine Rolle.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.7 Betroffenensicht berücksichtigen

1 Stellungnehmender merkte an, dass es bedenklich sei, dass sich die Positionen der betroffenen Frauen, Familien und Paare nicht im Vorbericht wiederfinden.

Die Sicht der Betroffenen ist zweifellos sehr wichtig. Ein Treffen mit Betroffenen war geplant, insbesondere um zu erfragen, welche Endpunkte relevant erscheinen. Es konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da für dieses Projekt leider keine Betroffenen gefunden werden konnten.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.8 Risiko der GBS-Infektion im Fazit deutlich formulieren

1 Stellungnehmender schlug vor, im Fazit das Risiko der GBS-Infektion deutlich zu formulieren. Aus den Statements sollte eindeutiger hervorgehen, dass das Risiko der Sepsis bei GBS-Infektion nicht infrage gestellt wird.

Das Risiko der GBS-Infektion ist im Hintergrund (Kapitel 1) klar benannt. Weiterhin wird das Risiko der GBS-Infektion in keiner Aussage des Fazits infrage gestellt.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.9 Ergebnis der Nutzenbewertung: Richtigstellung der Interpretation

1 Stellungnehmender interpretierte das Ergebnis der Nutzenbewertung so, dass danach weder das eine noch das andere Verfahren [sprich: GBS-Präventionsstrategie] empfohlen werden könne.

Richtig ist, dass unklar blieb, welche der beiden untersuchten Strategien – die risikofaktorgeleitete Strategie oder die universelle Screeningstrategie – besser geeignet ist, um die IAP-bedürftigen Schwangeren zu identifizieren, um GBS-Infektionen bei den Neugeborenen zu vermeiden. Das ist jedoch nicht gleichbedeutend damit, dass weder die eine noch die andere GBS-Präventionsstrategie empfohlen werden könne.

Das Fazit des Berichts beruht auf dem Fehlen geeigneter Studien zum Vergleich risikofaktorgeleitete Strategie versus universelle Screeningstrategie, während die Aussage des Stellungnehmenden allein aus den Vergleichen risikofaktorgeleitete Strategie versus keine GBS-Präventionsstrategie sowie universelle Screeningstrategie versus keine GBS-Präventionsstrategie abgeleitet werden könnte. Diese Vergleiche waren jedoch nicht Teil der Fragestellung des Berichts. Somit trifft die Interpretation des Stellungnehmenden nicht zu.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A4.4.10 Benennung der Mängel der AWMF-Leitlinie

1 Stellungnehmender schlug vor, die Mängel der AWMF-Leitlinie „S2k-Leitlinie 024-020 Prophylaxe der Neugeborenenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B“ klar zu benennen.

Der Auftrag war, den Nutzen eines universellen Screenings im Vergleich zum bisherigen Standardvorgehen ohne ein universelles Screening zu bewerten. Während Diskrepanzen zwischen dem Ergebnis des Berichts und den Empfehlungen aktueller Leitlinien selbstverständlich diskutiert wurden (vergleiche A4.2), erscheint es nicht zielführend, eine oder mehrere dieser Leitlinien eingehend zu diskutieren.

Eine Änderung des Berichts ist nicht erforderlich.

A5 Literatur

1. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J et al. Maternal colonization with group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S100-S111.
2. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(10): 910-916.
3. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT et al. Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S160-S172.
4. Van Baalen A, Berner R, Bienemann K, Gärtner J, Giani G, Haas W et al. ESPED-Jahresbericht 2010 [online]. 2010 [Zugriff: 20.11.2017]. URL: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/resources/files/Jahresbericht%202010.pdf>.
5. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J et al. Estimates of the burden of Group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S200-S219.
6. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid* 2014; 2014: pii: 0323.
7. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006; 117(6): e1139-e1145.
8. Wicker E, Lander F, Weidemann F, Hufnagel M, Berner R, Krause G. Group B streptococci: declining incidence in infants in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 31.05.2018 [Epub ahead of print].
9. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Prophylaxe der Neugeborenenroseptik - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B [online]. 03.2016 [Zugriff: 17.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0201_S2k_Prophylaxe_Neugeborenenroseptik_Streptokokken_2016-04.pdf.
10. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, Seedat F, Russell NJ, Seale AC et al. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis policies for the prevention of group B streptococcal disease worldwide: systematic review. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S143-S151.
11. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-10): 1-36.
12. Darlow B, Campbell N, Austin N, Chin A, Grigg C, Skidmore C et al. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: New Zealand Consensus Guidelines 2014. *N Z Med J* 2015; 128(1425): 69-76.

13. Buchberger B, Krabbe L, Scholl K. Vaginaler und rektaler Abstrich auf B-Streptokokken in der Schwangerschaft [online]. 17.07.2017 [Zugriff: 08.11.2017]. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/Streptokokken_Test_Evidenz_ausfuehrlich.pdf.
14. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD007467.
15. Li S, Huang J, Chen Z, Guo D, Yao Z, Ye X. Antibiotic prevention for maternal group B streptococcal colonization on neonatal GBS-related adverse outcomes: a meta-analysis. *Front Microbiol* 2017; 8: 374.
16. Seedat F, Stinton C, Patterson J, Geppert J, Tan B, Robinson ER et al. Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 247.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_iK-2016-07-20.pdf
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1427/RL_Kinder_2017-05-18_iK-2017-07-25.pdf.
19. Organisation for Economic Co-operation and Development. List of OECD Member countries: ratification of the convention on the OECD [online]. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <http://www.oecd.org/about/membersandpartners/list-oecd-member-countries.htm>.
20. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* (1971) 1985; 35: 267-280.
21. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(7): 766-782.
22. U.S. Food and Drug Administration. Trefferliste der Datenbankabfrage mit dem Product Code: NJR [online]. In: FDA 510(k) Premarket Notification. [Zugriff: 16.05.2018]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?start_search=1&Center=&Panel=&ProductCode=njr&KNumber=&Applicant=&DeviceName=&Type=&ThirdPartyReviewed=&ClinicalTrials=&Decision=&DecisionDateFrom=&DecisionDateTo=05%2F16%2F2018&IVDProducts=&Redact510K=&CombinationProducts=&ZNumber=&PAGENUM=10&SortColumn=dd%5Fdesc.
23. Kenchington AL, Lamont RF. Group B streptococcal immunisation of pregnant women for the prevention of early and late onset Group B streptococcal infection of the neonate as well as adult disease. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16(1): 15-25.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
25. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dorr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(3): 174-183.
26. 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: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
27. 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.
28. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
29. 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.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. 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.
32. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
34. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
35. Kurz E, Davis D. Routine culture-based screening versus risk-based management for the prevention of early-onset group B streptococcus disease in the neonate: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015; 13(3): 206-246.

36. Taminato M, Fram D, Torloni MR, Belasco AG, Saconato H, Barbosa DA. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19(6): 1470-1478.
37. Money D, Allen VM. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(12S): S326-S335.
38. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM. Prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease: green-top guideline no. 36. *BJOG* 2017; 124(12): e280-e305.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies [online]. 26.03.2008 [Zugriff: 08.06.2018]. (NICE Clinical Guidelines; Band 62). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-pdf-975564597445>.
40. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties (adaptatie van de NICE-richtlijn) [online]. 30.04.2017 [Zugriff: 22.05.2018]. URL: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Preventie-en-behandeling-van-early-onset-neonatale-infecties-1.0-07-06-2017.pdf>.
41. Australian Government Department of Health. Clinical practice guidelines: pregnancy care [online]. 2018 [Zugriff: 11.06.2018]. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4BC0E3DE489BE54DCA258231007CDD05/\\$File/Pregnancy%20care%20guidelines%206June18.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4BC0E3DE489BE54DCA258231007CDD05/$File/Pregnancy%20care%20guidelines%206June18.pdf).
42. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 233-239.
43. Kunze M, Zumstein K, Markfeld-Erol F, Elling R, Lander F, Prompeler H et al. Comparison of pre- and intrapartum screening of group B streptococci and adherence to screening guidelines: a cohort study. *Eur J Pediatr* 2015; 174(6): 827-835.
44. MacLaughlin KL, Garrison GM, Matthews MR, O'Brien ML, Westby E, Targonski PV. Increased adherence to prenatal group B streptococcal screening guidelines through a paired electronic reminder and education intervention. *Matern Child Health J* 2014; 18(1): 16-21.
45. Gopal Rao G, Nartey G, McAree T, O'Reilly A, Hiles S, Lee T et al. Outcome of a screening programme for the prevention of neonatal invasive early-onset group B Streptococcus infection in a UK maternity unit: an observational study. *BMJ Open* 2017; 7(4): e014634.
46. Bianco A, Larosa E, Pileggi C, Pavia M. Appropriateness of intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent neonatal Group B streptococcus disease. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166179.

47. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Henriksen B, Moller JK. Risk-based screening combined with a PCR-based test for group B streptococci diminishes the use of antibiotics in laboring women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 215: 188-192.
48. Hakansson S, Axemo P, Bremme K, Bryngelsson AL, Wallin MC, Ekström CM et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(1): 50-58.
49. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9815): 547-556.
50. Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM, Hsu JJ, Hsieh TT, Soong YK. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111(3): 704-709.
51. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1): 259-264.
52. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11(4): 203-207.
53. Edwards RK, Clark P, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 540-544.
54. Berner R, Herting E, Hufnagel M, Kunze M, Roos R, Spellerberg B. Infektionen durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS). In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Ed). *DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 517-520.
55. Ramus R, McIntire D, Wendell GJ. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1 Pt 2): S85.
56. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(1): 14-29.
57. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3): 262.e1-e8.
58. Organisation for Economic Co-operation and Development. Caesarean sections (indicator) [online]. In: OECD iLibrary. [Zugriff: 23.08.2018]. URL: <https://doi.org/10.1787/adc3c39f-en>.

59. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [online]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1.
60. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE et al. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S152-S159.
61. Gilbert GL, Hewitt MC, Turner CM, Leeder SR. Epidemiology and predictive values of risk factors for neonatal group B streptococcal sepsis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42(5): 497-503.
62. Campbell N, Eddy A, Darlow B, Stone P, Grimwood K. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: technical report from the New Zealand GBS Consensus Working Party. *N Z Med J* 2004; 117(1200): U1023.
63. Vergani P, Patane L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Perinatol* 2002; 19(6): 341-348.
64. Edwards RK, Clark P, Sistrom CL, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 534-539.
65. 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.
66. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten zur Identifizierung von Screeningstudien

1. Kurz E, Davis D. Routine culture-based screening versus risk-based management for the prevention of early-onset group B streptococcus disease in the neonate: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015; 13(3): 206-246.
2. Taminato M, Fram D, Torloni MR, Belasco AG, Saconato H, Barbosa DA. Screening for group B streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19(6): 1470-1478.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen – Suche nach Screeningstudien

Nicht Ea2

1. Kolkman DG, Rijnders ME, Wouters MG, Van den Akker-van Marle ME, Van der Ploeg CK, De Groot CJ et al. Implementation of a cost-effective strategy to prevent neonatal early-onset group B haemolytic streptococcus disease in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 155.

Nicht Ea5

1. Abdelmaaboud M, Mohammed AF. Universal screening vs. risk-based strategy for prevention of early-onset neonatal group-B streptococcal disease. *J Trop Pediatr* 2011; 57(6): 444-450.
2. Angstetra D, Ferguson J, Giles WB. Institution of universal screening for group B streptococcus (GBS) from a risk management protocol results in reduction of early-onset GBS disease in a tertiary obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(5): 378-382.
3. Chen KT, Puopolo KM, Eichenwald EC, Onderdonk AB, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1167-1171.
4. Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11(4): 221-226.
5. Eisenberg E, Craig AS, Gautam S, Khalil MM, Shaktour B, Schaffner W et al. Beyond screening: identifying new barriers to early onset group B streptococcal disease prevention. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6): 520-524.
6. Garland SM, Fliegner JR. Group B streptococcus (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31(2): 119-122.
7. Gibbs RS, McDuffie RS Jr, McNabb F, Fryer GE, Miyoshi T, Merenstein G. Neonatal group B streptococcal sepsis during 2 years of a universal screening program. *Obstet Gynecol* 1994; 84(4): 496-500.

8. Gilson GJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation. *J Perinatol* 2000; 20(8 Pt 1): 491-495.
9. Hafner E, Sterniste W, Rosen A, Schuchter K, Plattner M, Asboth F et al. Group B streptococci during pregnancy: a comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(3 Pt 1): 677-681.
10. Hoshina K, Suzuki Y, Amano Y, Onogawa T. Trial of screening test for prevention on neonatal infections due to group B streptococcus [Japanisch]. *Kansenshogaku Zasshi* 1987; 61(5): 561-566.
11. Hoyme UB. Screening auf Streptokokken Gruppe B. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202(1): 41-42.
12. Jeffery HE, Moses Lahra M. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics* 1998; 101(1): E2.
13. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1): 416-422.
14. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1344-1354.
15. McDonald L. Group B strep screening. *Midwifery Today Int Midwife* 1999; (52): 44-46.
16. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005; 115(5): 1240-1246.
17. Reisner DP, Haas MJ, Zingheim RW, Williams MA, Luthy DA. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1335-1343.
18. Renner RM, Renner A, Schmid S, Hoesli I, Nars P, Holzgreve W et al. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis. *J Perinat Med* 2006; 34(1): 32-38.
19. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 233-239.
20. Suzuki Y. A study on the prevention of neonatal group B streptococcal infection; part 2: screening procedure for pregnant women [Japanisch]. *Journal of Tokyo Women's Medical College* 1989; 59(2): 128-133.

21. Suzuki Y, Hoshina K, Ito T, Amano Y, Onogawa T. Trial of screening test for prevention of neonatal infection due to group B streptococcus [Japanisch]. *Kansenshogaku Zasshi* 1988; 62(10): 911-915.
22. Szabo J, Molnar L, Pech E, Lintner F, Boros V. Experience in the screening of streptococcus group B infection during pregnancy: can severe neonatal infection be prevented? [Ungarisch]. *Orv Hetil* 2002; 143(24): 1479-1482.
23. Vergani P, Patane L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Perinatol* 2002; 19(6): 341-348.
24. Viala C, Deruelle P. Evidence for universal GBS screening in pregnancy [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(5): 321-323.
25. Walker T, Estrada B. Antibiotic prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease. *Infect Med* 2001; 18(9): 419-427.
26. Yucesoy G, Caliskan E, Karadenizli A, Corakci A, Yucesoy I, Huseyinoglu N et al. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. *Int J Clin Pract* 2004; 58(8): 735-739.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen – Suche nach Therapiestudien

Nicht Eb1

1. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *CMAJ* 1993; 149(11): 1659-1665.
2. Braye K, Ferguson J, Davis D, Catling C, Monk A, Foureur M. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for early-onset group B streptococcal infection: an integrative review. *Women Birth* 09.11.2017 [Epub ahead of print].
3. Cormier P, Leng JJ, Janky E, Brouste V, Duthil B. Prevention using cefotetan of post-partum and post-abortion infectious complications in intra-uterine procedures [Französisch]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1988; 83(12): 829-832.
4. Li S, Huang J, Chen Z, Guo D, Yao Z, Ye X. Antibiotic prevention for maternal group B streptococcal colonization on neonatal GBS-related adverse outcomes: a meta-analysis. *Front Microbiol* 2017; 8: 374.
5. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986; 23(3): 489-492.
6. Matorras R, Garcia-Perea A, Madero R, Usandizaga JA. Maternal colonization by group B streptococci and puerperal infection; analysis of intrapartum chemoprophylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38(3): 203-207.

7. Matorras R, Garcia-Perea A, Omenaca F, Diez-Enciso M, Madero R, Usandizaga JA. Intrapartum chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40(1): 57-62.
8. McGregor JA, French JI, Reller LB, Todd JK, Makowski EL. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(1): 98-103.
9. McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(4 Pt 1): 867-875.
10. Ohlsson A, Myhr TL. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal group B streptococcal infections: a critical review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 910-917.
11. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD007467.
12. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 976-981.
13. Shah V, Ohlsson A. Prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection in the newborn: systematic review and recommendations [online]. 05.2001 [Zugriff: 15.05.2018]. (CTFPHC Technical Reports; Band 01-6). URL: <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/09/2002-streptococcal-systematic-review-and-recommendations-en.pdf>.
14. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000115.
15. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989; 73(4): 583-587.

Nicht Eb2

1. Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(2): 516-521.
2. Grable IA, Garcia PM, Perry D, Socol ML. Group B streptococcus and preterm premature rupture of membranes: a randomized, double-blind clinical trial of antepartum ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1): 1036-1042.
3. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278(12): 989-995.

Nicht Eb3

1. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 73(5 Pt 1): 721-726.
2. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA, Finazzo M. A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1988; 72(6): 829-833.

Nicht Eb5

1. Streptococcal sepsis. *Br Med J* 1970; 1(5695): 513-514.
2. Allardice JG, Baskett TF, Seshia MM, Bowman N, Malazdrewicz R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(6 Pt 1): 617-620.
3. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG* 2006; 113(7): 758-765.
4. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103(6): e78.
5. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 267-280.
6. Dashefsky B. Prophylaxis against neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(2): 147-149.
7. Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, Rivers RPA, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 633-635.
8. Givner LB, Baker CJ. The prevention and treatment of neonatal group B streptococcal infections. *Adv Pediatr Infect Dis* 1988; 3: 65-90.
9. Gotoff SP. Chemoprophylaxis of early onset group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3(5): 401-403.
10. Gotoff SP, Boyer K. Combined, selective chemoprophylaxis of early onset neonatal group B streptococcal disease (GBS EOD). *Adv Exp Med Biol* 1997; 418: 267-268.
11. Gotoff SP, Boyer KM. Prevention of group B streptococcal early onset sepsis: 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(5): 268-270.
12. Gotoff SP, Boyer KM. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatrics* 1997; 99(6): 866-869.
13. Kainer M, McCauley T, Craig AS. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in infants. *Tenn Med* 2005; 98(5): 232-233.

14. Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(5): 979-983.
15. Niesen M, Müller HE, Schneider J. B-Streptokokken-Infektionen: zur Pathogenität der B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) in der Perinatal- und Neonatalperiode. *Fortschr Med* 1973; 91(25): 986-992.
16. Schuchat A. Impact of intrapartum chemoprophylaxis on neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(12): 1087-1088.
17. Siegel J. Prevention and treatment of group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(3 Suppl): S33-S36.
18. 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.
19. Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E et al. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(10): 939-948.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 2 2018
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 18, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 18, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 18, 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [65] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [66] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pregnancy/
2	Labor, Obstetric/
3	(maternal* or pregnan* or gestation* or mother* or intrapartum*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Streptococcus agalactiae/
6	Streptococcal Infections/
7	group b streptococc*.ti,ab.
8	gbs*.ti,ab.
9	or/5-8
10	Mass Screening/
11	screen*.ti,ab.
12	(culture* or swab*).ti,ab.
13	or/10-12
14	and/4,9,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	Antibiotic Prophylaxis/
18	exp Anti-Bacterial Agents/
19	(antibiotic* adj1 (prophylaxis* or therapy*)).ti,ab.
20	chemoprophylaxis*.ti,ab.

#	Searches
21	(ampicillin* or penicillin*).mp.
22	or/17-21
23	and/4,9,22
24	randomized controlled trial.pt.
25	controlled clinical trial.pt.
26	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
27	drug therapy.fs.
28	or/24-27
29	exp animals/ not humans.sh.
30	28 not 29
31	cochrane database of systematic reviews.jn.
32	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
33	meta analysis.pt.
34	or/31-33
35	or/30,34
36	and/23,35
37	36 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (maternal* [TIAB] OR pregnan* [TIAB] OR gestation* [TIAB] OR mother* [TIAB] OR intrapartum* [TIAB])
#2	Search group b streptococc*[TIAB]
#3	Search gbs*[TIAB]
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (#1 AND #4)
#6	Search screen*[TIAB]
#7	Search (culture* [TIAB] OR swab* [TIAB])
#8	Search (#6 OR #7)
#9	Search (#5 AND #8)

Search	Query
#10	Search (#9 NOT medline[SB])
#11	Search (antibiotic* [TIAB] AND (prophylaxis* [TIAB] OR therapy* [TIAB]))
#12	Search chemoprophylaxis*[TIAB]
#13	Search (ampicillin* [TIAB] OR penicillin* [TIAB])
#14	Search (#11 OR #12 OR #13)
#15	Search (#5 AND #14)
#16	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#17	Search (search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB])
#18	Search (#16 OR #17)
#19	Search (#15 AND #18)
#20	Search ((#19 NOT Medline[SB])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 July 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [65] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [65] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	pregnancy/
2	pregnant woman/
3	labor/
4	(maternal* or pregnan* or gestation* or mother* or intrapartum*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Streptococcus agalactiae/
7	group B streptococcal infection/
8	group b streptococc*.ti,ab.
9	gbs*.ti,ab.
10	or/6-9
11	exp screening/
12	microbiological examination/

#	Searches
13	infection prevention/
14	screen*.ti,ab.
15	(culture* or swab*).ti,ab.
16	or/11-15
17	and/5,10,16
18	17 not medline.cr.
19	18 not (exp animal/ not exp humans/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
21	antibiotic prophylaxis/
22	chemoprophylaxis/
23	antibiotic agent/
24	(antibiotic* adj1 (prophylaxis* or therapy*)).ti,ab.
25	chemoprophylaxis*.ti,ab.
26	(ampicillin* or penicillin*).mp.
27	or/21-26
28	and/5,10,27
29	(random* or double-blind*).tw.
30	placebo*.mp.
31	or/29-30
32	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
33	or/31-32
34	and/17,33
35	34 not medline.cr.
36	35 not (exp animal/ not exp humans/)
37	36 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 7 of 12, July 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2018

ID	Search
#1	[mh ^Pregnancy]
#2	[mh ^"Labor, Obstetric "]
#3	(maternal* or pregnan* or gestation* or mother* or intrapartum*):ti,ab

ID	Search
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Streptococcus agalactiae "]
#6	[mh ^"Streptococcal Infections "]
#7	group b streptococc*:ti,ab
#8	gbs*:ti,ab
#9	#5 or #6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Mass Screening "]
#11	screen*:ti,ab
#12	(culture* or swab*):ti,ab
#13	#10 or #11 or #12
#14	#4 and #9 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#15	[mh ^"Antibiotic Prophylaxis "]
#16	[mh "Anti-Bacterial Agents "]
#17	(antibiotic* near/1 (prophylaxis* or therapy*)):ti,ab
#18	chemoprophylaxis*:ti,ab
#19	(ampicillin* or penicillin*):ti,ab
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19
#21	#4 and #9 and #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR pregnancy
2	MeSH DESCRIPTOR labor, obstetric
3	(maternal* or pregnan* or gestation* or mother* or intrapartum*)
4	#1 OR #2 OR #3
5	MeSH DESCRIPTOR Streptococcus agalactiae
6	MeSH DESCRIPTOR Streptococcal Infections
7	(group b streptococc*)
8	(gbs*)
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	MeSH DESCRIPTOR mass screening
11	(screen*)
12	(culture* or swab*)
13	#10 OR #11 OR #12

Line	Search
14	#4 AND #9 AND #13
15	(#14) IN HTA
16	MeSH DESCRIPTOR antibiotic prophylaxis
17	MeSH DESCRIPTOR anti-bacterial agents EXPLODE ALL TREES
18	((antibiotic* AND (prophylaxis* or therapy*)))
19	(chemoprophylaxis*)
20	(ampicillin* or penicillin*)
21	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)
22	(#4 AND #9 AND #21)
23	(#22) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(maternal OR pregnancy OR pregnant OR gestation OR mother OR intrapartum OR labor OR swab) AND (gbs OR streptococcus)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

maternal AND streptococcus OR pregnancy AND streptococcus OR pregnant AND streptococcus OR gestation AND streptococcus OR mother AND streptococcus OR intrapartum AND streptococcus OR labor AND streptococcus OR swab AND streptococcus

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mathes, Tim	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Polus, Stephanie	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Zemlin, Michael	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?