

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

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S13-02
Version: 1.0
Stand: 19.02.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.08.2013

Interne Auftragsnummer:

S13-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.10.2014 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 01.10.2014 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Kassenärztliche Bundesvereinigung	Mund, Monika ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.	Hoyme, Udo ¹	nein	ja	ja	nein	nein	nein

¹ Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Kassenärztliche Bundesvereinigung	A 2
A.1.2 – Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.....	A 6

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Kassenärztliche Bundesvereinigung

Autorin:

- Mund, Monika



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht
[Projekt-Nr. S13-02]
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Dezernat 7
Sektorenübergreifende Qualitäts-
förderung

Abteilung Indikationsbezogene
Versorgungskonzepte

Dr. Monika Mund
Abteilungsleiterin
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin

**KBV-Stellungnahme
zum Vorbericht des IQWiG zum Auftrag
„S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie
im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter
besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“**



3. November 2014

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit nehme ich für die Kassenärztliche Bundesvereinigung Stellung zum Vorbericht S13-02 – Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden:

In den vorliegenden Bericht konnten lediglich drei Studien eingeschlossen werden, deren Ergebnisse nach Einschätzung der Autoren nicht auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Im Abschnitt 6 - Diskussion (Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer Übersichtsarbeiten und ausgewählter Leitlinien) wird auf den Cochrane Review von Smaill 2007 verwiesen, der ebenfalls den Nutzen der Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren untersucht hat. In diesem Review wurden 14 Studien eingeschlossen, von denen 11 in eine Metaanalyse eingeflossen sind. Der Vorbericht weist auf Unterschiede bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien bei der Arbeit von Smaill im Vergleich zur vorliegenden Bewertung hin, cursorisch werden Gründe für den Ausschluss von 11 Studien dargestellt. Hauptgrund für den Ausschluss war offenbar das Vorliegen von Anzeichen, dass auch symptomatische Schwangere in der Studie eingeschlossen waren (aus diesem Grund wurden sechs RCTs ausgeschlossen). Genauere Darlegungen dazu fehlen im Bericht.

Auch im Cochrane Report wurde der Einschluss symptomatischer Frauen als Ausschlusskriterium verwendet (S. 15, Characteristics of Excluded Studies: LeBlanc 1964, RCT). Es lässt sich aus dem vorliegenden Vorbericht nicht entnehmen, warum die Autoren des IQWiG bei sechs RCTs vermuten, dass dort symptomatische Schwangere eingeschlossen waren. Diese Studien waren im Cochrane Review eingeschlossen, obwohl dort dieses Ausschlusskriterium ebenfalls verwendet wurde.

Ausgeschlossene Studien

Aus der Publikation **Pathak et al** (Nr. 79, Abschnitt 9 Vorbericht) lässt sich kein Hinweis ableiten, dass symptomatische Schwangere eingeschlossen wurden. Schwangere, die beim Screening eine Bakteriurie aufwiesen, wurden randomisiert auf Interventions- und Kontrollgruppe verteilt und entweder mit Placebo oder Nitrofurantoin behandelt. Symptomatische Schwangere wurden ausgeschlossen (Table 1, S. 92). Der Ausschluss im Vorbericht lässt sich nicht unmittelbar nachvollziehen.

In die randomisierte, placebokontrollierte Studie von **Kincaid- Smith et al** (Nr. 78, Abschnitt 9 Vorbericht) wurden in Interventions- bzw. Placebogruppe jeweils 72 bzw. 73 Schwangere eingeschlossen. Symptomatische Schwangere wurden, wie in Tabelle 1 dargestellt, ausgeschlossen. Daher ist auch hier der Ausschluss der Studie aufgrund einer vermuteten Teilnahme symptomatischer Schwangerer nicht nachzuvollziehen.

Auch bei der Publikation **Little et al** (Nr. 8, Abschnitt 9 Vorbericht), ist nicht ersichtlich, welche Aussagen in der Publikation zu der Bewertung geführt haben, dass symptomatische Schwangere einbezogen wurden. Die Gruppen wurden randomisiert mittels verschlossener Umschläge zugeteilt. Weder im Text noch in den Tabellen finden sich Anhaltspunkte dafür, dass symptomatische Schwangere eingeschlossen wurden. Im Text wird darauf hingewiesen, dass 24% der bakteriurischen Schwangeren, die randomisiert wurden, sich an Harnwegsinfekte in der Vergangenheit erinnern konnten. Möglicherweise wurde diese Aussage als Ausschlusskriterium verwendet, dies bedürfte dann allerdings einer Erläuterung.

Bei **Furness et al** (Nr. 77, Abschnitt 9 Vorbericht) ist kein Einschluss symptomatischer Schwangerer erkennbar. Als Kriterium für eine signifikante Bakteriurie galten entweder $>100.000/\text{ml}$ Keime bei Erstuntersuchung oder zweimaliger Nachweis von $10.000\text{-}100.000$ Keimen/ml (unter besonders sauberen Bedingungen bei der zweiten Entnahme), über den Einschluss von Schwangeren mit Symptomen wird nicht berichtet, ausdrücklich heißt es in Tabelle 1, dass 226 Fälle mit **asymptomatischer** Bakteriurie gefunden wurden, von denen 206 randomisiert wurden (der Ausschluss von 20 Fällen wird nicht begründet).

Die Studie von **Brumfitt** wurde bei Cochrane eingeschlossen, wobei hier auch die beiden Vorveröffentlichungen zur Methodik (S. 7 des Reports) zur Beurteilung herangezogen wurden. Diese Studie schließt mehr als 400 Schwangere ein und wird von den Cochrane Autoren als verblindet und randomisiert beurteilt. Hier bedarf es einer Erklärung, welche Daten im Vorbericht herangezogen wurden, um den Ausschluss zu begründen.

Bei der Studie **Thomsen et al** (Nr. 73, Abschnitt 9 Vorbericht) wird als Ausschlussgrund im Vorbericht angegeben, es seien keine patientenrelevanten Endpunkte enthalten. In dieser Studie wird über die Anzahl der Frühgeburten (gemäß Autoren definiert als Geburt vor dem Ende der 37. Schwangerschaftswoche) sowohl im Text als auch in der Tabelle berichtet (S. 592). Es sollte erläutert werden, warum Frühgeburtlichkeit nicht als relevanter Endpunkt betrachtet wurde.

Fazit

Ungeachtet der Tatsache, dass die betrachteten Studien über 40 Jahre zurückliegen, die Qualität dieser Publikationen heutigen Anforderungen nicht entspricht und darüber hinaus Zweifel an der Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland bestehen, sollte die Begründung für den Ausschluss der genannten Quellen geprüft und im Sinne der Transparenz für den Leser nachvollziehbar erläutert werden. Die Bewertung der Cochrane Autoren hat, wie im Vorbericht dargestellt, die bisherigen internationalen und nationalen Leitlinienempfehlungen maßgeblich beeinflusst, daher erscheint hier eine detailliertere Darstellung angemessen und erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.



Dr. Monika Mund

A.1.2 – Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Autor:

- Hoyme, Udo

Stellungnahme zum Vorbericht „ Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden“ (Stand 01.10.2014) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Mit Datum 20.08.2013 ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Auftrag zur Nutzenbewertung des Screening in der Gravidität ergangen. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass international ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei schwangeren Frauen weitgehend befürwortet wird. Dabei wird die Urinkultur aus Mittelstrahlurin bevorzugt. In Deutschland sehen die Mutterschafts-Richtlinien die Untersuchung des Urinsediments alle 4 Wochen und in den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten je 2 x vor. In der Praxis hat sich jedoch ergänzend das Papierstreifentestverfahren durchgesetzt. Vom Berufsverband der Frauenärzte ist deshalb an meine Person bereits im Januar die Problematik herangetragen worden, insbesondere da auch bei durchgeführter Teststreifendiagnostik in der pauschalen Mutterschaftsvorsorge die ausschließliche Analyse des Sediments berechnet wird, auf der anderen Seite aber die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinische Untersuchungen beim Sediment einmal jährlich auch als Ringversuch fordert. Folglich steht von dieser Seite die Fragestellung, ob das Sediment noch zeitgemäß bzw. qualitativ sicherer als der Teststreifen sei. Hebammen waren bislang u.a. deshalb ausgeschlossen, weil sie eine Sedimentbeurteilung nicht durchführen können und dürfen, wohl aber eine Analyse mittels Teststreifen. Letztendlich geht es also auch um die Verteilung des Entgelts.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat für die Bewertung drei Fragen formuliert:

- nach dem Patientennutzen eines Screening
- nach dem Nutzen oder Schaden einer Therapie der Bakteriurie bei screeningdetektierten Schwangeren und
- nach dem Wert der in Betracht kommenden Testmethoden.

Die Literaturrecherche des Instituts ließ lediglich drei Studien mit entsprechenden Aussagen erkennen, wobei keine von ihnen die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen nach den heute geforderten Kriterien wiedergab. Eine der Studien zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Endpunkts Pyelonephritis unter antibiotischer Behandlung. Eine weitere Studie ergab eine Reduktion des Endpunkts Unterer Harnwegsinfekt bei Therapie gegenüber keiner Behandlung. Hinsichtlich der Frage Nutzen oder Schaden der antibiotischen Therapie für das Kind und in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ließ sich dagegen aus keiner der Studien ein Resultat herausfiltern.

Im Fazit ergab sich, dass der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden eines Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren aufgrund der gegebenen Studienlage nicht klar dargestellt werden kann. Auch der Nutzen der Therapie wurde als nicht belegt eingestuft, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren als nicht geeignet angesehen wurde. Das dritte Studienziel einer Einschätzung der prognostischen Güte der verfügbaren Testmethoden zur Erkennung einer asymptomatischen Bakteriurie wurde vor diesem Hintergrund bewusst nicht mehr untersucht.

Von den Studienautoren wird richtig eingeschätzt, dass Studien zum Nutzen eines Screening oder einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie heute dadurch erschwert werden, dass das

Unterlassen der routinemäßigen Untersuchung auf Bakteriurie bzw. die Unterlassung einer Behandlung in der Kontrollgruppe gegen die gängige Praxis in der Schwangerenvorsorge verstößt. Dies erscheint mir zudem auf der Basis der Literatur auch ethisch bedenklich.

Die in eine aktuelle niederländische Untersuchung gesetzte Hoffnung hinsichtlich der Beantwortung der Fragen konnte nicht erfüllt werden. Diese Studie wurde zwischenzeitlich gestoppt, da die Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts Pyelonephritis deutlich geringer ausfiel als erwartet, wohl auch bedingt durch die heute deutlich niedrigere Inzidenz von unteren Harnwegsinfekten bei Schwangeren im Bereich von etwa 5 %. Trotzdem sind einige der Ergebnisse der von Kazemier et al. auf dem ICAAC 2014 vorgestellten Untersuchung bemerkenswert. Bei Einlingsschwangeren mit geringem Risiko wurde ein Screening zwischen der 16. und 22. Woche bei 5621 Frauen durchgeführt, schlussendlich 3807 als bakteriurienegativ befundet, 159 mit positivem Befund nicht behandelt, 40 weitere Schwangere mit Nitrofurantoin und 44 in einer Kontrollgruppe mit Placebo therapiert. Im Fazit wurde bestätigt, dass eine unbehandelte asymptomatische Bakteriurie mit einem erhöhten Risiko einer Pyelonephritis und/oder einer Harnwegsinfektion während der Schwangerschaft einhergeht. Eine Gefährdung hinsichtlich Frühgeburtslichkeit oder anderer adverser Schwangerschaftsverläufe ließ sich nicht darstellen. In der zitierten Studie wurde die Frühgeburtslichkeit im Übrigen mit einer Entbindung < 34 Wochen definiert, zum Vergleich im Vorbericht < 37 Wochen bzw. Geburtsgewicht < 2500 g. Dies sind sehr grobe, von Geburtshelfern so nicht herangezogene Kriterien, die mit den in der Studie erzielten Fallzahlen kein relevantes Ergebnis erbringen konnten.

Die Frühgeburt ist zu mehr als 80 % infektionsbedingt. Dies ist in der geburtshilflichen Literatur unstrittig, aber im Sinne der Evidenz-basierten Studie kaum zu belegen, da entsprechenden Untersuchungen, praktische Gegebenheiten und ethische Erwägungen entgegenstehen. Eine Bewertung der asymptomatischen Bakteriurie als Risikofaktor hinsichtlich Harnwegsinfektion und Pyelonephritis wäre also nur ein Aspekt der Betrachtung des Problems, die die Frühgeburt und insbesondere die besonders komplikationsträchtige frühe Frühgeburt < 32. SSW in unzulässiger Weise außen vor ließe.

Wie bereits gegenüber dem Berufsverband am 03.02.2014 ausgeführt, erscheint es mir realitätsfern mit den zu Verfügung stehenden Mitteln zu einer klaren Bewertung der Zusammenhänge zwischen Bakteriurie und den vielfältigen Komplikationen kommen zu wollen. Unabhängig davon ist die Bakteriurie in der Schwangerschaft nicht nur eine Disposition für eine akut aufsteigende HWI, sie ist vielmehr auch von Relevanz für Harnwegsinfektionen selbst unter Umständen noch spät nach der Gravidität, sie ist eine Disposition zur Frühgeburt, vielleicht auch zum Abort und daneben ebenso zu Harnstau und einigen weiteren in der Literatur beschriebenen Komplikationen.

Grob gerechnet wird davon ausgegangen, dass etwa 20 Harnwegsinfektionen erkannt und behandelt werden müssen, um auf diese Weise eine Frühgeburt zu verhindern. Verglichen mit anderen, häufig koinzidenten Infektionen der Scheide bzw. der Zervix und insbesondere auch mit ascendierten Infektionen ist dies wenig, aber trotzdem von Relevanz und damit ein Limit für jede randomisierte verblindete Studie zur asymptomatischen Bakteriurie. Es macht also keinen Sinn nur auf eine mögliche Komplikation wie die Zystitis oder die Pyelonephritis abzuheben und daran die Sinnhaftigkeit eines Screening festzumachen.

Einzig sinnvoll erscheint mir vielmehr eine Stellungnahme zur Sinnhaftigkeit der einzelnen und alternativen Screeningmethoden. Die Sedimentbewertung ist ein Standard und Tradition und deshalb

ja auch in der pauschalen Mutterschaftsvorsorge verankert. Ob ein Ersatz durch einen wie auch immer gearteten Schnelltest ohne Qualitätsverlust möglich ist, müsste eigentlich im Rahmen unserer AWMF-Gruppe HWI aus der Analogie mit Tests außerhalb der Schwangerschaft entschieden werden können. Daneben bleibt die seinerzeit gegebene Einschätzung von Bestand, dass der initiale Protokollansatz zu einseitig war und gesondert von der Bewertung des Screening und der nachfolgenden Diagnostik bzw. Therapie die Frage der Methode betrachtet werden sollte. Weniger als Zielstellung ist in diesem Falle vermutlich mehr.