

IQWiG-Berichte – Nr. 450

**Screening auf asymptomatische
Bakteriurie im Rahmen der
Mutterschafts-Richtlinien unter
besonderer Berücksichtigung
der Testmethoden –
Addendum zum Auftrag S13-02**

Addendum

Auftrag: S16-01
Version: 1.0
Stand: 19.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden – Addendum zum Auftrag S13-02

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.01.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lina Rodenhäuser
- Lars Beckmann
- Fülöp Scheibler
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Bakteriurie, Schwangerschaft, Randomisierte kontrollierte Studien

Keywords: Mass Screening, Bacteriuria, Pregnancy, Randomized Controlled Trials as Topic

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung.....	2
3 Eckpunkte einer Therapiestudie	3
3.1 Studientyp.....	3
3.2 Zielpopulation.....	3
3.3 Prüfintervention	4
3.4 Vergleichsintervention.....	4
3.5 Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlab-schätzung	4
3.6 Studiendurchführung und -dauer	5
3.7 Studienkosten	5
4 Kommentar	6
5 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Eckpunkte	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASB	asymptomatische Bakteriurie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
RD	Risikodifferenz
SSW	Schwangerschaftswoche

Kurzfassung

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

Fragestellung

Das Ziel ist der Entwurf von Eckpunkten einer Therapiestudie, die bei Schwangeren mit ASB die Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung im Vergleich zu keiner Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht.

Eckpunkte einer Studie

Die Studie sollte als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Eingeschlossen werden sollten Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft und positivem und durch Urinkultur bestätigtem ASB-Screeningergebnis – unabhängig des durchgeführten Tests. Prüfintervention ist die antibiotische Therapie nach aktuellem Behandlungsstandard, Vergleichsintervention eine Placebogabe beziehungsweise keine Behandlung. Pyelonephritiden bei der Mutter, Frühgeburten bis zur 32. Schwangerschaftswoche (SSW), unerwünschte Ereignisse bei Mutter beziehungsweise Kind und Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g sollten erhoben werden.

Kommentar

Die nach Auftragskonkretisierung zu skizzierenden Eckpunkte einer Studie ermöglichen es, den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Frauen mit positivem und bestätigtem Screeningtest zu bewerten. Dies stellt einen zentralen Aspekt des möglichen Nutzens eines Screenings dar. Wenn in dieser Studie kein Nutzen einer antibiotischen Therapie bei diesen Frauen gezeigt werden kann, so kann der Nutzen eines ASB-Screenings als solcher infrage gestellt werden.

1 Hintergrund

Im Abschlussbericht S13-02 Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden wurde festgestellt, dass

- 1) der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) bei Schwangeren aufgrund fehlender Studien unklar ist und
- 2) der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der ASB bei Schwangeren nicht belegt ist, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation dafür nicht geeignet ist. Grund dafür ist vor allem, dass die vorliegenden Studien alle vor über 40 Jahren durchgeführt wurden und heute geltenden Standards bezüglich Studiendurchführung, Auswertung der Ergebnisse und Berichterstattung größtenteils nicht genügen [1]. Daher ließen sich die Ergebnisse von 2 von 3 Studien nicht auf einen heutigen Versorgungskontext übertragen.

Im Rahmen der Konkretisierung im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum vorliegenden Addendum wurde angemerkt, dass für eine Screeningstudie eine sehr große Fallzahl nötig sein könnte, die die Machbarkeit erheblich erschweren würde. In der Konkretisierung wurde der Rahmen einer Therapiestudie abgesteckt und der G-BA hat mit Schreiben vom 18.01.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung von Eckpunkten für eine Studie (Therapiestudie auf Basis der bestehenden Screeningpraxis) zur Klärung von offenen Fragen nach Berichterstellung beauftragt. In einer niederländischen Therapiestudie von 2015 (ASB-Studie) [2,3] wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Schwangeren mit positivem ASB-Screeningergebnis, die eine Breitbandantibiose erhielten und Schwangeren mit positivem ASB-Screeningergebnis, die keine Therapie (Placebo und unbehandelt) erhielten, beobachtet. Die Studie wurde aufgrund geringer Pyelonephritisraten vorzeitig gestoppt.

2 Fragestellung

Das Ziel ist der Entwurf von Eckpunkten einer Therapiestudie, die bei Schwangeren mit ASB die Nutzenbewertung einer antibiotischen Behandlung im Vergleich zu keiner Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht.

3 Eckpunkte einer Therapiestudie

Die vorgeschlagene Studie soll die Nutzenbewertung einer antibiotischen Therapie bei Schwangeren mit positivem Ergebnis eines in Deutschland praktizierten ASB-Screeningtests im Vergleich zu keiner Therapie ermöglichen.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Eckpunkte

Eckpunkte	
Population	Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft und positivem und durch Urinkultur bestätigtem ASB-Screeningergebnis
Prüfintervention	antibiotische Therapie
Vergleichsintervention	Placebo oder abwartende Therapie
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyelonephritis der Mutter ▪ Frühgeburten bis zur 32. SSW ▪ Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g ▪ unerwünschte Ereignisse bei Mutter oder Kind
Studiendesign	randomisierte kontrollierte Studie
g: Gramm; SSW: Schwangerschaftswoche	

3.1 Studientyp

Die Studie sollte als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Das Studiendesign sollte sich im Wesentlichen am randomisierten Teil der ASB-Studie aus den Niederlanden [2,3] orientieren. Die Population sollte auf zwei Vergleichsarme randomisiert werden. Es kommen folgende Vergleichsarme in Betracht: Antibiotikatherapie, keine Behandlung und Placebo. Durch eine Placebogabe können Schwangere und / oder Behandler verblindet werden und einer geringeren Therapieadhärenz sowie die damit einhergehenden Protokollverletzungen entgegengewirkt werden. Auch kann so die Ergebnissicherheit bezüglich Endpunkte, die mit Symptomen einhergehen, erhöht werden. Der Endpunkterheber sollte in jedem Fall verblindet werden.

3.2 Zielpopulation

Für die Studie kommen Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft infrage, deren positives ASB-Screeningergebnis durch den Bakteriennachweis in einer Urinkultur bestätigt wurde. Für das Screening sollte frisch gelassener Urin verwendet werden. Der Urin sollte beispielsweise mit Eintauchnährböden, Papierstreifentests und / oder Sedimentuntersuchungen getestet worden sein. Ein Bakteriennachweis sollte mittels einer Urinkultur bestätigt worden sein. Die Schwangeren sollten keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen. Frauen mit Symptomen beziehungsweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfekte sollten ausgeschlossen werden.

3.3 Prüflintervention

In der Prüfgruppe erhalten Schwangere eine Antibiotikatherapie. Das konkrete Präparat sollte, wie in der aktuellen Versorgung in Deutschland üblich, mithilfe eines Antibiogramms individuell festgelegt werden. Art und Dauer der Therapie sollten dem Behandlungsstandard entsprechen.

3.4 Vergleichsintervention

Als Vergleichsintervention kommen 3 Alternativen in Betracht: Wenn Schwangere in der Vergleichsgruppe keine Behandlung erhalten, stattdessen abgewartet wird, können weder Schwangere noch Behandler verblindet werden. Erhalten Schwangere als Vergleichsintervention eine Behandlung mit Placebo, die in Darreichungsform, Dauer der Placebogabe und diagnostischen Maßnahmen während dieser mit dem Behandlungsstandard vergleichbar ist, können Schwangere und Behandler verblindet werden. Da als Therapie mehrere antibiotische Präparate und Schemata zur Verfügung stehen und sich so die eingesetzten Antibiotika bezüglich ihrer Applikationsform und -dauer unterscheiden, wäre eine Bereithaltung von entsprechenden Placebopräparaten mit einem großen logistischen Aufwand verbunden. Um eine Verblindung zumindest der Schwangeren dennoch zu ermöglichen, könnte als dritte Variante in dieser Fragestellung auch ein standardisiertes Placeboschema eingesetzt werden.

3.5 Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlab-schätzung

Studienhypothese ist, dass in der relevanten Population die Behandlung mit Antibiotika einer Nichtbehandlung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte überlegen ist.

In Anlehnung an S13-02 kommen als patientenrelevante Endpunkte insbesondere Pyelonephritiden bei der Mutter, Frühgeburten bis zur 32. Schwangerschaftswoche (SSW), Geburtsgewicht des Kindes bis 1500 g und unerwünschte Ereignisse bei Mutter beziehungsweise Kind infrage. Als primärer Endpunkt sollten aufgrund der besonderen Patientenrelevanz Pyelonephritiden herangezogen werden. Die anderen Endpunkte sollten als sekundäre Endpunkte erfasst werden. Diese Ereignisse wären vom Einschluss in die Studie bis zum Ende des ersten Monats nach Schwangerschaftsende zu erfassen.

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer Überlegenheits-Fragestellung sowie folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 10% festgelegt, sodass die Power bei 90% liegt.
- Anteil der Schwangeren mit positivem Testergebnis im ASB-Screening: 5% (wie in der ASB-Studie [3]).

- Risiko einer Pyelonephritis ohne Behandlung: 2,5 % (in Anlehnung an die ASB-Studie [2,3]).
- Risikodifferenz (RD): 2 %.
- Die Frauen werden im Verhältnis 1:1 auf die Vergleichsarme randomisiert.

Schwangere, die nicht bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nachverfolgt werden können und Schwangere, die wegen mangelnder Therapieadhärenz ausscheiden, sollten in der Fallzahlplanung auch berücksichtigt werden. In der ASB-Studie wurde eine Ausfallrate von ca. 5 % beobachtet. Es ist nicht klar, zu welcher Gruppe die ausgefallenen Schwangeren gehörten. Sollten diese eine Pyelonephritis entwickelt haben und zur Interventionsgruppe gehören, so würde dies bei den geringen Pyelonephritisraten stark ins Gewicht fallen. Daher wird hier für die Eckpunkte der Studie die angenommene Ausfallrate konservativ auf 7,5 % festgelegt.

Auf Basis dieser Annahmen ergibt sich ein Risiko einer Pyelonephritis mit Behandlung von 0,5 % und es sollten 33 520 Schwangere gescreent sowie 1676 Schwangere mit positivem ASB-Screeningbefund im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Folgende Effekte werden auf diesen Annahmen basierend erwartet: Odds Ratio (OR) 0,20, Number needed to treat (NNT) 50.

3.6 Studiendurchführung und -dauer

Die Studie könnte multizentrisch durchgeführt werden, wobei Studieneinschluss und Therapie im Rahmen der regulären gynäkologischen Versorgung zur Schwangerschaftsvorsorge in gynäkologischen Praxen erfolgt.

Für die Studie ist eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich, da sie § 4 Abs. 23 Arzneimittelgesetz (AMG) unterfällt. Daher ist die Studie GCP(Good clinical Practice)-konform durchzuführen.

Bei einer Rekrutierung von 5 % der rund 700 000 Frauen, die in Deutschland pro Jahr ein Kind gebären, kann die benötigte Fallzahl zu screenender Frauen in rund 1 Jahr rekrutiert werden.

3.7 Studienkosten

Für Studien mit großer Fallzahl und geringer Studienkomplexität lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 1500 € je zu therapierender Teilnehmerin beziffern. Basierend auf dieser Angabe lassen sich die geschätzten Studienkosten von 2,5 Millionen € berechnen.

4 Kommentar

Die nach Auftragskonkretisierung zu skizzierenden Eckpunkte einer Studie ermöglichen es, den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Frauen mit positivem und bestätigtem Screeningtest zu bewerten. Dies stellt einen zentralen Aspekt des möglichen Nutzens eines Screenings dar. Wenn in dieser Studie kein Nutzen einer antibiotischen Therapie bei diesen Frauen gezeigt werden kann, so kann der Nutzen eines ASB-Screenings als solcher infrage gestellt werden.

Es bleibt aber unklar, wie viele Schwangere ein negatives Screeningergebnis erhalten, obgleich sie eine ASB haben. Es kann auch nichts dazu gesagt werden, ob diesen Frauen beziehungsweise ihren Kindern die Nichtbehandlung nützt beziehungsweise schadet. So ist denkbar, dass bei einem (falsch) negativen Screening-Ergebnis Symptome einer Harnwegsinfektion nicht adäquat beachtet werden. Auch verschiedene Tests beziehungsweise Screening-Strategien können nicht miteinander verglichen werden. Für beide Fragestellungen, umfassende Nutzenbewertung des Screenings beziehungsweise Vergleich von Screeningtests, wären Studien im Strategiedesign in Betracht zu ziehen, d. h. beispielsweise der Vergleich einer Versorgung mit Screening-Angebot mit einer Versorgung ohne ein solches Angebot. Bei derartigen Studien werden deutlich höhere Fallzahlen benötigt als in der beschriebenen Therapiestudie.

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden: Abschlussbericht; Auftrag S13-02 [online]. 19.02.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 279). URL: https://www.iqwig.de/download/S13-02_Abschlussbericht_Bakteriurien-Screening-bei-Schwangeren.pdf.
2. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, De Miranda E et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(11): 1324-1333.
3. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 52.