

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

**Dokumentation der Anhörung zum
Vorbericht**

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	2
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	5
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter / keine Vertreterin an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	5
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	5
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	6
3.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	6
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Universelle Screeningstrategie wird wegen „gesundheitlicher Effekte“ bevorzugt: Welche „gesundheitlichen Effekte“ genau sind gemeint?	8
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Prospektiv geplante kontrollierte Studie: machbar oder nicht?	16
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes	29
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EbM	evidenzbasierte Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Streptokokken der serologischen Gruppe B
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
POCT	Point-of-Care-Testing (patientennahe Labordiagnostik)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 27.07.2018 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 19.07.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.08.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 27.09.2018 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ 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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer und Teilnehmerinnen an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	Kainer, Franz	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
	Schmidt, Markus	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Loytved, Christine	nein	ja	ja	k. A.	ja	nein	ja
	Mattern, Elke	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Skeide, Annekatriin	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	Spellerberg, Barbara	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin	Felderhoff-Müser, Ursula	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Hologic Deutschland GmbH	Hoffmann, Alexander	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
k. A.: keine Angabe								

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (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
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 pharmazeutischem 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)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Felderhoff-Müser, Ursula	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Hoffmann, Alexander	Hologic Deutschland GmbH
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Mathes, Tim	Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln
Mattern, Elke	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft
Paschen, Ulrike	IQWiG
Schmidt, Markus	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Sieben, Wiebke	IQWiG
Weingärtner, Vera	IQWiG
Welter, Stefan	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Zemlin, Michael	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter / keine Vertreterin an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein(e) Stellungnehmende(r) oder Vertreter(in) zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Universelle Screeningstrategie wird wegen „gesundheitlicher Effekte“ bevorzugt: welche „gesundheitlichen Effekte“ genau sind gemeint?
TOP 2	Prospektiv geplante kontrollierte Studie: machbar oder nicht?
TOP 3	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 27.09.2018, 10:00 bis 11:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag, mein Name ist Stefan Lange. Ich stelle mich einmal kurz vor: Ich bin stellvertretender Leiter des Instituts und begrüße Sie ganz herzlich zu dieser Erörterung in überschaubarer Runde.

Wir erwarten noch einen Teilnehmer, der sich etwas verspäten wird, aber ich denke, wir können zumindest schon einmal mit den Präliminarien anfangen, da wir auch nicht wissen, ob er sich vielleicht noch ein bisschen länger verspätet.

Sie haben eine Einladung mit der Tagesordnung bekommen. Haben wir die noch einmal geändert, oder ist sie mit der Einladung so rausgegangen?

Ulrike Paschen: Die haben wir jetzt noch einmal geändert.

Moderator Stefan Lange: Ach so. Da fällt jetzt ein Tagesordnungspunkt weg, weil die Frage, die wir da hatten: Die Personen oder die Stellungnehmenden sind heute leider nicht vertreten. Insofern können wir die dann mit Ihnen ja gar nicht sinnvoll eruieren. Das ist der ehemalige TOP 2.

Ulrike Paschen: Genau, TOP 2: zur systematischen Übersicht.

Moderator Stefan Lange: Der fällt dann weg. Da haben wir also jetzt TOP 1: die Frage nach gesundheitlichen Effekten, TOP 2: die Frage nach Studien, und TOP 3: Verschiedenes.

(Zuruf: Da haben wir jetzt schon die Richtige!)

Moderator Stefan Lange: Genau, da haben Sie schon die Richtige. – Wir haben jetzt diese Mikrofonanlage, obwohl wir in einer so kleinen Runde sind, aber das wollen wir trotzdem gerne benutzen, weil wir das Ganze protokollieren und aufzeichnen. Es ist wesentlich für die Aufzeichnung.

Mit der Einladung haben Sie Sinn und Zweck dieser Veranstaltung mitgeteilt bekommen, aber ganz wesentlich ist, dass Ihnen dort auch mitgeteilt worden ist, dass wir das aufzeichnen, ein Wortprotokoll auf unserer Website veröffentlichen und Sie sich im Grunde genommen mit Ihrer Teilnahme damit einverstanden erklären. Sollte sich Ihre Meinung diesbezüglich inzwischen

geändert haben, müsste ich Sie bitten, den Raum wieder zu verlassen, weil das zwangsläufig unsere Voraussetzung hierfür ist. – Aber ich sehe keine diesbezüglichen Aktivitäten.

Der Sinn der Veranstaltung – das kann ich trotzdem noch einmal sagen – ist, für uns unklare Fragen aus den Stellungnahmen zu unserem Vorbericht mit Ihnen zu erörtern. Das wird dann die Projektleiterin Frau Paschen einmal kurz einführen. Dann bitten wir Sie einfach, uns da zu unterstützen.

Wir haben jetzt eben nur noch zwei TOPs, wo Dinge für uns unklar waren. Das heißt nicht, dass andere Aspekte in den Stellungnahmen nicht berücksichtigt werden, sondern die waren für uns nur eben klar. Die werden dann entweder Eingang in das Berichtsergebnis finden oder aber, wenn das nicht der Fall ist, in einem gesonderten Dokument – nein: im Bericht selbst – noch einmal beschrieben, warum wir eben glauben, dass die Argumente, die uns dort genannt worden sind, entweder nicht relevant sind oder wir die nicht teilen; das kann ja auch sein.

Ich glaube, Sie sind das erste Mal hier bei einer solchen Veranstaltung. Dann sage ich das auch: Was wir nicht wollen, ist Sinn und Zweck des Institutes oder des Gemeinsamen Bundesausschusses, für den wir ja dieses Gutachten erstellen, zu diskutieren oder über grundlegende Fragen der evidenzbasierten Medizin. Das haben wir in der Vergangenheit hinreichend getan; das tun wir auch immer wieder in unseren Diskussionen in unserem Methodenpapier, wenn das aktualisiert wird.

Ich möchte Sie bitten, trotz der kleinen Runde immer das Mikrofon aus genannten Gründen zu benutzen und möglichst bitte auch immer den Namen vorher zu sagen. Dann kann das der Protokollant besser zuordnen, weil man die Namensschilder ja nicht immer von allen Seiten so gut sehen kann. Das haben Sie ja auch gerade festgestellt: nicht nur der Schriftgröße wegen, sondern auch, weil sie hinter Gläsern oder Ähnlichem versteckt sind.

Ich glaube, das war's. Wir machen keine Vorstellungsrunde; Sie kennen sich möglicherweise teilweise. Hier sind die Mitarbeiterinnen aus dem Institut und einer unserer externen Sachverständigen.

(Zuruf)

– Zwei? – Entschuldigung, natürlich: zwei. Das habe ich jetzt gerade nicht auf dem Schirm gehabt.

Gibt es noch Fragen? – Als Letztes kann ich noch ergänzen: Wenn Sie etwas auf der Tagesordnung, die ja überschaubar ist, nicht wiederfinden, uns aber unbedingt mitteilen wollen, dann können Sie das gerne unter TOP 3 „Verschiedenes“ tun.

Wir haben jetzt hier sehr großzügig die Zeit angelegt. Wir werden, glaube ich, nicht zweieinhalb Stunden benötigen, aber wir schauen einfach mal, wie lange wir jetzt brauchen.

Gut, dann würde ich sagen: Legen wir los, falls nicht noch Fragen sind. Gibt es Fragen Ihrerseits? – Ich sehe nur Kopfschütteln. Dann würde ich einfach sagen: Fangen wir an. Frau Paschen.

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Universelle Screeningstrategie wird wegen „gesundheitlicher Effekte“ bevorzugt: Welche „gesundheitlichen Effekte“ genau sind gemeint?

Ulrike Paschen: TOP 1: Universelle Screeningstrategie wird wegen „gesundheitlicher Effekte“ bevorzugt. Wir würden gerne wissen, welche gesundheitlichen Effekte genau gemeint sind. Dazu muss ich vorausschicken, dass wir diese Frage wegen einer Stellungnahme der DGGG formuliert haben, deren Vertreter noch nicht anwesend ist. Deshalb würde ich das gerne etwas allgemeiner halten, als es ursprünglich geplant war. Wir würden gerne von Ihnen wissen, aus welchen Gründen die universelle Screeningstrategie bevorzugt werden sollte und bitten um Wortmeldungen.

Moderator Stefan Lange: Möchte jemand etwas dazu sagen?

Alexander Hoffmann: Meine Stellungnahme dazu oder meine Meinung wäre: Generell, wenn wir die Frage nur nach der richtigen Strategie, um die GBS-Besiedlung festzustellen, hier diskutieren und nicht die Frage, ob eben eine Antibiotikaprophylaxe sinnvoll wäre, dann gehe ich davon aus, dass es eigentlich immer für diese gesundheitlichen Effekte, das heißt, Neugeborenensepsis und die Folgen für die Neugeborenen zu vermeiden, zielführender ist, eventuell zu screenen, weil ich dann eben mit hoher Sicherheit eine GBS-Besiedlung der schwangeren Frau feststellen kann, was natürlich mit einer risikofaktorbasierten Strategie alleine nicht unbedingt immer deckungsgleich sein muss mit der tatsächlichen GBS-Besiedlung, um diese Effekte eben auszuschließen, dass es hier keine genaue Deckungsgleichheit der beiden Strategien gibt. Das ist, glaube ich, die Frage auch, die wir uns hier stellen. Die gesundheitlichen Effekte sind klar: Das sind eben die Auswirkungen der Sepsis und der Infektion der Neugeborenen.

Moderator Stefan Lange: Ja. Möchte jemand von den ... Sie eventuell noch? – Bitte.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich vertrete die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, und auch wir haben eine Stellungnahme abgegeben, die sich im Wesentlichen mit der AWMF-Leitlinie deckt, dass wir das universelle Screening eher bevorzugen. Das ist auch das, was die Leitlinie ja seit einigen Jahren empfiehlt und auch die Wiederauflage 2016 empfohlen hat, weil wir beobachtet haben, dass eben einmal die Sicherheit etwas größer ist, dass wir wissen, dass B-Streptokokken da sind, als wenn wir diesen risikobasierten Ansatz wählen.

Es gibt ja auch Daten aus anderen Ländern dazu – zum Beispiel den Niederlanden –, die diesen risikobasierten Ansatz nehmen. Der ist etwas schwammiger formuliert. Da rutschen dann einfach viele Patienten durch das Raster, und wir sind der Ansicht, dass es das nicht unbedingt wert ist.

Was ich gerne einwerfen würde – es ist jetzt leider der Vertreter der DGGG noch unterwegs –, ist aber auch die Tatsache – etwas, das ich neu lernen musste –, dass durch eine IGeL-Leistung natürlich schon viele Patienten gescreent werden und dass es in unserem Land relativ schwierig ist, da die Henne vom Ei zu trennen. Ich habe Zahlen gehört zwischen 50 und 70 %. Das deckt sich auch mit Beobachtungen von Kollegen, bei denen ich mich umgehört habe.

In sozial schlechter gestellten Regionen, in der auch ich im Moment tätig bin, würde ich das nicht ganz so unterschreiben – dass es vielleicht eher unter 50 % sind. Aber viele Kollegen, die also gerade in etwas besseren Gebieten im Süden der Republik tätig sind, bestätigen, dass die IGeL-Leistungen in sehr hohem Maße in Anspruch genommen werden, sodass das im Moment sehr, sehr schwierig zu trennen ist: Was wird überhaupt schon gemacht, und was sind die Empfehlungen?

Moderator Stefan Lange: Ja, bitte.

Alexander Hoffmann: Vielleicht auch dazu eine kurze Meldung noch. Wir haben auch recherchiert, welche gesetzlichen Krankenversicherungen derzeit ein GBS-Screening für die Mütter übernehmen. Derzeit übernehmen 29 von aktuell 110 gesetzlichen Krankenversicherungen schon die Kosten für ein GBS-Screening für die Mutter. Es sind da auch größere Krankenversicherungen dabei.

Das kann mehrere Gründe haben: einerseits natürlich, dass es die Mütter einfordern und sich sicher fühlen – natürlich vielleicht auch durch eine angebotene IGeL-Leistung getrieben, wo die Frau dann bei der Krankenkasse nachfragt: Bekomme ich das erstattet? – Und vielleicht sind es auch gesundheitsökonomische Gründe der Krankenkassen, dass sie sagen: Okay, die Folgen der Therapie einer Neugeborenenseptis sind mir die Kosten für ein Screening wert.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Bitte.

Elke Mattern: Ich bin für die Hebammenwissenschaften hier. Ich habe aus dem Vorbericht herausgelesen, dass es keinen Vorteil gibt von generellem und risikobasiertem Screening. Deswegen stellen wir die Leitlinie, die in Deutschland derzeit gültig ist, infrage; es kommt zu einem anderen Ergebnis.

Der Vorbericht hat nicht eingeschlossen eine große retrospektive Studie, weil er sagt: Die ist gar nicht aussagekräftig. – Die wurde aber in der deutschen Leitlinie sehr hervorgehoben und wird in allen Leitlinien berücksichtigt, die für ein generelles Screening sind. Es gibt auch Leitlinien, die nicht für ein generelles Screening sind. Die sind in der deutschen Leitlinie gar nicht vorgekommen. Also, wir sehen, dass die deutsche Leitlinie quasi überarbeitet werden müsste, weil ich dem Vorbericht des IQWiG ... Der ist aktueller, und ich würde ihm eher vertrauen.

Zudem geht es um gesunde Frauen. Wenn wir ein generelles Screening machen, pathologisieren wir Frauen, die gesund sein und bleiben wollen und gar nicht unbedingt in diese Mühle geraten wollen und auch nicht müssen.

Das ist eine kleine Anzahl von betroffenen Kindern. Das heißt, wir screenen alle Frauen. Es hat ein bestimmter Prozentsatz davon eine GBS-Besiedlung. Es werden dann Frauen sub partu ... Sie kriegen eine Antibiotikaprophylaxe, manche auch nicht, und wir haben noch einen kleineren Anteil von Kindern, die es betrifft. Da müssten wir zu einer anderen Geschichte kommen, als dass alle Frauen eben gescreent werden.

EbM heißt ja nicht nur, dass etwas bezahlt oder nicht bezahlt wird. Das ist natürlich eine Möglichkeit, um Frauen dazu zu kriegen, etwas zu machen, aber es geht auch um die informierte Beratung, und die würde ich in den Vordergrund stellen wollen. Also, wenn die Frauen wirklich beraten werden – das gibt es, das kann passieren, das andere gibt es aber auch, und wie möchtest du dich entscheiden? –, wenn dafür Zeit den Ärzten gegeben wird, dann könnte ich mir theoretisch auch ein generelles Screening vorstellen, aber ohne diese Beratung finde ich es schwierig, weil die Nutzerinnenperspektive einfach gar nicht gehört wird.

(Markus Schmidt betritt den Raum.)

Moderator Stefan Lange: Erst einmal vielen Dank für dieses Statement. – Jetzt haben wir auch den letzten Gast, Herrn Schmidt. Guten Tag.

Markus Schmidt: Guten Morgen. Entschuldigung, aber die OP war etwas dramatischer, als ich gedacht habe.

Moderator Stefan Lange: Oh je, Sie kommen direkt aus dem Operationssaal? – Okay. Umso dankbarer sind wir, Herr Schmidt. Ich hatte am Anfang schon gesagt, was hier sozusagen die Formalia sind. Das wiederhole ich noch einmal ganz kurz.

Ein ganz wichtiger Punkt ist, dass wir das Ganze hier aufzeichnen, sowohl schriftlich als auch elektronisch und ein Wortprotokoll im Internet veröffentlicht wird von dieser Veranstaltung. Wenn Sie damit nicht einverstanden wären, dann wären Sie jetzt umsonst gekommen. Aber das haben Sie ja im Grunde mit der Einladung auch schon mitgeteilt bekommen und sozusagen ...

Markus Schmidt: Ich bleibe hier.

Moderator Stefan Lange: Und Sie bleiben weiterhin. Okay, das ist schön. Das ist wunderbar.

Ein Punkt vielleicht noch: Wir bitten Sie trotz der kleinen Runde, immer das Mikro zu benutzen, weil wir das eben auch elektronisch aufzeichnen – dann gelingt das besser –, und möglichst immer den Namen vor der Wortmeldung zu sagen.

Wir haben eine Tagesordnung, die Ihnen zugegangen ist, die um einen TOP gekürzt ist. Wir sind jetzt nur noch für die Frage nach gesundheitlichen Effekten, das ist TOP 1, und dann nach einer möglichen Studie da.

Wir haben jetzt mit TOP 1 angefangen. Da haben schon die anwesenden Damen und Herren Stellungnahmen abgegeben zur grundsätzlichen Frage, was denn eigentlich von einem universellen Screening zu erwarten wäre. Frau Paschen hatte eingeleitet, dass sich eigentlich diese Frage an Sie richtet, weil Sie entsprechend einen Kommentar auch in Ihrer Stellungnahme abgegeben hatten. Vielleicht können Sie das einfach noch einmal wiederholen, Frau Paschen.

Eine Sache würde ich gerne präzisieren. Frau Mattern, Sie hatten gesagt, dass wir keinen Nutzen festgestellt, also dass wir gesagt haben, es hat keinen Nutzen. – Das haben wir nicht gesagt. Wir haben nur gesagt: Wir haben keine aussagekräftigen Studien gefunden, die einen Nutzen belegen. – Das ist schon ein Unterschied.

Elke Mattern: Darf ich dazu antworten? – Das habe ich auch so wahrgenommen. Die Wortwahl war vielleicht falsch, aber wenn Sie zu der Ansicht kommen, dass es keinen Nutzen gibt, wieso kommt dann eine Stellungnahme zu der Ansicht, dass es da einen Nutzen geben könnte?

Moderator Stefan Lange: Gut. Noch einmal: Wir haben nicht gesagt, es gibt keinen Nutzen, sondern wir finden nur keine Belege für einen Nutzen. Aber das wird manchmal gleichgesetzt. – So, Frau Paschen, bitte.

Ulrike Paschen: Es geht um die Frage, welche gesundheitlichen Effekte gemeint waren, von denen Sie in Ihrer Stellungnahme gesprochen haben, aufgrund derer Sie zu einer anderen Einschätzung kommen, ob das universelle Screening erhaltenswert ist oder nicht.

Prinzipiell stimmen wir Ihnen zu, dass es natürlich auf die gesundheitlichen Effekte ankommt. Wir hatten die im Berichtsplan und im Vorbericht dargelegt. Wir würden jetzt gerne noch einmal von Ihnen hören, welche Sie genau meinen.

Markus Schmidt: Wir geben Ihnen recht, dass prospektiv randomisierte Studien zu diesem Thema fehlen. Dennoch gibt es viele Beobachtungen, Kohortenanalysen, Metaanalysen, die eigentlich einen ganz klaren Benefit für das Screening gezeigt haben.

In den meisten internationalen Leitlinien ist das Screening auch etabliert. Von der Seite her sehen wir durch das Screening eine signifikante – um bis zu 90 % – Reduktion von Neugeborenen Sepsis, insbesondere in der Early-Onset-Form, also in der frühen Form, die wir in den ersten 5 bis 7 Lebenstagen quasi sehen.

Von der Seite her, einfach aufgrund der auch immer noch vorhandenen Mortalität an einer neonatalen Sepsis – da müssten vielleicht die Pädiater gleich noch einmal zu Stellung nehmen – sehen wir einen ganz klaren Benefit für das Screening, wenngleich wir einräumen müssen, dass

es die prospektiv randomisierten Studien diesbezüglich nicht gibt. Aber trotzdem sind die Untersuchungen, die wir haben, aus unserer Sicht ausreichend, um das halt weiter fortzuführen oder überhaupt quasi zu empfehlen.

Moderator Stefan Lange: Frau Paschen, ist damit Ihre Frage im Grunde genommen ... Also, Sie sagen, wenn ich es richtig verstanden habe: Aus den Ihnen vorliegenden Studien sind Sie überzeugt, dass es zu einer Reduktion von Sepsis bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen kommt und damit auch zu einer Reduktion der Mortalität. Das sind die gesundheitlichen Effekte, die Sie in Ihrer Stellungnahme gemeint haben.

Markus Schmidt: Genau.

Ulrike Paschen: Meine Frage ist damit beantwortet. Ich stelle fest, dass Sie im Prinzip die gleichen Endpunkte betrachten, die auch wir im Bericht aufgeführt haben. Sie schätzen die Studienlage anders ein. Das entnehme ich Ihrer Äußerung. – Danke schön, genau.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, Frau Felderhoff-Müser, Sie hatten sich gemeldet?

Ursula Felderhoff-Müser: Ich würde ganz gerne noch etwas ergänzen. Es gibt ja, wie wir eben schon gesagt haben, viele Länder, die die Screeningprophylaxe empfehlen. Es gibt aber auch Länder, die den risikobasierten Approach favorisieren.

Da möchte ich Ihnen widersprechen: Auch der ist natürlich unsicher. Mit Risikofaktoren sind wir natürlich immer noch nicht sicher, ob wir damit tatsächlich auch Patienten nicht überbehandeln. Also auch dort gibt es das Argument natürlich dagegen.

Es gibt eine ganz interessante Studie; die hat, glaube ich, noch keinen Eingang gefunden. Die ist erst am 11. September jetzt herausgekommen, aus Australien. Da sagt die Leitlinie, dass man entweder screening- oder risikobasierten Approach wählen kann. Also, die haben sich nicht entschieden.

So wie ich es verstehe aus dem kurzen Abstract, der bisher nur verfügbar ist, ist es so, dass man sich das ... Es wird offensichtlich regional ausgesucht.

Die haben eine große Kohorte von Patienten leider auch wieder retrospektiv beobachtet – etwas anderes gibt es leider nicht – und haben festgestellt, dass mit dem risikobasierten Approach immer noch viele Mütter durch die Maschen rutschen und die Mortalität zwar gesunken ist durch die Intrapartum-Antibiotikaphylaxe – das zeigen ja Hunderte von Studien –, aber eben dass der risikobasierte Approach ... Eben doch trotz Risikofaktoren wird dann die Prophylaxe nicht gegeben aus verschiedensten Gründen. Das ist einfach im Krankenhausalltag sicher überall nicht auszumerzen.

Moderator Stefan Lange: Darf ich da noch einmal nachfragen? – Also das liegt gar nicht daran, dass der Risikofaktoransatz nicht genau genug ist, sondern dass er einfach nicht gemacht wird? Wie Sie sagen: Es fällt sozusagen durch die Maschen. Die Ärzte denken ...

Ursula Felderhoff-Müser: Na ja, ich glaube, wenn man ihn ganz genau befolgt, wenn man auch alle Risikofaktoren immer genau herausfinden würde ...

Aber ich glaube, das können die Geburtshelfer besser beantworten. Es gibt sicher mal Sprachbarrieren; es gibt Unsicherheiten: War das ein Blasensprung, war das keiner? Nicht jede Mutter ist so auskunftsfreudig.

Ich denke mal, es gibt verschiedenste Gründe, also nicht Verweigerung, dass jemand das absichtlich einfach vorenthält, weil das viel Arbeit macht, sondern tatsächlich, weil eben die Risiken falsch eingeschätzt werden: Sei es, die Anamnese stimmt nicht, oder es gibt unterschiedliche Angaben, es gibt Unterschiede zum Gestationsalter. Da würde ich gerne an Herrn Schmidt übergeben zu dem Thema.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Ja, dann würde ich das sofort aufnehmen. Ich sehe das ganz genauso wie Frau Professor Felderhoff-Müser. Im Endeffekt ist es so, wenn wir das risikoadaptiert machen, dass da sicherlich eine große Dunkelziffer erst einmal gar nicht behandelt würde, weil die Sensibilisierung noch nicht so vorhanden ist.

Der Zeitpunkt des Blasensprungs ist häufig unklar. Das Fieber unter der Geburt ist aus unserer Sicht eigentlich schon der Punkt, wo die Infektion auch dann quasi stattgefunden hat, also wo wir mit der Prophylaxe sowieso schon zu spät kommen, sodass das sicherlich nicht dazu in dem Maße beitragen würde, wenn man von vornherein den Status der werdenden Mutter unter der Geburt halt kennen würde und dementsprechend handeln könnte.

Moderator Stefan Lange: Ja, bitte, Frau Mattern.

Elke Mattern: Einmal würde ich zu dem Wording fragen: Warum sagen Sie, Frau Paschen, dass das universelle Screening erhaltenswert wäre? Haben wir es schon, das universelle Screening?

Zweitens. Wir hatten von den Studien gesprochen, die es angeblich gibt. Sind die nicht im IQWiG-Bericht vorgekommen? Kriegen wir die noch, oder geben Sie sie ans IQWiG weiter? – Sie sagten, Sie haben Studien, die sagen, dass das Ganze doch für ein universelles Screening spricht. Die habe ich im Vorbericht nicht gefunden.

Und wenn Sie sagen, es geht durch die Lappen: Ist es die Folgerung, wenn Kinder trotzdem eine Sepsis kriegen, dass es sich dabei um die Frauen handeln muss, die nicht gescreent wurden? – Da würde ich die Experten hier fragen, die sich mit der Statistik auskennen. – Danke.

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Ulrike Paschen: Dann fange ich einmal an mit der Beantwortung Ihrer Frage an mich. Das war ein Zitat; das wurde vielleicht nicht ganz deutlich. Das war ein Zitat aus einer Stellungnahme. Das ist keine Äußerung des IQWiG, dass das universelle Screening erhaltenswert sei.

Moderator Stefan Lange: Gut. – Dann war die Frage gerichtet, die Studien, ob Sie die uns zukommen lassen können, die Sie genannt haben?

Markus Schmidt: Das ist sicherlich kein Problem, sie zukommen zu lassen, wenngleich ich weiß, dass sie einfach Beachtung gefunden haben. Sie sind nur nicht prospektiv randomisiert; also von der Seite her war es nicht Ziel Ihrer Studiensuche.

Es fehlen uns – und da bin ich mit Ihnen einer Meinung – prospektiv randomisierte Studien. Wir haben aber nichtsdestotrotz retrospektive Studien, Metaanalysen, die den Benefit – klar – auf niedrigerem Evidenzniveau auch zeigen.

Moderator Stefan Lange: Gut. – Ich gehe einmal davon aus, dass wir die auch kennen und wir sie ja auch teilweise im Bericht dann diskutiert haben.

Vielleicht habe ich doch noch eine Frage. Ich habe verstanden, dass Sie sagen: Na ja, diese risikofaktorgeleitete Strategie, da fallen Frauen durch die Maschen – und damit dann auch die Kinder. – Ist das denn bei dem GBS-Screening auch? Ist das 100 %, dass das funktioniert und auch entsprechend angewendet wird? – Ja, bitte.

Alexander Hoffmann: Ich wollte dazu Stellung nehmen. Es gibt von mehreren Herstellern aktuelle, moderne Tests zum GBS-Screening, die DNA-basiert sind, das heißt, die DNA des Bakteriums wird nachgewiesen. Die Sensitivität liegt bei 100,0 %, also der Nachweis ist absolut sicher, und die Spezifität liegt bei ungefähr 98, 99 %. Da kann man heute mit den Tests sehr sicher sein, vor allem mit den Screeningtests, die eben die Kultur mit einbeziehen von 18 bis 24 Stunden, dass man hier eine hohe Trefferwahrscheinlichkeit hat durch den Test an sich.

Ein Risikofaktor bleibt natürlich immer die Probenentnahme und der Abstrich selber. Das kann man mit dem Test selber nicht adressieren.

Auch eine Diskussion ist der On-Spot-Test, das heißt, wirklich ohne Labor, ohne Kultur. Da empfiehlt ja auch derzeit die Leitlinie, diese On-Spot-Tests eher nicht zu verwenden, weil die Genauigkeit deutlich geringer ist.

Ulrike Paschen: Eine Rückfrage dazu habe ich: Welchen Referenztest meinen Sie jetzt hier, wenn Sie sagen, der PCR-Test hätte eine Sensitivität von 100 %?

Alexander Hoffmann: Referenz dagegen ist natürlich immer eine Genomsequenzierung. Wenn man wirklich dann aus der Probe das Genom des Bakteriums komplett bestimmt und

damit das Bakterium nachweist und das vergleicht mit dem Screeningtest, dann kann man natürlich die Sensitivität entsprechend bestimmen.

Ulrike Paschen: Wäre es nicht sinnvoller zu fragen, ob die Frau unter Geburt GBS-besiedelt ist? Denn eine Genomsequenzierung ermöglicht ja nicht – auch genau wie der PCR-Test –, zu differenzieren zwischen toten und lebendigen Erregern.

Alexander Hoffmann: Das ist eine valide Frage, aber durch die Kultur, die ja da vorangestellt wird, ist ja eigentlich sichergestellt, dass es um lebendige und sich vermehrende Erreger geht.

Ulrike Paschen: Okay. Es geht also tatsächlich um einen GBS-Kulturtest, und dann wird anschließend sequenziert. Zu welchem Zeitpunkt wurde denn dieser GBS-Kulturtest gemacht: pränatal oder unter Geburt?

Alexander Hoffmann: Die Tests sollen eben in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden; das heißt, da wird die Probenentnahme gemacht. Dann wird die Probe übermittelt in ein Medium, und dann folgt die Kultur im Labor für 18 bis 24 Stunden und dann entsprechend der DNA-Nachweis.

Ulrike Paschen: Danke schön. Wenn der Referenztest allerdings auch pränatal ist, dann kann natürlich der PCR-Test per se nicht besser sein. Wenn jetzt also gesagt wird, dass der PCR-Test eine Sensitivität von 100 % hat, dann stimmt er diesbezüglich maximal überein mit dem herkömmlichen Test. Also das erlaubt sozusagen keine Aussage darüber, ob er tatsächlich besser ist,

(Alexander Hoffmann: Das stimmt!)

und dieser Test allein ist ja schon nicht ausreichend. Da gab es ja auch Studien, die sagen: Auch damit werden ja nicht alle Frauen erkannt, die unter Geburt GBS-besiedelt sind, und entsprechend gibt es auch unter universeller Screeningstrategie allein aus diesem Grund immer noch frühe GBS-Infektionen.

Alexander Hoffmann: Es gibt weiterhin die beiden Unsicherheitsfaktoren „Probenentnahme“ und natürlich „Zeit von der Probenentnahme bis zur Geburt selber“, wo sich einerseits natürlich eine GBS-Infektion noch entwickeln kann oder auch wieder die GBS-Infektion sich zurückbilden kann. Das ist, wenn ich in der 35. bis 37. Woche screene, immer ein Unsicherheitsfaktor, den man natürlich nicht ausschließen kann.

Ulrike Paschen: Abschließend würde ich gerne noch einmal festhalten wollen, dass also eine Sensitivität von 100 % mit diesem Referenztest uns leider nicht weiterhilft in der Hinsicht.

Moderator Stefan Lange: Ja, Frau Mattern.

Elke Mattern: Einen weiteren Punkt hätte ich noch: Wir wissen heute, dass die Keimbildung für das vaginal geborene Kind positiv ist, dass das Kind das braucht.

Deswegen meine Frage zu dem Test: Können Sie sagen, wie stark dadurch die Keimbesiedlung ist? – Das heißt, man könnte sich vorstellen: Eine geringere Anzahl an Streptokokken im vaginalen Bereich führt eventuell seltener zu einer Sepsis beim Kind. Gibt es darüber eine Aussage?

Alexander Hoffmann: Alle Tests sind kulturbasiert, und durch den Schritt der Kultur kann ich nicht mehr auf die ursprüngliche Anzahl der Erreger zurückschließen.

Moderator Stefan Lange: Ja, okay. Wir sind jetzt ein bisschen von unserer ursprünglichen Frage weggekommen, was aber jetzt, glaube ich, gar nicht so schlecht ist, weil wir dann noch einmal etwas klären konnten, auch in der Tat für die Frage Sensitivität und Spezifität.

Das heißt ja im Grunde genommen – wenn ich das dann auch noch einmal für mich selber zusammenfasse; ich weiß natürlich das Berichtsergebnis und auch, wie wir da vorgegangen sind, aber in den Details bin ich nicht so völlig drin –, dass durch diese beiden Strategien – ich mache ein universelles Screening oder ich mache ein risikofaktorgeleitetes Screening – eigentlich unterschiedliche Frauen gegebenenfalls identifiziert werden. Das heißt, es werden nicht zwangsläufig alle Frauen entdeckt im universellen Screening, und umgekehrt gilt das auch für das risikofaktorgeleitete Screening.

Gut. Okay, das ist für mich erst einmal klar. – Haben wir dann sonst noch Fragen zu dem TOP? – Ich schaue gerade einmal.

Ulrike Paschen: Aktuell von meiner Seite nicht.

Moderator Stefan Lange: Dann würde ich sagen, gehen wir zwanglos zu TOP 2 über, und wir haben ja noch den TOP 3 „Verschiedenes“, wo wir uns über alle anderen Aspekte auch noch austauschen können. – Da wird uns wieder Frau Paschen einleiten.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Prospektiv geplante kontrollierte Studie: machbar oder nicht?

Ulrike Paschen: Zu TOP 2. Prospektiv geplante kontrollierte Studie: Ist sie durchführbar oder nicht? – Da ging es darum, dass mehrere Stellungnehmende erklärten, dass sie eine RCT im Gegensatz zur Aussage im Bericht für nicht bzw. kaum durchführbar halten. Unsere Frage an Sie ist: Welche Punkte sprechen für und welche gegen die Durchführung einer solchen Studie?

Moderator Stefan Lange: Ja, bitte, Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Für die Durchführung einer solchen Studie spricht natürlich in jedem Fall, dass wir endlich dann einmal prospektiv erhobene Daten haben, dass wir wirklich unterscheiden können, welche der beiden Gruppen quasi den höheren Benefit hat. Das ist sicherlich der große Vorteil.

Kritisch ist – und das müssen wir auch natürlich sagen –, dass es mittlerweile in so vielen Leitlinien quasi als fest etabliertes Screeningschema schon drin ist international, dass zumindest Cochrane ganz klar zu der Auffassung gelangt, dass eine prospektive randomisierte Studie zum jetzigen Zeitpunkt fast ethisch nicht mehr durchführbar ist, weil auch da nach Cochrane die Evidenz trotz fehlender Studien so eindeutig in diese Richtung geht, dass kein Ethikkomitee diese Studie derzeit mehr freigeben würde.

Ulrike Paschen: Ganz kurz eine Rückfrage dazu: Welche Cochrane-Übersicht meinen Sie denn genau?

Markus Schmidt: Das ist die Arbeit von Ohlssen aus 2012 oder 2014.

Ulrike Paschen: Dann weiß ich genau, worüber Sie sprechen, okay. – So wie ich es sehe, wurde da ja eine andere Fragestellung untersucht, nämlich ob die Antibiotikaprophylaxe funktioniert, und nicht, welche Methode zur Identifizierung der Frauen die bessere ist, die eine solche erhalten sollen.

Markus Schmidt: Also wie gesagt: Wir von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe würden eine solche Studie gerne durchführen; Gespräche sind dementsprechend gelaufen, dass es auch von anderen Fachgruppen das Interesse an dieser Studie gibt.

Ich möchte nur trotz alledem auf die Problematik hinweisen. Sie haben recht, dass die Fragestellung der Cochrane-Analyse eine andere war. Nichtsdestotrotz müssen wir uns einfach damit auseinandersetzen, dass die Screeningpraxis trotzdem in den meisten internationalen Leitlinien ganz klar vorgegeben wird.

Ulrike Paschen: Meine Frage an Sie, weil aus Ihrer Stellungnahme ja auch hervorging, dass Sie der Ansicht sind, eine prospektiv geplante Studie sei eine gute Sache: Sie planen eine solche. Was genau ist denn bereits geplant?

Markus Schmidt: Hier muss man sagen, dass bis auf die ersten Gespräche quasi bislang diesbezüglich noch keine Aktivität vorhanden ist.

Ulrike Paschen: Wenn ich Sie richtig verstehe, ist dann also auch noch gar nicht klar, welche Fragestellung ganz genau untersucht würde, oder ginge es tatsächlich um den Vergleich „risikobasierte Strategie versus universelle Screeningstrategie“, bzw. ist irgendetwas besprochen worden zu Endpunkten, Setting, Machbarkeit?

Markus Schmidt: Soweit ich da informiert bin, hat es diese Gespräche in dieser Form bislang noch nicht gegeben.

Ja, es ist uns klar, dass schon die beiden Punkte „risikoadaptiertes Screening versus universelles Screening“ die beiden Einschlusskriterien halt sein sollten, aber alle anderen Outcome-Punkte, Parameter etc. sind noch nicht diskutiert.

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann, bitte.

Alexander Hoffmann: Ich wollte noch einmal feststellen, dass wir uns ja hier einig sind, dass wir nicht die Fragestellung beantworten wollen: Sinn einer Antibiotikaprophylaxe bei GBS-Besiedlung, sondern die richtige Strategie, um die GBS-Besiedlung festzustellen: Risikofaktor oder eben Screening.

Da wäre meine Frage: Brauchen wir dann, um diese Frage zu beantworten, tatsächlich die Klinik, das heißt die Neugeboreneninfektionsrate? – Wenn ich die Neugeboreneninfektionsrate, das heißt die klinische Auswertung, dazu nehmen möchte, dann ist natürlich eine Studie sehr, sehr schwer durchführbar, weil die Inzidenz bei 50 bis 100 Fällen pro Jahr liegt.

Wenn ich nur die Methode testen möchte, dann könnte man ja – das wäre ein Vorschlag – einfach Frauen in der 35. bis 37. Woche screenen, die Ergebnisse verblindet halten und entsprechend parallel die Risikofaktoren dieser Frauen bestimmen und dann die Ergebnisse vergleichen: einerseits die Menge der Frauen, die mit diesen beiden Strategien ermittelt wurden, und dann zweitens auch die Überlappung der beiden Gruppen.

Um das dann auch noch zu verifizieren gegen die Probenentnahme in der 35. bis 37. Woche, könnte man zusätzlich direkt vor Geburt noch einmal einen Abstrich machen und schauen, wie die tatsächliche GBS-Besiedlung der Frau ist direkt vor Geburt, und diese Daten vergleichen.

Das würde keine Klinik beinhalten, das heißt keine Infektionserfassung der Neugeborenen; es würde aber eindeutig die verschiedenen Strategien vergleichen und testen können. Das wäre damit unserer Meinung nach gut durchführbar.

Moderator Stefan Lange: Ja, das ist jetzt erst einmal ein interessanter Ansatz, wobei ich jetzt nicht genau weiß, ob es solche Studien schon gibt. Falls nicht – und insbesondere natürlich auch im Rahmen des hiesigen Gesundheitswesens –, kann man sich das sicher vorstellen. Dann hat man zumindest einmal einen Anhaltspunkt, wie unterschiedlich sozusagen die jeweiligen Strategien die Betroffenen identifizieren. Aber vielleicht hat Frau Paschen auch eine andere Meinung dazu. Bitte.

Ulrike Paschen: Prinzipiell würde ich das durchaus interessant finden aus den gleichen Gründen, die Sie genannt haben: Dann würde man einmal wissen, wie unterschiedlich die Strategien sind.

Bezüglich der Frage, welche Strategie zur Identifizierung der Frauen die bessere ist, um GBS-Infektionen zu vermeiden, sehe ich das allerdings kritischer. Sie hatten gesagt, entscheidend sei die GBS-Besiedlung unter Geburt, dass man alleine nur feststellen wollte, wie viele Frauen mit jeder Methode identifiziert würden, die unter Geburt besiedelt sind.

Das stelle ich infrage – allein deshalb, weil nur bei ca. 1 % der GBS-besiedelten Frauen die Kinder auch ohne eine Antibiotikaprophylaxe eine GBS-Infektion erleiden würden. Das

bedeutet, dass man schon eine sehr hohe diagnostische Güte bräuchte mit dem Referenztest GBS-Kultur unter Geburt und nicht pränatal, damit man dann eine verlässliche Aussage dazu machen könnte.

Würde tatsächlich für diesen Referenztest ein PCR-Test eine Sensitivität von 100 % haben, würde ich Ihnen zustimmen. Dann würde man sagen können: Dieser Test identifiziert wohl alle Frauen, um die es geht. Denn es ist sehr plausibel: Klar, nur die GBS-besiedelten Frauen können GBS-Infektionen bei ihren Kindern haben, bzw. ihre Kinder können GBS-Infektionen haben. Nun ist es aber so, dass selbst die PCR-Tests für diesen Referenztest eine zwar sehr gute Sensitivität aufweisen, aber längst nicht in dem Bereich, den wir hier brauchen.

Und andersherum gefragt: Eigentlich wäre es doch viel schöner, wenn wir nicht 20 % – ungefähr so viele werden ja mit Antibiotika behandelt – tatsächlich unter Geburt behandeln müssten. Es wäre doch viel mehr zu bevorzugen, wenn wir einen Test hätten, der nicht alleine die GBS-Besiedlung feststellt, sondern auch schon vorhersagen kann, bei welchen Frauen das Problem auftritt.

Diesen Test gibt es nicht. Aber nichtsdestotrotz: Welche Sensitivität hätte ein solcher Test? – Eine unglaublich geringe. Das heißt, die diagnostische Güte hilft uns leider nicht weiter bei unserer Fragestellung.

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann, ja.

Alexander Hoffmann: Was Sie ansprechen, ist ja nicht jetzt wirklich die Güte der Screeningstrategie, Risikofaktor oder Screening an sich. Was Sie ansprechen, ist ja die Übertragungsrate, und das ist nicht, glaube ich, unsere Fragestellung. Das ist dann eine prinzipielle Diskussion: Ist eine Antibiotikaphylaxe bei einer Übertragungsrate von 0,03 % oder 0,3 unter 1 000 entsprechend gerechtfertigt? Ich glaube, diese Fragestellung haben wir nicht. Das wird auch nicht durch die Risikofaktor- oder Screeningstrategie beeinflusst.

Wenn wir wirklich hier die richtige Methode zur Bestimmung einer GBS-Besiedlung der schwangeren Frau diskutieren wollen, dann wäre der von mir gemachte Ansatz der beste, weil wir dann wirklich sagen können: Okay, wir wollen den Punkt bestimmen: Liegt bei der Geburt, wenige Stunden vor der Geburt tatsächlich einer GBS-Besiedlung in der Vagina der Frau vor? – Das kann man über DNA-Tests mit 100 % Sensitivität nachweisen, wenn man den Test eben kurz vor der Geburt noch macht und das dann vergleichen mit dem Screening in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche oder mit der risikofaktorbasierten Strategie.

Ulrike Paschen: Das ist ein Missverständnis. Ich hatte Sie jetzt eben so verstanden, dass Sie gemeint hatten, ich stelle die Antibiotikaphylaxe aufgrund der Seltenheit der GBS-Infektion infrage. Das war jetzt nicht meine Absicht gewesen, sondern meine Absicht war gewesen, deutlich zu machen, dass die Seltenheit dazu führt, dass eine GBS-Besiedlung eben nicht das Kriterium ist, um das es geht.

Selbst eine sehr hohe Sensitivität von – sagen wir einmal – 95 % stellt nicht sicher, dass nicht noch einige Frauen übersehen werden. Es stellt nicht sicher, dass alle Frauen gefunden werden, während andersherum aber eine sehr, sehr geringe Sensitivität – zum Beispiel von diesem fiktiven Test, den ich eben versucht habe darzustellen – trotzdem nicht ausschließt, dass dieser Test tatsächlich alle Frauen identifiziert.

Deshalb sage ich: Die diagnostische Güte beider Tests – egal welcher – bringt uns hier nicht weiter, wenn wir entscheiden wollen, welche Strategie die bessere ist, um GBS-Infektionen bei Neugeborenen zu verhindern.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich würde ganz gerne noch eine Sache ergänzen.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Frau Felderhoff.

Ursula Felderhoff-Müser: Zum Studiendesign von Herrn Hoffmann: Das ist, glaube ich, alles ganz löblich, aber wir wissen, wenn wir eine prospektive Studie machen und schließen Patienten ein, dann sind die Patienten im Allgemeinen besser behandelt. Das ist tatsächlich sogar eine Strategie auf Stationen, dass man sagt: Wir nehmen an prospektiven Studien teil, um einfach unsere Behandlungsqualität zu erhöhen.

Ich bin ziemlich sicher, dass wir mit „Test versus risikobasiert“ diese Frage nicht beantworten werden können, weil bei Patienten, die eingeschlossen werden, wird man ganz sorgfältig darauf achten, dass man die Risikofaktoren ganz genau erhebt und ganz genaue Zeitpunkte einhält, weil das eben Studienpatienten sind. Das müssen wir schon machen, weil das ganze Papier, was wir dann gefragt werden, das auch von uns verlangt.

So, denke ich, werden wir diesen Unterschied nicht in einer prospektiven Studie herausarbeiten können – plus der Problematik, dass eben das Readout von kinderärztlicher Seite schwierig sein wird in der heutigen Situation, wo das schon tatsächlich fast überall universell empfohlen wird.

(Alexander Hoffmann meldet sich zu Wort.)

Moderator Stefan Lange: Sofort, Herr Hoffmann. – Nur eine Anmerkung meinerseits: Das ist aber jetzt sozusagen ein K. o. gegen jegliche prospektive Studie für alle Fragestellungen dieser Welt. Das können wir natürlich – jetzt sage ich einmal – so nicht unbedingt teilen, weil man könnte ja auch die Konsequenz ziehen ...

Ich kann das verstehen, was Sie sagen: Ja, dazu gibt es – nicht nur zu dieser Fragestellung, zu vielen anderen Fragestellungen entsprechend – sogar Evidenz, dass Patientinnen und Patienten in Studien besser behandelt werden als außerhalb von Studien. Ich glaube aber, dann sollte die Konsequenz sein, nicht etwa – wie soll ich sagen – die Frage unbeantwortet zu lassen, sondern dann sollte man sich überlegen, ob man nicht besser die Versorgung so gestaltet, wie in Studien. – Herr Hoffmann, bitte.

Alexander Hoffmann: Noch einen kurzen Kommentar zur Anmerkung von Frau Felderhoff-Müser. Dem würde ich zustimmen, was ja dann auch wieder bedeuten würde, man sollte auch Real-World-Evidenz heranziehen, wo es ja eben populationsbasierte Daten zum Beispiel aus den USA gibt, wo man einfach sehen kann, wie die Neugeborenen-sepsis durch die Einführung der Screeningstrategie und dann noch einmal eine Verbesserung der Screeningstrategie entsprechend reduziert wurde.

Moderator Stefan Lange: Gut. Den Begriff hatte ich jetzt befürchtet: Real-World-Evidenz. Dazu haben wir uns auch schon an anderer Stelle häufiger geäußert. Ich frage mich immer, was das sein soll bzw. was dann das Gegenteil davon ist. Denn ich glaube auch, dass die Studienwelt eine echte Welt ist und dort auch echte Patientinnen und Patienten behandelt werden. Aber gut, das ist eine andere Diskussion.

Ich würde trotzdem gerne noch einmal versuchen, zurück auf den Punkt zu kommen. Ich glaube, wir haben jetzt viele verschiedene Aspekte. Erstens habe ich verstanden, Herr Schmidt, dass Sie gesagt haben: Es gab Gespräche über die Frage, ob wir nicht doch so eine Studie machen können, aber die sind noch in einem sehr frühen Stadium, sage ich einmal. – Ich finde, das kontrastiert so ein bisschen zu der Einstellung: Eigentlich kann man das nicht mehr. – Aber gut, vielleicht geht es doch.

Ich könnte mir vorstellen – falls es da Gesprächsbedarf gibt –, dass wir uns auch ganz gerne einmal darüber unterhalten könnten, was denn tatsächlich machbar wäre oder nicht. Ich erinnere an eine große Studie in Deutschland, die vor knapp 20 Jahren – ja, ziemlich genau 20 Jahren – durchgeführt worden ist auch zu einer Screeningfrage bei Neugeborenen in einem sehr, sehr großen Umfang mit vielen Hunderttausenden Kindern, die machbar gewesen ist. Da ging es ums Neuroblastomscreening.

Ich fände es wunderbar, wenn wir in Deutschland nach dieser Zeit auch mal wieder so ein Leuchtturmprojekt aufsetzen würden. Es gibt immer die Frage der Finanzierung, aber da gibt es ja jetzt so schöne Instrumente wie den Innovationsfonds, oder ich weiß nicht was. Ich würde das noch nicht völlig abhaken wollen, sage ich einmal. Sie sind ja offenbar noch im Gespräch, und ich möchte Sie da nur gerne wirklich ermuntern, das fortzuführen, um diese Frage zu beantworten.

Der andere Aspekt, der mir jetzt klar geworden ist: Wir haben bei diesen Tests, bei den Strategien drei Punkte. Der eine Punkt ist die Frage der Sensitivität. Da haben wir festgestellt: Die ist vermutlich auch bei den neuen Tests nicht 100 %. Das hängt einfach mit der Frage zusammen, wann ich sozusagen den Referenztest bestimme. Auch da werden betroffene Frauen oder entsprechend Kinder übersehen.

Der zweite wichtige Aspekt ist natürlich die Spezifität, das heißt: Wie viele behandle ich sozusagen überflüssig?

Das mündet dann in den dritten Punkt, weil sich natürlich diese Aspekte der Sensitivität und Spezifität letztlich auf das interessierende Event konzentrieren müssen, nämlich die Frage: Kinder, die eine GBS-Sepsis entwickeln – wie kann ich die denn entdecken mit den Tests, bzw. wie viele, die diese nicht entwickeln, identifiziere ich nicht falsch?

Sie hatten, glaube ich, die Zahl genannt: Etwa 20 % – oder ich weiß nicht genau – der Frauen werden heutzutage intrapartal mit Antibiotika behandelt. Das ist natürlich eine Hausnummer, die in Zeiten, in denen man ein bisschen über den etwas sparsameren Einsatz von Antibiotika sinnvollerweise spricht, vielleicht noch einmal Anlass zum Nachdenken geben könnte. – Bitte, Herr Hoffmann.

Alexander Hoffmann: Es gibt ja zwei Daten zur GBS-Infektionsrate bei schwangeren Frauen, zu deutschen: Da gibt es einmal 16 oder 18 %. Das heißt, wenn heute 20 % die Antibiotikaphylaxe-Rate ist, dann würde man mit einer Screeningstrategie wahrscheinlich ungefähr auf das Gleiche oder leicht darunter rauskommen.

Noch einmal drei Punkte, die jetzt in der Risikofaktorstrategie heute zu einer Antibiotikaphylaxe führen: Das ist einmal die Zeit seit dem Blasensprung von mehr als 18 Stunden – egal ob jetzt eine GBS-Infektion vorlag oder nicht. Wenn man da vorher die Screeningdaten hätte, könnte man vielleicht sogar die Antibiotikaphylaxe vermeiden, wenn man die Daten dann hat.

Dann gibt es natürlich die Bakteriurie, das heißt: Eine GBS-Besiedlung irgendwann in der Schwangerschaft der Frau nachgewiesen, würde heute zu einer Antibiotikaphylaxe führen nach der jetzigen Leitlinie. Hätte ich da die GBS-Ergebnisse vom Screening, könnte ich eventuell darauf verzichten. Studien zeigen ja auch, dass nur 38 % der Bakteriurie-Rate tatsächlich zu einer GBS-Besiedlung vor der Geburt führt.

Der dritte Faktor ist natürlich auch die Geburt eines Kindes mit Neugeborenensepsis zuvor. Auch da zeigen die Studien, dass nur eine 40-prozentige Übereinstimmung von diesem Faktor mit der tatsächlichen GBS-Besiedlung der Frau vor Geburt eben dann vorliegt. Da könnte man mit einer Screeningstrategie wesentlich spezifischer mit Antibiotika umgehen. – Danke.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht dann Herr Schmidt und Frau Mattern.

Markus Schmidt: Wenn ich das einmal sofort kommentieren würde: Ich sehe das genauso, bzw. auch da haben wir derzeit in Deutschland ein System, was ja irgendwie so ein Mittelding ist. Das heißt, viele Frauen kommen gescreent als IGeL-Leistung, andere kommen halt ungescreent.

Und ich glaube, das ist auch das Problem, weswegen heutzutage in den Kreißsälen dann gegebenenfalls auch mal zu viel Antibiotika gegeben wird. Das sagen auch die amerikanischen Daten eigentlich, dass quasi mit dem ubiquitären Screening die Antibiotikaeinsatzrate gar nicht steigt, aber wir setzen sie dann gezielter ein. Wir setzen sie gezielter dann bei den Frauen ein,

die wirklich eine Besiedlung haben – und nicht so aus dem Bauch heraus, wie das leider häufig in den Kreißsälen der Fall ist, weil wir ja beide Verfahren gerade gar nicht konsequent durchführen.

Moderator Stefan Lange: Frau Mattern.

Elke Mattern: Ich möchte noch einmal sagen, dass die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft zwar gegen ein universelles Screening ist, weil wir die Frau nicht pathologisieren wollen, dass wir aber deswegen nicht bei der risikobasierten Methode die Risiken alle für plausibel halten. Es geht also nicht darum, dass wir sagen: Die Risiken, die bisher dazu führen, dass Antibiotikaprophylaxen gemacht werden, sind alles die richtigen. – Aber wir wollen einfach nicht, dass jede Frau dieses Screening bekommt.

Moderator Stefan Lange: Frau Felderhoff-Müser, Sie hatten sich auch noch gemeldet.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich wollte noch etwas ergänzen zu Herrn Schmidt, dass es auch für uns Kinderärzte natürlich leichter ist, wenn wir wissen, mit welchem Keim wir es zu tun haben, und wir dann damit auch den Einsatz von multiplen variablen Antibiotika reduzieren können, wenn wir wissen, nach was wir suchen. Wir hoffen natürlich inständig, dass die Testentwicklung auch dahingehend ist, dass wir mehr Empfindlichkeit von POCT-Devices haben, und das wird sicher in den nächsten Jahren irgendwann kommen, dass wir solche Dinge auch zuverlässiger voraussagen können.

Moderator Stefan Lange: Ich würde gerne noch einmal auf den eigentlichen TOP zurückkommen, aber wahrscheinlich herrscht da hier auch Einigkeit. Also, noch einmal:

Nähmen wir an, wir würden eine solche Studie machen, wofür es, glaube ich, immer noch gute Gründe gibt: Was wäre denn aus Ihrer Sicht der Endpunkt, der einen am ehesten interessieren würde? Ich habe das jetzt so verstanden, dass es im Grunde genommen die Neugeborenen Sepsis ist.

Okay. Jetzt frage ich einmal ganz naiv sozusagen auch unsere Gruppe hier: Haben wir denn eigentlich irgendwelche Daten darüber, was an unerwünschten Dingen durch die Antibiotikaprophylaxe hervorgerufen wird bei den Neugeborenen, oder ist das völlig nebenwirkungsfrei? – Herr Zemlin.

Michael Zemlin: Natürlich ist das im Zusammenhang mit der Mikrobiomforschung von großem Interesse. Man hat postuliert, dass durch großflächigen Einsatz von Antibiotika sich auch vermehrt Resistenzen entwickeln könnten. Das ist meines Wissens nach bisher aber nicht bestätigt worden.

Allerdings gibt es Untersuchungen, die einen schiefen Vergleich darstellen zum Kaiserschnitt. In Deutschland werden ja 32 % aller Kinder mit Kaiserschnitt entbunden, und seit 2010 empfiehlt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft die perioperative Antibiotikagabe an die Mutter vor der

Hautinzision. Dadurch sind jährlich ungefähr 220 000 Kinder antibiotikaexponiert, und die strittige Frage ist zurzeit, ob das erhöhte Risiko, Asthma zu entwickeln oder auch andere spätere Erkrankungen – zumindest eine atypische Lage des Mikrobioms –, nicht nur mit dem Kaiserschnitt, sondern auch mit der damit verbundenen Antibiotikaphylaxe zusammenhängt.

Insofern ist die Frage nicht eindeutig zu beantworten, und so kommt auch eine Stellungnahme einer deutschen pädiatrischen Fachgesellschaft zu dem Schluss, dass man die potenziellen Nachteile oder Vorteile von Antibiotikaexposition peripartal nicht sicher beurteilen kann.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt, bitte.

Markus Schmidt: Da habe ich, glaube ich, noch einmal eine Verständnisfrage. Ich denke, von der Seite her erwarten wir gar nicht einen höheren Antibiotikaeinsatz.

Wenn wir jetzt diese Frage diskutieren, stellen wir uns die Frage: Müssen wir überhaupt Antibiotika unter der Geburt einsetzen? – Das heißt, das würde ja auch implizieren: Selbst bei den Risikofaktoren, länger 18 Stunden und halt sonst keine klinischen Zeichen – ist da der Antibiotikaeinsatz gerechtfertigt?

Das Ziel durch den gezielten Einsatz ist nämlich genau das, nämlich den unnötigen Antibiotikaeinsatz zu vermeiden. Dass es wirklich nur die Frau unter der Geburt bekommt, die halt die Besiedlung hat und die dann auch die Risikofaktoren hat. Der Rest, über 18 Stunden, fällt dann ja in dem Augenblick auch weg.

Moderator Stefan Lange: Frau Felderhoff-Müser.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich wollte noch einmal betonen, dass seit dem Bestehen der Leitlinie, wo auch in recht hoher Zahl schon tatsächlich auf GBS gescreent wird, die Zahl der Neugeboreneninfektionen durch Streptokokken auch in Deutschland zurückgegangen ist und dass wir das nicht nur praktisch, sondern tatsächlich zahlentechnisch beobachten können. Ich glaube, das ist etwas, was man nicht wegdiskutieren darf.

Und wir sprechen nicht von einer einfach zu behandelnden Neugeboreneninfektion – es gibt ja auch durchaus andere Neugeboreneninfektionen –, sondern eine, die ein erhebliches Risiko hat, auch das zentrale Nervensystem zu befallen und zu lebenslangen Schäden zu führen und die eine erhebliche Mortalität hat.

Moderator Stefan Lange: Okay, gut. – Dann würde ich gerne noch einmal nachfragen. Ich hatte ja vorhin nach so interessierenden Endpunkten einer hypothetischen Studie gefragt, also die Sepsis. Aber es gibt eben auch andere klinisch wichtige Parameter – Sie haben gerade gesagt: Schädigung des zentralen Nervensystems –, die man meint, damit vermeiden zu können. Habe ich das richtig verstanden?

Ursula Felderhoff-Müser: Nein. Wir haben es ja mit einer Erkrankung zu tun, die nicht eine normale Neugeboreneninfektion – in Anführungsstrichen – ist, die man leicht behandeln kann, sondern es ist eine Erkrankung, die oft fulminant verläuft und wo man dann auch trotz Antibiotikagabe, trotz früher Behandlung durch die Kinderärzte der Erkrankung hinterherläuft. Das wollte ich nur noch einmal betonen, weil die Komplikationsrate einfach so hoch ist.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, Herr Hoffmann, Sie hatten vorhin gesagt: Das ist ein seltenes Ereignis, die Neugeborenen-sepsis, ein sehr seltenes Ereignis. Oder Herr Schmidt? – Nein, ich glaube, Sie haben das gesagt. 50 bis 100 Fälle pro Jahr in Deutschland. – Das ist die Sepsis, mit 50 bis 100 Fällen pro Jahr?

Jetzt habe ich meine Frage vergessen; vielleicht komme ich gleich noch einmal darauf zurück. – Frau Mattern, Sie wollten noch etwas sagen?

Elke Mattern: Ich wollte noch einmal darauf kommen, dass wir ja hier die Diade von Mutter und Kind haben, und wir versuchen, das Kind zu behandeln, indem wir bei der Mutter eben die Antibiotikaphylaxe starten. Wir haben 700 000 Geburten pro Jahr und 50 Kinder, die dann eine Sepsis entwickeln. Insofern wäre der Endpunkt wirklich diese Sepsis und die Frage: Wie können wir genau diese Frauen herauskriegen, die eine vielleicht so starke Besiedlung haben, dass es vermehrt zu einer Sepsis kommen kann, aber nicht eben jede Frau, die ein Screening bekommt?

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann.

Alexander Hoffmann: Dazu noch einmal ein Kommentar: Wenn man die Daten, die ja auch im Vorbericht angegeben sind, nimmt – das heißt: 790 000 Geburten pro Jahr, 18,4 % GBS-Besiedlung der Mütter, 0,3 in 1000 Übertragungen auf das Neugeborene –, gibt es eben entsprechend 45 infizierte Neugeborene pro Jahr.

Das ist für mich auch der Faktor, warum es eben so schwierig ist, eine prospektive Studie mit dem Endpunkt Neugeborenen-sepsis durchzuführen, weil man dann mehrere Jahre bräuchte, wenn man alle Geburten in Deutschland einschließen müsste, um dann entsprechende Effekte nachzuweisen oder die beiden Strategien zu vergleichen.

Deshalb eben auch mein Vorschlag, einfach nur wenn wir annehmen, dass eine GBS-Besiedlung der Frau direkt vor Geburt das ist, was wir eben als Grundlage für eine Antibiotikaphylaxe definieren. Wenn man das testen will, ob da die Risikofaktorstrategie oder das GBS-Screening zielführender ist, dann bräuchten wir die Klinik nicht, das heißt, diese geringe Inzidenz der Neugeborenen. Gering in Anführungszeichen, weil es natürlich immer noch dramatisch oder tragisch ist.

Das ist eben der Faktor, warum ich sage: Brauchen wir wirklich diese Klinik und diesen klinischen Endpunkt, um die beiden Strategien zu vergleichen?

Moderator Stefan Lange: Ja. – Noch einmal: Ich verweise noch einmal auf die wie gesagt vor etwa 20 Jahren durchgeführte Studie in Deutschland, auch eine sehr seltene Erkrankung, Neuroblastom. Die haben einen Ansatz gewählt, indem Sie tatsächlich große Regionen verglichen haben, eben dort, wo gescreent wurde, und dort, wo nicht gescreent wurde. Für so völlig ausgeschlossen halte ich das nicht, auch so etwas für diese Fragestellung vielleicht zu erwägen. – Aber jetzt merke ich schon, Frau Felderhoff-Müser ...

Ursula Felderhoff-Müser: Ich muss ein bisschen widersprechen. Und zwar bei jeder Neugeborenen-Screening-Untersuchung ist es tatsächlich so, dass wir ganz klare Bedingungen haben. Wir können eine zusätzliche Erkrankung in das Neugeborenen-Screening einschließen, oder wir können sagen: Wir machen das nur in Rheinland-Pfalz, Hessen und dem Saarland. – Das ist ja eine klare Definition, und alle Kinder haben dann quasi die gleiche Ausgangsmöglichkeit. Die Kontrollgruppe ist klar: In einem bestimmten Landstrich bekommen die das Screening nicht.

Während es hier so ist: Wir haben ja nicht Patienten unter stationären Bedingungen, die wir mit diesen Risikofaktoren wirklich gut beobachten können, sondern der eine kommt irgendwie direkt zur Geburt: Wupp, ist das Kind da, es gab Fieber unter der Geburt. Ist es ordentlich gemessen, oder wie verifiziere ich das alles? – Das müssen die Geburtshelfer so ein bisschen auch beantworten.

Aber ich glaube, dadurch, dass wir so ein heterogenes Klientel haben, werden wir wahrscheinlich nicht zu der Aussage kommen, die wir eigentlich am Schluss haben möchten. Und das ist, glaube ich, die Schwierigkeit bei einer prospektiven Studie in der jetzigen Situation, weil wir – wir wissen ja: Gott sei Dank sind die Fälle zurückgegangen dieser Kinder; wir haben niedrige Zahlen inzwischen – mitten im Rennen noch einmal auf Null zurückgehen. Das ist meiner Ansicht nach sehr, sehr schwierig.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden, weil ein Ansatz kann ja nicht sein, sozusagen den Status quo ... Es geht um die Frage, die uns vom Gemeinsamen Bundesausschuss gestellt worden ist: Würde das universelle Screening, was bis jetzt nicht existiert, gegenüber dem Status quo eine Verbesserung bringen? – Also auf Null gehen wir nicht zurück, sondern wir bleiben beim Status quo.

Doch? – Okay, Herr Schmidt sagt: Doch.

Markus Schmidt: Na ja, wir gehen halt leider schon fast auf Null zurück, weil das ist ja derzeit nicht gelebte Realität. Darüber müssen wir uns ja im Klaren sein: Es ist ja schon so, dass das von vielen Kollegen oder von vielen Frauen als IGeL-Leistung in Anspruch genommen wird, und aus unserer Sicht auch empfehlenerweise in Anspruch genommen wird. Wir halten das für gut – nicht, dass sie das bezahlen müssen, aber dass es durchgeführt wird.

Im Endeffekt haben wir schon ein Screening in Deutschland, nur keins, was finanziert wird, sondern was von den Frauen finanziert wird und was dementsprechend auch definitiv nur von

einem geringeren Anteil in Anspruch genommen wird. Und das ist der Punkt, wo wir wirklich wieder auf Null gehen würden.

Moderator Stefan Lange: Nein. Da haben Sie mich, glaube ich, falsch verstanden, weil natürlich müsste man so etwas – man nennt das Kontamination in solchen Studien – mit berücksichtigen und auch in die Planung mit aufnehmen, dass man sozusagen ja nicht so etwas verbieten kann; das ist schwierig. Das wird mögliche Effekte eines universellen Screenings zwangsläufig – wenn es denn nutzt, was Sie voraussetzen, wo wir die berufsmäßigen Skeptiker sind –, wenn es denn so ist, verdünnen, aber nichtsdestotrotz wird man sie nachweisen können. Man braucht halt dann einen größeren Aufwand.

Insofern würde ich Sie da ein Stück weit beruhigen wollen, dass es nicht darum geht, eine Situation zu schaffen, die nicht der gegenwärtigen Versorgungsrealität entspricht. Ich glaube, das wäre schon wichtig. Das geht auch meines Erachtens rein logistisch schon gar nicht.

Nur ein Missverständnis: Wir bezahlen sowieso nichts vom IQWiG, sondern wir sind ein unabhängiges wissenschaftliches Institut.

Ich glaube, es muss Ihnen schon darum gehen, wenn Sie das so für sinnvoll halten, was Sie jetzt auch noch einmal sehr, sehr deutlich gesagt haben, dass es erstattet wird in der GKV, denn das ist das Leistungsversprechen, das dort gegeben ist. Insofern wäre es dann auch völlig gerechtfertigt, dass es finanziert würde, wäre es denn so.

Elke Mattern: Auch Hebammen sind Geburtshelfer, und auch Hebammen machen Geburtsvorbereitung und -vorsorge. Und wir bieten den Test auch an, aber wir machen auch eine Aufklärung für die Frauen. Wir haben auch viele Frauen, die den Test dann nicht wollen.

Deswegen wäre jetzt vielleicht meine Frage: Wenn 45 Kinder pro Jahr eine Sepsis bekommen, ist es dann klar, dass das Frauen sind, oder dass das Kinder von Frauen sind, die vorher positiv getestet wurden? Oder wie ist der Anteil dieser Kinder, die keine positive Testung hatten?

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann.

Alexander Hoffmann: Das kann ich nicht beantworten. Wir wissen die Zahlen nicht, wie viele Neugeborene eine Sepsis haben durch eine GBS-Besiedlung der Frau. Die Zahl 45 kommt durch die Rückwärtsrechnung, das heißt, wir haben soundso viele Geburten, so hoch ist die Infektionsrate mit GBS, so hoch ist die Übertragungsrate, dann kommt diese hypothetische Zahl 45 heraus.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt, jetzt habe ich doch noch eine Frage an Sie. Wir haben vorhin über das Cochrane-Review gesprochen, aber das war die Frage: Wenn eine Infektion vorliegt, soll man Antibiotika geben, ja oder nein? – Da habe ich Sie so verstanden, dass die Evidenz da eigentlich klar ist, dass es also unethisch wäre, diese Frage noch einmal aufzurufen.

Können Sie mir etwa sagen, wie viele der Sepsisfälle bei bestätigter GBS-Infektion unter der Geburt durch die Antibiotikagabe tatsächlich dann verhindert werden?

Markus Schmidt: Nach den amerikanischen Daten 90 %.

Moderator Stefan Lange: Gut. Das ist ja eine Hausnummer. – Frau Paschen, Sie wollen etwas dazu sagen.

Ulrike Paschen: Genau. Das basiert natürlich auch auf den retrospektiven Untersuchungen, die wir nicht eingeschlossen haben in dem Bericht. Also auch diese Aussage ist deshalb nicht so verlässlich, wie wir uns das wünschen.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Frau Mattern, bitte.

Elke Mattern: Darf ich dann einen Vorschlag machen zur Nachfrage noch einmal? – Ich meine, wenn Sie schon mit diesen 45 Kindern arbeiten: Sie haben ja die Kinder, die eine Sepsis entwickelt haben. Könnten Sie da bitte noch einmal gucken, was die Mütter für eine Vorgeschichte haben?

Ursula Felderhoff-Müser: Diese Kinder kommen in unterschiedlichen Kliniken in Deutschland zur Welt. Dann wären wir auch wieder bei einer retrospektiven Beobachtung, und es ist sehr, sehr schwierig, solche retrospektiven Meldungen zu erheben, da wir ja ein sehr dezentralisiertes Versorgungssystem haben. Wenn wir das in großen Zentren gesammelt hätten, wäre es viel, viel leichter, diese Kinder aufzuarbeiten, vielleicht auch genetisch aufzuarbeiten und zu schauen.

So etwas könnte man machen, aber man würde auch nie alle Kinder in Deutschland – auch nicht prospektiv – beobachten können.

Moderator Stefan Lange: Gut. – Haben wir noch Fragen, Frau Paschen?

Ulrike Paschen: Eine Frage hätte ich tatsächlich noch, und zwar in die Runde, nachdem jetzt hier immer gesagt wurde, viele Frauen nehmen schon den GBS-Test in Anspruch, als ob das gleichbedeutend mit Screening wäre. Kann sein.

Aber wie schätzen Sie es ein: Wie viele dieser GBS-positiven Frauen erhalten tatsächlich unter Geburt eine Antibiotikaphylaxe? Ist das so, dass man sagen kann, das wird tatsächlich umgesetzt, oder bekommen diese Frauen zwar den GBS-Test, aber dann erfolgt in vielen Fällen nichts? – Das würde mich einmal interessieren.

Markus Schmidt: Eine Datenlage diesbezüglich kann ich Ihnen nicht zitieren. Ich kann Ihnen nur einfach die gelebte Praxis erläutern. Wenn wir einen positiven Screeningtest haben, dann trägt der Niedergelassene das dick in den Mutterpass ein. Der Mutterpass wird eingesehen, und in dem Augenblick, wo eine GBS-positive Patientin zur Geburt kommt, bekommt die dann auch die Antibiose.

Ich kann Ihnen aber nicht sagen, ob das 70 oder 80 % sind, aber in dieser Größenordnung würde ich das halt annehmen.

Moderator Stefan Lange: Frau Mattern.

Elke Mattern: Ein zusätzlicher Faktor wäre in diesem Fall ja noch, dass die Antibiose erst wirkt nach 4 Stunden, dass es also noch 4 Stunden braucht, bis das Kind geboren ist, damit sie beim Kind ankommt, und das ist auch nicht immer überall gegeben.

Moderator Stefan Lange: Herr Zemlin, wollen Sie noch etwas sagen?

Michael Zemlin: Woher stammt die Zahl von 4 Stunden?

Elke Mattern: Ich meine, die so in der Leitlinie gelesen zu haben. – Das wird nickend bestätigt.

Michael Zemlin: Also dann kommen offensichtlich unterschiedliche Fachgesellschaften auch zu unterschiedlichen Zeiten, weil es gab auch Empfehlungen, Therapien 2 Stunden vor Geburt zu machen, um Effekte beim Kind zu erzeugen.

Elke Mattern: Gut, dass Sie das ansprechen: unterschiedliche Zeiten, unterschiedliche Ergebnisse der gleichen Studienlage.

Moderator Stefan Lange: Gut, dann haben wir auch diesen Punkt geklärt. – Wir hatten so ein bisschen gehofft mit dem TOP, wir könnten noch so ein bisschen mehr auf Einzelheiten einer eventuell hypothetischen Studie ... Aber ich habe den Eindruck, Frau Felderhoff-Müser ist da sehr skeptisch.

Sie haben vielleicht noch nicht alle Gespräche sozusagen abgebrochen diesbezüglich. Wie gesagt, Herr Schmidt: Wenn Sie da Beratungsbedarf haben, könnte man sich da sicher etwas vorstellen. Andererseits muss man auch sagen, müssen wir erst einmal das abschließende Berichtsergebnis abwarten. Das können wir ja jetzt noch gar nicht vorhersehen, was unsere Empfehlung dann sein wird.

Dann würde ich vorschlagen, dass wir den TOP „Wie könnte eine eventuelle Studie ausgestaltet sein?“ hiermit abschließen und würde dann den TOP 3 „Verschiedenes“ aufrufen, wo Sie einfach noch einmal Gelegenheit haben, uns noch etwas mit auf den Weg zu geben, was Sie jetzt in der Diskussion bisher vermisst haben. – Frau Mattern.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Elke Mattern: Ich hätte eine generelle Anmerkung. Sie hatten mir den TOP zugeschickt, oder die Tagesordnung, und da stand eben drin „wegen gesundheitlicher Effekte“. Ich bin dann lange auf die Suche gegangen, wo ich denn dieses Zitat raussuchen könnte. Ich finde es schade, dass wir die Stellungnahmen der anderen vorher nicht haben können und uns nicht entsprechend vorbereiten können.

Moderator Stefan Lange: Okay, danke für den Hinweis. Das betrifft jetzt einen formalen Aspekt. Ich glaube, das haben wir auch schon sehr oft in der Vergangenheit diskutiert. Es gibt, glaube ich, gute Gründe, dass wir das nicht tun. Die kann man ja immer noch einmal wieder hinterfragen, aber das ist bei allen unseren Erörterungen so. Alle Stellungnahmen werden allerdings dann aber mit dem Abschlussbericht in einem gesonderten Dokument veröffentlicht, sodass das natürlich am Ende alles sehr transparent ist. – Das nehmen wir erst einmal so auf.

Gibt es noch weitere Punkte? – Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Kurz noch einen Hinweis: Die DGGG, wir sind also der festen Überzeugung, dass ein Screening einen positiven Effekt hat bei fehlender Datenlage; da geben wir Ihnen recht.

Wir sehen aber schon auch, dass eine gewisse Sensibilisierung für das Thema überhaupt da ist: sowohl was die Prophylaxe angeht, als aber auch, was die Etablierung von Risikofaktoren angeht. Wir fürchten einfach wirklich, wenn jetzt dieser ganze Prozess zum Erliegen kommt, sprich: abgelehnt wird, dass damit auch ein ganzes Stück Sensibilisierung für dieses Thema verloren gehen wird und dementsprechend dann auch die Sepsisrate wieder ansteigen wird.

Moderator Stefan Lange: Okay, das nehmen wir auch einmal so als Statement auf. – Frau Felderhoff-Müser.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich würde gerne noch einmal herausstellen, dass wir mit der risikobasierten Testung oder Einschätzung wahrscheinlich auch mehr Antibiotika einsetzen würden, ungezielter einsetzen würden. Das würde ich einfach ganz gerne noch einmal festhalten, dass das noch einmal mit in die Argumentation aufgenommen wird.

Ulrike Paschen: Dann hätte ich eine Frage dazu: Was glauben Sie denn, wie viele Frauen behandelt werden würden unter Geburt mit Antibiotika? Denn ich habe in der Literatur tatsächlich keinen Hinweis darauf gefunden, dass man einmal abschätzen könnte, wie viele Frauen das betreffen würde.

Ursula Felderhoff-Müser: Die Frage muss ich an die Geburtshilfe weitergeben.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Aber auch die Geburtshelfer können da keine genauen Zahlen sagen. Das Einzige, was wir halt sagen können, ist, dass sich mit Einführung des Screenings in den USA die Sepsisrate, aber nicht die Antibiotikarate verändert hat. Deswegen würde ich mich dem Plädoyer von Frau Felderhoff-Müser absolut anschließen.

Ulrike Paschen: Wenn ich Sie allerdings richtig verstanden habe, Frau Felderhoff-Müser, dann hatten Sie ja gemutmaßt, dass der Antibiotikaverbrauch ansteigen würde, während Sie jetzt... – Nein, habe ich Sie nicht richtig verstanden?

Ursula Felderhoff-Müser: Nein, mit dem risikobasierten Ansatz. Dass wir einfach ...

Ulrike Paschen: Ja, mit dem risikobasierten Ansatz.

Ursula Felderhoff-Müser: Genau. Also, wir sind ungezielter unterwegs.

Ulrike Paschen: Ungezielter. Verstehe ich Sie richtig, interpretiere ich Sie richtig, dass ...

Ursula Felderhoff-Müser: Einmal behandeln wir wahrscheinlich mit dem risikobasierten Ansatz viele Patienten, die keine Antibiotikaprofylaxe bräuchten, und wir behandeln wahrscheinlich auch sehr breit. Wenn wir nicht wissen, ob eine Patientin GBS-besiedelt ist, behandeln wir auch zunächst einmal das Neugeborene sehr breit, wenn es Krankheitszeichen zeigt. Wenn wir aber wissen, dass wir einen Risikofaktor haben, nämlich GBS, dann sind wir da auch in der Antibiotikawahl sehr zielgerichtet.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Das ist einfach auch ein Punkt, den ich noch einmal unterstreichen will. Gerade dieser Risikofaktor „Blasensprung länger als 18 Stunden“ ist ein ziemlich unspezifischer Risikofaktor. Und ich glaube, in diesem Bereich therapieren wir derzeit sehr ziellos. Das heißt, der Bereich wird sicherlich deutlich reduziert werden, wenn wir ein generelles Screening machen würden.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, das hatte Frau Mattern eben auch gesagt, dass die Wertigkeit mancher der erhobenen Risikofaktoren vielleicht noch einmal bei dieser Strategie diskutiert werden sollte. – Frau Mattern.

Elke Mattern: Dazu von mir noch: Ich finde, wir sind hier sehr im Eminenzbereich, also auch eine Frühgeburt fällt nicht einfach so vom Himmel. Auch da könnte man ... Die wird ja als Risikogeburt vorher schon geführt; da wird ja dann gescreent. Es wird ja nicht erst dann gescreent, wenn die Frau mit vorgeburtlichen Wehen in die Klinik kommt, sondern sie hat das ja vorher schon gehabt.

Ein Blasensprung größer 18 Stunden: Wo kommt denn das heute in der Praxis noch vor? – Also die Einleitung passiert doch nach 2 oder 3 Stunden. Also ich glaube, da sprechen wir über Fälle, die es so nicht so sehr gibt.

Moderator Stefan Lange: Herr Schmidt.

Markus Schmidt: Also da muss ich vehement widersprechen. Das Vorgehen, dass 2 Stunden nach einem Blasensprung eingeleitet wird, ist in keiner Empfehlung, in keiner Leitlinie und auch in – ich sage mal – keinsten Weise das gelebte Prozedere in den Kliniken: definitiv nein.

Die Frage mit der Frühgeburtlichkeit: Ich glaube, wir müssen zwei unterschiedliche Sachen jetzt besprechen. Wir reden eigentlich über die peripartale Antibiotikaprofylaxe, schwerpunktmäßig bei den Reifgeborenen. Wenn wir ein Screening zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche haben: Ja, dann haben wir einen Kulturbefund bei einem großen

Anteil der Frühgeborenen, insbesondere bei diesen ganzen Late-Preterms, also quasi die 32. bis 37. Schwangerschaftswoche. Den hohen Anteil an Frühgeburtlichkeit erfassen wir damit aber auch nicht.

Das heißt, Behandlung einer Infektion bei drohender Frühgeburtlichkeit ist ein komplett anderes Thema als peripartale Antibiotikaprophylaxe aufgrund einer GBS-Besiedlung bei Reifgeborenen. Das dürfen wir nur nicht durcheinanderbringen.

Moderator Stefan Lange: Das ist vielleicht noch einmal ein spannender Punkt. Da würde ich nun tatsächlich auch noch einmal einhaken; ich glaube, das haben wir auch in unserem Bericht adressiert: Natürlich ist eben genau die Frühgeburtlichkeit ja ein Risikofaktor für die neonatale Sepsis.

Von den 45 Fällen, über die wir jetzt hier sprechen: Können Sie da ungefähr sagen, wie viele davon wiederum auf die Reifgeborenen zurückgehen und wie viele davon im Grunde genommen Frühgeburten sind, die ja durch den Test in der Tat überhaupt nicht erfasst werden könnten?

Da wird schnell recherchiert. Frau Felderhoff-Müser.

Elke Mattern: Könnten wir da noch einmal kurz klären, was Sie mit Reifgeborenen meinten? – Also ein Kind ab 37 + 0 ist keine Frühgeburt mehr, und der Test setzt bei 35 + 0 an. Da haben wir noch eine kleine Spanne.

Moderator Stefan Lange: Gut. – Ich habe jetzt hier einfach nur diesen Begriff aufgenommen. Sie haben recht, da ist eine kleine Spanne zwischen 35 und 37, aber alles, was davor ist, wird natürlich nicht erfasst mit dem Test.

Markus Schmidt: Klar, mir war es einfach nur noch einmal wichtig, darauf hinzuweisen, dass das kein Test ist zur Prävention der Frühgeburtlichkeit. Das ist nicht die Intention, die wir damit ... Dann müssten wir zu einem anderen Zeitpunkt screenen.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, jetzt müssen wir einmal ein bisschen aufpassen, dass wir nicht völlig zerfasern. Ich glaube, niemand hatte die Absicht, so etwas zu behaupten. – Klar, nein, darüber reden wir nicht.

Gut. Also, ich denke mal, wahrscheinlich wird man da so schnell nicht irgendwie Zahlen finden – oder doch? Frau Felderhoff-Müser.

Ursula Felderhoff-Müser: Ich glaube, wirklich Zahlen zu finden, ist schwierig, vor allen Dingen, wenn es um Frühgeborene unter 35 Wochen geht. Aus der klinischen Erfahrung heraus können wir aber sagen, dass im Prinzip die Late-Preterms, also über 35 Wochen, und reifgeborene Kinder betroffen sind. Es sind auch selten Kinder betroffen, die sehr übertragen

sind, sondern tatsächlich zwischen 35 und 38, 39 Wochen. Das ist die klinische Erfahrung, und wir wissen auch, dass in den letzten 20 Jahren eben diese Zahl zurückgegangen ist.

Moderator Stefan Lange: Frau Mattern.

Elke Mattern: Darf ich dann noch einmal zusammenfassen, dass wir hier von etwa 45 Kindern pro Jahr sprechen, von denen wir nicht wissen, ob die Mütter gescreent wurden oder nicht, eventuell auch – ich weiß es nicht – wissen, ob sie eine Antibiotikatherapie bekommen haben und auch nicht wissen, wann sie geboren wurden.

Moderator Stefan Lange: Das wird vermutlich so sein aus Gründen, die auch Frau Felderhoff-Müser vorhin gesagt hat, dass wir natürlich eine systematische Erfassung solcher Kinder in Deutschland nicht haben. Dafür bräuchte man ja eine Art Register, in dem alles das aufgezeichnet, dokumentiert wird. Das gibt es meines Wissens nach nicht.

Ich sehe in die Runde. Gibt es noch etwas? – Ich habe nicht den Eindruck. Ich glaube, wir haben unsere Fragen soweit gut platzieren können und auch einige Antworten bekommen. Sie haben fleißig mitgeschrieben.

Dann beende ich hiermit diese wissenschaftliche Erörterung etwas „preterm“; ich glaube, das wird uns allen nicht schaden.

Ich danke Ihnen sehr für das Kommen, auch unter widrigen Umständen. Das hilft uns sehr, und Sie können mir auch glauben, dass wir das würdigen, dass das doch die Qualität auch unserer Arbeit verbessert.

In diesem Sinne vielen Dank, gute Heimreise und dann vielleicht bis zum nächsten Mal.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e. V. (DGHWi)	A 5
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM).....	A 13
A.1.4 – Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)	A 16
A.1.5 – Hologic Deutschland GmbH	A 19

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Autoren:

- Kainer, Franz

Evang. Luth. Diakoniewerk Neuendettelsau
Klinik Hallerwiese, St.-Johannis-Mühlgasse 19, 90419 Nürnberg
Prof. Dr. F. Kainer, Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Klinik Hallerwiese

Prof. Dr. F. Kainer
Abteilung Geburtshilfe und
Pränatalmedizin

Telefon

Telefax

Nürnberg, 20.08.2018

Stellungnahme im Auftrag der DGGG (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) zu S17-02

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Rahmen des Stimmnahmeverfahrens zum Screening auf Streptokokken der Gruppe B, nehme ich im Namen der DGG in Abstimmung mit der DGPM wie folgt Stellung:

Es ist festzuhalten, dass eine umfangreiche Literaturzusammenstellung zu der Thematik erfolgt ist. Aus den Schlussfolgerungen des Berichtes ergeben sich wichtige Impulse für die weitere Beschäftigung mit der Thematik.

Da die Publikation des Berichtes sicher eine große Breitenwirkung hat, möchten wir auf folgende Punkte hinweisen:

Es besteht die Sorge, dass aufgrund der Publikation das derzeit an vielen Kliniken gut etablierte System des Screenings auf GBS in Misskredit gerät oder vollständig aufgegeben wird. Es steht aber außer Frage, dass eine frühzeitige Behandlung schwere Sepsisfälle verhindern kann. Es ist aufgrund der vorhandenen Kohortenstudien davon auszugehen, dass es zu einer Zunahme von Sepsisfällen bei Reifgeborenen mit extrem schlechter Prognose kommen könnte, wenn das Screeningkonzept plötzlich verlassen werden würde.

Die Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS) nach Lancefield (synonym: *Streptococcus agalactiae*) sind nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für schwere Infektionen des Neugeborenen. Seit Einführung der Prophylaxe hat die Anzahl der GBS-Infektionen deutlich abgenommen. Dafür gibt es in der Publikation von Berner (Berner R,

Herting E, Hufnagel M, Kunze M, Roos R, Spellerberg B. Infektionen durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS); DGPI-Handbuch 2013:517-520.) und Edmond (Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Heath PT. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and metaanalysis. Lancet 2012;379:547-56) deutliche Hinweise.

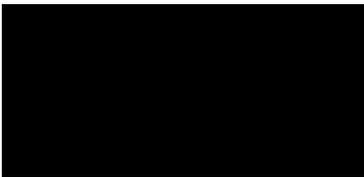
Da es uns auf die gesundheitlichen Effekte eines Screenings ankommt, bewerten wir anders als die Autoren der Evaluation das derzeitige Screening auf GBS im Augenblick für erhaltenswert bis kontrollierte Studien vorliegen, die zu einer anderen Einschätzung kommen.

Es wäre im Sinne einer verantwortungsvollen Patientenbetreuung, wenn im Fazit das Risiko der GBS-Infektion deutlich formuliert werden würde. Fehlende RCTs sollten kein Grund sein, sich mit einer ernsten Erkrankung nicht mehr zu beschäftigen, sondern als Anregung nutzen, diese wissenschaftlich einzufordern.

Die Studie stellt nicht das Risiko der Sepsis bei GBS-Infektion in Frage, sondern beschäftigt sich mit der Frage, welche Strategie zur Vermeidung sinnvoll ist. Dies sollte eindeutiger aus den Statements hervorgehen.

Wir hoffen, dass bis zum Vorliegen von validen Literaturdaten keine voreiligen Konsequenzen aufgrund der vorgelegten Studie gezogen werden. Dies könnte eventuell auch gravierende Nachteile für Patienten mit sich bringen. Wir ersuchen diesen Gesichtspunkt ausreichend zu berücksichtigen.

Die Stellungnahme wurde in Kooperation mit der DGPM verfasst.



Prof Dr Franz Kainer

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e. V. (DGHWi)

Autoren:

- Loytved, Christine
- Mattern, Elke
- Skeide, Annekatrin

Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.
zum
Vorbericht S17-02 „Screening auf Streptokokken der serologischen
Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß
Mutterschafts-Richtlinien“ (IQWiG 2018)

Autorinnen: Annekatriin Skeide, M.A., Dr. Christine Loytved und Elke Mattern, M.Sc.

Datum: 23.08.2018

In dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragten Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), zu dem wir im Folgenden Stellung nehmen, befassen sich die Autor/innen mit dem Nutzen eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Vergleich zum derzeitigen risikobasierten Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B. Die Autor/innen kommen zu dem Schluss, dass auf Grundlage ihrer Literaturrecherche Nutzen und Schaden beider Strategien in Bezug auf mütterliche und kindliche Mortalität, Morbidität, Krankenhausaufenthalte, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bestimmt werden können. Dies liegt nicht etwa daran, dass die Studienlage keine Schlüsse in Bezug auf Vor- und Nachteile beider Verfahren zuließe, sondern vielmehr daran, dass es an relevanten Studien fehlt, die Antwort auf die Frage geben können, ob sich die Einführung eines universellen Screenings auf Streptokokken der Gruppe B positiv auf o.g. ‚patientenrelevante Endpunkte‘ in Bezug auf ausgewählte Gruppen von Schwangeren auswirkt. Die Fragestellung im vorliegenden Vorbericht bezieht sich dabei insbesondere auf diejenigen Gruppen von Schwangeren, die im universellen Screeningverfahren (alle schwangeren Frauen werden getestet und erhalten bei B-Streptokokken Nachweis eine antibiotische Prophylaxe) eine andere Behandlung erfahren würden als im bisher üblichen, dem sogenannten risikobasierten (diejenigen Schwangeren, bei denen bestimmte Risikofaktoren vorliegen, erhalten eine antibiotische Prophylaxe).

Und zwar handelt es sich bei den Gruppen

- 1) um diejenigen Schwangeren, die im universellen Verfahren positiv getestet werden, jedoch keine Risikofaktoren aufweisen, d.h. im universellen Verfahren chemoprophylaktisch behandelt werden würden, im risikobasierten Verfahren jedoch nicht und
- 2) um diejenigen Schwangeren, die im universellen Verfahren negativ getestet werden und trotz Vorliegen bestimmter Risikofaktoren im universellen Verfahren nicht chemoprophylaktisch behandelt werden, da diese Faktoren im universellen Verfahren keinen Anlass zur Behandlung geben, im risikobasierten Verfahren dagegen doch.

In unserer Stellungnahme möchten wir die Ergebnisse des Vorberichtes in Bezug auf die aktuell gültige Leitlinie diskutieren. Dabei möchten wir insbesondere Aspekte aufgreifen, die nach unserer Einschätzung sowohl in der Stellungnahme als auch im Vorbericht des IQWiG nicht ausreichend in Betracht gezogen werden. Anschließend möchten wir unsere Empfehlungen für weitere Handlungsschritte geben.

1.Herausforderungen in Bezug auf die unzureichende Datenlage

Zunächst ist das Fehlen von Studien, die zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden können, keine Überraschung [6] [10]. Nicht nur im Vorbericht des IQWiG (2018) sondern auch in der deutschen „S2k-Leitlinie 024-020 Prophylaxe der Neugeborenenroseptis – frühe Form –durch Streptokokken der Gruppe B“ der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) (federführend) [5], die im März 2016 bei der

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlicht wurde, wird darauf hingewiesen.

Der Mangel an Studien, die den Nutzen und Schaden eines universellen Screenings im Vergleich zu einer risikofaktorgeleiteten Strategie untersuchen, sollte nicht dazu führen, die Entscheidung über die Notwendigkeit der Durchführung den betroffenen Frauen, Paare und Familien, aber auch den Geburtshelfer/innen und Hebammen, die damit konfrontiert sind, zu überlassen. Die fatalste Folge des Widerspruches zwischen derzeit gültigen Leitlinie der GNPI [5], die ein universelles Screening empfiehlt und der im Entwurf vorliegenden Nutzenbewertung in Bezug auf das Streptokokken Gruppe B Screening Verfahren, nach der weder das eine noch das andere Verfahren empfohlen werden können, wäre, die zwangsläufig daraus entstehende Unsicherheit bezüglich des Nutzens bzw. Schadens dieser Intervention auf die Frauen, Paare und Familien umzulegen. Wir möchten darauf hinweisen, dass es in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung ist, auf welche Weise die Risiken bzw. die Effektivität des jeweiligen Screening Verfahrens sowie der antibiotischen Prophylaxe kommuniziert werden.

Eines der Ergebnisse des Vorberichtes des IQWiG ist, dass die Auswertung der Leitlinien aus Ländern, in denen jeweils unterschiedliche Screening Verfahren empfohlen werden, nicht darauf hinweise, welche der beiden Strategien in Hinsicht auf die o.g. Endpunkte von größerem Nutzen ist. Dass sich laut des Vorberichtes Leitlinien, die das universelle Screening Verfahren empfehlen, maßgeblich an den Ergebnissen einer groß angelegten retrospektiven Kohortenstudie [11] orientieren, während die Leitlinien, die ein risikobasiertes Screening empfehlen, diese Studie „in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Bericht als nicht ausreichend aussagekräftig“ (IQWiG 2018: 27) einstufen können, halten wir für einen wichtigen Hinweis darauf, dass die derzeit gültige deutsche Leitlinie der Überarbeitung bedarf.

2. Risiken eines universellen Screening Verfahrens

Unserer Ansicht nach sprechen folgende Argumente gegen eine Empfehlung eines kassenfinanzierten, universellen Screenings aller schwangeren Frauen auf Streptokokken B.

2.1 Antibiotikaresistenzen

Eine bedeutsame Folge des generellen Screenings ist, dass Frauen mit Antibiotika behandelt werden, die keine Symptome einer entsprechenden Infektion haben und bei denen sich zwar eine Besiedlung der Vaginal- und Analschleimhaut durch Streptokokken B mithilfe einer Kultur des Abstriches zeigt, deren Kinder jedoch nach der Geburt keine Infektion aufweisen. Ausgehend davon, dass bei schätzungsweise ca. 20% bis 30% der Schwangeren ein positiver Nachweis vorliegt [3], jedoch nur ca. 1% der Neugeborenen eine ‚early-onset‘ Infektion entwickeln [8], liegt es auf der Hand, dass der überwiegende Teil der antibiotischen Prophylaxe unnötig ist. Angesichts der weltweit festgestellten Antibiotikaresistenzen, die eine der größten Herausforderungen der gesundheitlichen Versorgung im 21. Jahrhundert darstellen [14],

müssen antibiotische Prophylaxen mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden. Dies gilt auch für die subpartale Prophylaxe für Streptokokken B Infektionen, da auch diese Erreger bereits Resistenzen gegenüber bestimmten Antibiotika entwickelt haben [2]. Die Empfehlung der AWMF, die „Risiken einer antibiotischen Behandlung für die Schwangere und auch für das Neugeborene (...) im Auge [zu] behalten“ ([5], S.9) stellt in dem Zusammenhang keine zufriedenstellende Empfehlung dar.

Der neuseeländische Konsensus macht darauf aufmerksam, dass beide Verfahren eine vergleichbare Anzahl an tödlich verlaufenden Streptokokken B Infektionen bei Neugeborenen verhindert, dass aber beim universellen Verfahren mehr Frauen einer antibiotischen Prophylaxe ausgesetzt werden. Nicht zuletzt aufgrund dessen wird sich für ein risikobasiertes Vorgehen ausgesprochen [4]. Dieser Konsensus hat bedauerlicherweise keinen Eingang in die Leitlinie der GNPI [5] gefunden. Während im Vorbericht des IQWiG auch international Leitlinien betrachtet wurden, die ein risikobasiertes Verfahren empfehlen, liegt der Fokus in den deutschen Leitlinien auf Konsensus aus den Ländern, in denen ein universelles Screening eingeführt wurde, bspw. den USA. Vor dem Hintergrund, dass die Konsensus, die sich für ein risikobasiertes Vorgehen aussprechen, wie die aus Neuseeland oder der UK, wissenschaftlich von gleicher Qualität sind, ist es fraglich, warum sie in den deutschen Leitlinien nicht erwähnt werden [6].

2.2 Limitierungen der Therapieerfolge

In einer amerikanischen Studie wurde der Frage nachgegangen, warum nach anfänglichem Erfolg der Einführung einer universellen Prophylaxe im Jahr 1996, die Anzahl der Fälle von durch Streptokokken B induzierte Sepsis seit ca. 20 Jahren stagnieren. Als Gründe dafür benennen die Autor/innen eine mangelnde Effektivität der Therapie, das Auftreten einer Streptokokken B induzierten Sepsis bei Kindern [13], deren Mütter in der Schwangerschaft negativ getestet wurden sowie eine, nicht immer zu verhindernde, inadäquate Anwendung der Prophylaxe [1]. Erstens bedeutet dies, dass die Frühform der Streptokokken Gruppe B Infektion sich auch mithilfe eines universellen Screening Verfahrens nicht vollständig verhindern lassen. Zweitens heißt das, dass ein nicht unbedeutender Anteil der Frauen und Kinder nicht von der Behandlung profitiert. Drittens weist dieses Ergebnis darauf hin, dass auch der Aspekt der Umsetzbarkeit von Leitlinien ein wichtiges Qualitätskriterium darstellt. Für die amerikanische Leitlinie, an der die deutsche sich maßgeblich anlehnt, wurde gezeigt, dass die Umsetzbarkeit zu wünschen übrig lässt [6]. Sicher würde dementsprechend auch die deutsche Leitlinie davon profitieren, zu diskutieren welche Faktoren die Umsetzung der Leitlinie hemmen bzw. fördern (um bspw. die inadäquate Anwendung der antibiotischen Therapie zu antizipieren), wie die Kosten der Implementierung zu rechtfertigen und zu tragen sind und wie die Strategien zur Evaluierung der Umsetzung der Leitlinie beschaffen sind.

2.3 Alternative Therapieverfahren

Die DGHWi spricht sich dafür aus, dass Studien, die Verfahren untersuchen, welche ermöglichen, dass antibiotische Therapien bzw. Prophylaxen zielgerichteter und effektiver eingesetzt werden, sowohl in der Leitlinie als auch in der Untersuchung des IQWiG berücksichtigt werden. Zu diesen Verfahren gehört z.B. eine risikobasierte Strategie kombiniert mit einem PCR (polymerase chain reaction) – basierten Test sub partu [7].

3. Kritische Prüfung der derzeit gültigen Leitlinie

Aus unserer Sicht sprechen diese Einsichten sowie die, zu denen die vorläufige Nutzenbewertung der zwei Screening-Strategien des IQWiG (2018) kommt, dafür, dass die Leitlinie der AWMF (2016) dringend überarbeitet werden sollte. Wir würden es begrüßen, wenn auch das IQWiG die Mängel der aktuell gültigen Leitlinie klar benennen würde.

3.1 Kritische Auseinandersetzung mit den zur Verfügung stehenden Studien und Leitlinien

Da sich ein Nutzen für die betroffenen Gruppen von Schwangeren in Bezug auf ein universelles Screening nicht nachweisen lässt, muss kritisch geprüft werden, ob eine Empfehlung für ein universelles Screening noch vertretbar ist. Sollte es bei einer Empfehlung bleiben, muss diese Entscheidung auch in Hinblick auf die zweifelhaften Effekte eines universellen Screening Verfahrens mit entsprechender wissenschaftlicher Evidenz belegt werden. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, die deutsche Leitlinie durch eine englische Übersetzung dem internationalen wissenschaftlichen Diskurs freizugeben, insbesondere vor dem Hintergrund, dass angloamerikanische Studien und Leitlinien prominent in den deutschen Leitlinien erscheinen. Dieser Schritt scheint auch vor dem Hintergrund, dass keine Studien vorliegen, die eine Empfehlung mit ausreichender Evidenz stützen können, wichtig, da er ermöglicht, vorliegende, durchaus uneindeutige und z.T. widersprüchliche Studienergebnisse, die dennoch relevante Aussagen bieten, sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

3.2 Kriterium der Umsetzbarkeit

Weiterhin möchten wir dringend empfehlen, die Umsetzbarkeit einer solchen Leitlinie im Auge zu behalten und die Positionen und Erfahrungen der Hebammen und der ärztlichen Kolleg/innen zu berücksichtigen, die mit der Umsetzung der Leitlinie konfrontiert sind.

3.3 Kriterium der Patientinnenbeteiligung

Die Positionen der betroffenen Frauen, Familien und Paare finden sich weder im Vorbericht des IQWiG noch in der Leitlinie der GNPI [5] wieder. Das halten wir für bedenklich. Insbesondere das in der Leitlinie formulierte Argument, dass die „Finanzierung des Screenings durch die Kassen sicher auch eine unabdingbare Voraussetzung für eine gute Compliance vonseiten der Schwangeren“ (AWMF 2016: 8) sei, lässt auf ein Verständnis der Ärzt/in-Patient/innen-

Beziehung schließen, das nicht auf gemeinsamen Entscheidungsprozessen beruht, innerhalb derer die Patient/innen als die Betroffenen in einer Entscheidung unterstützt werden, die für ihre jeweilige Situation am passendsten ist. Stattdessen soll die Kassenfinanzierung des universellen Screenings als Steuerungsinstrument dienen. Nicht die Kassenfinanzierung – die unseres Erachtens aus o.g. Gründen nicht vertretbar ist – sondern die Einsicht in Notwendigkeit und Nutzen einer bestimmten Screening Strategie in Bezug auf die jeweilige spezifische Situation sollten einer Non-Compliance entgegenwirken.

3.4 Kriterium der Interessenkonflikte

Die Leitlinie wurde in Bezug auf die Interessenkonflikte der beteiligten Autor/innen als reformbedürftig eingestuft. Auf der Seite leitlinienwatch.de [9] wird bemängelt, dass „17 von 32 beteiligten Autoren“ Interessenskonflikte (IK) angeben. „[...] bei der abschließenden Abstimmung nahmen deutlich weniger (22) Autoren teil (IK-Erklärung S. 8). Da aber nicht erkennbar ist, welche dies waren, bleibt offen, ob der Anteil der von IK betroffenen Autoren dabei niedriger oder vielleicht noch höher war.“ Weiterhin ist nicht klar, ob es Enthaltungen bei Vorliegen von Interessenskonflikten gab. Auch der bereits erwähnte Verzicht auf das Einbeziehen der Fachöffentlichkeit und/oder der Patient/innen ist in diesem Zusammenhang entscheidend dafür, dass die Leitlinie als reformbedürftig bewertet wird.

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend empfehlen wir, dass die Fragestellung, die im Vorbericht des IQWiG der Literatursuche zugrunde liegt, so formuliert wird, dass ein Bild von Nutzen und Schaden beider Screening Verfahren gezeichnet werden kann, welches die Grundlage für Beratungen und Entscheidungen bilden kann. Aus unserer Sicht zeichnet sich ab, dass ein risikobasiertes Vorgehen letztlich die vertretbarere Alternative darstellt. Hier zeigt sich die Notwendigkeit des Abwägens der individuellen Situation vor dem Hintergrund eines umfassenden, ausgewogenen und verständlichen Beratungsgesprächs [12]. Das wiederum, so möchten wir nachdrücklich zu bedenken geben, ist die einzig akzeptable Weise, den Mangel an entsprechend belastbarer Evidenz zu handhaben.

Literatur:

1. Bienenfeld S, Rodriguez-Riesco LG, Heyborne KD. Avoiding Inadequate Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococci. *Obstet Gynecol* 2016; 128(3): 598–603. doi: 10.1097/AOG.0000000000001564
2. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE, Austin M. Antibiotic Resistance Patterns of Group B Streptococci in Late Third-Trimester Rectovaginal Cultures. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (6): 1125–6. doi: 10.1067/mob.2001.115478
3. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Luticken R, Spellerberg B. Epidemiology of Streptococcus Agalactiae Colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 2006; 296(1):39-44.
4. Campbell N, Eddy A, Darlow B, Stone P, Grimwood K, New Zealand GBS Consensus Working Party. 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.
5. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B [online]. 03.2016 [Zugriff: 17.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-020I_S2k_Prophylaxe_Neugeborenen-sepsis_Streptokokken_2016-04.pdf
6. Homer CS, Scarf V, Catling C, Davis D. Culture-Based versus Risk-Based Screening for the Prevention of Group B Streptococcal Disease in Newborns: A Review of National Guidelines. *Women and Birth* 2014; 27(1): 46–51. doi: 10.1016/j.wombi.2013.09.006
7. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Henriksen B, Moller JK. 2017. "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: 188-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.019
8. Le Doare K, Heath PT. 2013. An Overview of Global GBS Epidemiology. *Vaccine* 2013; 31, Supp 4: D7–12. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.009
9. Leitlinienwatch (online). [Zugriff: 22.08.2018] <https://www.leitlinienwatch.de/sepsis-bei-neugeborenen-fruehe-form-durch-streptokokken-der-gruppe-b-prophylaxe/>
10. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD007467.
11. 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.
12. Sheehy A, Davis D, Homer CS. Assisting Women to Make Informed Choices about Screening for Group B Streptococcus in Pregnancy: A Critical Review of the Evidence. *Women and Birth* 2013; 26(2): 152–7. doi: 10.1016/j.wombi.2012.10.004.
13. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, et al. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 360:2626-36. doi:10.1056/NEJMoa0806820
14. Woolhouse M, Waugh C, Perry MR, Nair H. Global Disease Burden Due to Antibiotic Resistance – State of the Evidence. *Journal of Global Health* 2016; 6(1): 010306. doi:10.7189/jogh.06.010306

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)

Autoren:

- Spellerberg, Barbara

Anlage zum Formblatt der Stellungnahme der DGHM zum Projekt S17-02.

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschaftsrichtlinien.

Im vorliegenden IQWiG Bericht wird kein klarer Nutzen eines perinatalen Screenings auf GBS (Gruppe B Streptokokken) gegenüber einer risikobasierter GBS-Prophylaxe gesehen.

Der Bericht analysiert über 2000 Studien zur Frage des GBS Screening und kommt zu dem Schluss, keine dieser Studien hätte die im Bericht geforderten Qualitätskriterien erfüllt. Daher hat keine weitere differenzierte inhaltliche Analyse der veröffentlichten Studienergebnisse stattgefunden. Eine Analyse der Cochrane database hat sich mit den gleichen Studien beschäftigt und hat zu Recht die Qualität vieler Studien beanstandet, aber in dieser wissenschaftlichen Metaanalyse, die nicht alle vorliegenden Studien gleichermaßen als irrelevant bezeichnet, wurde ein anderes weitaus differenzierteres Fazit gezogen.

Der IQWiG Bericht sagt ausdrücklich, dass es kein Problem sei die geforderte prospektive randomisierte Studie in Deutschland zu machen.

Bei einem GBS-Infektionsfall auf 2000 Geburten in Deutschland wären dazu (einem groben Überschlag nach) mehr als 200 000 Studienteilnehmer erforderlich, um auf relevante auswertbare Zahlen zu kommen. Wir möchten das IQWiG dazu auffordern, neben der Aussage, dass eine randomisierte Studie gut in Deutschland durchführbar sei, eine Überschlagsrechnung zu erstellen, wie viele Studienteilnehmer es bei der gegenwärtigen epidemiologischen Situation bedarf, um zu einer nach ihren Kriterien relevanten belastbaren Aussage zu kommen.

Der IQWiG Bericht wurde auf der Internetseite des Instituts veröffentlicht und hat sich damit nicht dem Verfahren des Peer review in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift gestellt. Die vom Bericht kritisierte Studie wurde im New England Journal of Medicine (Schrug NEJM, 2002) veröffentlicht. Das heißt natürlich nicht, dass sie damit unangreifbar ist, aber zumindest hat diese Studie im Gegensatz zum vorliegenden Bericht vor der Veröffentlichung eines der härtesten peer review Verfahren, das es in der Medizin gibt, durchlaufen. Der Hauptkritikpunkt an der NEJM Studie, ist dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Es wurden 5144 Geburten mit 312 early onset (EO) GBS-Infektionen analysiert. 62% (195) der 312 Kinder mit GBS-Infektionen wiesen keine Risikofaktoren auf, die eine perinatale Antibiotikaprophylaxe bei Risiko-basiertem Ansatz erforderlich gemacht hätten. Die Inzidenz von neonatalen GBS-Infektionen bei mütterlichem GBS Nachweis ohne Risikofaktoren lag bei 1.3 pro 1000 Lebendgeburten, wenn keine perinatale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wurde. Eine peripartale Antibiotikaprophylaxe konnte GBS-Infektionen mit 88%iger Effektivität in dieser Gruppe verhindern.

Der IQWiG Bericht steht extrem kritisch gegenüber dieser NEJM Publikation, zitiert aber den Igelmonitor der Krankenkassen kommentarlos, als ob es sich dabei um eine

wissenschaftliche Veröffentlichung handeln würde. Ein Bericht der ein so vernichtendes Urteil über tausende von wissenschaftlichen Veröffentlichungen abgibt, die alle ein peer review Verfahren durchlaufen haben sollte sich zumindest mit namentlich benannten Autoren demselben peer review Verfahren stellen.

In vielen westlichen Ländern (Kanada, USA, Frankreich, Schweiz ect.) wird die Frage bezüglich GBS screening meist aufgrund der hier so heftig kritisierten Studie (Schrag NEJM 2002) in entsprechenden Leitlinien umgesetzt. Aus diesen Ländern ist daher nicht mit einer prospektiven randomisierten Studie zur entsprechend Fragestellung zu rechnen. Diese internationale Einschätzung des GBS-Screenings teilen die von der DGHM, DGPI und DGGG benannten deutschen GBS Experten und haben diese in einer entsprechenden AMWF Leitlinie festgehalten. Alle beteiligten deutschen Fachgesellschaften, die die Fachgebiete Pädiatrie, Gynäkologie und Medizinische Mikrobiologie repräsentieren sehen somit die Sachlage anders als der vorliegende IQWiG Bericht.

Es ist nur extrem schwer nachvollziehbar, dass in Zeiten der Evidenz-basierten Medizin in Deutschland ein solcher Bericht die Grundlage sein kann für weitreichende medizinische Entscheidungen, wenn die betroffenen Fachgesellschaften die Datenlage anders einschätzen. Es sollte dringend an der Zeit sein, dass ähnlich der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI eine Kommission gebildet wird, die sich im Konsens mit den zuständigen Fachgesellschaften und primär unabhängig von wirtschaftlichen Interessen mit der Frage beschäftigt, welche Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft medizinisch sinnvoll sind.

A.1.4 – Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)

Autoren:

- Felderhoff-Müser, Ursula

GESELLSCHAFT FÜR NEONATOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN e. V.



www.gnpi.de

Der Präsident

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln



Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser
Geschäftsstelle:
Gesellschaft für Neonatologie und
Pädiatrische Intensivmedizin e.V.
Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Telefon: [REDACTED]
Fax: [REDACTED]
Email: [REDACTED]

Essen, 23.08.2018

Stellungnahme zum Vorbericht S17-02 Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschaftsrichtlinien

Sehr geehrter Herr Windeler, sehr geehrte Damen und Herren,

als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Autoren einer AWMF Leitlinie zu o.g. Thema möchten wir heute gerne wie folgt Stellung nehmen:

Im Vorbericht S17-02 wird behauptet, dass das derzeitige „Standardvorgehen in Deutschland ohne universelles Screening auf GBS“ erfolgt. Das praktische Vorgehen variiert aber in der Praxis von Ort zu Ort sehr stark. In der derzeit gültigen AWMF-Leitlinie 024-020 „Prophylaxe der Neugeborenen Sepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B“ wird das universelle Screening empfohlen. In der Vorversion dieser Leitlinie wurden Risiko- und Screening basierte Ansätze gleichberechtigt nebeneinander erwähnt. Auf die schwache wissenschaftliche Evidenz der dieser Empfehlung zugrunde liegenden Studien weisen sowohl die aktuelle Leitlinie als auch der aktuell vorliegende Bericht hin. Die Autoren der Leitlinie schlossen sich damals aufgrund der sehr großen im NEJM veröffentlichten Schrag et al. Studie dieser Sichtweise an und äußerten eine eindeutige Empfehlung zum Screening anstelle von zwei möglichen unterschiedlichen Vorgehensweisen. Auch haben sich andere Länder wie z.B. die Schweiz, Frankreich und z.B. Kanada so entschieden.

Aus formaler Sicht (retrospektive Untersuchung) setzt man sich im vorliegenden Bericht wenig mit Inhalten dieser Untersuchung auseinander. Hier wählte die Leitliniengruppe, die mit Experten aus sehr unterschiedlichen Disziplinen besetzt war, ein anderes Vorgehen. Da es keine bessere Evidenz gibt, wurde unter klarer Erwähnung der Limitationen, die vorliegende Datenlage bewertet. Die Studie ist einzigartig, groß und hat im NEJM einen peer review process durchlaufen. Eine randomisierte Studie zu dieser Fragestellung in Deutschland zu fordern und für einfach machbar zu erklären halten wir für illusorisch. Nicht zuletzt weil mittlerweile die Inzidenz der invasiven GBS Infektion in einen Bereich von Erkrankungshäufigkeiten auf zwischen 1:1.000 und 1:2.000 Neugeborenen in Deutschland abgefallen ist.

Mitglieder des Vorstandes:

Präsidentin:
Vizepräsidentin:
Schatzmeister:
Sekretär:

Pädiatrische Beirätin:
Pädiatrischer Beirat:

Pädiatrischer Beirat:

Vertreterin der Kinderkrankenschwestern:
Past-Präsidentin:
Vorstands-Assistenz:

Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
Prof. Dr. med. Christoph Bühner, Klinik für Neonatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, D-13344 Berlin
Dr. A. von der Wense, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Bleickenallee 38, 22763 Hamburg
Dr. D. M. Olbertz, Klinikum Südstadt Rostock, Abteilung Neonatologie, Südring 81, 18059 Rostock
Prof. Dr. A. Berger, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, Österreich
Prof. Dr. T. Nicolai, Univ.-Klinik München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstraße 4, 30337 München

Univ.-Prof. Dr. med. Ch. Fusch, Klinik für Neugeborene, Kinder und Jugendliche, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Klinikum, Nürnberg, Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg

B. Rösner, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Neonatologie, St. 32i, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Prof. Dr. Rolf F. Maier, Universitätsklinikum Marburg, Baldingerstraße, D-35043 Marburg
A. Osman, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Ein Schwachpunkt der, ohnehin meist retrospektiven Untersuchungen ist, dass es zu wenig Daten zu den Auswirkungen der GBS-Prophylaxe auf Morbidität und Mortalität von Neugeborenen gibt. Die meisten Untersuchungen berichten lediglich den Anteil von invasiven GBS-Infektionen z.B. bezogen auf 1000 Lebendgeborene. Theoretisch könnte der Einsatz von Antibiotika auch lediglich die Nachweisrate verringern, ohne den Krankheitsverlauf grundsätzlich positiv zu beeinflussen. Diese Frage und auch der Punkt, dass eine Antibiotikaexposition der Mutter und damit auch des Neugeborenen zunehmend kritisch gesehen wird, muss bei einer Aktualisierung der Leitlinie erneut thematisiert werden. Insgesamt besteht aber wenig Zweifel daran, dass es auch in Deutschland weniger schwer von GBS-Infektionen betroffene Neu- und Frühgeborene gibt, als noch vor 20 Jahren. Die zeitgleiche Einführung des Screenings belegt aus wissenschaftlicher Sicht natürlich nicht zwangsläufig die Effektivität, sollte aber Anlass sein, starke Änderungen an derzeitigen Empfehlungen kritisch zu hinterfragen.

Die GNPI möchte darauf hinweisen, dass die Fragestellungen des IQWiG und der AWMF-Leitlinie differieren. In der Stellungnahme des IQWiG wird verglichen, ob gegenüber dem jetzigen Vorgehen die Einführung eines universellen Screenings eine signifikante Verbesserung von Mortalität oder Morbidität erreichen würde. Teilweise findet jedoch jetzt bereits ein weitreichendes Screening statt, das auch u.a. durch die Erbringung im Rahmen einer IGEL-Leistung motiviert wird. Die Entscheidung des GBA für oder gegen die Einführung eines universellen Screenings unter diesen Voraussetzungen würde also bei vielen Patienten lediglich dazu führen, dass die Untersuchung nicht von den Patienten sondern von der Krankenkasse getragen würde. Zusätzlich können finanziell schlechter gestellte Personen, die aus ökonomischen Gründen auf die IGEL-Leistung verzichten, durch die Einführung des universellen Screenings erreicht werden. Die AWMF-Leitlinie gibt hingegen eine rein wissenschaftlich basierte Empfehlung ab, ohne primäre Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte. Aus Sicht der GNPI sollte die Entscheidung für oder gegen das GBS-Screening auch bei geringer Evidenzlage möglichst einheitlich und unabhängig von finanziellen Fragen erfolgen.“

Mit freundlichen Grüßen



Univ. - Prof. Dr. med. U. Felderhoff-Müser
Präsidentin der Gesellschaft für Neonatologie
und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

A.1.5 – Hologic Deutschland GmbH

Autoren:

- Hoffmann, Alexander



Hologic Deutschland GmbH
Dr. rer. biol. hum. Alexander Hoffmann
Otto-von-Guericke-Ring 15
65205 Wiesbaden-Nordenstadt

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht S17-02
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Wiesbaden, 24.08.2018

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG S17-02:

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

Hologic Deutschland GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 15, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, Germany
[REDACTED] | Hologic.com
Geschäftsführer: Robert McMahon, Michelangelo Stefani, Handelsregister: Amtsgericht Wiesbaden HRB 26790, UST-ID: 813395831
[REDACTED]

A. Vorbemerkung

Der G-BA hat am 14.12.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V eine Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum „Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“ durchzuführen. Dabei hat der G-BA konkretisiert, welche Aspekte das IQWiG bei der Formulierung der Fragestellung zu berücksichtigen hat (Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention, Outcomes und Einflussfaktoren).

Hologic erkennt den umfassenden Vorbericht des IQWiG mit dem Ziel einer Nutzenbewertung eines universellen Screenings auf Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS-Screening) im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung im Vergleich zum derzeitigen Versorgungsstandard, das Risikofaktor-basierte Screening, ausdrücklich an.

Der Vorbericht des IQWiG „Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“ kommt zu dem Schluss, dass unklar bleibt, ob eine Risikofaktor-basierte Strategie oder ein GBS-Screening von schwangeren Frauen besser geeignet ist, um GBS-Infektionen von Neugeborenen zu vermeiden. Ebenso kann keine Aussage zum Schadenspotenzial getätigt werden. Das IQWiG kann auf Basis der vorliegenden Studien keine Empfehlung dazu geben, welche der beiden Strategien in Deutschland im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung besser geeignet ist.

Aus Sicht von Hologic gibt es weitere Aspekte, die für die Bewertung des IQWiG hilfreich sein können. In dieser Stellungnahme wird insbesondere auf folgende Punkte eingegangen:

1. Machbarkeit von Studien mit hohem Evidenzgrad
2. Studien zu den Risikofaktoren der Standardversorgung
3. Neue Versorgungsmöglichkeiten

B. Stellungnahme

1. Beurteilung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Das IQWiG begründet die Unklarheit der Evidenz vor allem aus der Tatsache, dass weder vergleichende Interventionsstudien zum Screening, noch Therapiestudien bei unterschiedlich antibiotika-prophylaxebedürftig klassifizierten Schwangeren identifiziert werden konnten (1). Alle vorliegenden Studien zum Screening waren retrospektive Kohortenstudien (1).

Zu beachten ist bei der Bewertung vorliegender Studien nach unserer Meinung auch die Inzidenz von GBS-Infektionen bei Neugeborenen: Bei ca. 790.000 Geburten in Deutschland pro Jahr, einer Prävalenz von GBS-Infektionen von 18,4% bei schwangeren Frauen und bei einer Übertragungsrate auf das Neugeborene von 0,31 in 1.000 („2008 bis 2010 auf etwa 2 Drittel ... gesunken“) (1), ergeben sich derzeit mit der Risiko-basierten Strategie 45 GBS-infizierte Neugeborene pro Jahr. B-Streptokokken gehören zu den häufigsten Erregern der neonatalen Sepsis. Die Folgen einer GBS-Infektion können Hirnhautentzündung und bei schweren Verlauf septischer Schock und dauerhafte körperliche und

Hologic Deutschland GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 15, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, Germany

| Hologic.com

Geschäftsführer: Robert McMahon, Michelangelo Stefani, Handelsregister: Amtsgericht Wiesbaden HRB 26790, UST-ID: 813395831

geistige Beeinträchtigung des Neugeborenen sein. Bei einer Sterblichkeit von GBS-infizierten Neugeborenen von 3,2% (1), ergeben sich statistisch 1,4 Todesfälle von Neugeborenen durch GBS-Infektion in Deutschland pro Jahr. Angesichts der stark reduzierten Sterblichkeit von Neugeborenen ist dies beachtlich. Zusätzlich entstehen hohe psychologische Belastungen für die Eltern und Angehörigen. Die GBS-Infektion von Neugeborenen hat also trotz ihrer geringen Inzidenz eine patientenindividuelle und gesellschaftliche Tragweite.

Aufgrund der geringen Inzidenzrate von GBS-Infektionen sind Effekte statistisch schwer zu erfassen und daher entsprechende Studien nur schwer durchführbar. Unserer Meinung nach sollten in diesem Fall neben kontrollierten Studien auch populationsbasierte Untersuchungen in Betracht gezogen werden. Retrospektive, populationsbasierte Kohortenstudien, sofern sie anerkannten Qualitätsstandards genügen, können die Versorgungsrealität teilweise besser abbilden als randomisierte kontrollierte Studien, da sie neben der Wirksamkeit einer Methode selbst auch deren Anwendung und Anwendbarkeit in der Praxis widerspiegeln. Zu nennen wären hier vor allem Versorgungsdaten zur Reduktion von GBS-Infektionen bei Neugeborenen aus den USA nach Einführung eines GBS-Screenings (2).

Wir sind weiter der Meinung, dass eine neue randomisierte und kontrollierte Studie aus Deutschland von dem vom IQWiG geforderten Evidenzgrad wegen der geringen Inzidenz nicht allein von einer Institution oder einem Unternehmen durchführbar bzw. finanzierbar wäre. Auch aus anderen Ländern ist neue, hochgradige Evidenz kaum mehr zu erwarten: Eine große Metaanalyse (Cochrane Review) hat festgestellt, dass wegen bereits bestehender klinischer Leitlinien zur Prävention der GBS-Infektion bei Neugeborenen in den meisten Ländern die Chance auf Schaffung weiterer Evidenz zum GBS-Screening bereits vertan wurde (3).

Die deutsche AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der Neugeborenenensepsis – early onset – durch Streptokokken der Gruppe B“ empfiehlt ein Screening auf Streptokokken serologische Gruppe B in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche (4). Die Empfehlungen der Leitlinie wurden aber noch nicht in der Regelversorgung in Deutschland umgesetzt. Wir schlagen deshalb vor, zu erwägen, ob eine zeitlich begrenzte, flächendeckende Umsetzung eines GBS-Screenings in Kombination mit den bisherigen Risikofaktoren in Deutschland mit angeschlossener Evaluation dienlich ist, um die erforderliche Evidenz zu generieren und Klarheit über eventuelle Vorteile eines GBS-Screenings zu schaffen. Eventuell können auch andere europäische Länder, die ebenfalls noch kein GBS-Screening anwenden, in diese Evaluation mit einbezogen werden.

Das IQWiG erwähnt im Vorbericht ferner, dass gemäß der Kinder-Richtlinie (5) der GBS-Status der Mutter im Rahmen der 1. Vorsorgeuntersuchung (U1) dokumentiert werden soll. Würde hingegen der GBS-Status der Mutter durch ein Screening bereits in der 35.-37. Schwangerschaftswoche erfasst, könnten GBS-Infektionen der Mutter vor Geburt erkannt und Übertragungen auf das Neugeborene möglicherweise besser verhindert werden.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Die derzeit in Deutschland praktizierte risikofaktor-geleitete Strategie basiert auf insgesamt sechs Risikofaktoren, von denen nur ein Faktor zutreffen muss, um die Schwangere für eine intrapartale

Hologic Deutschland GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 15, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, Germany

| Hologic.com

Geschäftsführer: Robert McMahon, Michelangelo Stefani, Handelsregister: Amtsgericht Wiesbaden HRB 26790, UST-ID: 813395831

Antibiotika-Prophylaxe (IAP) zu qualifizieren. Die im Vorbericht des IQWiG erwähnten Ergebnisse der Beobachtungsstudie von Boyer 1985 legen bereits nahe, dass mit der Risikofaktor-geleiteten Strategie und der Screening-Strategie tatsächlich unterschiedliche Schwangere als IAP-bedürftig klassifiziert werden (6). Trifft ein Risikofaktor zu, bei gleichzeitig negativem Screening-Ergebnis, war das Risiko einer GBS-Infektion des Neugeborenen eher gering (0,9 in 1.000) (6). Ohne Vorliegen eines Risikofaktors, aber mit positivem Screening, war das Risiko einer Infektion des Neugeborenen jedoch deutlich höher (5,1 in 1.000) (6).

In weiteren Studien zeigt sich, dass die Spezifität der ersten beiden der sechs Risikofaktoren für eine mögliche GBS-Infektion gering ist und nachweislich durch ein GBS-Screening übertroffen werden kann. Diese Studien wurden im Vorbericht nicht erwähnt:

1. Risikofaktor: GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Frauen mit einer GBS-Infektion in einer früheren Schwangerschaft oftmals in der nächsten Schwangerschaft keine GBS-Infektion mehr aufweisen. Die Rate eines Wiederauftretens einer GBS-Infektion in der nächsten Schwangerschaft lag bei 38% bzw. 53% (7, 8).

2. Risikofaktor: GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Frauen mit GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft oftmals keine vaginal-rektale Besiedlung mit GBS in der 35.- 37. Schwangerschaftswoche mehr aufweisen, nämlich nur 30% bzw. 61% (9, 10).

3. Risikofaktor: GBS-Besiedelung im Anogenitalbereich in Schwangerschaftswoche 35 bis 37.

Die Information über GBS-Besiedelung liegt derzeit bei Schwangeren meist nicht vor, da sie durch einen entsprechenden Test, also durch ein GBS-Screening bestimmt werden müsste, das derzeit in Deutschland nicht durchgeführt wird.

Eine GBS-Screening-Strategie wird von der aktuellen S2k-Leitlinie zur Prophylaxe der Neugeborenenensepsis empfohlen (4). Sie sieht dabei vor, bei Screening-negativen Schwangeren auf eine IAP zu verzichten, wenn mindestens einer der drei letzten der sechs Faktoren der risikobasierten Strategie vorliegt:

4. Risikofaktor: Zeit zwischen Blasensprung und Geburt ≥ 18 Stunden,

5. Risikofaktor: Drohende Frühgeburt ($< 37 + 0$ SSW),

6. Risikofaktor: Fieber der Mutter unter der Geburt (≥ 38 °C).

Somit ließe sich durch die Screening-Strategie im Gegensatz zur aktuellen Risikofaktor-basierten Strategie der Einsatz von Antibiotika bei den schwangeren Frauen, bei denen einer der letzten drei Risikofaktoren vorliegt, größtenteils vermeiden. Der Einsatz von Antibiotika wäre bei einem GBS-Screening gemäß S2k-Leitlinie (4) in diesen Fällen also nicht erforderlich, im Gegensatz zur derzeit praktizierten risikobasierten Strategie.

Es liegen auch Hinweise aus der klinischen Praxis vor (Expertenstatement), dass teilweise eine interpartale Antibiotika-Prophylaxe auch ohne Vorliegen eines der sechs Risikofaktoren und ohne vorheriges GBS-Screening in Deutschland angewendet und als Kassenleistung abgerechnet wird. Dieser Antibiotika-Einsatz könnte durch ein GBS-Screening gezielter erfolgen oder ganz vermieden werden.

Hologic Deutschland GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 15, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, Germany

| Hologic.com

Geschäftsführer: Robert McMahon, Michelangelo Stefani, Handelsregister: Amtsgericht Wiesbaden HRB 26790, UST-ID: 813395831

Wir weisen nicht zuletzt darauf hin, dass bei einer natürlichen Geburt im Gegensatz zur Sectio das Risiko einer Übertragung von GBS-Infektionen auf das Neugeborene deutlich erhöht ist (11, 12). Um die natürliche Geburt und deren medizinische Vorteile und psychosoziale Vorteile für die Mutter-Kind-Bindung weiter zu fördern und die bekannten Risiken einer Sectio weitgehend zu vermeiden (13, 14), könnte ein GBS-Screening in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche den bekannten Risikofaktor GBS-Infektion einer natürlichen Geburt minimieren. Die Sectio-Rate in Deutschland mit 30% ist im internationalen Vergleich auffallend hoch (15), mit steigender Tendenz.

Aus Sicht von Hologic ist es wünschenswert, dass die ergänzten Aspekte und Studien berücksichtigt und in den finalen Bericht des IQWiG aufgenommen werden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Für ein universelles Screening ist es höchst relevant für die Mütter und Ärzte, Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität anzuwenden. Die Technologien werden stetig verbessert, da ein universelles Screening in anderen Ländern schon Anwendung findet. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass vor Kurzem DNA-basierte Laborverfahren mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität zum Nachweis von Streptokokken der serologischen Gruppe B im deutschen Markt zugelassen und eingeführt wurden (100% Sensitivität and 96,5% Spezifität) (16). Der Nachweis von GBS kann von einem Abstrich, z.B. im Rahmen der bereits während einer Schwangerschaft empfohlenen Vorsorgeuntersuchung, erfolgen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Hier nicht zutreffend.

C. Abschlussbemerkung

Wir bitten, dass die ergänzten Aspekte und Studien im Abschlussbericht berücksichtigt werden. Im Besonderen sollten wegen der geringen Inzidenz von GBS-Infektionen bei Neugeborenen auch nicht kontrollierte Studien aus der Versorgungsrealität von Ländern, die bereits mehrere Jahre Erfahrung mit GBS-Screening für schwangere Frauen sammeln konnten, in der Nutzenbewertung hinzugezogen werden. Abschließend sollte auch die Möglichkeit erörtert werden, 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.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. rer. biol. hum. Alexander Hoffmann
Market Access Lead DACH

Literatur:

1. Vorbericht des IQWiG zum „Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“, 2018.
2. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1057–64.
3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:Jun 10 CD007467.
4. Leitlinie Neugeborenensepsis. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Prophylaxe der Neugeborenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B [online]. 03.2016
5. Kinder-Richtlinie 2017. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern [online]. 18.05.2017
6. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS earlyonset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267–80.
7. 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;111:704–9.
8. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112 (2 Pt 1):259–64.
9. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infectious diseases in Obstet Gynecol* 2003;11(4):203–7.
10. 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;100:540–4.

Hologic Deutschland GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 15, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, Germany

| Hologic.com

Geschäftsführer: Robert McMahon, Michelangelo Stefani, Handelsregister: Amtsgericht Wiesbaden HRB 26790, UST-ID: 813395831

11. 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(Suppl):85.
12. Hakansson S, Axemo P, Bremme K, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:50–8.
13. 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. doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.007
14. 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 e1-8. Doi
15. OECD (2018), "Caesarean sections" (indicator), <https://doi.org/10.1787/adc3c39f-en> (accessed on 23 August 2018).
16. Datenblatt Panther Fusion GBS Assay von Hologic.