

Stellungnahme zum Vorbericht S17-02 „Screening auf Streptokokken der serologischen Gruppe B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“ (IQWiG 2018)

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.

23. August 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 chemo-prophylaktisch 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 chemo-prophylaktisch 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 Neugeborenensepsis – 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 Screenings 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 übriglässt [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 unser Erachtens aus o.g. Gründen nicht vertretbar ist – sondern die Einsicht in Notwendigkeit und Nutzen einer bestimmten Screening Strategie

gie 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 leitlinien-watch.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.

Autorinnen:

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

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. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.11.001
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/024-020l_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. DOI: 10.1002/14651858.CD007467.pub4
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. DOI: 10.1056/NEJMoa020205
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

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.

13.02.2020

14. Mitgliederversammlung der DGHWi e.V.

13. bis 14.02.2020

5. Internationale Fachtagung der DGHWi e.V.

5. Internationale Fachtagung

MOTTO: *Versorgungsmodelle im Fokus der Hebammenwissenschaft – Models of care in midwifery science*

KEYNOTE: Andrew Symon – a senior lecturer in the Mother and Infant Research Unit at the University of Dundee in Scotland, and co-ordinator for the MSc Midwifery/MSc Maternal and Infant Health. He attained a Social Policy and Law degree (1992) and a PhD (1997) from the University of Edinburgh.

ORT: hsg in Bochum, mit viel Platz auch für Student/innengruppen und Hebammenschulklassen

SERVICE: Simultane Übersetzung der deutschen und englischen Vorträge