

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

Berichtsplan

Auftrag: S17-02
Version: 1.0
Stand: 26.02.2018

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

Zu diesem Berichtsplan können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften Stellungnahmen abgeben, die zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika	6
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien bei Schwangeren, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktorgeleiteten Strategie diskordant (als chemoprophylaxebedürftig) klassifiziert werden	7
4.2.1 Population.....	7
4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.2.4 Studientypen	8
4.2.5 Studiendauer	8
4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika	8
4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.3 Umfassende Informationsbeschaffung	10
4.3.1 Primäre Informationsquellen	10
4.3.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	10
4.3.1.2 Studienregister	10
4.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	10

4.3.2.1	Weitere Suchtechniken	10
4.3.2.2	Anhörung	10
4.3.2.3	Autorenanfragen	11
4.3.3	Selektion relevanter Studien.....	11
4.4	Informationsbewertung	11
4.5	Informationssynthese und -analyse	13
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13
4.5.2	Metaanalysen	13
4.5.3	Aussagen zur Beleglage	14
4.5.4	Sensitivitätsanalysen	15
4.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
5	Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette).....	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Therapiestudien)	9
Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	14

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

Das Infektionsrisiko wurde in Deutschland für den Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2010 als insgesamt 0,47 pro 1000 Lebendgeburten beschrieben [4] und entspricht damit aktuellen Schätzungen für die Industrieländer (0,46 pro 1000 Lebendgeburten [3]). Die Sterblichkeit der GBS-infizierten Neugeborenen wird zwischen 3,2 % in Deutschland [4] und 4,7 % in den Industrieländern allgemein geschätzt [3], bei GBS-infizierten Frühgeborenen liegt sie höher [4]. Es gibt große internationale Unterschiede in der Sterblichkeit der GBS-infizierten Neugeborenen: Die Inzidenzen von Nichtindustrieländern betragen das Doppelte bis 4-Fache der Inzidenz in Industrieländern [3].

Seit den 1990er-Jahren haben sich Empfehlungen zur Vorbeugung insbesondere der frühen GBS-Infektion des Kindes mittels intrapartaler Antibiotikaphylaxe etabliert. Diese sogenannte Chemoprophylaxe gilt derzeit in Deutschland dann als indiziert, wenn bei Schwangeren zu Beginn der Geburt mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren vorliegt [7]:

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

In einigen Ländern hat sich anstelle dieser risikobasierten Strategie eine universelle mikrobiologische Vorsorgeuntersuchung der Mutter zur Prüfung der GBS-Besiedlung am Ende der Schwangerschaft durchgesetzt (sogenannte Screeningstrategie) [8,9], die auch von einer aktuellen deutschen S2k-Leitlinie empfohlen wird [7]. Als Zeitpunkt für das Screening auf GBS wird in aktuellen Leitlinien konsistent der Zeitraum zwischen der vollendeten 35. SSW (35 + 0 SSW) und der vollendeten 37. SSW (37 + 0 SSW) für das Screening empfohlen [7,9,10]. Die Empfehlungen sehen weiter vor, bei screeningnegativen Schwangeren auch dann auf die Chemoprophylaxe zu verzichten, wenn mindestens 1 der 3 folgenden Risikofaktoren vorliegt: 1) Zeit zwischen Blasensprung und Geburt ≥ 18 Stunden, 2) drohende Frühgeburt ($< 37 + 0$ SSW) sowie 3) Fieber der Mutter unter der Geburt ($\geq 38^\circ\text{C}$) [7,9]. Dagegen sollen Schwangere, bei denen mindestens 1 der 2 folgenden Risikofaktoren vorliegt, in jedem Fall eine Chemoprophylaxe erhalten: GBS-Infektion eines Kindes in einer früheren Schwangerschaft sowie GBS-Bakteriurie während der aktuellen Schwangerschaft [7,9].

Allerdings wird diskutiert, ob das Screening zu zusätzlichen, unnötigen Antibiotika-behandlungen führen könnte, indem dabei noch mehr Schwangere behandelt würden, bei denen die GBS-Besiedlung auch ohne Behandlung nicht zu einer Infektion des Kindes geführt hätte [11]. Auch wenn die Chemoprophylaxe GBS-Infektionen reduzieren kann, ist derzeit unklar, ob die Prophylaxe schwere Folgen der GBS-Infektionen des Kindes (Mortalität) verringern kann [12,13]. Zudem ist unklar, inwieweit mögliche Langzeitfolgen der Chemoprophylaxe bei Mutter und Kind bestehen [14].

Laut Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) [15] ist bislang kein präpartales Screening auf GBS vorgesehen. Gemäß der Kinder-Richtlinie soll jedoch der GBS-Status der Mutter im Rahmen der 1. Vorsorgeuntersuchung (U1) dokumentiert werden [16].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

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

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette – bestehend aus einem Screeningtest mit anschließender Diagnostik und einer sich gegebenenfalls anschließenden Behandlung – unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [17]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis randomisierter Studien nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen.

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

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist ein universelles präpartales Screening auf GBS mittels eines nicht invasiven mikrobiologischen Abstrichs mit anschließender intrapartaler systemischer Antibiose (Chemoprophylaxe) bei positivem Testergebnis (GBS nachweisbar). Der Screeningtest ist zu einem angemessenen Zeitpunkt am Ende der Schwangerschaft durchzuführen, da GBS-Infektionen sich im Laufe der Schwangerschaft von selbst zurückbilden können und somit bei der Geburt möglicherweise nicht mehr vorhanden sind [1,18].

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

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

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

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

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

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

4.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs grundsätzlich möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Sollten keine RCTs zur Fragestellung vorliegen oder die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.1.5 Studiendauer

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

4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden nur Studien berücksichtigt, die in einer Industrienation (z. B. einem Mitgliedstaat der Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD] [19]) durchgeführt wurden.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

Einschlusskriterien	
Ea1	schwängere Frauen mit unbekanntem GBS-Status (siehe Abschnitt 4.1.1)
Ea2	Prüfintervention: universelles präpartales Screening auf GBS mittels nicht invasiven mikrobiologischen Abstrichs und anschließender Chemoprophylaxe bei positivem Testergebnis (siehe Abschnitt 4.1.2)
Ea3	Vergleichsintervention: risikofaktorgeleitete Chemoprophylaxe ohne allgemeines Screening auf GBS (siehe Abschnitt 4.1.2)
Ea4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
Ea5	Studientyp: RCT, gegebenenfalls nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
Ea6	Studiendauer: die Nachbeobachtung muss über die Geburt hinausgehen.
Ea7	Durchführung der Studie in Industrienationen (siehe Abschnitt 4.1.6)
Ea8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [21], TREND- [22] oder STROBE-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GBS: Streptokokken der serologischen Gruppe B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

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

4.2.1 Population

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

4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Diese unterscheiden sich für die beiden diskordant (als chemoprophylaxebedürftig) klassifizierten Schwangerengruppen. Bei Schwangeren mit einem positiven Ergebnis des

präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren² ist die Prüfintervention die Chemoprophylaxe unter Geburt und die Vergleichsintervention ist das Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt. Bei Schwangeren mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen, ist die Prüfintervention das Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt und die Vergleichsintervention ist die Chemoprophylaxe unter Geburt.

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

4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden dieselben patientenrelevanten Endpunkte jeweils bezogen auf die Schwangere beziehungsweise die Mutter und das Ungeborene beziehungsweise das Kind betrachtet wie in Abschnitt 4.1.3 aufgeführt.

4.2.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.2.2 genannten Interventionen und alle unter 4.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs grundsätzlich möglich und praktisch durchführbar. Für die Therapiestudien bei Schwangeren, die mit der Screeningstrategie und der risikofaktor-geleiteten Strategie diskordant klassifiziert werden, werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.5 Studiendauer

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

4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

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

4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

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

Einschlusskriterien	
Eb1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a) schwangere Frauen mit positivem Ergebnis des präpartalen GBS-Tests ohne Risikofaktoren^a und / oder ▪ b) Schwangere mit einem negativen Ergebnis des präpartalen GBS-Tests, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.1)
Eb2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prüfintervention zu Eb1a): Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt 4.2.2) und / oder ▪ Prüfintervention zu Eb1b): Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt 4.2.2)
Eb3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleichsintervention zu Eb1a): Unterlassen der Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt 4.2.2) und / oder ▪ Vergleichsintervention zu Eb1b): Chemoprophylaxe unter Geburt (siehe Abschnitt 4.2.2)
Eb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.3 formuliert
Eb5	Studientyp: RCT (siehe Abschnitt 4.2.4)
Eb6	Studiendauer: die Nachbeobachtung muss über die Geburt hinausgehen.
Eb7	Durchführung der Studie in Industrienationen (siehe Abschnitt 4.2.6)
Eb8	Vollpublikation verfügbar ^b
<p>a: Gemeint sind die Risikofaktoren, die auf eine GBS-Besiedelung der Mutter hindeuten und im Rahmen einer risikogeleiteten Strategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen (siehe auch Kapitel 1). Hiervon sind die Risikofaktoren ausgenommen, die sowohl bei der risikofaktorgeleiteten Strategie als auch der Screeningstrategie zu einer intrapartalen Chemoprophylaxe führen. Diese Risikofaktoren müssen prospektiv festgelegt worden sein.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GBS: Streptokokken der serologischen Gruppe B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

4.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

4.3 Umfassende Informationsbeschaffung

4.3.1 Primäre Informationsquellen

4.3.1.1 Bibliografische Datenbanken

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

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

4.3.1.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

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

4.3.1.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

4.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.3.2.1 Weitere Suchtechniken

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

4.3.2.2 Anhörung

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

4.3.2.3 Autorenanfragen

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

4.3.3 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

- öffentlich zugängliche Studienregister

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

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

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

4.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Probandinnen oder Probanden nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Probandinnen oder Probanden basieren, das heißt, wenn der Anteil der Probandinnen oder Probanden, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Probandinnen oder Probanden nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [24].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [25].

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

4.5.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [26] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären

könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [28].

4.5.3 Aussagen zur Beleglage

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

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

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

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

4.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

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

4.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Charakteristika der schwangeren Frauen (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Gruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg

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

5 Literatur

1. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J et al. Maternal colonization with group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S100-S111.
2. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(10): 910-916.
3. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT et al. Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S160-S172.
4. Van Baalen A, Berner R, Bienemann K, Gärtner J, Giani G, Haas W et al. ESPED-Jahresbericht 2010 [online]. 2010 [Zugriff: 20.11.2017]. URL: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/resources/files/Jahresbericht%202010.pdf>.
5. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J et al. Estimates of the burden of Group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S200-S219.
6. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid* 2014; 2014: pii: 0323.
7. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Prophylaxe der Neugeborenenroseptik - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B [online]. 03.2016 [Zugriff: 17.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0201_S2k_Prophylaxe_Neugeborenenroseptik_Streptokokken_2016-04.pdf.
8. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, Seedat F, Russell NJ, Seale AC et al. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis policies for the prevention of group B streptococcal disease worldwide: systematic review. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 2): S143-S151.
9. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-10): 1-36.
10. Darlow B, Campbell N, Austin N, Chin A, Grigg C, Skidmore C et al. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: New Zealand Consensus Guidelines 2014. *N Z Med J* 2015; 128(1425): 69-76.
11. Buchberger B, Krabbe L, Scholl K. Vaginaler und rektaler Abstrich auf B-Streptokokken in der Schwangerschaft [online]. 17.07.2017 [Zugriff: 08.11.2017]. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/Streptokokken_Test_Evidenz_ausfuhrlich.pdf.
12. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD007467.
13. Li S, Huang J, Chen Z, Guo D, Yao Z, Ye X. Antibiotic prevention for maternal group B streptococcal colonization on neonatal GBS-related adverse outcomes: a meta-analysis. *Front Microbiol* 2017; 8: 374.

14. Seedat F, Stinton C, Patterson J, Geppert J, Tan B, Robinson ER et al. Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 247.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_iK-2016-07-20.pdf
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1427/RL_Kinder_2017-05-18_iK-2017-07-25.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
18. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dorr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(3): 174-183.
19. Organisation for Economic Cooperation and Development. List of OECD Member countries: ratification of the convention on the OECD [online]. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <http://www.oecd.org/about/membersandpartners/list-oecd-member-countries.htm>.
20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
22. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
23. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
25. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

26. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.