

# Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial

*Kazemier BM, Koningstein FN, Geerlings SE et al.  
University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands*

**Lancet Infect Dis. 2015 Aug 5.  
pii: S1473-3099(15)00070-5 [Epub ahead of print]**

## Hintergrund

- Asymptomatische Bakteriurie bei 2-10% der schwangeren Frauen
- Gemäss Cochrane-Review (2007) unbehandelt schwere Komplikationen bei Mutter und Kind (Pyelonephritis, Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht)
- Antibiotika verringern Komplikationen (z.B. Pyelonephritis: 21% vs. 5%)
- Studien in Review meist mehr als 30 Jahren alt mit Mängeln in Methodik
- Trotz dieser Einschränkungen ist Screening und die Behandlung von asymptomatischer Bakteriurie in der Schwangerschaft in vielen Ländern Routine
- Zu Beginn dieser Studie Routine-Screening in Holland noch nicht implementiert

## Studienziele

- *Rationale:*
  - Bessere Versorgung
  - Erhöhtes Bewusstsein für NW von Antibiotika auf Neugeborene
  - Risikofaktor für Resistenzentwicklung
- *Ziel:*
  - Beurteilung von Konsequenzen von Müttern und Neugeborenen bei behandelter und unbehandelter asymptomatischer Bakteriurie in der Schwangerschaft

## Methoden

- Multizentrische Kohortenstudie mit „eingebetteter“ Doppelblind-Placebo-kontrollierter Studie
- 8 Krankenhäuser und 5 Ultraschallzentren in Holland von 11.Oktober 2011 bis 10.Juni 2013
- Einschluss:
  - Frauen >18y, Einling-Schwangerschaft, SSW 16-22, kein HWI
- Ausschluss:
  - Frühgeburt in Anamnese oder Warnzeichen einer Solchen, fetale Fehlbildungen, AB-Therapie innert 2 Wochen, G6PD-Mangel, Nitrofurantoin-Allergie, RF für komplizierten HWI
- Definitionen
  - Dipstick-Test (98% Sensitivität, 99% Spezifität)
  - Positiv wenn  $> 1 \times 10^5$  CFU/ml eines einzelnen Keims oder mind.1/2 Keimen
  - Verunreinigt wenn  $>2$  Keime
- Durchführung:
  - Probanden erhielten entweder 100mg Nitrofurantoin oder Placebo für 5d
  - 1 Woche nach Ende: Urinsample
  - Bei Persistenz Wiederholung bis 2x mit gleicher Allokation
- Primary Outcome
  - Kombinerter Endpunkt aus Pyelonephritis und/oder Frühgeburt vor 34.SSW
  - Intention-to-treat Analyse
- Secondary Outcome
  - „Ungünstiges“ neonatales Ereignis, neonataler Tod vor Entlassung, schwere neonatale Morbidität
- Statistik:
  - 80% Power → 110 Frauen in jeder Gruppe und 4400 gescreente Frauen
  - Vorzeitiger Abbruch der Studie in Interims-Analyse da outcome seltener als angenommen

## Resultate

- 5621 Frauen eingeschlossen, davon 255 mit asymptomatischer Bakteriurie, davon 40 mit Nitrofurantoin und 45 mit Placebo behandelt (Fig 1)
- Outcomes für 4035 Bakteriurie-negative Pat und 248 Bakteriurie-positive Frauen
- Baseline Characteristic (Table 1) und mikrobiologische Resultate (Table 2)

- Kohorten-Studie (Table 3)
  - Composite Outcome ohne signifikanten Unterschied
  - Mehr Pyelonephritiden in der Bakteriurie-positiven Gruppe (5(2.4%) vs 24(0.6%))
  - Mehr HWIs in Bakteriurie-positiven Gruppe
  - Keine Unterschiede bzgl Geburtstermin, Geburtsgewicht, Frühgeburten, neonataler Tod oder neonataler Morbidität (Table 3 & Fig 2)
- Randomisierte Studie (Table 4)
  - Composite Primary ohne signifikanten Unterschied
  - Aber mehr Pyelonephritiden in der (0 vs 5(2.4%))
  - Milde Verläufe mit median 3 Tagen Hospitalisation
  - Mehr HWIs in nicht-behandelter Gruppe
  - Keine Unterschiede bzgl Geburtstermin oder Frühgeburten
- Kein wesentlicher Unterschied in Sensitivitäts-Analysen wenn nur gram-negative Bakteriurien analysiert wurden

### Diskussion

- Grösste prospektive Studie über asymptomatische Bakteriurie seit 30y
- Nicht-risiko Schwangere mit unbehandelter asymptomatischer Bakteriurie haben ein lediglich geringeres Risiko für Pyelonephritiden als bisher angenommen
- Kein Risiko für Frühgeburt oder geringes Geburtsgewicht
- Limitationen:
  - Frühzeitiger Studienabbruch bei zu geringer Inzidenz des Outcomes
- In früheren Studien Inzidenz der Pyelonephritis bis 21%, andere aktuelle Studien hingegen 0.07% bis 1.4%)
  - Unterschiede in Definitionen (z.b. Frühgeburt), Diagnostik & antenataler Versorgung (Sonographie), Komorbiditäten und in der Auswahl der zu behandelnden Frauen (low-risk vs. High-risk), Zugang zu Gesundheitsversorgung

### Konklusionen

- Routine Screen & Treat würde bedeuten dass in Holland 5% aller Schwangeren mit AB behandelt würden
- Kein Benefit bzgl Frühgeburt oder Geburtsgewicht
- Lediglich leicht erhöhtes Risiko für Pyelonephritiden vs. Risiko der NW und Resistenzentwicklung
- Fraglicher Nutzen für low-risk Schwangere

### Kommentar

- Nur 33% der positiven Frauen in randomisierte Studie eingeschlossen
- Nur low-risk Schwangere eingeschlossen
- Deutliche geringere Inzidenz als in bisherigen Studien (vgl Tabelle in Commentary)
- Frühere Studie von fraglicher Qualität und genügen evtl nicht mehr heutigen Standards
  - Updated Cochrane Review 2015:
    - *All 14 studies at high or unclear risk of bias.*
    - *Overall low quality evidence*
    - *AB treatment is effective in reducing pyelonephritis in pregnancy, but effect is uncertain because of very low quality of the evidence*
    - *Reduction in low birthweight and preterm birth with AB-treatment is consistent but .... caution given very poor quality of studies*
- Medizinische Versorgung hat sich in den letzten 40y sicher verbessert
- Keine Richtungs-ändernde Studie, aber hinterfragt gängige Strategie