

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Forfattere:

Lise Roed Brogaard, hoveduddannelseslæge, Horsens
Tine Dalsgaard Clausen, overlæge, NOH, Hillerød (associeret medlem til gruppen)
Marjoes Droogh, afdelingslæge, NOH Nordsjællands Hospital, Hillerød
Rikke Bek Helmig, overlæge, AUH, Skejby (Tovholder)
Tine Brink Henriksen, overlæge i pædiatri, AUH Skejby
Mohammed Khalil, overlæge, Kolding
Thea Lousen, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
Mette Ludvigsen, afdelingslæge, Hvidovre
Nini Møller, overlæge, NOH Nordsjællands Hospital, Hillerød
Stine Yde Nielsen, klinisk mikrobiolog, AUH Skejby
Nicki Broholm Holst Sørensen, kursist, AUH Skejby
Jens Anton Svare, overlæge, Herlev
Signe Elisabeth Bødker Thim, kursist pædiater, Vest

Korrespondance:

[Rikke Bek Helmig, rikkhelm@rm.dk](mailto:rikkhelm@rm.dk)

Status

Første udkast:
Diskuteret af Sandbjerg 18. januar 2019
Korrigeret udkast dato:
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato: 18. januar 2022

Externt review:

Der har ikke været externt review på guidelinen.
Tine Clausen, tovholder på "Feber under fødslen" (2018), har været associeret gruppen, med henblik på at sikre overensstemmelse imellem disse to guidelines.
To pædiatere, som begge har været medforfattere på den pædiatriske nationale retningslinie angående håndtering af GBS, har deltaget i guideline arbejdet. Den færdige guideline vil blive præsenteret på næste neonatale guidelinemøde primo 2019 med henblik på national neonatal konsensus.
Endelig har guidelinen været diskuteret med kliniske mikrobiologer i både øst og vest Danmark angående den foreslåede antibiotiske profylakse og behandling.

Indholdsfortegnelse:

Afgrænsning af emnet:	side 2
Resume af kliniske rekommandationer:	side 3-5
Litteratursøgningsmetode samt evidensgradering:	side 5
Baggrund	side 6-8
GBS bakteriuri eller GBS i vaginal podning under graviditeten	side 8-11
Intrapartum PCR test til undersøgelse for GBS	side 11-16
Antibiotika under fødslen	side 16-17
Undersøgelse og behandling af nyfødte – ved risikofaktorer eller positiv GBS dyrkning/PCR hos moderen	side 18-19
Vaccination for GBS	side 20
Implementering, monitorering, kodning	side 21
Referencer:	side 21-27
Bilag: Internationale guidelines vedrørende forebyggelse af Early-onset GBS sygdom	side 28-29
Appendiks 1: COI for forfattere	side 30
Appendiks 2: Søgeprofiler	side 31-32
Appendiks 3: patientinformation	side 33-37

Afgrænsning af emnet:

Formålet med denne retningslinie er at give råd til obstetrikere, jordemødre, barselssygeplejersker og pædiatere i forhold til at forebygge early-onset neonatal gruppe B streptokok (EOGBS) sygdom.

Denne retningslinie omhandler ikke forebyggelse af late-onset gruppe B streptokok sygdom og behandling af evident klinisk infektion hos mor eller barn. I retningslinien er desuden forslag til patientinformation.

Forkortelser:

CDC: Center for Disease Control
CFU: Colony forming units
EOGBS: Early-onset GBS sygdom
GA: gestationsalder udtrykt i hele uger
GBS: gruppe B streptokokker
IAP: Intrapartum antibiotika profylakse
PCR: polymerase chain reaction

Resume af kliniske rekommandationer:

GBS-bakteriuri eller GBS i vaginal podning under graviditet

Asymptomatisk bakteriuri med GBS defineres som forekomst af $\geq 10^4$ CFU/ml ved to 2 undersøgelser med 24 timer imellem.	B
Asymptomatisk bakteriuri med gruppe B streptokokker (GBS) anbefales behandlet på diagnosetidspunktet	C
Der er afhængigt af valgte undersøgelses- og behandlingsregime regime (se nedenfor) indikation for Intrapartum antibiotika profylakse (IAP) i samme graviditet, hvis der er konstateret symptomatisk eller asymptomatisk GBS bakteriuri i graviditeten	D
Anbefalet antibiotikaregime ved såvel asymptomatisk GBS bakteriuri som symptomatisk GBS UVI 1. Tabl Phenoxyethylpenicillin 1 MIE x 3 i 7 dage 2. Ved penicillin allergi Tabl Nitrofurantoin 50 mg x 3 i 7 dage NB. Nitrofurantoin frarådes de sidste par uger af graviditeten da det kan medføre bivirkning hos barnet	A
Kontrol dyrkning af urinen efter endt behandling af asymptomatisk GBS bakteriuri eller symptomatisk GBS UVI anbefales ikke	C
Ved nye symptomer på UVI anbefales den gravide undersøgelse med dyrkning af urinen	√
Hvis kvinden har haft pyelonefritis med GBS eller anden bakterie som agens anbefales altid kontrol dyrkning af urinen ca 1 uge efter endt behandling.	B
Tilfældigt fund af GBS i podning fra vagina eller cervix i graviditeten skal ikke behandles	C

Intrapartum antibiotika profylakse (IAP)

Generel screening for GBS antepartum eller intrapartum anbefales ikke	D
Det anbefales at give IAP til kvinder, der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, da det reducerer vertikal transmission af GBS til barnet og forekomsten af tidlig neonatal GBS infektion	A
Der gives altid IAP til kvinder, der tidligere har født et barn med invasiv GBS infektion eller mistanke om dette	D
Der gives altid IAP til kvinder i præterm fødsel før uge 35+0	D
Antibiotikaprofylakse for GBS er ikke indiceret ved planlagt sectio, hvis kvinden ikke er i fødsel og har intakte hinder	C
<u>Anbefalet antibiotika regime til intrapartum GBS profylakse</u>	

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

1. Penicillin 5 MIE (3 g) i.v. initielt + 2,5 MIE (1,5 g) hver 4. time indtil fødsel.	A
2. Ved penicillinallergi: Cefuroxim 1,5 g hver 8. time	A
3. Ved verificeret type 1 penicillin allergi: Vancomycin 1g hver 12. time	C
Dosering af antibiotika ved prægravid BMI > 30: Fordelingsvolumen af antibiotika hos gravide er ikke velundersøgt, og dosering ud fra prægravidt BMI er behæftet med mange usikkerhedsfaktorer. Der er tale om profylaktisk behandling givet i høje koncentrationer, og derfor indgår anbefaling af øget dosering til kvinder med højt prægravidt BMI ikke.	?

Undersøgelles- og behandlingsregimer under fødslen. Gruppen anbefaler et af følgende to regimer:

1. Ingen screening - intrapartum antibiotika til fødende med følgende risikofaktorer <ul style="list-style-type: none"> • Den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet • Gestationsalder ved fødsel < 37 uger • Den fødende har vandafgang \geq 18 timer 	D
2. Intrapartum screening med PCR - intrapartum antibiotika til GBS positive <ul style="list-style-type: none"> • Den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet • Gestationsalder ved fødsel 35+0-36+6 • Den fødende har vandafgang \geq 18 timer (undersøgelse med PCR test udføres efter 14-17 timer, således at svaret på testen foreligger inden, der er gået 18 timer) 	D
Ved feber >38.0 og/eller mistanke om klinisk intrauterin infektion (klinisk chorioamnionitis) Henvises til DSOG guideline "Feber under fødslen" (link)	

PCR intrapartum GBS test

Intrapartum PCR GBS test anbefales til <ul style="list-style-type: none"> • fødende med langvarig vandafgang. Testen udføres 14-17 timer efter vandafgang, således at prøvesvaret foreligger inden der har været vandafgang i 18 timer • fødende i gestationsalder 35+0 – 36+6. Testen udføres når kvinden kommer til fødegangen. 	D
Intrapartum PCR GBS test kan tilbydes til kvinder, der har haft GBS bakteriuri under graviditeten. Testen udføres, når kvinden kommer til fødegangen	D
Ved positivt svar med påvisning af GBS, eller invalid svar anbefales intrapartum antibiotika profylakse	A

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Ved påvist GBS eller invalid svar vil ambulante fødsel ikke være anbefalet, da barnet skal observeres post partum	A
Observation af barnet post partum	
Hvis barnet har klinisk infektion eller der er tegn til amnionitis: pædiater tilkaldes	A
Hvis mor er GBS positiv i graviditeten eller er i risikogruppe og ikke har fået lavet GBS PCR test intrapartum Og Mor har fået antibiotika (IAP) ≥ 4 timer før fødsel skal barnet observeres på barselsgangen ≥ 48 timer *	B
* Hvis barnet er $GA \geq 37$ og andre kriterier for udskrivelse er opfyldt, kan udskrivelse til observation i hjemmet overvejes efter 24 timer. Det kræver, at forældrene fuldt forstår, hvad de skal observere i hjemmet.	
Hvis mor er GBS positiv i graviditeten eller i risikogruppe Og Mor har fået antibiotika < 4 timer før fødsel Og $GA \geq 37$ OG vandafgang < 18 timer: obs ≥ 48 timer**	B
** Ved $GA \geq 37$ og vandafgang ≥ 18 timer som eneste risikofaktor og intrapartal GBS PCR negativ: må føde ambulante	
Hvis mor er GBS positiv i graviditeten eller i risikogruppe Og Mor har fået antibiotika < 4 timer før fødsel Og $GA < 37$ *** ELLER vandafgang ≥ 18 timer: indlægges barnet til blodprøver og obs ≥ 48 timer**	B
** Ved $GA \geq 37$ og vandafgang ≥ 18 timer som eneste GBS risikofaktor og intrapartal GBS PCR negativ: må føde ambulante	
*** Ved $GA 35+0-36+6$ og intrapartal GBS PCR negativ: kan barnet indlægges til observation og barselsforløb og blodprøver kan undlades	
Vaccination	
På nuværende tidspunkt er der ikke godkendt en GBS-vaccine til brug i Danmark.	√

Litteratur søgningsmetode:

Se appendix hvor søgestrategi for hvert enkelt afsnit er beskrevet.

Evidensgradering:

Oxford gradering af evidens.

BAGGRUND:

Mellem 10 og 30 % af alle gravide er koloniseret med GBS i vagina eller rektum (1). Kolonisation med GBS i uro-genitaltractus hos gravide har været korreleret til blandt andet chorioamnionitis, postpartum endometritis og neonatale infektioner (1). "Early-onset" neonatal infektion optræder inden for den første leveuge og skyldes oftest vertikal smitte med GBS. "Late-onset" optræder senere og skyldes formentlig perinatal transmission eller transversal smitte. Faktorer der øger risikoen for early-onset neonatal infektion er: maternel GBS kolonisation (specielt "heavy" koloniseringsgrad), tidligere født barn med neonatal GBS infektion, GBS-bakteriuri, præterm fødsel, langvarig vandafgang ≥ 18 timer, temperatur $> 38,0$ °C under fødslen (2).

Intrapartum antibiotikaprofylakse

Ifølge en Cochrane meta-analyse af tre randomiserede studier kan **intrapartum antibiotikaprofylakse** til kvinder, der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, reducere perinatal transmission af GBS til barnet og forekomsten af tidlig neonatal GBS infektion med 83 % (RR 0,17 95 % CI 0,04-0,74) (3)(Evidensgrad Ia).

Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling af GBS-bærere afsluttet **før fødsels start** kan ikke reducere den gravides kolonisation med GBS på fødselstidspunktet eller mindske risikoen for en efterfølgende neonatal GBS infektion (4)

Undersøgelser- og behandlingsregimer under graviditet/fødsel (se bilag "Skema internationale guidelines" s.27-28)

Centers for Disease Control and prevention (CDC) i USA foreslog i 1996 to forskellige profylaktiske regimer mod neonatal GBS infektion (5):

Regime 1) Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion eller har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet eller føder før uge 35 gives altid intrapartum antibiotika. Andre kvinder podes for GBS fra rectum og vagina i GA 35-37 uger. Hvis prøven er positiv, anbefales kvinden intrapartum antibiotika. Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $> 38,0$ °C under fødslen gives intrapartum antibiotika. (Evidensgrad IV)

Regime 2) Ingen podning. Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri, føder præterm, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $> 38,0$ °C under fødslen anbefales intrapartum penicillin uanset den gravides GBS bærerstatus. Dette regime har hidtil været anvendt i Danmark.

CDC anbefalede i 2002 (6), og igen i 2010 (2) udelukkende ovennævnte regime 1 med universel antepartum screening, og dette anbefales ligeledes af ACOG (1). Efter indførelse af disse regimer er incidensen af "early-onset" neonatal infektion i USA faldet fra 1,7/1000 levendefødte i 1990 til 0,34-0,37/1000 levendefødte i 2008 (2). "Late-onset" GBS har imidlertid i samme periode været uændret.

Incidensen af "early-onset" neonatal GBS infektion i Danmark var i 1995 0,6/1000 levendefødte, men har siden 1997, hvor den første danske guideline, som var en modificeret udgave af regime 2 ovenfor, blev lavet, ligget på 0,1-0,3/1000 levendefødte (7).

RCOG Green Top guideline 2017 (8) anbefaler ikke universel screening for GBS, men derimod et regime baseret på risikofaktorer:

Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri, føder præterm, har præterm vandafgang eller temperatur > 38,0 °C under fødslen anbefales i dette regime intrapartum penicillin.

Modelberegninger har vist, at screeningsregimet (regime 1 ovenfor) kan forebygge 78-86 % og risikoregimet (regime 2 ovenfor) 41-69 % af alle "early-onset" neonatale GBS infektioner (9,10). I screeningsregimet behandles 27-30 % og i risikoregimet 15-18 % af alle fødende med antibiotika (10).

Effekten af de enkelte regimer er blevet undersøgt i en række studier (11,12,13,14,15), som har vist et fald i hyppigheden af early onset neonatal infektion på op til 86 % (13) efter introduktion af regimerne. Effekten af de to regimer er blevet sammenlignet i undersøgelser, hvor hyppigheden af early-onset neonatal infektion først under det ene regime og herefter under det andet regime er gjort op (16,17,18,19,20). De fleste har vist, at regimet baseret på universel screening er mest effektivt, hvilket er i overensstemmelse med en større kohorte undersøgelse, der viste, at risikoen for early-onset neonatal GBS infektion var signifikant lavere ved screeningsregimet end ved det risikobaserede regime (RR 0,46 95 % CI 0,36-0,60) (21).

Forfatterne anfører, at der var to hovedårsager til at screeningsregimet var mere effektivt: flere i screeningsgruppen blev behandlet med intrapartum antibiotika, og der fandtes GBS hos mange gravide uden risikofaktorer. Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser af effekten af ovennævnte regimer i forhold til hinanden. (Evidensgrad III).

Bivirkninger ved intrapartum antibiotika

Der er hidtil ikke beskrevet GBS stammer med resistens overfor penicillin eller ampicillin i Danmark, men et øget antal med resistens overfor erytromycin (12,7 % i 2010 i DK) og clindamycin (6) Der er ikke observeret en generel stigning i antallet af neonatale infektioner, der skyldes andre agens end GBS (6), men der er observeret et øget antal E. coli stammer, der er resistente overfor ampicillin. CDC anbefaler, at man fortsat er opmærksom på resistensudvikling og superinfektioner. Man bør følge resistensudviklingen på nationalt plan, da antibiotikapolitikken varierer meget fra land til land. Dette vil afspejles i resistensforhold, der kun gælder nationalt.

Intrapartum profylakse med penicillin medfører en beskedent risiko for alvorlig anafylaksi (1/10.000) (8) og andre allergiske reaktioner. Komplikationer burde kunne begrænses, da behandlingen gives under overvågning på fødegangen.

Resume af evidens

	<i>Evidensgrad</i>
Antibiotikabehandling af GBS-bærere før fødsels start kan ikke reducere den gravides kolonisation med GBS på fødselstidspunktet eller mindske risikoen for en efterfølgende neonatal GBS infektion	II
IAP til kvinder, der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, kan reducere perinatal transmission af GBS til barnet og forekomsten af tidlig neonatal GBS infektion	Ia
Regime med podning for GBS antepartum hos en delmængde blandt gravide (regime 1) Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet eller føder før uge 35 anbefales altid IAP. Andre kvinder podes for GBS fra rectum og vagina ved GA 35-37 uger. Hvis prøven	IV

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

er positiv, skal kvinden have IAP. Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $> 38,0$ °C under fødslen gives intrapartum antibiotika.	
Regime uden podning for GBS antepartum (regime 2). Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri, føder prætermt før uge 37, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $> 38,0$ °C under fødslen anbefales intrapartum penicillin.	IV

GBS bakteriuri eller GBS i vaginal podning under graviditeten

Betydningen af forekomsten af asymptomatisk bakteriuri med GBS, på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten, diskuteres ofte. Herunder hvorledes det defineres og om, hvorvidt det er en sand risikofaktor for transmission af GBS til barnet under fødslen og dermed altid skal medføre en anbefaling af intrapartum antibiotikaprofylakse. Ligeledes giver et podesvar fra vagina i graviditet med GBS anledning til diskussion om håndtering både når svaret foreligger og under fødslen.

I det følgende afsnit forsøger vi derfor at belyse følgende problemstillinger

- Cutoff for asymptomatisk GBS bakteriuri, anbefalet behandling og opfølgning
- Forebygger antepartum behandling af asymptomatisk GBS bakteriuri materielle og/eller føtale komplikationer?
- Hvad betyder et fund af GBS i podning fra vagina/cervix antepartum?
- Er der evidens, der understøtter urin screening for GBS antepartum?

Definition asymptomatisk bakteriuri

Det er internationalt accepteret, at benytte definitionen for signifikant asymptomatisk bakteriuri med fund af $\geq 10^5$ CFU (Colony Forming Units) /ml af samme organisme ved 2 undersøgelser med 24 timer imellem (1,2). (Evidensgrad II)

Asymptomatisk bakteriuri forekommer ifølge sundhedsstyrelsens vejledning for svangreomsorgen hos cirka 5 – 10 %. Diagnosen er formentligt oftest stillet ud fra en urinundersøgelse. Rationalet for at behandle asymptomatisk bakteriuri behandles i Sandbjerg Guideline 2011 ”Nyresygdomme og graviditet”.

Definition asymptomatisk GBS bakteriuri

Asymptomatisk GBS bakteriuri forekommer hos cirka 0,4 – 10 % (3,4) og diagnosticeres, når der forekommer $\geq 10^4$ CFU/ml ved to 2 undersøgelser med 24 timer imellem.

Fornemmelsen, når man taler med den gravide, er dog, at diagnosen oftest i praksis stilles ud fra én undersøgelse af urinen.

Behandling af asymptomatisk GBS bakteriuri

Asymptomatisk GBS bakteriuri behandles med følgende antibiotisk regime (SST april 2013):

- Tabl Phenoxymetylpenicillin 1 million IE x 3 i 7 dage

Ved penicillin allergi anbefales behandling med

- Tabl Nitrofurantoin 50 mg x 3 i 7 dage

Opfølgning efter endt behandling af asymptomatisk GBS bakteriuri eller UVI med GBS antepartum

Der anbefales ikke kontroldyrkning efter afsluttet behandling, (8). (Evidensgrad II, Rekommandationsgrad C)

Ved nye symptomer på UVI anbefales undersøgelse af urinen med dyrkning og resistens undersøgelse.

Hvis kvinden har haft pyelonefritis med GBS eller anden bakterie som agens anbefales altid kontrol dyrkning af urinen ca 1 uge efter endt behandling.

PICO 1. Baggrunden for foreslået cut-off værdi på $\geq 10^4$ CFU/ml for diagnostisering af asymptomatisk GBS bakteriuri antenatalt

Der er forskellige holdninger til, hvilken cut-off værdi for CFU, man bør anvende for at stille diagnosen signifikant asymptomatisk GBS bakteriuri og efterfølgende opstarte relevant behandling.

I følge up-to-date diagnostiseres asymptomatisk GBS bakteriuri ved $\geq 10^4$ CFU/ml (5), hvilket er baseret på den cut-off værdi, som laboratorier anbefales at rapportere GBS bakteriuri ifølge CDC (6) og ACOG (7) (Evidensgrad II)

Tidligere har andre valgt et cutoff for signifikant asymptomatisk GBS bakteriuri ved $\geq 10^5$ (8), baseret på ACOG's anbefaling fra 2002. Denne er dog blevet "reaffirmed" februar 2016 (7), og nu anbefales cut-off værdi på $\geq 10^4$ som niveau for, hvornår laboratorier anbefales at rapportere om GBS kolonisering.

Green-top Guideline No. 36 (9) refererer til Allen VM et al (10) i deres anbefaling af, at gravide, som i løbet af graviditeten får konstateret en urinvejsinfektion forårsaget af GBS $\geq 10^5$ CFU/ml, skal have relevant antibiotisk behandling.

PICO 2. Hvilken evidens er der for antibiotisk behandling antepartum i forhold til ingen behandling hos asymptomatisk gravide med GBS i urindyrkningen i forhold til at forebygge maternelle eller føtale komplikationer?

Urindyrkning med signifikant bakteriuri anbefales behandlet hos gravide, trods manglende symptomer. Uden behandling vil 30-40 % udvikle symptomer på urinvejsinfektion (1) og en betydelig andel af gravide med bakteriuri udvikler pyelonefritis (3). Ubehandlet bakteriuri er associeret med præterm fødsel, lav fødselsvægt og perinatal mortalitet i de fleste studier (1)

I forhold til asymptomatisk gruppe B streptokok bakteriuri er der sparsomme data, men studier viser, at behandling ser ud til at reducere risikoen for PROM, for tidlig fødsel og chorioamnionitis i forbindelse med fødslen (2).

En canadisk guidelinegruppe har ved gennemgang af litteraturen i 2012 dog ikke fundet evidens for antepartum behandling af asymptomatisk GBS bakteriuri ved $\leq 10^5$ CFU /ml.

Guidelines: RCOG 2017 (5), norsk lægeforening 2014(6), Canada 2013 (7) og Sveriges Socialstyrelse 2008 (8) anbefaler ligeledes kun antepartum behandling ved $\geq 10^5$ CFU /ml. SST (3)

Hvorimod ACOG (9), CDC og UpToDate anbefaler behandling af asymptomatisk GBS allerede ved $\geq 10^4$ CFU/ml. I forhold til neonatal peripartum infektioner er der ikke holdepunkter for, at behandlingen af GBS bakteriuri antepartum kan forebygge disse. (Evidensgrad II)

Urinvejsinfektion/kolonisering af urinen med GBS tolkes som indikator for stærk kolonisering i vagina/rektalt, hvor infektionen ikke effektivt kan udryddes med peroral antibiotikabehandling. (for videre se pico 3)

PICO 3. Hvilken evidens er der for at behandle antepartum eller for at afstå fra behandling af tilfældigt fund af GBS i podning fra vagina/cervix hos gravide for at forebygge maternelle eller føtale komplikationer?

Siden sidste DSOG-guideline fra 2012 er der ikke kommet nye artikler, og der findes ikke grundlag for at ændre guidelinen på dette punkt.

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

I nyeste RCOG guideline fra 2017(4) angives, at der ikke er evidens for at behandle antepartum. Der refereres til et studie fra 1979, hvor man viste, at antepartum peroral antibiotikabehandling ikke reducerer risikoen for kolonisering med gruppe B streptokokker omkring fødselstidspunktet (1). UpToDate anbefaler samme tilgang (3.)

Det er dog diskuteret om kolonisering er forbundet med præterm fødsel, bl.a. metaanalyse fra 2017 (2)

PICO 4. Hvilken evidens foreligger der for at screene for GBS ved hjælp af urindyrkning antepartum eller ikke GBS screene gravide med urin dyrkning for at forebygge neonatal infektion?

Eksisterende tilgange til screening og behandling af asymptomatisk bakteriuri under graviditet er baseret på studier, der var gennemført for mere end 30 år siden. Kazemier et al revurderede konsekvenserne af behandlet og ubehandlet asymptomatisk bakteriuri under graviditet.

De har undersøgt en kohorte på 4283 kvinder. De fandt, at hos kvinder med en ukompliceret singleton-graviditet, er asymptomatisk bakteriuri ikke forbundet med for tidlig fødsel. Asymptomatisk bakteriuri viste en signifikant association med pyelonefritis, men den absolutte risiko for pyelonefritis hos kvinder med ubehandlet asymptomatisk bakteriuri er lav. Disse fund sætter spørgsmålstegn til en rutinemæssig screenings politik for asymptomatisk bakteriuri under graviditeten.

Resume af evidens

	<i>Evidensgrad</i>
Signifikant asymptomatisk bakteriuri defineres som fund af $\geq 10^5$ CFU (Colony Forming Units) /ml af samme organisme ved 2 undersøgelser med 24 timers mellemrum	II
Asymptomatisk GBS bakteriuri diagnosticeres, når der forekommer $\geq 10^4$ CFU/ml ved to 2 undersøgelser med 24 timer imellem.	II
Der er ikke evidens for, at antepartum behandlingen af GBS bakteriuri kan forebygge neonatal peripartum infektion, men for at behandlingen forebygger pyelonefritis hos den gravide	II
Der er ikke evidens for at behandle tilfældigt fund af GBS i podning fra vagina eller cervix under graviditeten.	II

Intrapartum PCR test til undersøgelse for GBS

INTRAPARTUM SCREENING MED PCR - INTRAPARTUM ANTIBIOTIKA TIL GBS POSITIVE

Senest er der kommet nye metoder til intrapartum screening for GBS med PCR-metode med mulighed for at målrette intrapartum antibiotika til fødende med en positiv test. Disse test er indført flere steder i Danmark. (Helmig, Khalil). Der er ikke konsensus om, hvilke gravide, der skal screenes, eller belæg for hvilken PCR metode, der bør foretrækkes. Nogle undersøger prøver taget fra vagina, mens de fleste anbefaler prøve fra både rektum og vagina.

De faktorer, vi finder betydningsfulde, for at kunne sammenligne test systemer, er sensitivitet og specificitet i forhold til optimeret dyrkning (= gold standard), svartid for testen og antallet af ikke vurderbare eller invalide tests, når testen tages i brug.

Disse parametre er angivet i nedenstående skema, for publicerede arbejder angående intrapartum PCR GBS test fra de sidste 10 år.

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Studie	Test system	Sammenligning og podested, hvis angivet	Antal	Positive (%) Kultur/PCR	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Ingen svar (%)
Helali 2009 (1)	Xpert GBS, Cepheid Ca 1 t	Intrapartum PCR versus dyrkning, >35+0, vagina	968 (863)	14,8/14,4	98.5 (94.8-99.6)	99.6 (98.8-99.9)	10.8
Alfa 2010 (2)	PCR IDI-StrepB, Somogen <1 t	Intrapartum kultur vs PCR, alle	196	21,4/22,4	90,5	96.1	?
Young 2011 (3)	Xpert GBS, Cepheid Ca 1 t	Intrapartum PCR vs dyrkning, Alle ?, rektovaginal	559	23,8/23,6	90.8 (84.6-95.2)	97.6 (95.6-98.8)	13.1 (2.1)*
Daniels 2011** (4)	Smart GBS Cepheid OIA Strep B 81 min vs 40 min	Intrapartum PCR vs OIA vs Dyrkning, rektovaginal	1385	21/?	84 (79-89) 72 (65-77)	87 (85-91) 57 (53-60)	?
Munari 2012 (5)	Test kit Wizard genomic DNA 24-36 t 48-72 t	Sammenligning kultur vs PCR antepartum ved GA =/>36+0	89	22.5/35.9	100	82.6	?
Abdezasim 2013 (6)	Xpert GBS	Sammenligning antepartum kultur med intrapartum Og intrapartum kultur vs PCR Vaginal	445	16.4 antepartum 26.3/25.4	98.3	99	4.5
Håkansson 2014 (7)	Xpert GBS 45-60 min 30-45 min	Fase 1: Mulicenter RCT risikofaktorer (34-36+6, vandafgang>= 18 t, bakteruri) PCR-IAP vs IAP Fase 2: ikke randomiseret med GA, PROM)	229 94	32/36 PCR 23%	89 Udregnet, hvor der er svar på pcr	90 Udregnet, hvor der er svar på pcr	44 15
Mueller 2014 (8)	Xpert GBS, Cepheid 685+/-476 min	>24uge 1: analyse af dyrkning+PCR på lab 2: dyrkning lab, PCR fødegang	150 150	18,7 23,3	85,7 (68.5-94.3) 85.7	95.9 (90.8-98.2) 95,6	8.5 23.5#

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

	165+/-42 min				(70.6-93.7)	(90.2-98.1)	
Tanaka 2014 (9)	Xpert GBS 50 min	Antepartum kultur vs intrapartum PCR	79 (73)	21.5 16.4	100 (73.5-100) 83.3 (51.6-97.9)	95.4 (86.3-99) 98.4 (91.2-100)	?
Ngyen 2015 Poster (10)	Decision analytical model	Intrapartum PCR vs antepartal dyrkning uge 36	Intrapartum PCR test er kost effektivt i forhold til at reducere neonatal GBS morbiditet og mortalitet				
Ramesh 2017 (11)	Xpert GBS 60 min	Evaluering af praktikalitet Intrapartum kultur vs intrapartum PCR, rektovaginal	158	18,98 19,6	93.10 (77.2-99.2)	96,67 (91.7-99.1)	5,7
Helmig 2017 (12)	Xpert GBS, Cepheid Ca 80 min	Kvalitetssikring intrapartum PCR vs optimeret dyrkning, rektovaginal, GA 35-36+6/vandafgang>14 t	106	23,6/25,7	100 (86.3-100)	97.5 (91.3-99.7)	0,9
Khalil 2017 *** (13)	BDmax GBS assay Lavet til pcr efter 18 t vækst i enriched medium	Alle >37+0 Antepartum, selftest rektovaginal Intrapartum PCR test vaginal Intrapartum kultur vaginal (=standard)	902	9,4 11,5 12,2	83 (74-89)	97 (96-98)	?
Otaguri 2018 **** (14)	In house multi-plex PCR; Roto-Gene Q 4 t	Lave pcr test (følsom for 10 ⁴) Klinisk testing 35-37, rektovaginal	102	11,8/14,7 (ens 68%)	91.7 (59.7-99.6)	95.5 (89.8-98.7)	?
Picchassi 2018 (15)	Xpert GBS, Cepheid 30-50 min	Ukendt selection, cost-effetivity, antepartum kultur vs intrapartum PCR Rektovaginal term og præterm	299	41/205= 20 53/280= 18.9 (53/299=17.7)	100 (95-100) 29:med kultur og pcr samme dag α	95.8 (87.8-100) 29:med kultur og pcr samme dag	13.4, ny test 1.43

*Kørte en ny runde med de 13.1 % og fik svar på 11 % i anden runde ** oplysninger om podesvar børn *** alle PCR test frosset og analyseret samlet på senere tidspunkt **** billig, ”hjemmelavet” test, som også tester for resistens til clindamycin og erythromycin

efter træning 13.4% invalid, x Disconkordans antepartum kultur, intrapartum pcr test: 15.1%

Derudover 2 publikationer på fransk (2016 Raignoux (pædiatrisk tidskrift) og Defez) 1 publikation på polsk (Szymusik review 2014), og Poncelet-Jasserand (2013) ikke tilgængeligt.

Vi har stillet 3 PICO spørgsmål angående intrapartum GBS test, som vi har forsøgt at få svar på. Der findes dog ikke randomiserede undersøgelser til afklaring af emnet. Vi har derfor indsat vores eget bud på et svar.

PICO 1. Vil PCR intrapartum test af alle gravide i fødsel og behandling med intrapartum antibiotika profylakse (IAP) til GBS positive medføre reduceret antal børn med neonatal infektion, hvis det sammenlignes med det nuværende danske regime, hvor man behandles med IAP ved risikofaktorer?

Population: Alle gravide kvinder i fødsel

Intervention: intrapartum GBS test og IAP ved positiv test

Comparison: Ingen test, kun IAP risikofaktorer

Outcome: neonatal infektion

Formentlig, ja, men vi har ingen randomiserede studier, der kan afklare det, kun bevidstheden om lav infektionshyppighed på ét regime med universal antepartum screening i USA overfor et andet regime hos os, hvor incidensen af EOD er væsentlig lavere. Ved universal intrapartum screening med PCR vil man ved ideel test finde alle GBS positive og undgå behandling af GBS negative.

PICO 2. Vil PCR intrapartum test af alle gravide kvinder med risikofaktorer i fødsel og behandling med IAP til GBS positive medføre reduceret antal børn med neonatal infektion, hvis det sammenlignes med det nuværende danske regime, hvor man behandles med IAP ved risikofaktorer?

Population: Alle gravide kvinder med risikofaktorer i fødsel

Intervention: intrapartum GBS test og IAP ved positiv test

Comparison: Ingen test, kun IAP ved risikofaktorer

Outcome: neonatal infektion

Nej, det kan formentlig kun blive flere med EOD, da færre vil blive penicillinbehandlet med indførelse af PCR og reduktion i behandlingsgraden, hvis sensitiviteten af testen ikke er 100 %. Ved intrapartum PCR undgår man behandling af GBS negative med risikofaktorer, men finder ikke GBS positive blandt de kvinder, som ikke har risikofaktorer.

PICO 3. Vil PCR intrapartum test af alle gravide med risikofaktorer i fødsel og behandling med IAP til GBS positive medføre reduceret antal børn med neonatal infektion, hvis det sammenlignes med intrapartum GBS test ved de 2 risikogrupper med langvarig vandafgang eller gestationsalder 35+0-36+6 og IAP ved positiv GBS test?

Population: Alle gravide kvinder med risikofaktorer i fødsel

Intervention: intrapartum GBS test og IAP ved positiv test

Comparison: PCR test hos gravide med langvarig vandafgang eller gestationsalder 35+0-36+6 og IAP ved positiv test

Outcome: neonatal infektion

Nej det kan formentligt kun blive flere med EOD, da færre vil blive penicillinbehandlet med indførelse af PCR test i en udvalgt gruppe blandt fødende med risikofaktorer, hvis sensitiviteten af testen ikke er 100 %.

GBS intrapartum screening med hurtigttest af en del af risikogruppen for at reducere behandling af alle riskogravide.

Overvejelser:

Før dette forslag til ny guideline for GBS-profylakse under fødslen har vi i DK et regime for en samlet risikogruppe. Med indførelse af intrapartum screening med GBS-hurtigttest på *en del af* den tidligere risikogruppe, vil vi forvente organisatoriske effekter. Hvis resultaterne af de foreløbige undersøgelser holder, vil det inden for denne delgruppe være muligt at reducere antibiotikaforbruget og indlæggelserne til observation af mor og barn væsentligt (personlig meddelelse Rikke Bek Helmig og Mohammed Khalil). Nogle ressourcer vil i stedet gå til prøvetagning, prøvehåndtering og analyse alt efter hvor og hvordan disse opgaver skal foregå.

Der kan være en bekymring for, om den antibiotiske behandling til kvinderne i risikogruppen har haft en effekt på andet end GBS, og om denne effekt nu tabes, hvis kvinderne findes GBS-negative og derfor ikke behandles, og vil det føre til genindlæggelser? Der er i opfølgende studier angående OASIS fundet en beskyttende effekt i forhold til sårinfektion i gruppen af fødende, der har modtaget GBS IAP i forhold til de kvinder, som ikke har fået antibiotika under fødslen (16,17).

Den største bekymring er dog, hvis testen ikke er sensitiv nok i forhold til risikoen for EOD hos barnet.

GBS-hurtigttest på risikogrupper vil ikke angå alle fra risikogruppen:

1. De kvinder, der tidligere har født et barn, med early-onset infektion, hvor GBS er eller er mistænkt for at være agens vil altid få tilbudt antibiotika og efterfølgende indlæggelse til observation.

2. Kvinder, der har haft GBS bakteriuri i aktuelle graviditet, vil enten få IAP og indlæggelse post partum eller blive tilbudt intrapartum test med IAP og indlæggelse til GBS positive.

For de øvrige kvinder i risikogrupperne gælder

3. Kvinder, der føder mellem GA 35+0 og 36 +6 dage, vil kunne tilbydes intrapartum test og IAP ved positiv test. De vil oftest være indlagt uanset test svar, da barnet er født præterm.

4. Kvinder med vandafgang i 18t.. Afhængigt af, hvor hurtigt der foreligger svar på testen, kan GBS-hurtigttesten tages mere eller mindre tæt på de 18t, som vi aktuelt anvender som grænse for opstart af antibiotika profylakse

5. Kvinder med feber under fødslen, anbefales håndteret i hht DSOG guidelinen "Feber under fødslen" fra 2018 (link)

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Nedenfor er disse forhold søgt skitseret i positive og negative effekter:

Kliniske +	Klinisk -	Økonomiske +	Økonomisk -
<p>Mindre AB forbrug: For populationen mindre risiko for resistens For mor mindre risiko for allergisk reaktion For den febrile mor: sikkerhed for bred behandling, hvis GBS neg For barn måske mindre risiko for diabetes?</p>	<p>Muligvis øget risiko for barselsfeber Muligvis større risiko for sårinfektion (16,17) Muligvis øget risiko for infektion hos barnet, hvis testen ikke er sensitiv nok</p>	<p><Antibiotikaforbrug</p>	<p>>prøvetagning PCR >prøvehåndtering >analyser >svarhåndtering</p>
<p>Kortere indlæggelser (særligt flergangsfødende er kede af indlæggelse til obs i 48t)</p>	<p>Muligvis flere genindlæggelser Evt forskydning fra barselsgang til neonatalafd</p>	<p><Sengedage</p>	<p>Muligvis flere genindlæggelser Evt forskydning fra barselsgang til neonatalafd</p>

Resume af evidens

Evidensgrad

Intrapartum PCR-GBS test har høj sensitivitet og specificitet til påvisning af GBS i rektovaginale podninger, når det sammenlignes med optimeret dyrkning af prøver samme steds fra hos kvinder i fødsel	II
Antallet af ikke brugbare (invalid) test svar med PCR metode er mindre efter korrekt oplæring af personale eller hvis foretaget af personalet i klinisk laboratorie afdeling	II

Antibiotika under fødslen

Spørgsmål vi har ønsket at afdække i dette afsnit:

- Kan vi reducere de nuværende anbefalede penicillindoser
- Hvilken behandling skal gives til kvinder med verificeret type 1 penicillin allergi
- Gør Clindamycin resistens, at vi bør vælge Vancomycin ved type-I allergi
- Hvordan er antibiotikafordelingsvolumen hos gravide
- Skal fødende med prægravid BMI>30 have større doser antibiotika

Efter gennemgang af skandinaviske (1) (2), andre europæiske (3) (4) samt guidelines fra Australien og New Zealand (5)(6)(7), er anbefalingen, at fastholde de nuværende penicillin doseringer, som er de samme som CDC's. Målet er at opnå en tilpas høj koncentration af antibiotika hos barnet.

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Ved ikke-type-1 penicillinallergi anbefales cefuroxim 1500 mg hver 8. time.

Der er udenlandske studier, der peger på, at der er mange fødende, som får clindamycin, selvom de ikke har type-1 penicillin allergi (9)(10).

Ca. 15 % af danske GBS isolater fra blod er resistente overfor clindamycin (DANMAP 2017)(11). Vi kender ikke resistensforekomsten i podninger fra gravide.

Ved verificeret type 1 penicillinallergi anbefales derfor vancomycin 1g hver 12. time, når der ikke udføres resistensbestemmelse.

Vancomycin kan anvendes, det er muligvis det mindst attraktive valg, men er sikkert at give ift allergi og uden risiko for resistens. CDC anbefaler endvidere

Vancomycin ved clindamycin resistens (evidensgrad C, III). Det samme gør den europæiske gruppe (4). I England anbefaler man vancomycin fremfor

clindamycin pga clindamycin resistens på 16 % (12).

Fordelingsvolumen af antibiotika hos gravide er ikke velundersøgt, og dosering ud fra prægravidt BMI er behæftet med mange usikkerhedsfaktorer. Der er tale om profylaktisk behandling givet i høje koncentrationer, og derfor indgår anbefaling af øget dosering til kvinder med højt prægravidt BMI ikke.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Baseret på danske forhold med hensyn til resistensforekomst blandt gruppe B streptokokker anbefales penicillin til intrapartum GBS profylakse	I*
Ca 15 % af danske GBS isolater fra blod er resistente for clindamycin	I

*Evidensgrad baseret på, at det er givet at de gravide skal behandles.

Anbefalinger er diskuteret med følgende kliniske mikrobiologer: overlæge Mikala Wang, overlæge Lars Lemming, overlæge Jan Berg Gertsen, Aarhus Universitetshospital. Penicillindoseringer er også diskuteret med overlæge Magnus Arpi, Herlev Hospital.

Undersøgelse og behandling af nyfødte – ved risikofaktorer eller positiv GBS dyrkning/PCR hos moderen.

Early-onset GBS sygdom (EOGBS) debuterer i over 90 % af tilfældene mindre end 24 timer efter fødsel (median debut tidspunkt 1 time). Af de fatale tilfælde optræder næsten alle indenfor 24 timer efter fødsel. Symptomerne ved debut er i over halvdelen af tilfældene respiratoriske problemer og herefter klinisk sepsis. Ca 10 % har ved debut meningitis.

Hvis barnet er født før uge 35 er risikoen for early-onset GBS sygdom 10-15 gange højere i forhold til børn født senere. Barn født af mor, som har fået påvist GBS under graviditeten, har 25 gange øget risiko for early-onset GBS sygdom (1). Alligevel opstår GBS sygdom oftest hos børn født til terminen og uden at GBS er påvist i graviditeten, med mindre der screenes for GBS (2).

Der er evidens for, at håndteringen af barn født af kvinde i klinisk risikogruppe bør afhænge af, hvor mange timer før fødslen, kvinden har modtaget antibiotika. Adækvat intrapartum antibiotika profylakse er penicillin iv givet 4 timer eller mere før fødsel, efterfulgt af et regime med penicillin hver 4. time indtil kvinden føder (1).

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Grundet de potentielt alvorlige konsekvenser af neonatal GBS sygdom bør tærsklen for vurdering og behandling heraf være lav. Indikationerne for neonatal vurdering og undersøgelse afhænger foruden naturligvis af barnets kliniske tilstand og gestationsalder også af tilstedeværende maternel intrauterin infektion, feber under fødslen, behandling med og varighed af antibiotika under fødslen samt varigheden af vandafgang, koloniseringsstatus hos mor inkl GBS uri under graviditeten og om hvorvidt moderen tidligere har født barn med early-onset sygdom, hvor GBS ikke kan udelukkes at være agens..

Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser vedrørende observation af barnet født af en kvinde, som har risiko for barn med early-onset GBS sygdom. De fleste guidelines bygger på Center for Disease and Control (CDC) guideline fra 2010 (3), som tager udgangspunkt i en lang række observationelle undersøgelser af varierende kvalitet (se gradering af evidens i CDCs publikation). Siden 2010, er der kommet en historisk sammenligning af 2 forskellige tilgange til observation af nyfødte i risiko for early-onset GBS sygdom. I løbet af det første år inkluderede man 7628 nyfødte, som alle fik undersøgt blodbillede og fik lavet blod dyrkning og blev indlagt til observation i 48 timer. I det følgende år blev alle nyfødte (n=7611) kontrolleret med observation alene. Baseline karakteristika, inklusiv GBS-koloniseringsfrekvens, var sammenlignelige. I undersøgelsen fandtes ingen forskel på antal mødre, der var koloniserede med GBS (19,7 % vs 19,8 %), og ingen forskel i tidsinterval mellem tegn til sepsis og start af antibiotika. Signifikant færre børn blev behandlet med antibiotika i anden periode (0,5 % vs 1,2 %, p <0,001)(4).

Intrapartum PCR test for GBS har høj sensitivitet og specificitet til påvisning af GBS i rektovaginale podninger, når det sammenlignes med optimeret dyrkning af prøver fra samme steder. Der foreligger endnu ikke publikationer på brug af PCR GBS test i forskellige kliniske situationer relateret til kliniske risikogrupper for GBS (se skema angående PCR test ovenfor).

Alle børn født af mor, som har fået påvist GBS under graviditeten/fødslen eller er i klinisk risikogruppe, skal observeres og behandles jf. Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline om "Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom": (5)

http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf

Denne vil blive revideret med henblik på at rette ind efter svar på intrapartal PCR GBS screening 2019.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Adækvat intrapartum antibiotika profylakse = Antibiotika >4 timer før fødsel	III
Ved GA<35 uger er risikoen for GBS sygdom 10-15 gange højere i forhold til børn med højere GA.	II
Barn født af mor, som har fået påvist GBS under graviditeten, har 25 gange øget risiko for tidligt indsættende neonatal GBS sygdom	II

Vaccination mod GBS

PICO 1. Bør alle gravide tilbydes vaccination mod GBS ?

Population: Alle gravide kvinder

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

Intervention: vaccination imod GBS

Comparison: Ingen vaccination

Outcome: neonatal infektion

I 1970'erne opdagede man, at nyfødte var beskyttet mod GBS infektioner, hvis deres mor havde GBS antistoffer(1,2). Denne opdagelse blev starten på udviklingen af en GBS vaccine som et alternativ til det vanlige behandlingsregime med antibiotika(3–7). Den ønskede effekt af en mulig vaccine er: 1) At kunne forebygge GBS infektion både hos mor og barn og 2) at nedbringe antibiotika forbrug og dermed risikoen for multiresistente bakterier(8–11). Ved GBS vaccination af gravide kvinder, aktiveres morens immunsystem til at danne IgG, der overføres til fosteret via placenta(12). Udfordringen i udviklingen af GBS vaccinen har været at udvikle en vaccine, der giver en effektiv beskyttelse. De første vacciner, var baseret på et enkelt oprenset kapselpolysakkerid(6), men denne var utilstrækkelig effektiv på grund af for stor antigen variation, da GBS ialt har ti serotyper(13–15). Senere udviklede man en konjugatvaccine, hvor B-cellepitoper (fx kapselpolysakkerider) kobles til et protein indeholdende T-cellespitoper (fx tetanustoxid). Dette har den fordel at flere serotyper er inkluderet, og at immuniteten også dækker nyfødte, der ikke kan danne et T-celleafhængig respons(16–18).

På nuværende tidspunkt er der ikke godkendt en GBS-vaccine til brug i Danmark. Men begge typer af vacciner (kapselpolysakkerid og konjugatvaccinen) er undersøgt i mindre kliniske studier. De store fase tre (RCT) studier af disse vacciner mangler dog stadig og kommer måske aldrig, da der i forvejen er institueret præventive strategier som screening og behandling for GBS(12,19). Det diskuteres derfor, om effektiviteten af en GBS vaccine kan påvises ved en sufficient stigning i GBS antistof(20–22).

Hvis en GBS-vaccine i fremtiden bliver godkendt, er det vurderet, at den relativt nemt kan blive en økonomisk fordel fremfor den nuværende behandlingsregime både i høj- og lav-indkomstlande(23–26), men denne beregning beror på, at vaccinen vil blive accepteret og efterspurgt blandt de gravide og deres sundhedsprofessionelle, hvilket kan blive en udfordring(27–29).

Resume af evidens

Evidensgrad

På nuværende tidspunkt er der ikke godkendt en GBS-vaccine til brug i Danmark	I
---	---

Implementering:

Flow-diagrammer for organisering: Tilføjes efter Sandbjergmødet

Behov for regionale retningslinjer:

Behov for systematisk undervisning:

Vigtigt at de enkelte afdelinger tager stilling til evt indførelse af PCR GBS intrapartum test, og hvorledes det kan implementeres. Vigtigt at involvere alle personalegrupper og undervise i brug af test og evt maskine, hvis den skal placeres på fødegangen. Vigtigt med gennemgang af alle arbejds gange for succesfuld implementering.

Monitorering:

- Hvis der indføres nye retningslinier for intrapartum antibiotikaprofylakse for GBS kolonisering, anbefales det at
- følge udviklingen nøje for forekomst af early-onset GBS neonatal infektion
- kvalitets sikre metode til identifikation af GBS kolonisering
- følge resistensmønstre for valgte antibiotika, så man kan ændre anbefaling ved ændret resistensmønster

Kodning:

Pyelonefritis i graviditeten	DO231
Cystitis i graviditeten	DO231
GBS- syndrome	DO235A

Referenceliste:

Baggrund

1. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Committee Opinion No. 485. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1019-27
2. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC, 2010. Recommendations and reports November 19, 2010 / 59(RR10);1-32.
3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonisation. *Cochrane Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art No.: CD0077467
4. Smaill F. Antepartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, editors. *The Cochrane Pregnancy & Childbirth database*; Issue 1. Oxford: Update Software. 1995.
5. Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B strepto-coccal disease: A public health perspective. *MMWR* 1996; 45: 1-24
6. Schrag S. et al. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR Weekly*. August 16, 2002/51(RR11);1-22
7. Ekelund K & Konradsen HB. Invasiv gruppe B streptokokinfektion hos nyfødte i Danmark, 1984-99. *Nyt om Mikrobiologi* 2001; 55: 3-6
8. Hughes RG, Brocklehurst P, Stee PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280-e305.
9. Rosenstein NE, Schuchat A, for the neonatal group B streptococcal disease study group. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 901-6.
10. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Strategies for the prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 483-94.
11. Factor S, Levine OS et al. Impact of a risk-based prevention policy on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1568-71.
12. Lieu TA, Mohle-Boetani JC et al. Neonatal group B streptococcal infection in a managed care population. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 21-7.
13. Lin FYC, Brenner RA et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1204-10.

14. Levine EM, Ghai V, Barton JJ and Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of Gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 210-3
15. Garland SM & Fliegner JR. Group B streptococcus (GBS) and neonatal infections: The case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1991; 31 (2): 119-122.
16. Hafner E, Sterniste W, et al. Group B streptococci during pregnancy: A comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 677-81.
17. Main EK & Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1344-54.
18. Gilson GJ, Christensen F et al. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: Comparison of of the Center for disease control and prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks'' gestation.
19. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 416-22.
20. Reisner DP, Haas MJ et al. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:133543.
21. Schrag SJ, Zell ER, Roome LR et al. A population-based comparison of strategies to prevent early onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002 Jul 25; 347(4): 233-9.

Bakteriuri.

PICO1:

- 1 Thomas M Hooton, Kalpana Gupta. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Uptodate last updated Aug 24, 2017
- 2 Guinto VT, De Guia B, FestinMR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007855.
- 3 Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, et al. Association between colonization with group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958–67.
- 4 Pérez-Moreno et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *Journal of Medical Microbiology* 2017; 66:454–460 DOI 10.1099/jmm.0.000465
- 5 Karen M Puopolo, Lawrence C Madoff. Group B streptococcal infection in pregnant women. Uptodate last updated July 15, 2017
- 6 Varani et al 2010 Centers for Disease Control and Prevention.
- 7 ACOG American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2016; 117: 1019
- 8 Allen VM, Yudin MH et al.; Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (2):e 181 – e186
- 9 Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305

10 Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al.; Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:482–6

PICO2:

(4) Victoria M. Allen, MD, Halifax NS Mark H. Yudin, MD, Toronto ON. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *MAY JOGC MAI* 2012

Up-To-Date:

(1.) Thomas M Hooton, Kalpana Gupta. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Uptodate last updated Aug 24, 2017

(2.) Karen M Puopolo, Lawrence C Madoff. Group B streptococcal infection in pregnant women. Uptodate last updated July 15, 2017

SST:

(3.) Jens A . Svare, Urinvejsinfeksjoner hos gravide

Guidelines:

(5) Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017 ;124:e280 –e305

(6) Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende Norsk-Legeforening 2014 (Iv) pp: 37-40

(7) No. 298-The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease Money D Allen V, Canada

(8) Prevention av tidiga infektioner med grupp B-streptokocker (GBS) hos nyfödda Sverige-Socialstyrelsen

(9) Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns ACOG 2016 (485) pp: 1-9

PICO3:

1. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Dec 15;135(8):1062-5.

2. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ et al. Preterm Birth Associated With Group B *Streptococcus* Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses

3. UpToDate: Baker CJ. Neonatal group B streptococcal disease: Prevention Opdateret aug 2018.

4. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017 ;124:e280 –e305

PICO4:

Lancet Infect Dis. 2015 Nov;15(11):1324-33. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5. Epub 2015 Aug 5.

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

Intrapartum GBS test

1. El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 1;49(3):417-23. doi: 10.1086/600303.

2. Alfa MJ, Sepehri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GK. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B Streptococcus. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep;48(9):3095-9. doi: 10.1128/JCM.00594-10. Epub 2010 Jun 30.
3. Young BC, Dodge LE, Gupta M, Rhee JS, Hacker MR. Evaluation of a rapid, real-time intrapartum group B streptococcus assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Oct;205(4):372.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.087. Epub 2011 Jun 29.
4. Daniels JP, Gray J, Pattison HM, Gray R, Hills RK, Khan KS; GBS Collaborative Group. Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening. *BJOG.* 2011 Jan;118(2):257-65. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02725.x. Epub 2010 Oct 13.
5. Munari F, De-Paris F, Salton G, Lora P, Giovanella P et al. A combined enrichment/polymerase chain reaction based method for the routine screening of Streptococcus agalactiae in pregnant women. *Brazilian Journal of Microbiology* (2012): 253-260
6. Abdelazim I Intrapartum polymerase chain reaction for detection of group B streptococcus colonization. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;53:236– 242
7. Håkansson S, Källén K, Bullarbo M, Holmgren P, Bremme K et al. Real-time PCR-assay in the delivery suite for determination of group B streptococcal colonization in a setting with risk-based antibiotic prophylaxis. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2014; 27(4): 328–332
8. Mueller M, Henle A, Droz S, Kind AB, Rohner S, Baumann M, Surbek D. Intrapartum detection of Group B streptococci colonization by rapid PCR-test on labor ward. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:137-41. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.039. Epub 2014 Mar 12.
9. Tanaka K, Iwashita M, Matsushima M, Wachi Y, Izawa T, Sakai K, Kobayashi Y. Intrapartum group B Streptococcus screening using real-time polymerase chain reaction in Japanese population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):130-4. doi: 10.3109/14767058.2014.989496. Epub 2015 Jan 7.
10. Ngyen N, Deal S, Caughey A. Intrapartum GBS PCR versus antepartum GBS culture. *Am JOG supplement* January 2015, abstract 368.
11. Ramesh Babu S, McDermott R, Farooq I, Le Blanc D, Ferguson W, McCallion N, Drew R, Eogan M. Screening for group B Streptococcus (GBS) at labour onset using PCR: accuracy and potential impact - a pilot study. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;38(1):49-54. doi: 10.1080/01443615.2017.1328490. Epub 2017 Aug 1.
12. Helmig RB, Gertsen JB. Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B streptococcus colonization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1017 Sep;96(9):1070-1074.
13. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Henriksen B. 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;215:188-192.
14. Otaguiri ES, Morguette AEB, Morey AT, Tavares ER, Kerbauy G, et al. Development of a melting-curve based multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Streptococcus agalactiae and genes encoding resistance to macrolides and lincosamides. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 May 3;18(1):126. doi: 10.1186/s12884-018-1774-5.
15. Picchiassi E, Coata G, Babucci G, Giardina I, Summa V et al. Intrapartum test for detection of Group B Streptococcus colonization during labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;31(24):3293-3300. doi: 10.1080/14767058.2017.1369041. Epub 2017 Aug 31
16. Stock et al. *Am J obstet Gynecol* 2013; 208:327.e.1-6.
17. Lewicky-Gaupp et al. *Obstet Gynecol* 2015;125:1088-93

Antibiotika:

1. Stockholm S. Vårdprogram formulerat av Stockholms läns landstings Strama-grupp Hämtat från www.janusinfo.se. 2015 [cited 2018 Oct 27]; Available from: www.janusinfo.se
2. Forebygging av sykdom forårsaket av tidlig infeksjon med gruppe B-streptokokker hos nyfødte [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-sykdom-forarsaket-av-tidlig-infeksjon-med-gruppe-b-streptokokker-hos-nyfodte>
3. Mereghetti L, Lanotte P, Rochoux A, Sauget A-S, Chevillot M, Perrotin F, et al. Application of the French guidelines for preventing neonatal group B streptococcal disease in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Oct 28];13(3):322–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14627543>
4. Renzo GC Di, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 26];28(7):766–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>
5. Darlow BA, Voss L, Lennon DR, Grimwood K. Early-onset neonatal group B streptococcus sepsis following national risk-based prevention guidelines. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Oct 27];56(1):69–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajo.12378>
6. Maternity Q, Clinical Guidelines Program N. Early onset Group B streptococcal disease [Internet]. [cited 2018 Oct 27]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
7. RANZCOG. Maternal Group B Streptococcus in Pregnancy : screening and management. 2012;(July 2003):36–8.
8. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD, College A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Updated CDC Guideline. *Am Fam Physician*. 2012;86:59–65.
9. Matteson KA, Lievens SP, Catanzaro B, Phipps MG. Intrapartum Group B Streptococci Prophylaxis in Patients Reporting a Penicillin Allergy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Oct 28];111(2, Part 1):356–64. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200802000-00015>
10. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jun 18 [cited 2018 Oct 28];360(25):2626–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0806820>

Undersøgelse og behandling af barnet:

1. Polin RA; Recommendations for the prevention of of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):611- 616
2. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 360:2626
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC, 2010. *Recommendations and reports* November 19, 2010;59(RR10):1-32
4. Cantoni L, Ronfani L, Da Riolo R, Demarini S. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: support for the centers for disease control and prevention’s 2010 recommendations. *The Journal of Pediatrics* 2013;163:568-73
5. Thim SB, Yde S, Helmig R, Pryds O, Henriksen TB. Håndtering af børn i risiko for udvikling af neonatal GBS sygdom, Dansk Pædiatrisk Selskab, 2015

Vaccination:

1. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*. United States; 1976 Apr;294(14):753–6.
2. Lin F-YC, Weisman LE, Azimi PH, Philips JB 3rd, Clark P, Regan J, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis*. United States; 2004 Sep;190(5):928–34.
3. Amstey MS, Insel RA, Pichichero ME. Neonatal passive immunization by maternal vaccination. *Obstet Gynecol*. 1984;63(1):105–9.
4. Baker CJ. Group B Streptococcal Vaccines. *Rev Infect Dis*. 1985;7(4):458–67.
5. Baker CJ, Kasper DL. Vaccination as a measure for prevention of neonatal GBS infection. *Antibiot Chemother*. Switzerland; 1985;35:281–90.
6. Baker CJ, Rensch MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med*. United States; 1988 Nov;319(18):1180–5.
7. Coleman RT, Sherer DM, Maniscalco WM. Prevention of neonatal group B streptococcal infections: advances in maternal vaccine development. *Obstet Gynecol*. United States; 1992 Aug;80(2):301–9.
8. Heath PT. An update on vaccination against group B streptococcus. *Expert Rev Vaccines*. England; 2011 May;10(5):685–94.
9. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol*. England; 2006 Dec;4(12):932–42.
10. Nuccitelli A, Rinaudo CD, Maione D. Group B Streptococcus vaccine: state of the art. *Ther Adv vaccines*. England; 2015 May;3(3):76–90.
11. Daley AJ, Garland SM. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: Progress, challenges and dilemmas. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(12):664–8.
12. Loubet P, Anselem O, Launay O. Immunization during pregnancy. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. Taylor & Francis; 2018;17(5):383–93. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1471988>
13. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. Netherlands; 2013 Aug;31 Suppl 4:D7-12.
14. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. United States; 2008 May;299(17):2056–65.
15. Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, et al. Maternal Disease With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. United States; 2017 Nov;65(suppl_2):S112–24.
16. Colbourn T, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Claxton K, Ades AE, et al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost-effectiveness and expected value of information analyses. *Health Technol Assess*. England; 2007 Aug;11(29):1–226, iii.
17. Li S, Wen G, Cao X, Guo D, Yao Z, Wu C, et al. Molecular characteristics of Streptococcus agalactiae in a mother-baby prospective cohort study: Implication for vaccine development and insights into vertical transmission. *Vaccine*. Netherlands; 2018 Apr;36(15):1941–8.
18. Kachikis A, Eckert LO, Englund J. Who's the Target: Mother or Baby? *Viral Immunol*. United States; 2018 Mar;31(2):184–94.
19. Song JY, Lim JH, Lim S, Yong Z, Seo HS. Progress toward a group B streptococcal vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. United States; 2018 Jul;1–13.
20. Hillier SL, Ferrieri P, Edwards MS, Ewell M, Ferris D, Fine P, et al. A Phase II Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide -Tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization with GBS III. *Clin Infect Dis*. United States; 2018 Oct;

21. Madhi SA, Cutland CL, Jose L, Koen A, Govender N, Wittke F, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis*. United States; 2016 Aug;16(8):923–34.
22. Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, Schrag S, Izu A, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine*. Netherlands; 2013 Aug;31 Suppl 4:D52-7.
23. Giorgakoudi K, O’Sullivan C, Heath PT, Ladhani S, Lamagni T, Ramsay M, et al. Cost-effectiveness analysis of maternal immunisation against group B Streptococcus (GBS) disease: A modelling study. *Vaccine*. Netherlands; 2018 Oct;
24. Kim S-Y, Russell LB, Park J, Verani JR, Madhi SA, Cutland CL, et al. Cost-effectiveness of a potential group B streptococcal vaccine program for pregnant women in South Africa. *Vaccine*. Netherlands; 2014 Apr;32(17):1954–63.
25. Kim S-Y, Nguyen C, Russell LB, Tomczyk S, Abdul-Hakeem F, Schrag SJ, et al. Cost-effectiveness of a potential group B streptococcal vaccine for pregnant women in the United States. *Vaccine*. Netherlands; 2017 Oct;35(45):6238–47.
26. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. Netherlands; 2016 Jun;34(26):2876–9.
27. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Attitudes towards vaccination against group B streptococcus in pregnancy. Vol. 99, *Archives of disease in childhood*. England; 2014. p. 700–1.
28. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. BMJ open factors influencing women’s attitudes towards antenatal vaccines, group B Streptococcus and clinical trial participation in pregnancy: An online survey. *BMJ Open*. 2016;6(4).
29. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Meddaugh G, O’Sullivan C, Donaldson B, et al. Antenatal vaccination against Group B streptococcus: attitudes of pregnant women and healthcare professionals in the UK towards participation in clinical trials and routine implementation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. United States; 2018 Mar;97(3):330–40.

Internationale guidelines vedrørende forebyggelse af Early-onset GBS sygdom

Guidelines	Antepartum screening	Intrapartum GBS test	Intrapartum antibiotisk profylakse hvis	Antibiotika valg intrapartum
ACOG, 2018	Alle i uge 35-37, (-Kvinder med påvist GBS eller mødre til børn med GBS tidligere grav)	Ved PPROM og præterm fødsel og ukendt GBS status	GBS positive, ukendt GBS status og præterm fødsel, PPROM, vandafgang ≥ 18 timer, intrapartum feber > 38 , ved GBS positiv og vandafgang før kejsersnit.	Penicillin/Ampicillin. Ved allergi Cefazolin /Clindamycin. Ej følsom for Clindamycin gives Vancomycin. Svær inficeret bør Cephalosporiner overvejes.
RANZCOG, 2016	Alle i uge 35 - 37	Ved PPROM og præterm fødsel og ukendt GBS status	GBS positive. Hvis GBS status er ukendt overvejes behandling i henhold til risiko faktorer: præterm fødsel, PPROM, vandafgang ≥ 18 timer, intrapartum feber > 38 , tidligere nyfødt med GBS infektion, chorionamnionitis. Til kejsersnit hvor mor er GBS positiv og hun enten har fået veer eller vandafgang.	Penicillin/Ampicillin. Ved allergi test for sensitivitet og overvej Cefazolin, Clindamycin og Vancomycin. Hvis en GBS-positive kvinde udvikler kliniske tegn på chorionamnionitis vælges bredere antibiotika.
Sverige, 2008	Ingen rutine screening		Ved vaginal fødsel eller ved kejsersnit efter veer eller vandafgang hvis: Tidligere barn med GBS-infektion, GBS bakteriuri (uanset bakterietal) vandafgang ≥ 18 t, intrapartum feber > 38 C	Benzylpenicillin. Ved allergi kan Clindamycin anvendes eller Erytromycin.
RCOG, 2017	Ingen rutine screening	Ja kan overvejes 3-5 uger før fødsel hvis der har været GBS i tidligere graviditet, og ingen faktorer der medfører behandling	GBS test positive, tidligere nyfødt med GBS infektion, GBS uri $> 10^5$ cfu/ml. intrapartum feber > 38 C, PPROM, præterm fødsel Kejsersnit hvor mor er GBS positiv og hun enten har fået veer eller vandafgang. (OBS GBS fund ved vaginal eller rectal er ikke indikation for antibiotika)	Benzylpenicillin. Ved allergi Cephalosporiner eller Vancomycin.
NICE, 2015	Ingen rutine screening	PCR GBS test kan overvejes (2015)	Tilbyd hvis tidligere nyfødt med GBS infektion, GBS uri, GBS kolonisering, eller	Benzylpenicillin Ved allergi kan Clindamycin

Gruppe B streptokokker - Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum

			GBS infektion. Overvej ved præterm fødsel, vandafgang \geq 18 t	anvendes
Norge, 2009	Ingen rutine screening	Ved PPROM og præterm fødsel. Manglende dokumentation for PCR	Tilbyd hvis PPROM, tidligere nyfødt med GBS infektion, GBS uri. GBS i vagina/rectum og præterm fødsel/ vandafgang \geq 18 t. Til kejsersnit hvor mor er GBS positiv og hun enten har fået veer eller vandafgang.	Benzylpenicillin Ved allergi kan Clindamycin anvendes Ved allergi mod Clindamycin anvendes Vancomycin.

Undersøgelser- og behandlingsregimer under graviditet/fødsel

GUIDELINES FRA USA OG UK

	Rekto-vaginal dyrkning uge 35 Antibiotika intrapartum til GBS positive	Tidligere GBS barn Intrapartum ab	GBS i urin Intrapartum ab	Vandafgang \geq 18 timer Intrapartum ab	Fødsel < 37 uger Intrapartum ab	Temperatur > 38,0 Intrapartum ab
CDC	Ja	Altid	Altid	GBS positive*	GBS positive*	GBS positive*
ACOG	Ja	Altid	Altid	GBS positive*	GBS positive*	GBS positive*
RCOG	Nej	Altid	GBS \geq 100.000/ml		GBS positive	GBS positive
SGOC			GBS > 10/ml			

* ved manglende svar på GBS podning gives IAP

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Bakteriuri

PICO 1

Pubmed søgning med følgende søgeord:

: ((((((streptococcus agalactiae[MeSH Terms]) OR infection, streptococcal[MeSH Terms])) AND ((bacteriuria[MeSH Terms]) OR asymptomatic bacteriuria[MeSH Terms])) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) AND (pregnancy complication, infectious[MeSH Terms] AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])

Referencer fra artikel fundet i min meshterm søgningen: Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al.; Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34:482–6

Referencer fra Uptodate: Karen M Puopolo, Lawrence C Madoff. Group B streptococcal infection in pregnant women. Uptodate last updated July 15, 2017

Søgt på Cochrane med følgende søgeord : asymptomatic bacteriuria in pregnancy

Samt søgt efter Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017;124:e280–e305. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease.

PICO 2:

Søgestrategi Pubmed:

Group B streptococcus AND asymptomatic AND urine

("streptococcus agalactiae"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "agalactiae"[All Fields]) OR "streptococcus agalactiae"[All Fields] OR "group b streptococcus"[All Fields]) AND asymptomatic[All Fields] AND ("urine"[Subheading] OR "urine"[All Fields] OR "urine"[MeSH Terms]) AND ("2008/11/28"[PDat] : "2018/11/25"[PDat])

søgningen gav 12 artikler, heraf 1 relevant.

PICO 3:

Søgestrategi:

Group B streptococcus AND pregnant AND antenatal (begrænsning 10 år)

("streptococcus agalactiae"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "agalactiae"[All Fields]) OR "streptococcus agalactiae"[All Fields] OR "group b streptococcus"[All Fields]) AND ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields]) AND antenatal[All Fields] AND ("2008/11/28"[PDat] : "2018/11/25"[PDat])

søgning gav 53 artikler, ingen relevante.

Group B streptococcus AND antenatal AND colonization (begrænsning 10 år)

("streptococcus agalactiae"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "agalactiae"[All Fields]) OR "streptococcus agalactiae"[All Fields] OR "group b streptococcus"[All Fields]) AND antenatal[All Fields] AND colonization[All Fields] AND ("2008/11/28"[PDat] : "2018/11/25"[PDat])

søgning gav 38 resultater, ingen relevante.

Cochrane: et review fra 2014 om intrapartum IAP ved gruppe B streptokok, men ikke antepartum.

PICO 4:

Group B streptococcus AND asymptomatic AND neonatal infection

("streptococcus agalactiae"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "agalactiae"[All Fields]) OR "streptococcus agalactiae"[All Fields] OR "group b streptococcus"[All Fields]) AND asymptomatic[All Fields] AND (("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields]) AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2008/11/29"[PDat] : "2018/11/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Søgningen gav 2 artikler, hvoraf 0 relevant.

"Urine screening AND pregnancy AND antepartum AND preterm delivery" og fik ingen resultater!

Jeg har set på de 4 artikler, selvom de er mere end 10 år gamle, hvoraf 0 relevant, men til gengæld er fra 1994! Den blot understreger vigtigheden i at lave urin screening...

Anden søge strategi:

Group B streptococcus AND asymptomatic AND association

((("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND ("association"[MeSH Terms] OR "association"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2008/11/29"[PDat] : "2018/11/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Søgningen gav 2 artikler, hvoraf 1 relevant

Vaccination

Søgestreng Medline Udført (05.11.2018)(flyttes)

(((((Pregnancy[Title/Abstract]) OR Pregnancy[MeSH Terms]) OR Pregnant[Title/Abstract])) AND (((((((Vaccine[Title/Abstract]) OR Vaccination[MeSH Terms]) OR Vaccination[Title/Abstract]) OR Immunization[MeSH Terms]) OR "Streptococcal Vaccines/adverse effects"[MeSH Terms]) OR ((Streptococcal Vaccines/administration and dosage[MeSH Terms]))) OR Streptococcal Vaccines[Title/Abstract])) AND (((((Group B Streptococcus[Title/Abstract]) OR GBS[Title/Abstract]) OR Polysaccharides, Bacterial/immunology[MeSH Terms]) OR "Antibodies, Bacterial"[nm]) OR "Streptococcal Infections/immunology"[MeSH Terms])

Bilag 1. Patientinformation GBS under graviditeten. Med mulighed for PCR test + PCR test ved GBS-uri.

Patientinformation GBS under graviditet. Med mulighed for PCR + PCR ved GBS-uri

Hvad er GBS?

GBS er en forkortelse for Gruppe B Streptokokker.

Det er en bakterie, som mange kvinder har som en del af deres naturlige bakterieflora i skeden.

Hvorfor er der så stort fokus på GBS?

Tilstedeværelsen af GBS er ikke farligt for kvinden, men hvis der er mange GBS, kan de under graviditet føre til blærebetændelse, plukkeveer og vandafgang. Selv om man behandler GBS, når man finder det, vil der være en risiko for, at de kommer igen senere og måske er tilstede under fødslen. Hvis en kvinde har mange GBS i skeden under fødslen, er der en lille risiko for, at barnet kan blive smittet med GBS. Det er sjældent, det sker. Men hvis man ikke opdager, at barnet er smittet, kan infektionen i sjældne tilfælde udvikle sig meget alvorligt. Hvis barnet får infektion, skal det behandles med antibiotika. Familien bør derfor efter fødslen indlægges til observation af barnet på barselsafsnit i 2 døgn. Denne behandling og observation er sikker. Der er fx ingen grund til at føde ved kejsersnit pga GBS. Men det må frarådes, at kvinder med GBS føder ambulantly, hjemme eller på fødeklinik.

Hvordan undersøger man for GBS?

Under graviditet undersøger man, om kvinden har mange GBS, ved at sende en urinprøve til dyrkning for bakterier.

Under fødslen kan man undersøge for GBS ved at lave en bakterietest med hurtigt svar. Undersøgelsesmetoden hedder PCR, og der er svar på cirka én time.

I nogle tilfælde vil man altid anbefale forebyggende behandling under fødslen.

Hvornår undersøger man for GBS under graviditet?

Man bør undersøge for GBS i følgende situationer:

- Urin-stix viser tegn til blærebetændelse
- Hyppige smertefulde plukkeveer
- Truende for tidlig fødsel før uge 37+0
- Vandafgang før uge 37+0

Hvordan behandler man GBS?

Hvis der er GBS i en urinprøve, behandler man med Penicillin i 7 dage.

Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum.

Hvem bør altid have forebyggende behandling med antibiotika under fødslen?

- Kvinder som tidligere har født et barn der fik infektion under eller efter fødslen

- Kvinder der føder for tidligt før uge 35+0

Hvem kan tilbydes PCR-undersøgelse for GBS under fødslen?

- Tidligere haft GBS i urin under graviditet
- Vandafgang til termin (fra uge 37+0) i mere end 18 timer
- Fødsel eller vandafgang mellem uge 35+0 og 36+6 uanset varighed

Jordemoderen tager prøven. Prøven tages med en vatpind. Der skal tages prøve fra både skede og endetarm.

Hvis PCR-undersøgelsen viser, at der er GBS, anbefaler vi behandling med Penicillin i drop under fødslen for at forebygge infektion hos barnet. Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum. Den forebyggende Penicillin-behandling af kvinden afsluttes, med det samme barnet er født.

Indlæggelse til observation ved GBS

Som ovenfor anført bør familien efter fødslen indlægges til observation af barnet på barselsafsnit i 2 døgn, hvis PCR-undersøgelsen viser GBS. Personalet observerer med jævne mellemrum barnet for infektion. Ved tegn på infektion tilkaldes en børnelæge. Hos nogle børn tages rutinemæssigt en blodprøve for at se, om der er tegn på infektion. Blodprøven tages ved et prik i hælen, og barnet kan ammes eller få sukkervand som smertelindring.

PCR-undersøgelse uden GBS

Hvis PCR-undersøgelsen viser, at der ikke er GBS, og kvinden ikke har feber, skal der ikke laves yderligere undersøgelse for bakterier, det er ikke nødvendigt med forebyggende behandling, og familien kan blive udskrevet efter fødslen, hvis der ikke er anden anledning til indlæggelse.

Bilag 2. Patientinformation GBS under graviditeten. Med mulighed for PCR test, uden PCR test ved GBS-uri.

Hvad er GBS?

GBS er en forkortelse for Gruppe B Streptokokker.

Det er en bakterie, som mange kvinder har som en del af deres naturlige bakterieflora i skeden.

Hvorfor er der så stort fokus på GBS?

GBS er ikke farligt for kvinden, men hvis der er mange GBS, kan de under graviditet føre til blærebetændelse, plukkeveer og vandafgang.

Selv om man behandler GBS, når man finder det, vil der være en risiko for, at de kommer igen senere og måske er tilstede under fødslen. Hvis en kvinde har en stor mængde GBS i skeden under fødslen, er der en lille risiko for, at barnet kan blive smittet med GBS. Det er sjældent, det sker. Men hvis man ikke opdager, at barnet er smittet, kan infektionen i sjældne tilfælde udvikle sig meget alvorligt. Hvis barnet får en infektion, skal det behandles med antibiotika. Familien bør

derfor efter fødslen indlægges til observation på barselsafsnit i 2 døgn. Denne behandling og observation er sikker. Der er fx ingen grund til at føde ved kejsersnit pga GBS. Men det må frarådes, at kvinder med GBS føder ambulantly, hjemme eller på fødeklínik.

Hvordan undersøger man for GBS?

Under graviditet undersøger man, om kvinden har GBS, ved at sende en urinprøve til dyrkning for bakterier.

Under fødslen kan man undersøge for GBS ved at lave en bakterietest med hurtigt svar. Undersøgelsesmetoden hedder PCR, og der er svar på cirka én time.

I nogle tilfælde vil man altid anbefale forebyggende behandling under fødslen. **Hvornår undersøger man for GBS under graviditet?**

Man bør undersøge for GBS i følgende situationer:

- Urin-stix viser tegn til blærebetændelse
- Hyppige smertefulde plukkeveer
- Truende for tidlig fødsel før uge 37+0
- Vandafgang før uge 37+0

Hvordan behandler man GBS?

Hvis der er mange GBS i en urinprøve, behandler man med Penicillin i 7 dage.

Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum.

Hvem kan tilbydes PCR-undersøgelse for GBS under fødslen?

- Vandafgang til termin (fra uge 37+0) i mere end 18 timer
- Fødsel eller vandafgang mellem uge 35+0 og 36+6 uanset varighed

Jordemoderen tager prøven. Prøven tages med en vatpind. Der skal tages prøve fra både skede og endetarm.

Hvis PCR-undersøgelsen viser, at der er GBS, anbefaler vi behandling med Penicillin i drop under fødslen for at forebygge infektion hos barnet. Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum. Den forebyggende Penicillin-behandling af kvinden afsluttes, med det samme barnet er født.

Indlæggelse til observation ved GBS

Som ovenfor anført bør familien efter fødslen indlægges til observation på barselsafsnit i 2 døgn, hvis PCR-undersøgelsen viser GBS. Personalet observerer med jævne mellemrum barnet for infektion. Ved tegn på infektion tilkaldes en børnelæge. Hos nogle børn tages rutinemæssigt en blodprøve for at se, om der er tegn på infektion. Blodprøven tages ved et prik i hælen, og barnet kan ammes eller få sukkervand som smertelindring.

PCR-undersøgelse uden GBS

Hvis PCR-undersøgelsen viser, at der ikke er GBS, og kvinden ikke har feber, skal der ikke laves yderligere undersøgelse for bakterier, det er ikke nødvendigt med forebyggende behandling, og familien kan blive udskrevet efter fødslen, hvis der ikke er anden anledning til indlæggelse.

Bilag 3. Patientinformation GBS under graviditet. Uden mulighed for PCR test.

Hvad er GBS?

GBS er en forkortelse for Gruppe B Streptokokker.

Det er en bakterie, som mange kvinder har som en del af deres naturlige bakterieflora i skeden.

Hvorfor er der så stort fokus på GBS?

GBS er ikke farligt for kvinden, men hvis der er mange GBS, kan de under graviditet føre til blærebetændelse, plukkeveer og vandafgang.

Selv om man behandler GBS, når man finder det, vil der være en risiko for, at de kommer igen senere og måske er tilstede under fødslen. Hvis en kvinde har en stor mængde GBS i skeden under fødslen, er der en lille risiko for, at barnet kan blive smittet med GBS. Det er sjældent, det sker. Men hvis man ikke opdager, at barnet er smittet, kan infektionen i sjældne tilfælde udvikle sig meget alvorligt. Hvis barnet får infektion, skal det behandles med antibiotika. Familien bør derfor efter fødslen indlægges til observation af barnet på barselsafsnit i 2 døgn. Denne behandling og observation er sikker. Der er fx ingen grund til at føde ved kejsersnit pga GBS. Men det må frarådes, at kvinder med GBS føder ambulantly, hjemme eller på fødeklinik.

Hvordan undersøger man for GBS?

Under graviditet undersøger man, om kvinden har GBS, ved at sende en urinprøve til dyrkning for bakterier.

Hvornår undersøger man for GBS?

Man bør undersøge for GBS i følgende situationer:

- Urin-stix viser tegn til blærebetændelse
- Hyppige smertefulde plukkeveer
- Truende for tidlig fødsel før uge 37+0
- Vandafgang før uge 37+0

Hvordan behandler man GBS?

Hvis der er mange GBS i en urinprøve, behandler man med Penicillin i 7 dage.

Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum.

Hvem bør have forebyggende behandling for GBS under fødslen?

- Mange GBS i urinen i aktuelle graviditet
- Vandafgang til termin (fra uge 37+0) i mere end 18 timer
- Fødsel eller vandafgang før uge 37+0 uanset varighed

- Ældre barn havde alvorlig infektion efter fødslen

Hvis en kvinde har risiko for at have GBS på fødselstidspunktet, anbefaler vi behandling med Penicillin i drop under fødslen for at forebygge infektion hos barnet. Hvis kvinden har haft allergisk reaktion for Penicillin (medicinsk udslæt, hævede slimhinder eller tillukkede luftveje), vælger man et andet antibiotikum. Den forebyggende Penicillin-behandling af kvinden afsluttes, med det samme barnet er født.

Indlæggelse til observation ved GBS

Som ovenfor anført bør familien efter fødslen indlægges til observation på barselsafsnit i 2 døgn, hvis der er risikofaktorer for GBS. Personalet observerer med jævne mellemrum barnet for infektion. Ved tegn på infektion tilkaldes en børnelæge. Hos nogle børn tages rutinemæssigt en blodprøve for at se, om der er tegn på infektion. Blodprøven tages ved et prik i hælen, og barnet kan ammes eller få sukkervand som smertelindring.