



Kan generel screening for gruppe B streptokokker i graviditeten forebygge GBS sygdom hos nyfødte?



Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	2
Indledning.....	2
Baggrund	2
Nuværende forebyggelsesstrategi	3
Andre forebyggelsesstrategier	4
Forskningsspørgsmål	4
Metoder.....	5
Resultater	5
Diskussion.....	9
Diskussion af metoder	9
Diskussion af resultater – styrker og svagheder ved studierne	9
Diskussion – risikobaseret screening versus generel screening.....	12
Sikkerhed og effektivitet af de to metoder:	12
Økonomiske perspektiver.....	15
Konklusion	16
Perspektivering.....	17
Referenceliste.....	19
Bilag 1	20

Introduktion

Indledning

Kolonisering med gruppe B streptokokker (GBS) i fødselsvejen hos gravide kvinder er den hyppigste årsag til livstruende infektioner hos nyfødte (1). I Danmark er GBS årsag til ca. 30 tilfælde af alvorlige infektioner og hvert år også enkelte dødsfald blandt nyfødte (1).

Derfor er forebyggelsen af infektionerne interessant og vigtig.

Der anvendes flere forskellige strategier rundt om i verden i forsøget på at forebygge GBS infektioner.

I Danmark og flere andre steder i verden benytter man en såkaldt risikobaseret strategi hvor kvinder, der har særlig stor risiko for at være koloniseret med GBS, identificeres ud fra tilstedeværelsen af bestemte risikofaktorer. Disse kvinder, samt kvinder, som i graviditeten er fundet GBS-positive f.eks. ved en urindyrkning, behandles med antibiotika under fødslen.

I visse andre lande har man i stedet valgt at tilbyde alle gravide generel screening for GBS ved en rectovaginal podning i 3. trimester. Alle gravide med positive dyrkningssvar får antibiotika under fødslen.

Vi er blevet nysgerrige efter at vide, hvad der er den bedste strategi til at forebygge GBS infektioner hos nyfødte. Særligt interessant er det, hvorvidt danske gravide og deres børn også vil kunne have gavn af den universelle screeningsstrategi - og om almen praksis, som praktisk udfører af screeningen, således kunne spille en endnu større rolle i forebyggelsen af neonatale infektioner end de allerede gør.

Baggrund

Undersøgelser har vist, at 10-36% af danske gravide ved terminstidspunktet er koloniseret med GBS i cervix, mens 2-7 % af de gravide har GBS i urinen (2). GBS kolonisering kan være kronisk, forbigående eller intermitterende (1). Dette har stor betydning, når man forsøger at forebygge kolonisering på fødselstidspunktet.

Langt de fleste kvinder, der er koloniseret med GBS har ingen symptomer på infektionen. Således vil blot 0,5-1 % af de gravide få symptomer, der som oftest vil vise sig som: urinvejsinfektioner, chorioamnionitis (betændelse i fosterhinderne) eller endometritis (betændelse i livmoderen) (1).

GBS overføres hyppigst under fødslen i forbindelse med passagen gennem fødselskanalen, men kan også overføres in utero, idet GBS kan passere en intakt fosterhinde. Risikoen for en ascenderende infektion stiger selvfølgelig, hvis der sker en ruptur af fosterhinderne, som ved f.eks. præterm primær vandafgang (PPROM) eller langvarig vandafgang(1).

Transmission af GBS til barnet under fødslen forekommer hos ca. 50% af de fødende, som er koloniseret (1).

Heraf udvikler ca. 1 % af de eksponerede børn early-onset sygdom (EOD), der er den mest alvorlige af to manifestationsformer af GBS-infektion hos det nyfødte barn - og den vi har valgt at koncentrere os om i denne opgave. For tidligt fødte børn (<35 uger) har øget risiko for GBS infektion i forhold til børn med højere gestationsalder (2).

GBS infektion kan hos det nyfødte barn præsentere sig i form af:

- 1) Early-onset GBS sygdom (< 7 døgn efter fødslen): viser sig i form af sepsis, meningitis eller pneumoni hos det nyfødte barn. Hos 90 % af tilfældene debuterer sygdommen inden for de første 48 timer efter fødslen, og langt de fleste fatale tilfælde (næsten 100 %) opstår inden for de første 24 timer (2).
- 2) Late-onset GBS-sygdom (1-12 uger efter fødslen): kan vise sig i form af meningitis, arthritis og osteomyelitis. Denne senere symptomdebut skyldes formentlig, at smitten først overføres efter fødslen ved den almindelig kontakt, eller at moderen har været koloniseret med et færre antal bakterier(2).

Vigtigt er også, at nyfødte, der overlever den første infektionsfase, kan få sequelae i form af syns- og høretab, indlæringsvanskeligheder og andre senfølger.

Derudover er GBS som nævnt også en kendt årsag til andre svangerskabskomplikationer, herunder urinvejsinfektioner, postpartum endometritis og chorioamnionitis, der kan resultere i for tidlig fødsel (1).

Nuværende forebyggelsesstrategi

I Danmark tilbydes alle gravide rutinemæssige undersøgelser hos deres praktiserende læge og jordemoder gennem graviditeten, som en del af vores svangreomsorg. Formålet hermed er at fremme sundhed, og forebygge og behandle sygelighed hos moderen, fostret og det nyfødte barn.

Gravide kvinder tilbydes minimum 3 kontroller hos egen læge under graviditeten og flere jordemoderkontroller. I forbindelse med svangreundersøgelserne hører en fast, rutinemæssig screening af den gravides urin. Dette bl.a. med det formål, at kunne identificere de kvinder, der har gruppe B streptokokker i urinen ved en efterfølgende urindyrkning. Forekomst af gruppe B streptokokker i urinen er oftest et udtryk for massiv vaginal kolonisering med gruppe B streptokokker (1).

Det er dog spørgsmålet, om denne strategi med urinstix og -dyrkning er særlig effektiv til at opspore kolonisering med GBS hos gravide, idet GBS er nitrit-negative og de fleste patienter med asymptomatisk bakteriuri mangler en inflammatorisk reaktion, hvorfor stix kan være uden udslag for leukocytter (12).

Her i Danmark tilbydes gravide ikke generel screening for GBS med podninger fra rectum og vagina. Sundhedsstyrelsen anbefaler i stedet i deres "Retningslinjer for Svangreomsorg", at gravide med risikofaktorer for GBS sygdom identificeres og behandles, idet behandling med antibiotika under fødslen hos gravide kvinder med risikofaktorer, er vist at kunne forebygge neonatal early-onset GBS sygdom (1).

Strategien i Danmark er, at alle gravide med følgende risikofaktorer får intrapartum antibiotikaprofylakse (IAP)(1,2):

- a) Kvinder, der tidligere har født et barn med invasiv GBS infektion.
- b) GBS bakteriuri/infektion i nuværende graviditet.
- c) Gestationsalder ved fødsel < 37 uger.
- d) Vandafgang > 18 timer.
- e) Temperatur \geq 38 grader under fødslen.

Andre forebyggelsesstrategier

Som nævnt, tilbydes gravide flere steder i verden, heriblandt USA, konsekvent screening for GBS ved rectovaginal podning i 35-37 graviditetsuge. De gravide, der ved denne screening findes at være koloniseret med GBS, modtager rutinemæssigt antibiotika profylakse under fødslen (Intrapartum Antibiotika Profylakse = IAP)(1).

Undersøgelser har vist, at en screening for GBS med podning og dyrkning fra vagina og rectum skal udføres sent i svangerskabet (uge 35-37), da kolonisering tidligere i svangerskabet ikke nødvendigvis er prædiktivt for senere neonatal sepsis (1). Dette idet koloniseringen med GBS kan være af både forbigående, kronisk og intermitterende karakter.

Før man startede med screening og antibiotika profylakse i USA var incidensen af invasiv neonatal GBS sygdom 2-3 per 1000 levendefødte, mens incidensen er reduceret med 70 % efter indførelse af screening og IAP, til nu 0,5 tilfælde per 1000 levendefødte. (1)

Spørgsmålet er, som nævnt i indledningen, om der vil kunne opnås yderligere gevinst i form af færre tilfælde af early-onset GBS sygdom, hvis man også her i Danmark tilbød alle gravide at blive screenet for GBS ved rectovaginal podning sidst i graviditeten (uge 35-37).

Forskningsspørgsmål

Vi ønsker således med denne opgave at belyse, om der foreligger evidens for, at der vil kunne opnås en signifikant reduktion i forekomsten af early-onset GBS sygdom ved generel screening for kolonisering med GBS under graviditeten (med efterfølgende IAP til alle GBS positive gravide), sammenlignet med den i Danmark nu anvendte risikobaserede strategi, hvor kun kvinder med risikofaktorer eller tilfældigt påvist GBS under graviditeten behandles med antibiotika under fødslen.

Med andre ord:

Kan generel screening for gruppe B streptokokker med rectovaginal podning i graviditetsuge 35-37 forebygge early-onset neonatal GBS sygdom?

Metoder

Vi har foretaget en litteraturgennemgang, hvor vi først har søgt på Pubmed med følgende søgeord:

Group B streptococcus AND Pregnancy AND Early-onset disease AND MESH-ordet Mass screening

Ud fra denne søgning fremkom i alt 61 artikler. Vi har efterfølgende læst titler og abstracts, og valgt at inkludere de artikler, der belyste vores forskningsspørgsmål bedømt ud fra følgende kriterier:

- Screeningen skulle foregå med rectovaginal podning i graviditetsuge 34-37.
- Studiet skulle belyse effekten af generel screening for GBS hos gravide sammenlignet med den risikobaserede strategi.
- Kun artikler på engelsk/skandinavisk blev inkluderet.

Det skal bemærkes, at det desværre ikke var muligt for os at fremsøge randomiserede kontrollerede studier om dette emne, som vi ville have foretrukket.

Flere af studierne er fra før år 2000. Vi har valgt ikke at udelade disse, både da udvalget af nyere studier var begrænset og også da de nyeste guidelines henviser til disse studier, som store, gode og velgennemførte studier.

Som supplerende baggrundmateriale anvendte vi DSOG's guidelines (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) fra 2012. I dette materiale blev vores forskningsspørgsmål kort belyst med reference til mulige artikler om emnet. En del af disse artikler var allerede fundet ved ovennævnte strategi, men enkelte artikler blev først fundet ved gennemgang af referencelisten fra DSOG's guidelines samt referencelister fra de gennemlæste artikler. Vi endte op med i alt 7 artikler. Der er endelig anvendt "Lægehåndbogen" og "Google" til almindelig informationssøgning om emnet.

Resultater

Af vores i alt 7 artikler bestod de for størstedelens vedkommende af retrospektive kohortestudier.

Indledningsvist lidt forklaring på udtryk:

Ved "generel screening" eller "universel screening" forstås screening ved podning fra nederste del af vagina samt rectum af alle gravide i graviditetsuge 35-37. Ved positivt dyrkningssvar gives antibiotika under fødslen.

Ved "risikobaseret screening/strategi", forstås den screening, hvor man på baggrund af kendte risikofaktorer forsøger at identificere de gravide/fødende, der er i høj risiko for at være koloniseret med GBS. Hvis én eller flere af disse risikofaktorer er til stede, skal den fødende have antibiotika under fødslen (IAP). Hvis ikke andet er nævnt, er det i artiklerne følgende risikofaktorer, der udløser intrapartum antibiotika ved den risikobaserede screening:

- Præterm fødsel
- PPRM (Preterm prelabour rupture of the membranes = præterm vandafgang)
- Vandafgang > 18 timer
- Feber > 38 grader under fødslen
- Gravide med tidligere barn med early-onset GBS sygdom
- Gravide med GBS i urinen i nuværende graviditet

Følgende artikler danner baggrund for vores litteraturgennemgang – Tabel 1:

Titel	Forfattere	År/land	Studie-design	Intervention	Resultater
Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols	Main et al	2000/USA	Prospektivt observationelt studie	Risiko-baseret screening versus generel screening (samt reference til baseline-periode uden screening)	Signifikant færre tilfælde af EOD ved generel screening (0 tilfælde per 1000 fødsler sammenlignet med risikobaseret screening (1,1 per 1000 fødsler)
Prevention of Group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: Comparison of the Center for Disease Control and Prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation	Gilson et al	2000/USA	Retrospektivt kohortestudie	Risiko-baseret screening versus generel screening	Signifikant færre tilfælde af EOD ved generel screening (0 tilfælde per 1000 fødsler) sammenlignet med risikobaseret screening (1,5 per 1000 fødsler)
A population-based comparison of strategies to prevent early-onset Group B streptococcal disease in neonates	Schrag et al	2002/USA	Retrospektivt kohortestudie	Risiko-baseret screening versus generel screening	Signifikant lavere risiko for GBS sygdom ved generel screening sammenlignet med risikobaseret screening, RR 0,48
Screening for group B streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis	Taminato et al	2011/Brasilien	Systematisk litteraturregning og metaanalyse mhp. at belyse den bedste forebyggelsesstrategi for GBS sygdom	Universel screening versus ingen screening og universel screening versus risikobaseret screening	Bedre effekt af universel screening sammenlignet med ingen screening, odds ratio 0,43 Bedre effekt af universel screening sammenlignet med risikobaseret screening, odds ratio 0,22 (0,25 i tabel?)
Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease	Locksmith et al	1999/USA	Retrospektivt kohortestudie	Universel screening (uge 35-37) vs. risikobaseret strategi vs. selektiv screening (hvor der kun gives antibiotika ved risikofaktorer såsom præterm fødsel/vandafgang og SAMTIDIG pos. dyrkning).	Signifikant bedre effekt af såvel universel screening som risikobaseret tilgang ifht. selektiv screening. Trods bedre effekt af universel screening (RR 0.45) ifht. den risikobaserede tilgang (RR 0.64) findes dette IKKE statistisk signifikant.
Group B streptococci during pregnancy: A comparison of two screening and treatment protocols.	Hafner et al	1998/Østrig	Prospektivt kohortestudie	Risikobaseret strategi vs. universel screening (uge 34).	Tydelig signifikant effekt af universel screening ifht. den risikobaserede strategi mhp. at reducere incidensen af EOD hos nyfødte (fra 20/3700 til 4/3704 pt.). Desuden var forløbet af sygdommen mindre aggressivt af EOD i den screenede gruppe.
Strategies for the Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Sepsis: A decision Analysis (Obstetrics&Gynecology)	Rouse et al	1994/USA	Beslutningsanalyse	Ved gennemgang af litteraturen indhentes oplysninger og tal, der kan danne estimater for udfaldet af 19 potentielle forebyggelsesstrategier mhp. at reducere EOD (forskellige kombinationer af behandling, screening og risikovurderinger). De blev vurderet ifht.: 1) Forventet antal tilfælde af EOD. 2) Forventet antal gravide der fik intrapartum antibiotika. 3) Omkostninger.	Bedst reduktion af EOD ved 1) at give alle fødende kvinder antibiotika (EOD 6% af forventet), 2) dernæst af universel screening (36. uge) (EOD 14% af forv.) 3) Risikobaseret tilgang (EOD 31% af forv.).

Titel	Styrker	Svagheder	Bemærkninger
Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols	a) Studiepopulationernes sammenlignelighed vurderes b) Stort materiale (> 25000 fødsler) c) studiedesign (prospektivt)	a)Materialet stammer fra et meget specialiseret hospital, med intensiv neonatal afdeling - måske ikke repræsentativt? b)Måske øget fokus på EOD og GBS under generel screening c) De forskellige screening-strategier testes	
Prevention of Group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: Comparison of the Center for Disease Control and Prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation	a) Der foretages stikprøve fra de 2 grupper mhp vurdering af sammenlignelighed og undersøgelse for potentielle confoundere	a) Et stort uforklaret frafald fra målpopulation til reelt GBS screenede (81%) b) Stort uforklaret frafald fra planlagt stikprøve på 1000 til kun 827 mor/barn par. c) Er grupperne sammenlignelige, når materialet stammer fra hhv.	Det fremgår ikke om risikofaktoren GBS bakteriuri udløser IAP i begge grupper. Anden definition på præmatur (<35 uge)
A population-based comparison of strategies to prevent early-onset Group B streptococcal disease in neonates	a) stor studiepopulation (>600000 fødsler) hvorfra der udtages randomiserede stikprøver. b) Forskerne var "blinded" i forhold til barnets sygdomsstatus. c) Der er foretaget sammenligning af demografiske karakteristika og risikofaktorer for de to grupper. d) Efterfølgende justeres for potentielle confoundere.	a) studiematerialet stammer fra 8 forskellige geografiske områder, så måske svært at kontrollere om håndtering af screening og IAP har været udført ensartet. b) Der er stor variation i omfanget af generel screening fra 24 % i nogle områder til 70 % andre steder - udtryk for mindre opmærksomhed mod GBS? c) Forfatterne har indført "vægte" til det statistiske materiale - tallene bliver	Fortsat signifikant bedre effekt af generel screening efter justering for andre risikofaktorer/confoundere RR 0,46
Screening for group B streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis	a) Stort datamateriale b) benytter anerkendte redskaber til at vurdere kvaliteten af de inkluderede studier	a) Svært at vurdere kvaliteten og ensartetheden af de inkluderede studier - dette beskrives ikke i	
Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease	a) Stort studie, der medtager mange parametre. b) Sammenholder 3 tilgange til forebyggelse af både maternelle (chorioamnionitis og endometritis) og neonatale infektioner (EOD). c) Podesvaret blev under det universelle screeningsprogram podesvar holdt hemmeligt frem til fødslen. d) Der er søgt korrigeret for demografiske variabler (dog uspecificeret hvilke) med Yates' korrektion og Bonferroni metoden. Tabel III forsøger at vurdere tallene ifht. tilstedeværende risikofaktorer og præterm fødsel. e) Bonusinfo: tydelig reduceret maternelle infektioner ved universel	Ældre studie. Studiet er lavet over en årrække (1991-1998), hvor de 3 metoder har afløst hinanden, sidst universel screening. Artiklen selv nævner bias i form af tendens til øget antal maternelle/neonatale infektioner og ændret befolknings sammensætning. Antibiotikabehandlingen og dyrkningsmetoden for GBS ændrede sig undervejs. Der er ikke justeret for disse confoundere. Måske har studiet forsøgt at fjerne for bredt. Desuden er det registrerede antal fødsler knap halvt så stort i den	
Group B streptococci during pregnancy: A comparison of two screening and treatment protocols.	a) Sammenlignelige grupper størrelsesmæssigt i de 2 gr. b) Stor opmærksomhed på forløbet af de forskellige tilfælde af EOD. c) Podesvaret blev i den universelle screeningsperiode blindet frem til fødselstidspunktet. d) Der er gjort beregninger ifht. omkostninger ved begge modeller.	a) Ældre studie. b) De 2 forebyggelsesstrategier har afløst hinanden over en årrække, hvilket giver mulighed for en lang række bias qva. ex. ændret befolknings sammensætning, ændret diagnostik af EOD eller behandling - forhold	Universelle screening foregår næsten men ikke helt på samme tidspunkt i graviditeten, som de øvrige studier (uge 34), men konklusionen er den samme som flertallet af artikler og studiedesignet er stærkt.
Strategies for the Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Sepsis: A decision Analysis (Obstetrics&Gynecology)	Meget stort og meget grundigt arbejde. Ser på alle muligheder forfra og tager alle mulige kombinationer og tilgange med behandling, screening og risikovurdering i betragtning. Bonus: Forholder sig også til antal behandlede kvinder, til forbruget af a.b. og til omkostningerne, som er væsentlige parametre ifht. implementeringen og valg af strategi.	Ældre data til grund for analysen. "Estimater af sandsynligheder" må være behæftet med en vis usikkerhed. Lidt uigennemskueligt om der er taget forbehold for alt og om oplysningerne umiddelbart kan kædes sammen i estimater, som	

For nærmere gennemgang af de enkelte studier henvises til **Bilag 1**.

Diskussion

Diskussion af metoder

Vi har nu gennemgået 7 artikler, der alle belyser effekten af generel screening af gravide i graviditetsuge 35-37 sammenlignet med den risikobaserede strategi i forebyggelsen af early-onset GBS sygdom.

Vi startede med at lave en systematisk søgning på Pubmed og fik et væld af artikler frem, hvoraf langt størstedelen ikke belyste vores forskningsspørgsmål. Langt de fleste artikler, beskæftigede sig perifert med screening, med screening på andre tidspunkter af graviditeten eller med aspekter relateret til screening og IAP. Vores initiale strategi var egentligt at søge på MESH-ordene "Group B streptococcus", "Mass Screening" AND "pregnancy". Det viste sig desværre ikke mulig for os at finde MESH-ordet "Group B streptococcus", ej heller med variationerne "Group B streptococci", "streptococcus agalactiae", "Streptococcus group B" osv. Bredden i anvendte termer var simpelthen for stor.

Derfor benyttede vi almindelige Pubmed søgeord.

Idet vi fik så mange artikler, der var upræcise i forhold til vores forskningsspørgsmål, må vi antage, at vi evt. kunne have benyttet nogle mere hensigtsmæssige søgeord.

Det undrer os desuden, at vi ved ovennævnte søgestrategi blot fandt et enkelt af vores inkluderede studier.

Vi føler os dog ovebeviste om, at vi har fundet størstedelen af de relevante artikler om emnet, idet flere nationale guidelines, samt adskillige af de oprindeligt fremsøgte artikler, krydsrefererer til de samme artikler, netop dem vi har inkluderet.

Det skal bemærkes, at det desværre ikke var muligt for os, at fremsøge randomiserede kontrollerede studier (RCT's), der beskæftigede sig med dette emne. Dette formentlig idet emnet ikke egner sig til denne type studier, af forskellige etiske, ressourcemæssige og administrative årsager.

Diskussion af resultater – styrker og svagheder ved studierne

Alle de inkluderede studier – bortset fra ét – viste en signifikant bedre effekt af universel screening sammenlignet med den risikobaserede strategi på forebyggelsen af early-onset GBS sygdom.

Generelt var der tale om store velgennemførte studier, i hvilke der indgik store populationer, og hvor der generelt synes at være lagt stor vægt på studiedesign, identifikation af potentielle

confoundere og håndtering af bias. De fleste studier var fra USA, et enkelt fra Østrig og en metaanalyse fra Brasilien. Det ville naturligvis have været interessant, hvis der havde været publiceret skandinaviske studier, da forholdene nemmere ville kunne overføres til Danmark og danske gravide. Der er nogle forskelle i udformningen af svangreomsorgen i USA og Danmark, og desuden en anderledes etnisk sammensætning. Studier har ex. vist, at en begrænset grad af svangreomsorg er at betragte som en risikofaktor for GBS sygdom, og ligeledes har visse etniske minoriteter, ex. afro-amerikanere, en øget forekomst af GBS (4). Hyppigheden af maternal kolonisering med GBS, virulensen af GBS eller resistensforholdene ved antibiotikabehandling af GBS infektion, er heller ikke de samme alle steder i verden: I ét af de inkluderede studier fandtes 13 % af de universelt screenede positive for GBS (6). Der er for nylig publiceret en systematisk gennemgang om GBS kolonisering i Europa, og denne har vist, at koloniseringsgraden svinger mellem 6,5% (Sydeuropa) til 36 % (Skandinavien) (10)

Langt de fleste af vores studier var retrospektive kohortestudier, og der er nogle velkendte svagheder forbundet med dette **studiedesign**. Der er bl.a. en vis risiko for confounding, samt suboptimal datakvalitet, da ikke alle informationer kan indhentes retrospektivt.

I forhold til at sikre **sammenligneligheden** af de undersøgte grupper, kan der f.eks. i studiet fra "Gilson et al" (6) tænkes, at være andre betydende forskelle mellem den universelt screenede gruppe, hvis svangreomsorg blev varetaget på "hovedhospitalet" og de risiko-screenede kvinder, der blev fulgt på satellitklinikker under graviditeten. Omfanget og kvaliteten af svangreomsorgen kan have været forskellig, ligesom der kan have været visse socioøkonomiske forskelle relateret til hvilket geografisk område kvinderne tilhørte. Forskerne har i de inkluderede studier generelt gjort flere tiltag for at sikre, at den screenede og ikke-screenede gruppe var så sammenlignelige som muligt: Flere af studierne matcher grupperne på demografiske variable og kendte risikofaktorer. I nogle studier (Schrag et al (4)) laves der stikprøver for at teste sammenligneligheden af grupperne. I de studier hvor man ikke har opnået fuldt sammenlignelige grupper, har man forsøgt at korrigere herfor ved stratificering og multivariat analyse. Det er naturligvis meget sandsynligt at man her, trods korrektion for confoundere, ikke har fået alle potentielle confoundere med, ligesom det kun er muligt at justere for et begrænset antal. I studiet fra "Locksmith et al"(8), der påviste en trend mod bedre effekt at generel screening, der dog IKKE var signifikant, var det endvidere uden tvivl problematisk, at man i den 3. periode, hvor man anvendte generel screening kun havde lidt mere end halvt så mange fødende i forhold til de øvrige 2 grupper. Derudover var gruppen, der blev generelt screenet, ikke sammenlignelig med de øvrige 2 grupper, idet der var flere præterme fødsler, flere førstegangsfødende og i det hele taget flere fødende med risikofaktorer i den universelt screenede gruppe. Alle disse faktorer giver en øget risiko for neonatale og maternelle infektioner. Det kan måske forklare, at vi i dette studie ikke opnår en signifikant reduktion i forekomsten af EOD i den universelt screenede gruppe.

Nogle af de inkluderede studier er langvarige kohortestudier, hvor protokollen blev ændret med års mellemrum. Dette er bl.a. tilfældet ved studierne fra "Main et al"(3), "Hafner et al"(7) og "Locksmith et al"(8), hvor man sammenligner forekomsten af GBS sygdom ved generel screening og risikobaseret screening i forskellige perioder. Dette betyder, at vi ikke kan være sikre på, at det kun er en ændring i screeningsstrategien, der påvirker resultaterne, da ændringen også sker over

tid. Således vil en eventuel tidsmæssig forskel i ex. forekomsten af bakterien, dennes virulens, de enkelte sundhedspersoners evner til og opmærksomhed på GBS sygdom osv. kunne være forskellig fra den ene studieperiode til den efterfølgende – dette er naturligvis en potentiel svaghed ved studierne. Ligeledes kan der over tid ske en betragtelig ændring i populationens sammensætning (socialt og etnisk) pga. til/fraflytning og dermed antallet af risikofødsler, compliance til at følge en protokol, bedre diagnostik af og opmærksomhed på EOD, ændrede prøvetagnings- og analysemetoder og antibiotikaregimer. Særligt ved det prospektive studie fra "Main et al"(3), der metodemæssigt er det stærkeste, kan man forestille sig, at der i studieperioden har været et stigende fokus på forebyggelsen af GBS sygdom. Forfatterne anfører da også, at de i efteråret 1996 ikke havde set det ønskede fald i forekomsten af early-onset GBS sygdom, som de havde håbet på med den risikobaserede strategi, og derfor efter flere møder mellem pædiatere og obstetrikere, besluttede at skifte til den universelle screeningsstrategi. Der må derfor naturligt have været et stort fokus på at forebygge early-onset GBS sygdom ved opstart af det universelle screeningsprogram i januar 1997.

Datamaterialet fra flere af studierne stammer fra databaser, fødejournaler og journaler fra neonatalafdelinger. Oplysningerne fra sådanne kilder kan formentlig være temmelige uensartet og mangelfulde. I studiet fra "Gilson et al"(6) var intentionen at udtage en stikprøve på 500 mor-barn par fra hver gruppe til analyse for sammenlignelighed (altså i alt 1000 par), men det lykkedes angiveligt kun at finde sufficient datamateriale på i alt 827 mor-barn par. I dette studie beskriver forfatterne desværre ikke nærmere, hvorfor det kun er muligt at analysere data for 827 i stedet for 1000 mor-barn par. De finder ingen forskelle i demografiske variable eller risikofaktor mellem den universelt screenede gruppe eller den risiko-screenede gruppe, men det er svært at gennemskue om de undersøgte par er repræsentative for hele gruppen, når der er et så stort "frafald". Usikkerheden ved datamaterialet indsamlet på denne måde ses også i studiet fra "Schrag et al"(4) hvor der er et mindre "frafald" på 5 % fra de fødsler udvalgt ved stikprøve pga. mangel på egnede skemaer.

Implicit i mange af parametrene, der indgik i studierne, ligger desuden en **subjektiv vurdering**. Det være sig i helt konkrete fortolkninger af prøvesvar, individuelle fortolkninger af ex. hvornår EOD foreligger og tilsvarende for præterm vandafgang og diverse maternelle infektioner.

Ud over kohortestudier har vi valgt at inkludere en anden type studiedesign, nemlig en metaanalyse. I metaanalysen fra "Taminato et al"(5) er der lagt stort vægt på, at metodologien følger anbefalingerne fra Cochrane og såkaldte 'STROBE', og man har anvendt en bred søgestrategi, inkluderet alle studier trods sprog og forholdt sig kritisk til studierne metoder. Det fremgår ikke præcis, hvilke risikofaktorer der udløste IAP i de studier hvor den risikobaserede strategi blev sammenlignet med generel screening, og om der i øvrigt var sammenlignelighed studierne imellem. Ligeledes heller ikke hvornår der blev givet IAP i de studier der sammenholdt ingen screening med generelt screening. Dette må være en generel potentiel svaghed ved metaanalyser, hvor studiedesign, confoundere osv. kan være forskelligt fra studie til studie. For at

dæmme op for dette har man som nævnt benyttet 'STROBE' til vurdering af kvaliteten af studierne, men som læser er det svært at gennemskue om konklusionerne er korrekte.

Diskussion – risikobaseret screening versus generel screening

Tabel 2

	Fordele	Ulemper
Generel screening	<ul style="list-style-type: none"> a) Forebygger angiveligt flere tilfælde af EOD b) Giver bedre mulighed for at identificere de gravide, der er koloniseret med GBS c) Forebygger maternelle infektioner og præterm fødsel 	<ul style="list-style-type: none"> a) Omkostninger og besvær forbundet med screening b) Omkostninger forbundet med øget forbrug af IAP, indlæggelse af nyfødte til observation efter fødslen hvis mor er GBS bærer osv. c) Falsk positive/falsk negative svar – måske falsk tryghed d) Kolonisering kan opstå efter screening e) Øget forekomst af infektioner med andre mikroorganismer?
Risikobaseret screening	<ul style="list-style-type: none"> a) Ingen udgifter til screening b) Et forventet lavere forbrug af IAP c) Forebygger flere tilfælde af EOD end ”ingen screening” 	<ul style="list-style-type: none"> a) Forebygger ikke alle tilfælde af EOD da størstedelen opstår hos mødre uden risikofaktorer. b) Strategien forebygger ikke præterm fødsel eller maternelle infektioner c) Oversete/for sent erkendte risikofaktorer

Sikkerhed og effektivitet af de to metoder:

For at en screeningsmetode skal være brugbar, skal den være let anvendelig, effektiv og sikker.

Ved **den risikobaserede strategi** er det afgørende, at risikofaktorer identificeres hurtigt og konsekvent, og at de involverede sundhedspersoner handler relevant, når en risikofaktor er tilstede. En potentiel ulempe ved den risikobaserede screening er risikoen for, at relevante risikofaktorer erkendes/identificeres for sent under fødslen, eller måske slet ikke, med det resultat, at IAP også bliver givet for sent, eller helt undlades. På tilsvarende måde er det ved **den universelle screening** essentielt, at dyrkningsvar foreligger ved fødslen, for at IAP kan administreres korrekt. I studiet fra ”Gilson et al” (6) bemærkes det, at kun 48% af de mødre der var kandidater til IAP modtog behandlingen rettidigt, dvs. mindst 4 timer før fødslen! Årsagerne hertil var bl.a. at den fødende ankom til hospitalet for sent i fødslen, samt behandler-fejl, hvor

sundhedspersonerne ikke korrekt registrerede og reagerede på en positiv dyrkning. Der var også eksempler på, at dyrkningsresultaterne ikke var tilgængelige.

Af uhensigtsmæssige konsekvenser ved den generelle screening, hører risikoen for *falsk positive* svar og dermed unødvendig antibiotikabehandling af de gravide. Ligeledes vil et *falsk negativt* dyrkningssvar give risiko for, at sundhedspersoner ved fødslen måske overser risikofaktorer og ikke reagerer adækvat.

Hvis man fremover vil anvende den generelle screeningsstrategi, er det nødvendigt at klarlægge den sikreste og mest effektive måde, hvorpå GBS bakterien kan detekteres. Dette kræver både valid prøvetagnings – samt dyrkningsteknik. Det har angiveligt vist sig mest effektivt at detektere bakterien ved at pøde først fra vagina, derefter fra rectum med samme podedepind (10). Bakterien kan herefter fremdyrkes med forskellige teknikker på forskellige medier.

Ved universel screening (som vi kender den nu) vil der være nogle falsk negative (og falsk positive) resultater, hvilket både kan tilskrives usikkerhed ved ovennævnte teknikker samt det faktum at kolonisering med GBS kan være intermitterende. Man har valgt, at pøde kvinderne i graviditetsuge 35-37 da undersøgelser har vist, at podning på dette tidspunkt bedre forudsiger kolonisationsstatus ved fødslen, end podning tidligere i graviditeten. Det er netop kolonisering ved fødslen, der har betydning i forhold til forekomsten af EOD. Andre studier har belyst et tidligere screeningstidspunkt i f.eks. uge 28, hvilket har vist sig at være effektivt i forebyggelsen af maternelle infektioner og præterme fødsler (8). Omkring screeningstidspunktet gør forfatterne bag "Hafner, Sterniste et al"(7) sig den betragtning, at man ikke bør pøde før uge 34, idet kun få føder tidligere end dette. Desuden vil der vil være øget risiko for kolonisering efter negativt podesvar, hvis intervallet mellem podning og fødsel øges.

En problem ved den risikobaserede strategi er, at det ofte er nyfødte af mødre uden risikofaktorer, der får early-onset GBS sygdom. I studiet fra "Main et al"(3) var der 15 nyfødte i den risikobaserede screeningsperiode der fik EOD. Heraf var 13 ud af 15 født til terminen. 6 af de 15 havde ingen risikofaktorer, og min 5, måske 8, ville have haft effekt af at IAP var påbegyndt tidligere. Forfatterne til dette studie nævner, at IAP ved generel screening ville være blevet tilbudt. I studiet fra "Schrag et al"(4) havde 62% af mødre til de 312 nyfødte med GBS sygdom ingen risikofaktorer. I studiet fra "Gilson et al"(6) havde mødre til 3 ud af 4 nyfødte med GBS ingen risikofaktorer. Når man afventer at en risikofaktor bliver synlig, f.eks. vandafgang > 18 timer, så kan der være for lidt tid til at give sufficient antibiotika behandling.

Det forholder sig dog også sådan, at de tilfælde af GBS sygdom, der er set i nogle studier under den generelle screening, ofte har været hos nyfødte, hvis mødre er screenet negative for GBS. Dette må enten skyldes, at koloniseringen med GBS er opstået efter screeningen er foretaget, eller at den anvendte test, ikke har været god nok til at detektere bakterien. Et kohortestudie fra USA med data fra 2003 og 2004 har vist, at 61,4 % af early-onset GBS sygdom var hos nyfødte, hvis mødre var screenet negative under graviditeten (10).

Early-onset GBS sygdom (EOD) er generelt en ret sjælden tilstand, med kun ca. 30 svære tilfælde årligt her i Danmark (1). Det betyder, at der selv i de største af studierne kun har været få tilfælde

af EOD. Til gengæld er early-onset GBS sygdom, når den forekommer, en alvorlig sygdom med risiko for dødsfald og svære neurologiske sequelae hos de nyfødte.

I det største af de inkluderede studier fra "Schrag et al" (4) fandt man, at den relative risiko for early-onset neonatal GBS sygdom var 0,44 ved universel screening versus risikobaseret screening. Med andre ord fandt man en 56 % mindre risiko for EOD i den universelt screenede gruppe. Men selvom denne reduktion lyder stor, er man nødt til at huske på, at det med absolutte tal kun er ret få tilfælde af EOD, der forebygges, idet early-onset GBS sygdom heldigvis er sjælden.

"Sheehy et al" (10) refererer til studier (der desværre ikke har været mulige for os at fremsøge) der viser, at 2942 kvinder skal screenes for GBS for at forebygge et tilfælde af EOD hos mature nyfødte. Et andet studie fra Australien har vist, at 5704 kvinder skulle GBS screenes. Forfatterne pointerer også, at man kan tolerere et højere "number needed to screen" hvis den sygdom, man forsøger at forebygge ved screening, har alvorlige konsekvenser, som det er tilfældet her med early-onset GBS sygdom, hvor død og svære neurologiske sequelae kan ses. Ved screening for GBS hører jo desuden også en ikke uvæsentlig sidegevinst i form af potentiel forebyggelse af andre sygdomme, idet GBS som tidligere nævnt er årsag til andre sygdomsmanifestationer end early-onset neonatal GBS sygdom, såsom chorioamnionitis, urinvejsinfektioner og præterm fødsel. Denne positive sidegevinst sås i flere studier, bl.a. hos "Main et al" (3) hvor der ved universel screening og IAP var et signifikant fald i forekomsten af chorioamnionitis.

Der har været en bekymring for, at den aktive screening for og behandling af gruppe B streptokoksygdom kunne foranledige en øget forekomst af andre infektioner, velsagtens pga. risiko for "overvækst" af andre typer "penicillin-resistente" bakterier når GBS – der jo ses som en del af normalfloraen – "svækkes" ved IAP. Desuden må være en teoretisk risiko for resistensudvikling. I studiet fra "Main et al" (3) sammenlignede forfatterne forekomsten af infektioner forårsaget af andre mikroorganismer end gruppe B streptokokker ved de forskellige screeningsstrategier, og der fandtes **ingen øget forekomst af sådanne infektioner**. Der var faktisk en statistisk ikke-signifikant trend mod færre infektioner med andre mikroorganismer. Den generelle forekomst af alle early-onset infektioner faldt signifikant under den universelle screeningsperiode fra en baseline rate på 3,2/1000 fødsler til 2,7/1000 fødsler under den risikobaserede periode, og igen til 0,8/1000 fødsler ved universel screening. Forfatterne "Main et al" nævner også muligheden for, at den faldende forekomst af EOD skyldes, at bakterien i en periode har været "i dvale". De nævner dog, at det er mindre sandsynligt, idet forekomsten af andre infektioner ligeledes har været faldende, som tegn på at en ydre årsag, "et antibiotikum", har gjort sig gældende.

En anden bekymring ved indførelse af generel screening, har drejet sig om **frygten for et stigende antibiotika forbrug**. I studiet fra "Main et al" (3) fik i alt 26,3% IAP under fødslen – heraf 13% pga. positivt dyrkningsresultat, resten på baggrund af risikofaktorer. Særligt hyppige var risikofaktorerne præterme fødsler og vandafgang. De forklarer, at et tilsvarende højt antibiotika forbrug er forventeligt ved den risikobaserede strategi, hvis man konsekvent giver IAP ved de tidligere nævnte risikofaktorer. Et andet problem ved den risikobaserede strategi er den **lavere compliance** ved strategien, pga. oversete risikofaktorer. Derfor ses ofte et lavere

antibiotikaforbrug i denne gruppe. I studiet fra "Hafner et al" (7) ses også kun en beskedent stigning i antibiotikaforbruget fra 11 til 14 % ved overgangen fra den risikobaserede strategi til den generelle screening.

Økonomiske perspektiver

Økonomien har været en væsentlig faktor i diskussionerne vedr. valg af forebyggelsesstrategi. DSOG's retningslinier fremhæver cost-benefit perspektivet, som en væsentlig faktor, når der tales forebyggelse. De vurderer udgifterne ved den generelle screening så forøgede i forhold til den risikobaserede tilgang – set i forhold til den opnåede effekt – at de anbefaler den risikobaserede strategi, som nu er gældende i Danmark. Dette er naturligvis et rigtig vigtigt forhold, idet det formentlig er den væsentligste årsag til at den generelle screening ikke allerede er indført i Danmark.

I USA har et studie estimeret, at generel screening for GBS er udgiftsbesparende, hvis incidensen af GBS-sepsis er større end 1,45 per 1000 fødsler, mens den risikobaserede strategi er mest gunstig økonomisk, hvis incidensen af sepsis er større end 0,65 per 1000 fødsler (11).

Flere andre studier berører kort eller beskæftiger sig dyberegående med netop økonomien:

I det retrospektive kohortestudie fra "Hafner, Sterniste et al" fandt man en signifikant reduktion i antallet af EOD ved screeningsprotokollen ifht. den risikobaserede protokol. Den efterfølgende diskussionen går på vurdering af omkostningerne ved de 2 strategier. Udgifterne til intrapartum antibiotika er omtrent den samme i de 2 grupper, men der tilkommer naturligvis ekstra udgifter til selve screeningen herunder podning, analyse og administration (dog minimeret da der ikke gik prøvesvar til kvinderne). Til gengæld fik markant færre børn diagnosen EOD (4 ifht. 20), herunder færre alvorlige infektioner, hvilket betyder markant færre udgifter til indlæggelse, medicin og behandling, inkl. respiratorbehandling og håndtering af sequelae efter infektioner. Der er dog ikke udregnet estimer for hvorledes regnskabet balancerer.

Studiet "An Analysis of Cost-effectiveness of Selected Protocols for the Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infection" af forfatterne "Yancey et Duff" (12) beskæftiger sig netop med emnet. Artiklen indeholder samme konklusioner som majoriteten af de øvrige artikler nemlig at generel screening bedst forebygger EOD, men er ikke medtaget i opgaven, da screeningen foregår i uge 26-28. De har i midlertidigt gjort sig flere gode betragtninger omkring økonomien, som er værd at anføre her: Ved brug af forskellige estimer (byggende på andre studier) er anslået et stort antal forhold relateret til GBS og graviditet ex. herunder hvor mange, der vil være koloniseret med GBS (de antager 20 %), hvor præcis podningen er, risikoen for at gravide, der blev testet negative blev positive inden fødslen og vice versa, specificitet og sensitivitet af en evt. hurtigtest, hvor mange der alligevel ville have født inden svar foreligger, risikoen for EOD ved mødre der har modtaget IAP osv. osv.

Cost-benefit analyserne viser gennemsnitlige udgifter på 20 dollars (=110 kr.) for podning og håndtering af svar (uanset hurtig el almindelig test) og 50 dollars (=276 kr.) for IAP (3 doser i.v.

antibiotika). Det vurderes forudsætter at 5-10 % af de fødende bliver behandlet med 3 doser IAP til 50 dollars. Til sammenligning anslås at behandlingen af en enkelt tilfælde af neonatal sepsis beløber sig til 22.000-33.800 dollars, hvilket svarer til mellem 120.000 og 186.000. kr.

Samlet set vurderes "generel screening" at øge udgifterne med 2500-5000 dollars pr. 1000 patienter.

Der er naturligvis tale om amerikanske forhold.

Vi har ikke kunnet finde konkrete tal fra Danmark, der sammenligner udgifter ved den ene og den anden strategi.

Generelt kan altså siges, at generel screening er forbundet med flere udgifter til screeningsudstyr – og analyse, lægebesøg, lidt større forbrug af IAP og udgifter til indlæggelse af alle nyfødte af GBS positive mødre til observation i 48 timer efter fødslen.

På den anden side er der også meget betydelige udgifter at spare ved at begrænse antallet af EOD og den dertilhørende bekostelige behandling af de nyfødte, der får early-onset GBS sygdom, herunder langvarige indlæggelser, medicin, evt. respiratorbehandling samt udgifter til den langsigtede behandling og håndtering af evt. neurologiske sequelae hos barnet.

I tilgift hertil kommer naturligvis de oplagte menneskelige gevinster ved at forebygge morbiditet og mortalitet.

Konklusion

Vi har ved litteraturgennemgang af ovennævnte studier set en signifikant reduktion i forekomsten af early-onset GBS sygdom ved generel screening for GBS under graviditeten, sammenlignet med den risikobaserede tilgang til forebyggelse af early-onset GBS sygdom. Kun i et enkelt studie har denne tendens ikke været signifikant.

Vi kan altså konkludere, at alt indikerer en væsentlig bedre forebyggende effekt af generel screening.

Generel screening for GBS opfylder kriterierne for en god screeningsmetode: Den er ikke umiddelbart forbundet med noget særligt ubehag eller risici for graviditeten - og de potentielle sundhedsmæssige og menneskelige gevinster kan være meget store for den enkelte. Ligeledes vurderes den samlede pris samfundsmæssigt overkommelig. Der er ej heller set en negativt effekt af generel screening på forekomsten af infektioner med andre mikroorganismer eller resistensudvikling, men derimod en potentiel sidegevinst i form af færre maternelle infektioner og færre præterme fødsler.

Der skal ganske vist podes en del gravide for at forebygge et tilfælde af EOD ("number needed på treat") (10) og der vil også være en risiko for upålidelige prøvesvar, hvor særligt falsk negative svar, og deraf manglende forebyggende behandling med IAP kan være et problem.

Med vores nuværende viden på området må konklusionen således være, at en sikker og effektiv strategi til forebyggelsen af neonatal early-onset GBS sygdom er generel screening af alle gravide i uge 35-37 for GBS – Optimalt bør strategien kombineres med en risikobaseret vurdering af de gravide/fødende, hvor den generelle screening har givet et negativt dyrkningsresultat eller hvor et dyrkningsresultat ikke foreligger. Herved håndteres også de tilfælde, hvor GBS kolonisering opstår efter uge 35-37 eller hvor dyrkningssvaret er falsk negativt.

Perspektivering

Når der nu foreligger adskillige studier, der alle viser bedre effekt af generel screening sammenlignet med den risikobaserede strategi, kan det undre, hvorfor vi i Danmark har fravalgt den generelle screening. Den alt overvejende årsag hertil er formentlig økonomiske overvejelser.

Generel screening er forbundet med flere udgifter til selve screeningen, IAP og observationen af de nyfødte. På den anden side er der givetvis store besparelser ved at forebygge EOD herunder langvarige indlæggelser og behandling. Vi har ikke kunnet finde konkrete tal fra Danmark, der sammenligner udgifter ved den ene eller den anden strategi.

En anden forklaring på valget af strategi i Danmark, kan være den relative lave forekomst af EOD. Som tidligere nævnt skal incidensen af GBS-sepsis være ret stor (større end 1,45 pr 1000 fødsler (11)), før den generelle strategi er udgiftsbesparende (11). I Danmark kender vi ikke den nøjagtige incidens af EOD før den risikobaserede strategi blev indført, men aktuelt findes en forekomst på ca. 30 alvorlige tilfælde om året.

Et andet af vore studier (12) konkluderer desuden, at der nok ikke findes én universel anbefalelsesværdig forebyggelsesstrategi, der passer til alle samfund, men at det enkelte land – under hensynstagen til befolkningens karakteristika, herunder koloniseringsraten, antal præterme fødsler, tekniske og praktiske muligheder for screening og primære svangreomsorg – må vurdere hvilken strategi, der egner sig bedst til forebyggelse af EOD. Således vil lande med lav koloniseringsrate og god, velfungerende svangreomsorg have gavn af rutinemæssig generel screening. Omvendt vil samfund med relativ høj koloniseringsrate og et stort antal præterme fødsler drage mere gavn af den risikobaserede tilgang. Dette kunne også bidrage til forståelsen af, hvorfor vi i Danmark har valgt den risikobaserede strategi, idet koloniseringsgraden i flere studier generelt vurderes ret høj her i landet.

I fremtiden vil det formentligt være muligt at finde en endnu mere optimal forebyggelsesstrategi for GBS og EOD. Den optimale strategi til at forebygge EOD må være, hvis man helt præcist kan identificere de gravide, der er koloniseret med GBS ved fødslen. Dette kan være vanskeligt pga. bakteriens tendens til intermitterende kolonisering. Der arbejdes aktuelt med udviklingen af en effektiv hurtig test, der kan anvendes under fødslen, og som sikkert, præcist og hurtigt kan identificere GBS-koloniserede mødre. Herved kan sikres, at det er de "rigtige gravide", der får

intrapartum antibiotikaprofylakse. Alternativt kunne udviklingen af en vaccine mod GBS være en effektiv forebyggende metode.

Der er ingen tvivl om, at et sundhedsmæssigt fornuftigt alternativ til den risikobaserede strategi er generel screening med rectovaginal podning i uge 35-37. Spørgsmålet er, om det også er et økonomisk gunstigt alternativ.

Flere af vores studier har vist en relativt beskedne merudgift for samfundet i forbindelse med den generelle screening, men det er dog et problem, at de bygger på (ældre) primært amerikanske data, som ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold. Vi vil derfor foreslå, at der i Danmark laves en grundig økonomisk analyse af de faktiske udgifter ved den nuværende risikobaserede strategi og forventede udgifter ved den generelle screening, således at man kan vurdere, om økonomien vil blive mere belastet af den generelle screening.

Det er derfor vores opfordring og håb, at en sådan økonomisk analyse gennemføres, med henblik på at revurdere den fremtidige forebyggelsesstrategi i Danmark. Det fortjener fremtidens nyfødte og deres forældre.

Christina Terkelsen og

Anne Sofie Boldsen Salicath.

Referenceliste

1. Lægehåndbogen – streptokokker og graviditet .

(<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/risikofaktorer-i-svangerskabet/streptokokker-og-graviditet/>)
2. GBS guideline 2012, DSOG guideline
3. 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: 1344-1354.
4. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*, 2002; 347: 233-239
5. Taminato M, Fram D, Torloni MR, Belasco AGS, Saconato H, Barbosa DA. Screening for group B streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2011; 19: 1470-1478.
6. Gilson GJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and Prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants greater than 37 weeks' gestation. *Journal of perinatology* 2000; 20: 491-495.
7. Hafner E, Sterniste W, Rosen A, Schuchter K, Plattner M, Asboth F, Philipp K. Group B streptococci during pregnancy: A comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 677-81.
8. 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.
9. Rouse DJ, Goldenberg RI, Cliver SP, Cutter GR, Mennemeyer ST, Fargason CA Jr. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 483-94.
10. Sheehy A, Davis D, Homer CSE. Assisting women to make informed choices about screening for group B streptococcus in pregnancy: A critical review of the evidence. *Women and Birth* 26 2013: 152-157.
11. Subair O, Wagner P, Omojole F, Morgan H. Group B streptococcus disease in neonates: To screen or not to screen? *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 25(5): 462-464
12. Michael K. Yancey, MD, and Patrick Duff, MD.: "An analysis of the cost-effectiveness of selected protocols for the prevention of neonatal group B streptococcal infection. ". From the division of maternal-fetal medicine, Dep. Of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of medicine, Gainesville, Florida, USA. 1994. 267-371

Bilag 1

"Main et al"(3) har foretaget et prospektivt observationelt studie, hvor der er indsamlet data over en 7 årig periode. Forekomsten af neonatal early-onset GBS sygdom har været sammenlignet i 3 studieperioder med forskellig screeningsstrategi.

De 3 studieperioder er som følger:

- a) En 2-årig "baseline" periode fra 1.1 1992-31.12 1993. Data fra denne periode stammer fra de 2 hospitaler, hvis obstetriske afdelinger i juli 1993 fusionerer, og danner "California Pacific Medical Center"(CPMC), hvorfra den prospektive del af studiet stammer. I "baseline"-perioden blev benyttet forskellige, inkonsekvente forebyggelses-strategier mod GBS infektion, hvor der opsummeret primært blev givet IAP ved præterme fødsler og intrapartum feber.
- b) En 3- årig periode med den risiko-baserede forebyggelsesstrategi (1.1 1994 – 31.12 1996).
- c) En 2-årig periode med universel screening for GBS fra 1.1 1997 til 31.12 1998. Screening blev foretaget i graviditetsuge 35-37 ved rectovaginale-podninger. I 3. studieperiode udløste positive dyrkningsresultater IAP ved ankomsten til hospitalet, ligesom alle kvinder med temperatur > 38 gr, kvinder med præterm fødsel samt kvinder der tidligere havde haft et barn med early-onset sygdom fik IAP uanset dyrkningsresultat. Såfremt der ikke forelå noget dyrkningsresultat ved fødslen, benyttede fødestedet den risikobaserede strategi

Det primære effektmål var forekomsten af early-onset neonatal GBS sygdom. Sekundære effektmål var forekomsten af early-onset sygdom forårsaget af andre mikroorganismer, samt pneumoni forårsaget af gruppe B streptokokker og andre mikroorganismer. Data er primært indsamlet ved hjælp af en udførlig perinatal database "The Perinatal Center", samt gennemgang af fødejournaler.

Forfatterne sammenlignede de demografiske karakteristika for personerne i de 3 studieperioder og fandt, at der i baseline-perioden var en signifikant større forekomst af afroamerikanere og færre "hvide" sammenlignet med de to efterfølgende perioder. Derudover var der en signifikant øget forekomst af nulliparitet og maternal alder > 35 år i de 2 sidste studieperioder, sammenlignet med baseline-perioden. Der var dog ingen signifikante demografiske forskelle mellem de gravide i 2. og 3 studieperiode.

Resultaterne viste, at der i baseline-perioden samt perioden med den risikobaserede screeningsstrategi var 1,1 tilfælde per 1000 fødsler af early-onset GBS sepsis, hvorimod der i sidste periode med den universelle screening for gruppe B streptokokker ikke var nogle sygdomstilfælde, hvilket var statistisk signifikant bedre end i de tidligere perioder.

"Schrag et al"(4) har lavet et retrospektivt kohortestudie, fra flere stater i USA, hvor man sammenligner, hvorvidt generel screening for GBS eller den risikobaserede strategi, er mest

effektivt til at forebygge early-onset GBS sygdom. Med baggrund i de i alt 629.912 fødsler i 1998 og 1999 i 8 geografiske områder i USA, med særligt fokus på gruppe B streptokokinfektioner, blev der lavet stratificerede randomiserede stikprøver.

Der blev som udgangspunkt udvalgt minimum 500 fødsler per område. Alle hospitaler med mindst 10 fødsler i et område blev inkluderet i "stikprøve-puljen". Man endte med at gennemgå fødejournalerne for 5144 fødsler, tilfældigt udvalgt ved stikprøve.

Alle nyfødte med early-onset GBS infektion blev inkluderet, i alt 312 børn. 52 % af mødrene var blevet screenet for GBS antenatalt. De kvinder, hvor der ikke forelå et dyrkningsresultat blev anset for at have fulgt det risiko-baserede regime. Kvinder, der havde et dokumenteret dyrkningsresultat for gruppe B streptokokker mindst 2 dage før fødslen, tilhørte den screenede gruppe. Der var nogen geografisk variation i omfanget af generel screening af mødre, således blev kun 24% screenet i nogle områder, mod 70% andre steder.

Data blev indsamlet via fødselsjournaler, og der blev benyttet et standardiseret skema hvor følgende variable indgik: demografiske karakteristika, omfanget af svangreomsorg, +/- generel screening, kliniske risikofaktorer og IAP. Fra fødselsregisteret blev hentet data om moderens race og etniske baggrund og gestationsalder. Forskerne var "blinded" i forhold til sygdomsstatus.

Studiet viste, at der var en signifikant lavere forekomst af early-onset GBS sygdom i den screenede gruppe sammenlignet med den risikobaserede gruppe, RR 0,48.

Der blev yderligere lavet en multivariat analyse, hvor der både blev justeret for variable, der i aktuelle studie viste sig at være associeret med GBS sygdom samt andre, allerede kendte, risikofaktorer for GBS. I den multivariate analyse var der fortsat statistisk signifikant færre tilfælde af GBS sygdom i den generelt screenede gruppe.

"Taminato et al" (5) har foretaget en systematisk litteraturgennemgang og metaanalyse med det formål at vurdere, den bedste forebyggelsesstrategi for GBS hos gravide. De inkluderede studier, skulle belyse forskningsspørgsmålet ud fra følgende kriterier: a) effektmål: incidensen af early-onset neonatal sepsis og b) studiepopulation: gravide kvinder, der blev undersøgt i sidste trimester af graviditeten.

De interventioner man sammenlignede var generel screening, risikobaseret screening eller ingen forebyggende tiltag for GBS.

Relevante studier blev fundet gennem elektronisk søgning. Studierne blev gennemgået af 2 uafhængige forskere, der gennemlæste artiklerne og vurderede, om de opfyldte inklusionskriterierne. I tvivlstilfælde blev en 3. forsker bedt om at vurdere, hvorvidt studiet skulle inkluderes. Den metodologiske kvalitet blev vurderes ud fra STROBE, der er et mål for hvorvidt studiet og studiedesignet er fri for bias.

Ud fra ovennævnte søgekriterier fremkom i alt 1477 studier og efter gennemlæsning af titel og/eller abstract blev 97 studier udvalgt. Heraf var der til sidst kun 8 studier der opfyldte inklusionskriterierne.

4 af disse studier sammenlignede incidensen af neonatal sepsis ved universel screening versus ingen screening. Der var i alt $n = 64324$ i interventionsgruppen mod $n = 37098$ i kontrol gruppen. Data viste signifikant bedre effekt af generel screening, med odds ratio 0,43.

På samme måde fandtes statistisk signifikant bedre effekt af universel screening versus den risikobaserede strategi med en odds ratio på 0,22.

“Gilson et al”(6) har foretaget et retrospektivt kohortestudie. Her sammenlignes en kohorte af mødre, der blev GBS-screenet i graviditetsuge 35-37 med en matchet kontrol-gruppe af ikke-screenede. Alle kvinder med levendefødte mature børn, der blev født på ”University of New Mexico Hospital” i perioden 1.10 1994 til 30.6 1996, blev inkluderet.

Alle de kvinder, der under graviditeten blev fulgt med graviditetsundersøgelser på hospitalets kvindeklinik, blev screenet for GBS kolonisering med rectovaginale podninger. Man sammenlignede disse kvinder med en gruppe kvinder, der fødte på samme hospital, men hvor deres svangreomsorg havde fundet sted på omkringliggende satellit-klinikker, uden GBS screening. GBS positive kvinder modtog rutinemæssigt IAP, mens mødre med ukendt GBS status kun blev behandlet, såfremt der var en risikofaktor for GBS infektion.

I undersøgelsen blev kvinder med PPRM, samt kvinder der fødte præmaturlt (<35 uger) ekskluderet. Nyfødte, der først ankom til hospitalet efter fødslen, blev ligeledes ekskluderet.

De primære effektmål var incidensen af neonatal early-onset GBS sepsis, hvor GBS var påvist i enten blod, CF eller urin. Desuden blev medtaget tilfælde af neonatal sepsis, hvor man stærkt mistænkte GBS som ætiologisk agens, trods en negativ dyrkning.

Data om mødrene blev indsamlet fra en obstetrisk database, og oplysningerne blev suppleret med individuelle ”chart reviews”. Forekomst af sepsis, samt typen af sepsis, hos de nyfødte blev indsamlet fra en neonatal database, og også her blev suppleret med ”individuelle chart reviews”

I studieperioden blev 2563 kvinder (81%) af en målpopulation på 3164 kvinder screenet for GBS. Heraf var 340 kvinder GBS positive, sv.t 13,3 %.

Kontrolgruppen, der ikke modtog tilbud om screening for GBS, bestod af 2684 kvinder. Fra hver gruppe blev udtaget en tilfældig stikprøve med henblik på at karakterisere og sammenligne demografiske variable og risikofaktorer.

Intentionen var at analysere 500 mor-barn par fra hver gruppe. Det lykkedes at indsamle 827 matchede mor-barn journaler, med komplette data til analyse. 420 var blevet screenet for GBS, mens 407 var ikke-screenede. Der fandtes ingen signifikante forskelle mellem de to grupper, ved sammenligning af demografiske variable eller risikofaktorer.

Resultaterne viste, at der blandt GBS screenede ikke var nogle tilfælde af neonatal GBS sepsis. I den ikke-screenede gruppe var der 4 tilfælde af dyrkningsverificeret GBS sepsis, svarende til en incidens på 1,5/1000 fødsler.

Et andet retrospektivt kohortestudie er fra 1998, Østrig ”**Hafner, Sterniste et al**” (7) kaldet ”Group B streptococci during pregnancy : a comparison of two screening and treatment protocols”.

Her har man over en periode på 6 år (1992-1998) over 2 perioder kørt 2 forskellige strategier ifht. at reducere antallet af early-onset neonatale infektioner (EOD):

I periode A (sept. 1992-nov.1994): fulgte man en risikobaseret protokol, hvor gravide blev vurderet ifht. de velkendte risikofaktorer, hvorefter fødende i højrisikogruppen blev behandlet med intrapartum antibiotika. I denne gruppe indgik 3700 børn/3623 mødre.

I periode B (dec. 1994-jan. 1997): fulgte man en generel screenings protokol, hvor alle gravide blev screenet ved en rectovaginal podning i uge 34. Resultatet af podning var blindet for kvinderne selv frem til fødslen, hvor de fødende, der var blevet testet positive for GBS, modtog intrapartum antibiotika. I denne gruppe indgik 3648 børn/3569 mødre.

Resultaterne fordelte sig således at der i gruppe A (med den risikobaserede protokol) var 20 tilfælde af EOD ud af 3700 børn (heraf 5 alvorlige med behov for respiratorbehandling mm.). Af de 20 børn blev kun 3 af født af mødre, der var i højrisikogruppen! 2 af de 5 alvorligt syge børn fik ved followup undersøgelse konstateret neurologiske sequelae (hhv. hemiparese + epilepsi).

I gruppe B (med den screeningsbaserede protokol) var der 5 tilfælde af EOD ud af 3648 børn (hvor af 2 var alvorlige, men begge før kvinden nåede at blive screenet dvs. hos prætermfødte børn født før uge 34). I 2 tilfælde udviklede EOD sig hos børn af mødre, der ellers var screenet negative for GBS.

Dette gav altså samlet set en signifikant reduktion i antallet af EOD fra 20/3700 til 5/3648 sv.t. $P=0,0024$ ved den screeningsbaserede protokol ifht. den risikobaserede.

Ved sammenligning af grupperne fandt man i gruppe A (med risikobaserede protokol) at 11,9 % af de fødende fik antibiotika under fødslen, dette tal var i gruppe B (med generel screening) 14,5 %. Således et kun let øget forbrug af antibiotika under screeningsprotokollen.

”Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention af group B streptococcal disease” er endnu et retrospektivt kohortestudie af ”**Locksmith, Clark et al**”(8) fra 1999, USA. : I dette studie sammenligner man antallet af materielle og neonatale infektioner under 3 forskellige regimer, der afløste hinanden over en årrække - og vurderer også deres styrker og mangler.

I første periode (1991-93) fulgte man en selektiv screeningsmodel, hvor kun gravide, der blev indlagt med præterm fødsel og/eller præterm vandafgang blev podet og kun behandlet med

intrapartum antibiotika hvis de både havde erkendte risikofaktorer for GBS og positive podesvar. (7810 fødende)

I anden periode (1993-96) fulgte man risikobaserede model (sv.t. amerikanske The American College of Obstetricians and Gynecologist/ACOG's guidelines), hvor de gravide blev vurderet ud fra de velkendte risikokriterier, hvorefter fødende i højrisikogruppen fik intrapartum antibiotika. (7917 fødende)

I den tredje periode (1996-98) fulgte man en strategi med universel screening (uge 35-37). Her blev de kvinder, der blev testet positiv behandlet med intrapartum profylakse. (4453 fødende)

I gruppe 1 med selektiv screening fandtes 2,94 tilfælde EOD pr. 1000 børn (=RR), i gruppe 2 med risikobaseret protokol var RR 0,64 og i gruppe 3 med universel screening var RR 0,45.

Således fandt man aftagende hyppighed af EOD ved tiltagende aggressiv tilgang til forebyggelse (mest overbevisende ved universel screening), der dog ikke viste sig statistisk signifikant.

Derimod så man på antallet af maternelle infektioner (via en database) og fandt en signifikant effekt af universel screening på incidensen af EOD, hvis den var associeret med maternelle infektioner såsom chorioamnionitis og endometritis .

Ligeledes fandt man den generelle screening velegnet i grupper med gravide uden risikofaktorer: RR 2,1.

"Rouse, Goldenberg et al" (9) har begået en såkaldt **beslutningsanalyse** (USA, 1994) bragt i det store medicinske tidsskrift *"Obstetrics & Gynecology"*, hvor man ved gennemgang af litteraturen indhentes oplysninger og tal, der kunne danne estimater for udfaldet af 19 potentielle strategier til håndtering af GBS mhp. at forebygge EOD (kombinationer indenfor behandling, screening og risikobaseret tilgang).

De blev vurderet ifht.: 1) Forventet antal tilfælde af EOD.

2) Forventet antal gravide, der fik intrapartum antibiotika.

3) Omkostninger.

Ad 1) I fht. baseline som er "ingen intervention overhovedet" vurderes af de 19. strategier at den mest effektive metode til at reducere EOD at være:

a) Give alle fødende kvinder antibiotika dvs. uden screening eller vurdering af risikoprofil (reducerer EOD til 6% af forventet).

b) Universel screening i 36. uge og IAP til GBSpositive kvinder (EOD 14% af forventede)

c) Risikobaserede tilgang med IAP til højrisiko pt. (EOD 31% af forventede).

Ad 2) Ved (a) ses at 100 % af de gravide blev behandlet med IAP, ved (b) dvs. universelle screening er tallet 27 % og ved (c) dvs. risikobaserede tilgang 18 %.

Ad 3) Der ses næstlaveste niveau af udgifter ses ved den universelle screening (b), lavest ved den selektive screening (a).