


Forebygging av infeksjon med gruppe B-streptokokker i nyfødtp perioden

Notat fra Kunnskapssenteret
august 2006

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om notatet: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble juli 2006 bedt av Sosial- og helsedirektoratet om å foreta en vurdering av nyere dokumentasjon for tiltak som kan redusere infeksjoner med gruppe B-streptokokker (GBS) hos spedbarn. Kunnskapssenteret har lagt til grunn for dette notatet systematiske oversikter som har vurdert nytten av ulike strategier for å redusere overføring av GBS fra mor til barn, samt tidlig sykdom og død hos nyfødte. Slike kunnskapsoppsummeringer er utformet etter felles internasjonale kriterier. En samlet vurdering av disse oversiktene identifiserer tiltak som reduserer smitteoverføring og tidlige infeksjoner med gruppe B-streptokokker, men ingen av de identifiserte tiltak vil kunne eliminere GBS-infeksjoner hos nyfødte. De viktigste konklusjonene er: **Antibiotikaprofylakse** • Intrapartum antibiotikaprofylakse gitt til alle GBS-positive reduserer overførsel av GBS-smitte fra mor til barn i forbindelse med fødsel fra 45 % til rundt 3 %, og forekomst av GBS-infeksjon fra 5,4 % til 0,3 % (Smaill 1996). • Intrapartum antibiotikaprofylakse til høyrisiko GBS-positive fødende reduserer overførsel av GBS-smitte fra 50 % til 9,4 %.

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 82-8121-114-8

august 2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

Resultatene for effekt på GBS-infeksjon varierer og er kun evaluert i en RCT (Shah, Ohlsson 2001). • Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å konkludere om neonatal død for noen av strategiene. • Intramuskulær antibiotikaproylakse gitt til nyfødte av mødre som er bærere av GBS, forhindrer ikke tidlig GBS-infeksjon/sepsis hos den nyfødte og har ingen innvirkning på neonatal død (Woodgate et al, 2004). • Intrapartum antibiotikaproylakse kan gis til alle GBS-positive eller høyrisiko gravide. Vi har ikke identifisert gode systematiske oversikter av studier som har sammenlignet disse strategiene. **Klorhexidin:** • Klorhexidin-desinfeksjon av vagina under fødsel hos GBS-positive gravide reduserer kolonisering av nyfødte. Det foreligger ikke tilstrekkelig data for å konkludere om effekt på neonatal sepsis og død. **Helseøkonomi:** • Kostnadseffektivitet av de enkelte tiltak vil bli påvirket av forhold som GBS-insidens, screeningtestens sensitivitet og spesifisitet, tidspunkt for screening, samt forventet effekt av proylakse.

Tittel	Forebygging av alvorlig infeksjon med gruppe B streptokokker i nyfødtp perioden
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Marianne Klemp Gjertsen, Marit Johansen, Espen Movik, Inger Natvig Norderhaug
ISBN	82-8121-114-8
Notat	2006
Prosjektnummer	
Antall sider	27
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, august 2006

Sammendrag

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble juli 2006 bedt av Sosial- og helsedirektoratet om å foreta en vurdering av nyere dokumentasjon for tiltak som kan redusere alvorlige, systemiske infeksjoner med gruppe B-streptokokker (GBS) hos spedbarn.

Kunnskapssenteret har lagt til grunn for dette notatet systematiske oversikter som har vurdert nytten av ulike strategier for å redusere overføring av GBS fra mor til barn, samt tidlig sykdom og død hos nyfødte. Slike kunnskapsoppsummeringer er utformet etter felles internasjonale kriterier. Det ble ikke identifisert systematiske oversikter av nyere dato (etter 2001).

En samlet vurdering av disse oversiktene identifiserer tiltak som reduserer smitteoverføring og systemiske infeksjoner med gruppe B-streptokokker hos nyfødte, men ingen av de identifiserte tiltak vil kunne eliminere slike GBS-infeksjoner helt.

De viktigste funnene er sammenfattet nedenfor:

Antibiotikaprofylakse

- Vi har ikke identifisert gode systematiske oversikter av studier som har sammenlignet de to strategiene; i) intrapartum antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive eller ii) intrapartum antibiotikaprofylakse til høyrisiko gravide uten vurdering av GBS-status.
- Intrapartum antibiotikaprofylakse gitt til alle GBS-positive reduserer overførsel av GBS-smitte fra mor til barn i forbindelse med fødsel fra 45 % til rundt 3 %, og forekomst av systemisk GBS-infeksjon fra 5,4 % til 0,3 % (Smaill 1996).
- Intrapartum antibiotikaprofylakse til høyrisiko GBS-positive fødende reduserer overførsel av GBS-smitte fra 50 % til 9,4 %. Resultatene

for effekt på systemisk GBS-infeksjon varierer og er kun evaluert i en randomisert kontrollert studie (Shah, Ohlsson 2001).

- Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å dokumentere effekt på neonatal død for noen av strategiene.
- Intramuskulær antibiotikaprofylakse gitt til nyfødte av mødre som er bærere av GBS, forhindrer ikke tidlig GBS-infeksjon/sepsis hos den nyfødte og har ingen innvirkning på neonatal død (Woodgate et al, 2004).

Klorhexidin

- Klorhexidin desinfeksjon av vagina under fødsel hos GBS-positive gravide reduserer kolonisering av nyfødte. Det foreligger ikke tilstrekkelig data for å konkludere om effekt på neonatal sepsis og død.

Helseøkonomi

- Kostnadseffektivitet av de enkelte tiltak vil bli påvirket av forhold som GBS-insidens, screeningtestens sensitivitet og spesifisitet, tidspunkt for screening, samt forventet effekt av profylakse.

En samlet vurdering av de systematiske oversiktene identifiserer forskjellige tiltak som reduserer smitteoverføring og alvorlige, systemiske infeksjoner med gruppe B-streptokokker hos nyfødte. Ingen av tiltakene vil imidlertid kunne eliminere slik sykdom. Flere av tiltakene vil dessuten føre til utstrakt antibiotikabruk siden sannsynligvis mindre enn en av tusen vil ha nytte av behandlingen, og derav negative helseeffekter. Om praksis for hvordan vi håndterer gruppe B-streptokokker i forbindelse med fødsel i Norge bør endres, vil måtte vurderes på bakgrunn av alle disse faktorene.

Bakgrunn

Infeksjon med Gruppe B-streptokokker (GBS) hos nyfødte forekommer sjeldent, men kan gi alvorlig sykdom.

GBS koloniserer mage-tarmsystemet, og i tillegg urinledere og vagina hos kvinner. Man regner med at 10-40 % av gravide er kolonisert med GBS. Variasjon varierer med befolkningsgrupper, geografisk region, alder og seksualvaner. I tillegg vil metode for prøvetaking og analyse kunne bidra til denne variasjonen.

GBS-kolonisering kan være forbigående eller persisterende. Smitten kan overføres fra mor til barn under svangerskapet og ved fødsel.

Det skilles mellom tidlig og sen GBS-infeksjon. Tidlig infeksjon oppstår i løpet av første leveuke (0-7 dager). Det er anslått at tidlige GBS-infeksjoner utgjør om lag 30 % av infeksjoner i neonatal-perioden (de første 28 levedager). Tidlig GBS-infeksjon har en høy mortalitetsrate, og skyldes i hovedsak smitte fra mor til barn under fødsel.

Sen GBS-smitte opptrer hos spedbarn etter første leveuke og vanligvis inntil 3 måneders alder. Sen GBS-smitte kan skyldes forsinket infeksjon som følge av GBS-kolonisering i forbindelse med fødsel eller smitte fra andre etter fødsel.

Flere strategier for å forebygge alvorlig, systemisk GBS-infeksjon hos nyfødte er utprøvd. En strategi for forebygging av GBS-infeksjon hos nyfødte baserer seg på vurdering av maternelle risikofaktorer og antibiotikaprofylakse til høyrisiko-fødende. Denne strategien forutsetter kunnskap om og prosesser for å identifisere de viktigste risikofaktorene. Denne strategien benyttes bl.a i Norge. En annen strategi baserer seg på testing av alle gravide og antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive. Denne strategien forutsetter en god test for påvisning av GBS (test som

gir få falske negative og falske positive), og godt samsvar mellom GBS-status ved testing og ved fødsel. Denne strategien benyttes bl.a. i USA.

Det foreligger ikke en klar internasjonal konsensus for hvilken strategi som bør velges for å redusere systemisk GBS-infeksjon hos nyfødte, og derav også ulik praksis for hvordan gruppe B-streptokokker håndteres. Enkelte land anbefaler generell screening og antibiotikaprofylakse til alle bærere av bakterien, andre baserer antibiotikaprofylakse på en risikovurdering.

På bakgrunn av at det synes å være en økning i antall dødsfall hos nyfødte og spedbarn ved GBS-infeksjon i 2006, har Kunnskapssenteret fått en henvendelse fra Sosial- og helsedirektoratet om å vurdere ny kunnskap om nytten av tiltak for å redusere forekomsten av neonatale infeksjoner og død som følge av smitte med denne bakterien.

Kunnskapssenteret fikk henvendelsen den 25/7-2006 og en frist på 1-2 uker med å gjøre en rask kunnskapsoppsummering.

Metode

Vi inkluderte systematiske oversikter og meta-analyser som oppfylte følgende kriterier:

Populasjon:

Gravide, fødende, nyfødte og spedbarn

Tiltak:

i) Antibiotikaprofylakse for å forebygge tidlig GBS (gruppe B-streptokokker) infeksjon: antenatal, intrapartum, postnatal

- til alle GBS-positive
- gitt til høyrisiko GBS-positive
- gitt til høyrisiko gravide uten vurdering av GBS-status

ii) Klorhexidin i fødselskanalen

- til alle GBS-positiv
- til høyrisiko GBS-positiv

Utfall

- GBS-kolonisering hos barn
- Sepsis
- Død
- Komplikasjoner
- Anafylaksi
- Anitibiotikaresistens

Studiedesign

- Systematiske oversikter og meta-analyser

Kostnad-nytte for ulike strategier for antibiotikaproylakse

Litteratursøk

Søkene ble utført 26. - 27. juli 2006, for søkestrategi se vedlegg 1

Vi søkte etter sekundærstudier i Cochrane Library Issue 3 2006 (Online); basene Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, og NHS Economic Evaluation Database. I tillegg søkte vi etter sekundær- og primærstudier i MEDLINE (Ovid) 1966 to July Week 3 2006 og EMBASE (Ovid) 1980 to 2006 Week 29. Strategiene består av indextermer i kombinasjon med tekstord fra tittel og sammendrag. Cochrane Library ble kun søkt med termer for gruppe B-streptokokker. Strategiene til MEDLINE og EMBASE består hver av fire deler eller kriterier. Disse er 1: gruppe B-streptokokker, 2: populasjon, 3: tiltak og 4: metodefilter.

MEDLINE ble avgrenset til sekundærstudier ved hjelp av et metodefilter utarbeidet og testet av Centre for Reviews and Dissemination (CRD) i York, UK. Filteret har høy fullstendighet. EMBASE ble avgrenset til sekundærstudier ved hjelp av et metodefilter brukt av CRD. Søkene ble ikke avgrenset i tid eller på språk. MEDLINE gav 474 referanser til mulige sekundærstudier. EMBASE gav 208.

MEDLINE og EMBASE ble avgrenset til primærstudier fra publikasjonsårene 2003 til 2006. Søkene ble ikke avgrenset på språk eller til studiedesign. MEDLINE gav 240 referanser til mulige primærstudier. EMBASE gav 305.

Søket måtte leveres raskt. Strategiene bærer derfor preg av den korte tiden vi hadde til rådighet.

Vurdering av de inkluderte studier

Vi bestilte 86 publikasjoner i fulltekst, av disse ble 6 systematiske oversikter inkludert.

Vi vurderte kvaliteten av inkluderte studier ved hjelp av sjekklister for systematiske oversikter i henhold til Kunnskapssenterets metodebok (www.kunnskapssenteret.no).

Resultater

På bakgrunn av vurdering av abstrakt ble 6 systematiske oversikter inkludert for de to problemstillingene; antibiotikaproylakse og vaginal klorhexidinskylling.

GBS-testing

GBS-kolonisering vil ofte være forbigående. Det er vist at det tidspunkt for prøvetaking som best korrelerer med GBS-status ved fødsel er prøver

tatt ved 35-37 uke (Shah, Ohlsson 2001). Ved dyrkning av bakterieprøver tatt ved 35-37 uke var sensitivitet og spesifisitet for å vurdere GBS-status ved fødsel 87 % og 96 %. Ved testing tidligere enn 6 uker før fødsel falt sensitivitet til 43% og spesifisitet til 85%.

Prøvetakning fra rektum og vagina øker sannsynligheten for å påvise GBS-positivitet, sammenlignet med prøver fra vagina alene (Shah, Ohlsson 2001).

Antibiotikaprofylakse

GBS er den vanligste årsaken til alvorlige neonatale infeksjoner. Dersom kvinnen er bærer av GBS, vil disse bakteriene ved vaginal fødsel bli overført til barnet i halvparten av fødslene, og 1 - 2 % av disse barna vil bli alvorlig syke. Neonatal GBS-sykdom er meldepliktig i Norge, og forekomsten er omtrent 0,5 pr 1000 fødsler, tilsvarende 30-40 nyfødte årlig (Folkehelsa 2003).

Bruk av antibiotikaprofylakse i forbindelse med fødsel for å redusere overførsel av GBS-smitte fra mor til barn diskuteres, men det foreligger ingen internasjonal konsensus i dag om - eller hvordan - slik profylakse skal gjennomføres. Om slik profylakse skal gis til alle GBS-positive gravide, bare til GBS-positive gravide med kjente risikofaktorer eller bare til høyrisiko gravide uten på forhånd å kartlegge GBS-status, er foreløpig uavklart.

Vi identifiserte fire systematiske oversikter som har sammenfattet resultater fra studier som har vurdert nytten av antibiotikaprofylakse under eller i forbindelse med fødsel.

Systematisk oversikt	Forfatter, år	Problemstilling
Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation	Smail 1996	Denne Cochrane oversikten sammenliknet effekten av intrapartum antibiotika for GBS-koloniserte gravide på kolonisering, sepsis og død i nyfødtp perioden.
Prophylactic versus selective antibiotics for	Ungerer et al 2004	Denne Cochrane oversikten har vurdert umiddelbar profylakse versus antibiotikabehandling ved symptomer på

term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection		forekomst av neontal systemisk infeksjon.
Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants	Woodgate et al 2004	Denne Cochrane oversikten har vurdert nytten av å gi intramuskulær penicillin til nyfødte for å forhindre tidlig GBS-sykdom og død.
Prevention of early-onset group B streptococcal infection in newborn	Shah, Ohlssonl 2001	Denne systematiske oversikten har vurdert nytten av GBS-screening og intrapartum antibiotikaproylakse versus risikovurdering og antibiotikaproylakse for å hindre tidlig GBS-infeksjon og sepsis hos nyfødte.

Den første Cochrane oversikten (Smaill 1996) vurderte om intrapartum antibiotikaproylakse til GBS-positive fødende reduserte tidlig GBS-infeksjon hos nyfødte sammenliknet med ingen behandling. Oversikten inkluderte fem randomiserte kontrollerte studier. Antibiotikaproylaksen bestod vanligvis av Ampicillin 1 g intravenøst hver 6. time under fødselen. Ved penicillinallergi ble erythromycin benyttet. Den metodologiske kvaliteten på studiene var varierende. Ingen av studiene var blindet eller benyttet placebo.

Kolonisering med GBS

Meta-analyse av resultatene fra fire randomiserte kontrollerte studier i Cochrane oversikten viste at antibiotikaproylakse under fødsel reduserte GBS-kolonisering hos barnet i første leveuke, OR 0.10 (95 % KI 0.07-0.14). I gruppen som fikk antibiotikaproylakse ble 3 % av de nyfødte kolonisert med GBS, sammenliknet med 45 % i gruppen som ikke fikk behandling. Studiene omhandlet til sammen 624 nyfødte.

GBS-sepsis

De samme fire studiene rapporterte også på om antibiotikaproylakse under fødsel hadde effekt på utvikling av GBS-sepsis hos den nyfødte i løpet av første leveuke. Sammenstilling av resultatene fra disse undersøkelsene viste at antibiotikaproylakse reduserte forekomsten av

GBS-sepsis hos nyfødte, OR 0.17 (95% KI 0.07-0.39). I gruppen som fikk intrapartum antibiotikaproylakse, ble 0,3 % syke med sepsis, sammenliknet med 5,4 % i gruppen som ikke fikk profylakse. Studiene omhandlet 751 nyfødte.

Mortalitet

Kun to av de inkluderte studiene i oversikten rapporterte resultater for neonatal død etter intrapartum antibiotikaproylakse sammenliknet med ingen behandling. Det ble ikke funnet signifikant reduksjon i neonatal dødelighet, OR 0.12 (95% KI 0.01-2.00) i disse studiene grunnet for få hendelser. Studiene omfattet til sammen 427 nyfødte og det forekom to tilfeller av neonatal død, begge i kontrollgruppen.

Bivirkninger

Cochrane-oversikten (Smaill, 1996) rapporterer ikke bivirkninger, anafylaksi eller utvikling av antibiotikaresistens i noen av studiene.

Den neste Cochrane oversikten (Ungerer et al. 2004) har vurdert umiddelbar profylakse versus selektiv antibiotikabehandling hos nyfødte av mødre som er GBS-bærere eller med andre risikofaktorer for bakteriell infeksjon hos den nyfødte. Oversikten inkluderte to små studier som tilsammen omfattet 116 nyfødte. Studiene var gjennomført i Sør-Afrika og Belgia. Profylaksen ble gjennomført som intramuskulær penicillin G og kanamycin i 7 dager etter fødsel eller til negativ bakterieprøve forelå og den selektive antibiotikabehandlingen ble startet opp ved positiv bakterieprøve eller ved kliniske tegn til infeksjon hos den nyfødte. Den metodologiske kvaliteten av studiene var varierende og ingen av studiene var blindet.

GBS-sepsis

I den ene studien var det ingen rapporterte tilfeller av GBS-sepsis hos nyfødte i noen av gruppene slik at det ikke var noen forskjell mellom de to intervensjonene.

I den andre studien ble det rapportert om fire tilfeller (16 %) av sepsis i den gruppen som fikk antibiotikabehandling, RR 0,12 (95 % KI 0,01-2,04) versus ingen tilfelle i gruppen som fikk profylakse. Tallene var imidlertid svært små i denne studien slik at man ikke kan trekke noen sikre konklusjoner.

Mortalitet

Begge studiene i Cochrane-oversikten rapporterte neonatal død som endepunkt. Det var imidlertid ingen registrerte dødsfall i disse studiene.

Bivirkninger

Bivirkninger ble ikke rapportert i noen av studiene.

I den tredje Cochrane-oversikten ble nytten av å gi intramuskulær penicillin til nyfødte, for å forhindre tidlig GBS-infeksjon og død, undersøkt. En randomisert kontrollert studie som omhandlet 1187 nyfødte ble vurdert i denne oversikten. Det ble ikke funnet signifikant effekt på **GBS-sepsis**, RR 0,73 (95% KI 0,32-1,62) eller **neonatal død**, RR 0,78 (95%KI 0,55-1,11) i denne studien. Det var 1,7 % som ble syke i gruppen som fikk intramuskulært penicillin ved fødsel og 2,3 % i gruppen som ikke fikk penicillin. I penicillin-gruppen døde 8,3 % av de nyfødte sammenliknet med 10,7 i kontrollgruppen.

Den fjerde oversikten (Shah, Ohlsson 2001) har vurdert nytten av GBS-screening og intrapartum antibiotikaprofylakse med risikovurdering og intrapartum antibiotikaprofylakse for å hindre tidlig GBS-infeksjon og sepsis hos nyfødte. Den vurderer tre kategorier av tiltak:

- 1) GBS-screening og antibiotikaprofylakse under fødsel til alle positive
- 2) GBS-screening og antibiotikaprofylakse under fødsel til høyrisiko positive
- 3) Antibiotikaprofylakse under fødsel til høyrisikogravide uten vurdering av GBS-status

Risikofaktorer inkluderer: Fødsel < 37 uker, feber hos mor under fødsel >38.0°C, GBS-bakteriuri i svangerskapet, fostervannsavgang > 18 timer og tidligere fødsel med GBS-sykdom hos søsken.

1) Antibiotikaprofylakse under fødsel til alle GBS-positive.

Både randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier ble vurdert i denne oversikten. Til sammen inngikk seks studier i oversikten. Sammenstilling av resultatene fra disse studiene viste at **kolonisering med GBS** ble signifikant redusert i gruppen som fikk intrapartum antibiotikaprofylakse sammenliknet med gruppen som ikke fikk behandling, RR 0,07 (95% KI 0,02-0,23). I gruppen som fikk profylakse ble 2,2 % av de nyfødte kolonisert med GBS, sammenliknet med 39 % i gruppen som ikke fikk profylakse.

Når det gjelder **GBS-sepsis**, viser sammenstilling av resultatene fra to randomiserte studier at antibiotikaprofylakse under fødsel fører til en reduksjon i GBS-sepsis hos nyfødte, RR 0,21 (95% KI 0,04-1,17). I gruppen som fikk profylakse utviklet 0,7 % av de nyfødte GBS-sepsis sammenliknet med 4,5 % i gruppen som ikke fikk slik profylakse. Forskjellen mellom gruppene var imidlertid ikke statistisk signifikant da øvre konfidensintervall for RR er større enn 1.

2) Antibiotikaprofylakse under fødsel til høyrisiko GBS-positive.

Oversikten inkluderte en randomisert kontrollert studie samt tre kohortstudier. Sammenstilling av resultater fra disse studiene viste at **kolonisering med GBS** ble signifikant redusert i gruppen som fikk profylakse sammenliknet med gruppen som ikke fikk behandling, RR 0,19 (95% KI 0,09-0,37). I gruppen som fikk profylakse, ble 9,4 % av de nyfødte kolonisert med GBS, sammenliknet med 50 % i gruppen uten profylakse.

Resultatene for effekt på **GBS-sepsis** varierer og er kun evaluert i en RCT som ikke viste signifikant reduksjon ved antibiotikaprofylakse under fødsel, RR 0,10 (95% KI 0,01-1,89). Sammenstilling av resultatene fra de tre kohortstudiene viser at antibiotikaprofylakse

under fødsel fører til en signifikant reduksjon i GBS-sepsis hos nyfødte, RR 0,05 (95% KI 0,01-0,24). I gruppen som fikk profylakse utviklet ingen av de nyfødte GBS-sepsis sammenliknet med nær 18 % i gruppen som ikke fikk slik profylakse.

3) Antibiotikaprofylakse under fødsel til høyrisikogravide uten vurdering av GBS-status.

Det har ikke blitt utført noen prospektive studier som vurderer effekten av antibiotikaprofylakse under fødsel gitt til høyrisiko gravide uten vurdering av GBS-status.

Mortalitet

Denne oversikten (Shah, Ohlsson 2001) rapporterte ikke død knyttet til GBS-infeksjon.

Bivirkninger

Ingen av de inkluderte studier har rapportert bivirkninger av intrapartum antibiotikaprofylakse.

Konklusjon etter oppsummering av resultater for antibiotikaprofylakse

Intrapartum antibiotikaprofylakse gitt til alle GBS-positive reduserer overførsel av GBS-smitte fra mor til barn i forbindelse med fødsel fra 45 % til rundt 3 %, og forekomst av systemisk GBS-infeksjon fra 5,4 % til 0,3 % (Smaill 1996).

Intrapartum antibiotikaprofylakse til høyrisiko GBS-positive fødende reduserer overførsel av GBS-smitte fra 50 % til 9,4 %. Resultatene for effekt på systemisk GBS-infeksjon varierer og er kun evaluert i en RCT (Shah, Ohlsson 2001).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å dokumentere effekt på neonatal død for noen av strategiene.

Intramuskulær antibiotikaprofylakse gitt til nyfødte av mødre som er bærere av GBS, forhindrer ikke tidlig GBS-infeksjon/sepsis hos den nyfødte og har ingen innvirkning på neonatal død (Woodgate et al, 2004).

Vi har ikke identifisert gode systematiske oversikter av studier som har sammenlignet de to strategiene; i) intrapartum antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive eller ii) intrapartum antibiotikaprofylakse til høyrisiko gravide uten vurdering av GBS status.

Vaginal klorhexidin

Bruk av vaginal klorhexidin under fødsel har vært foreslått som et tiltak for å redusere GBS-smitte under fødsel. Klorhexidin er enkelt å administrere, koster lite og har ingen betydning for utvikling av antibiotikaresistens.

Vi identifiserte to systematiske oversikter som har sammenfattet resultater fra studier som har vurdert nytten av vaginal klorhexidinskylling under fødsel.

Systematisk oversikt	Forfatter, år	Problemstilling
Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection	Stade et al 2004	Denne Cochrane oversikten har vurdert nytten av å desinfisere vagina med klorhexidin under fødsel for å forhindre GBS-infeksjon i nyfødtp perioden.

Use of vaginally administered chlorhexidine during labor to improve pregnancy outcome	Goldenberg 2006	Systematisk oversikt om nytten av klorhexidin for å forebygge GBS-infeksjon i nyfødteperioden. Kun summarisk fremstilling av studiene og ingen metaanalyse.
--	--------------------	--

Cochrane-oversikten (Stade et al 2004) vurderte om vaginal klorhexidin reduserte tidlig GBS-infeksjon hos nyfødte (født før eller til termin) bedre enn placebo eller ingen behandling. Denne oversikten har fulgt Cochrane-samarbeidets metode for identifisering, vurdering og sammenstilling av resultater fra studiene.

Oversikten inkluderte 5 studier som samlet omfatter 2190 nyfødte. Populasjonen i studien var kvinner med vaginal eller rektal GBS-kolonisering. Studiene var gjennomført i Nederland, Sverige, UK, Belgia og Norge. Klorhexidin (0,05% - 1%) var gitt som gel eller vaginal skylling. Den metodologiske kvaliteten for de fem inkluderte RCT varierer. Kun en av studiene har tilfredsstillende prosedyrer for tilfeldig fordeling til gruppene og blindet vurdering av utfall.

Goldberg (2006) har inkludert studier som har vurdert vaginal klorhexidin eller klorhexidinbehandling av den nyfødte. I denne oversikten er resultater fra studier utført i utviklingsland skilt fra studier i vestlige land. Mange av de inkluderte studiene er fra Skandinavia.

Oversikten tilfredsstillende ikke kriterier for systematiske oversikter, til tross for at det er redegjort for litteratursøk og enkelte kriterier for inklusjon av studier. Det mangler kriterier for vurdering av studiekvalitet og sammenstilling av resultatene, og det er uklart hvilket design de refererte studiene har. Vi har derfor kun benyttet denne oversikten for å vurdere

om det er identifisert nyere studier om klorhexidinbehandling. Det ble ikke vist til nyere RCT i denne oversikten.

Kolonisering med GBS

Metaanalyse av resultatene fra tre randomiserte kontrollerte studier viste at desinfeksjon av vagina med klorhexidin ga en signifikant reduksjon i GBS-kolonisering i løpet av første leveuke (Stade et al 2004). I gruppen som fikk klorhexidinbehandling ble 37% av nyfødte kolonisert med GBS, sammenlignet med 58% i gruppen som fikk placebobehandling. Dette gir en reduksjon på nær 30% i smitteoverføring fra mor til barn, RR 0,72 (0,56 -0,91).

GBS-infeksjon i løpet av første leveuke

Kun to av de inkluderte studier i Cochrane oversikten rapporterte om klorhexidin hadde effekt på utvikling av GBS-sepsis i løpet av første leveuke. Sammenstilling av resultatene fra disse studiene viste ingen signifikant effekt på systemisk GBS-infeksjon, RR 2,32 (95% KI 0,34 – 15,63). Studiene omfatter til sammen 987 nyfødte og til sammen 3 tilfeller av sepsis, 2 i klorhexidingruppen og 1 i kontrollgruppen. Det er derfor for få hendelser til å trekke konklusjoner om effekt på systemisk GBS-infeksjon.

Mortalitet

Kun to av de inkluderte studiene rapporterte død knyttet til GBS-infeksjon (Stade et al 2004). Det var i disse studiene ingen registrerte dødsfall.

Nevrologiske endringer

Ingen av de inkluderte studier har rapportert nevrologiske endringer.

Bivirkninger

Stade et al. viser til fire studier som har rapportert bivirkninger hos mor. Det var ingen forskjell i bivirkninger mellom gruppene RR 1,88 (95% KI 0,90-3,96). Rapporterte bivirkninger var kløe og svie. Studiene rapporterte også at det ikke ble registrert bivirkninger hos barn.

Konklusjon etter oppsummering av resultater for vaginal klorhexidinskylling

Klorhexidin desinfeksjon av vagina under fødsel hos GBS-positive gravide reduserer kolonisering av nyfødte. Det foreligger ikke tilstrekkelig data for å konkludere om effekt på neonatal sepsis og død.

Helseøkonomiske vurderinger

Strategier for å redusere GBS-sykdom og dødelighet er analysert også fra et helseøkonomisk perspektiv. Dette framgår av 14 artikler som ble funnet i et søk på NHS EED og PubMed. Imidlertid var kun én av disse, en studie fra Nederland (Akker-van Marle et al 2005), av nyere dato. Denne konkluderte at en kombinasjon av risikovurdering og screening kan være et kostnadseffektivt alternativ. Hva som er kostnadseffektivt vil ikke desto mindre bli påvirket av forhold som GBS-insidens, screening-testens sensitivitet og spesifisitet, tidspunkt for screening samt forventet effekt av profylakse (Isacs 1998, Benitz et al 1999). Resultatene fra studiene er ikke uten videre sammenlignbare fordi de opererer med forskjellige definisjoner (for eksempel av risikovurdering), sammenligningsgrunnlag (nasjonale retningslinjer), endepunkter (NNT, QALYs) og kostnader. En omfattende utredning pågår for tiden i England, men dette arbeidet ventes ikke ferdig før i juli 2007.

For to av de tre strategiene beskrevet innledningsvis i denne rapporten; i) antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive, og ii) antibiotikaprofylakse til høyrisiko GBS-positive forutsettes det at screening gjennomføres for å identifisere flest mulig bærere, noe som vil ha en ikke ubetydelig innvirkning på kostnader, men som også kan føre til at flere tilfeller blir oppdaget og kan få antibiotikaprofylakse. Kunnskapssenteret har for tiden kun delvis grunnlag for å uttale seg om hvor mye de forskjellige strategiene vil kunne koste i Norge, og kun en fullstendig helseøkonomisk analyse kan gi et rimelig anslag for kostnadseffektivitet for de ulike strategiene i Norge.

Diskusjon

GBS er den vanligste årsaken til alvorlige infeksjoner hos nyfødte. Forskjellige strategier for å hindre alvorlig, systemisk GBS-infeksjon hos nyfødte foreligger, men det er ingen klar internasjonal konsensus om hvilken som er mest effektiv. Enkelte land anbefaler generell screening og antibiotikaprofylakse til alle bærere av bakterien, andre land inkludert Norge, baserer antibiotikaprofylakse i forbindelse med fødsel på en risikovurdering. Farene ved en slik strategi er at for få GBS-positive fødende får tilbud om profylakse fordi deres svangerskap er uten risikofaktorer.

Risikofaktorer for å utvikle tidlig GBS-infeksjon omfatter bl. a. GBS-positiv vaginal dyrkning ved fødsel, (OR: 204), GBS-positiv rektovaginal dyrkning i uke 28 (OR: 9,64) eller uke 36 (OR: 26,7), vaginal hurtigtest ved fødsel positiv (OR: 15,4), fødselsvekt under 2500 gram (OR: 7,37), fødsel før 37 uker (OR: 4,83), fødsel før 28 uker (OR: 21,7), fostervannsavgang > 18 timer (OR: 7,28) eller intrapartum feber > 37,5°C (OR: 4,05). Risikoen kunne ikke estimeres for GBS-urinvegsinfeksjon i løpet av graviditeten eller ved preterm vannavgang, men disse tilstandene er assosiert med en svært høy risiko (Benitz et al. 1999).

Vi har ikke identifisert systematiske oversikter som har vurdert nytten av risikobasert strategi med screeningsstrategi for å redusere neonatal alvorlig GBS-infeksjon. En slik vurdering var imidlertid grunnlaget for revidering av retningslinjer fra CDC i 2002. Før 2002 var anbefaling om risikobasert antibiotikaprofylakse til GBS-positive gravide likestilt med antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive. Ved revisjon av retningslinjene ble screening og antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive gravide anbefalt. Grunnlaget for revisjonen var i hovedsak resultater fra en stor populasjonsbasert studie gjennomført i USA som sammenlignet screeningsstrategi med risikobasert strategi (Shrag et al 2002). Denne studien rapporterte at screeningstilnærming ga 50 % reduksjon i GBS-

infeksjon sammenlignet med risikobasert strategi. Studien fremhever to forhold som viktig for den gode effekten som ble observert ved screeningstrategien; i) antibiotikaprofylakse til gravide som ikke hadde risikofaktorer, og ii) høyere andel gravide med risikofaktorer som fikk antibiotikaprofylakse.

Det er ikke referert til hvor stor andel nyfødte født av GBS-positive gravide uten risikofaktorer som utviklet GBS-infeksjon, og hvor mange av disse som fikk intrapartum antibiotikaprofylakse. Videre var denne studien basert på analyse av data fra sykehusjournaler, en tilnærming som kan gi høy risiko for feilvurderinger når gruppene sammenlignes. F.eks var det forskjeller i etnisitet og oppfølging under graviditet. Resultater fra slike studier gir derfor et svakere grunnlag for anbefalinger enn f.eks randomiserte kontrollerte studier.

Det er publisert erfaringer med implementering av screeningsprogrammet i USA. Slike publikasjoner er viktige for å vurdere i hvilken grad screeningspolitikken gir ønsket effekt og om de nye retningslinjene blir fulgt. Vi har identifisert andre studier med tilsvarende design (kaskontroll, før etter studier), men foreløpig ikke resultater fra randomiserte kliniske studier som har sammenlignet nytten ved screeningstrategi med risikovurderingsstrategi. Screeningtiltak vil ha positive og negative konsekvenser. Før slike tiltak innføres må derfor nytten vurderes opp mot ulempene. Ingen tiltak vil kunne gi 100 % forsikring mot sykdom, og falske negative tester som kan gi en falsk trygghet om at alt er i orden og falske positive tester som fører til unødvendig antibiotikabruk må vurderes.

Overført til norske forhold vil en screeningstrategi bety at hvis 20-30 % av de fødende er GBS-positive, vil mellom 11- og 17000 norske fødende kvinner måtte få intrapartum antibiotikaprofylakse (ved 57 000 fødsler årlig). I Norge blir ca 30 barn syke med alvorlig GBS-infeksjon årlig (Folkehelsa). Det betyr at man må behandle opptil 17000 fødende kvinner unødvendig for å forhindre at 27 barn blir syke. [Det vil si at kun 0,1-0,2% av de som får behandlingen vil kunne ha nytte av den.](#)

Gjennomføring av GBS-testing av alle gravide og utstrakt antibiotikabruk vil kunne ha negative konsekvenser slik som antibiotika-resistensutvikling og risiko for alvorlig anafylaksi. Antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive gravide er et tiltak rettet mot mange for å redusere forekomsten av en alvorlig, men likevel sjelden infeksjon. Det er derfor like viktig å vurdere risikoforholdet for mor og barn, som nytten i forhold til neonatal GBS-infeksjon. Risiko for selv sjeldne komplikasjoner (anafylaksi) vil kunne bli vesentlig i forhold til nytten av dette tiltaket.

Intrapartum antibiotikaprofylakse medfører en økt medikalisering av fødsel, både knyttet til intravenøs injeksjon men også pga økt behov for overvåkning under fødsel og av den nyfødte. Hvorvidt dette er akseptabelt for friske kvinner i en tid der det har vært et økende fokus på naturlig fødsel er derfor et viktig spørsmål.

Klorhexidin-skylling er et enkelt og rimelig tiltak, som reduserer risiko for GBS-kolonisering hos nyfødte. Det er imidlertid ikke grunnlag for å konkludere om effekt på utvikling av GBS-infeksjon. Det foreligger en studie som har sammenlignet antibiotikabehandling med klorheksidinskylling av vagina (Facchinetti 2002), og som refereres til i begge de systematiske oversikter om klorhexidin. Vi har ikke identifisert systematiske oversikter eller metaanalyser av eventuelt andre studier som har sammenlignet disse tiltakene.

En samlet vurdering av de systematiske oversiktene identifiserer forskjellige tiltak som reduserer smitteoverføring og alvorlige infeksjoner med gruppe B-streptokokker, men ingen av de identifiserte tiltak vil kunne eliminere GBS-infeksjoner hos nyfødte. Flere av tiltakene vil dessuten føre til utstrakt antibiotikabruk siden sannsynligvis mindre enn en av tusen vil ha nytte av behandlingen, og derav negative helseeffekter. Om praksis for hvordan vi håndterer gruppe B-streptokokker i forbindelse med fødsel i Norge bør endres, vil måtte vurderes på bakgrunn av alle disse faktorer som er nevnt over.

Referanser

1. Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation. Cochrane Database of Systematic Reviews 1996, Issue 1
2. Shah V, Ohlsson A, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection in the newborn: systematic review and recommendations. London, Ontario: Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), 2001:33
3. Woodgate P, Flenady V, Steer P. Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2
4. Streptokokkinfeksjon, gruppe B – systemisk sykdom. Folkehelseinstituttet 2003
5. Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4
6. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3
7. Goldenberg RL. McClure EM. Saleem S. Rouse D. Vermund S. Use of vaginally administered chlorhexidine during labor to improve pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2006;107(5):1139-4
8. Akker-van Marle ME, Rijnders ME, Dommelen P, Fekkes M, Wouwe JP, Amelink-Verburg MP et al. Cost-effectiveness of different treatment strategies with intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset group B streptococcal disease. *BJOG: An international Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112(6):820-6
9. Isaacs D. Prevention of early-onset group B streptococcal infection: screen, treat or observe? *Arch Dis Child Fetal neonatal* Ed 1998; 79(2):F81-F82
10. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: Strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103(6):e76

11. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: Estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77
12. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold K, Craig AS. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New Eng J Med* 2002; 347: 233-9.
13. Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2002;11(2):84-8

Vedlegg 1 Søkestrategier

Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor Streptococcus agalactiae, this term only
 - #2 (streptococc* near agalactiae):ti or (streptococc* near agalactiae):ab
 - #3 (streptococc* near "group b"):ti or (streptococc* near "group b"):ab
 - #4 (gbs):ti or (gbs):ab
- (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

MEDLINE (Ovid)

1. Streptococcus/
2. Streptococcus agalactiae/
3. (streptococc\$ adj3 agalactiae).tw.
4. (streptococc\$ adj3 group b).tw.
5. gbs.tw.
6. or/1-5
7. Pregnancy/
8. Pregnancy, High-Risk/
9. Pregnancy Complications/
10. Pregnancy Complications, Infectious/
11. (pregnancy or pregnant or labor or labour or birth or childbirth or intrapartum).tw.
12. Infant, Newborn/
13. newborn?.tw.
14. neonate?.tw.
15. neonatal.tw.
16. or/7-15
17. Antibiotic Prophylaxis/
18. Anti-Bacterial Agents/
19. (anti bacterial agent? or antibacterial agent?).tw.
20. antibiotic?.tw.
21. exp Penicillins/
22. (penicillin? or ampicillin?).tw.
23. Chlorhexidine/
24. Vaginal Douching/
25. "Vaginal Creams, Foams and Jellies"/
26. chlorhexidine.tw.
27. (vagina\$ adj3 (cream? or foam? or gel or jell\$ or douch\$ or wash\$ or disinfect\$)).tw.
28. or/17-27
29. 6 and 16 and 28
30. controlled.ab.
31. design.ab.
32. evidence.ab.
33. extraction.ab.
34. randomized controlled trials/
35. meta-analysis.pt.
36. review.pt.
37. sources.ab.
38. studies.ab.
39. or/30-38
40. letter.pt.

41. comment.pt.
42. editorial.pt.
43. or/40-42
44. 39 not 43
45. 29 and 44
46. limit 29 to yr="2003 - 2006"

EMBASE (Ovid)

1. Streptococcus/
2. Beta Hemolytic Streptococcus/
3. Streptococcus Agalactiae/
4. (streptococc\$ adj3 agalactiae).tw.
5. (streptococc\$ adj3 group b).tw.
6. (streptococc\$ adj3 beta hemoly\$).tw.
7. (streptococc\$ adj3 b).tw.
8. or/1-7
9. Pregnancy/
10. Pregnant Woman/
11. High Risk Pregnancy/
12. Pregnancy Complication/
13. Labor Complication/
14. Labor/
15. Childbirth/
16. Birth/
17. (pregnancy or pregnant or gravidity or gestation or childbearing or child bearing or labor or labour or birth or childbirth or intrapartum).tw.
18. Newborn/
19. neonate?.tw.
20. neonatal.tw.
21. or/9-20
22. Antibiotic Prophylaxis/
23. Antibiotic Therapy/
24. "Antibiotics and Their Derivatives"/
25. Antibiotic Agent/
26. Antiinfective Agent/
27. Penicillin Derivative/
28. Penicillin G/
29. Ampicillin Derivative/
30. Ampicillin/
31. (penicillin? or ampicillin?).tw.
32. (anti bacterial agent? or antibacterial agent? or anti infect\$ agent? or antiinfect\$ agent?).tw.
33. antibiotic?.tw.
34. Chemoprophylaxis/
35. (chemoprophylaxis or chemoprevention).tw.
36. Chlorhexidine/
37. Vaginal Lavage/
38. Agents Used Intravaginally/
39. chlorhexidine.tw.
40. (vagina\$ adj3 (cream? or foam? or gel or jell\$ or douch\$ or wash\$ or lavage or irrigation or disinfect\$)).tw.
41. or/22-40

42. 8 and 21 and 41
43. Systematic Review/
44. meta analysis/
45. metaanalys\$.ti,ab.
46. meta analys\$.ti,ab.
47. cochrane.ti,ab,hw.
48. (review\$ or overview\$).ti.
49. review.pt.
50. (synthes\$ adj3 (literature\$ or research\$ or studies or data)).ti,ab.
51. pooled analys\$.ti,ab.
52. ((data adj2 pool\$) and studies).ti,ab.
53. (medline or medlars or embase or cinahl or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit).ti,ab.
54. ((hand or manual or database\$ or computer\$) adj2 search\$).ti,ab.
55. ((electronic or bibliographic\$) adj2 (database\$ or data base\$)).ti,ab.
56. ((review\$ or overview\$) adj10 (systematic\$ or methodologic\$ or quantitativ\$ or research\$ or literature\$ or studies or trial\$ or effective\$)).ab.
57. or/43-56
58. (retrospective\$ adj2 review\$).ti,ab,hw.
59. (case\$ adj2 review\$).ti,ab,hw.
60. (record\$ adj2 review\$).ti,ab,hw.
61. (patient\$ adj2 review\$).ti,ab,hw.
62. (patient\$ adj2 chart\$).ti,ab,hw.
63. (peer adj2 review\$).ti,ab,hw.
64. (chart\$ adj2 review\$).ti,ab,hw.
65. (case\$ adj2 report\$).ti,ab,hw.
66. (rat or rats or mouse or mice or hamster or hamsters or animal or animals or dog or dogs or cat or cats or bovine or sheep).ti,ab,hw.
67. or/58-66
68. 57 not 67
69. editorial.pt.
70. letter.pt.
71. 69 or 70
72. 68 not 71
73. exp animal/
74. exp nonhuman/
75. 73 or 74
76. exp human/
77. 75 not (75 and 76)
78. 72 not 77
79. 42 and 78
80. limit 42 to yr="2003 - 2006"
81. 80 not 71
82. 81 not 77