

Gynekologisk Guidelinemøte

25-26 januar 2024

Clarion Hotel Bergen Airport

Bli med å påvirke Gyn veilederkapitlene, få en faglig boost og treff gode kollegaer!

Til revisjon: Habituell abort, ektopisk graviditet, ovarialcyster, overgangsalder, kroniske bekkensmerter, PCOS

Oppsummering og endringer fra forrige veileder av 2020

Vi har valgt å beholde den risikobaserte strategien i Norge som først ble introdusert i 2009 i form av nasjonale faglige retningslinjer, og videreført i «Veileder i fødselshjelp» i 2014 og 2020.¹²

I Norge har vi hatt en positiv utvikling med reduksjon i insidensen av tidlig GBS-sykdom, som er meldepliktig til MSIS. Insidensen i 2009 (ved innføring av retningslinjen) var 0,42/1000 fødte barn. Fra 2014 og til 2021 har insidensen vært stabil mellom 0,2 og 0,3/1000 fødte barn.³ Vi bør derfor fortsette det gode arbeidet med å identifisere kvinner med risiko og tilstrebe høy grad av etterlevelse av retningslinjer.

For premature fødsler med vannavgang anbefaler vi antibiotikaproylakse i henhold til kapittel om PPROM/PROM. Det er om lag 6 % premature fødsler i Norge.⁴ De prematurt fødte med GBS-sykdom har 8-10 ganger høyere mortalitet enn terminfødte.^{5 6 7}

Vi har ikke funnet evidens for at intrapartum antibiotika ved prematur fødsel med intakte hinner og uten risikofaktorer, er gunstig.⁸ GBS hurtigdiagnostikk kan i slike tilfeller være nyttig dersom man har tilgang på det.

Historikk

Asymptomatisk vaginalt GBS bærerskap ble første gang beskrevet i 1935 av Lancefield.⁹ Den første rapporterte GBS-sepsis hos en nyfødt ble beskrevet så sent som i 1964.¹⁰ Siden 1970-tallet er GBS en av de vanligste årsaker til neonatal infeksjonsrelatert morbiditet og mortalitet i USA, Canada, Storbritannia og andre europeiske land, samt Australia.^{11 12 13 14 15 16 17 18} Den første retningslinjen for GBS-forebygging ble publisert i USA i 1992.¹⁹ Etter det har en rekke retningslinjer med ulike anbefalinger blitt publisert. Til tross for at mange av retningslinjene er basert på studier med lav kvalitet, er det en tydelig trend med nedadgående forekomst av tidlig GBS-sykdom etter introduksjonen av retningslinjene. Å utsette alle koloniserte kvinner for antibiotika i fødsel er imidlertid ikke hensiktsmessig og medfører i verste fall uønskede bivirkninger og usikker gevinst. De fleste GBS-koloniserte kvinner føder friske barn.

Det er i dag to strategier som brukes for å identifisere kvinner med økt risiko for å føde barn med tidlig GBS-sykdom; den ene basert på universell screening før/under fødselen, og den andre basert på kliniske risikofaktorer. Ved begge strategier tilbys kvinner med økt risiko for å føde barn med GBS- sykdom intrapartum antibiotikaproylakse.

Det er fordeler og ulemper ved begge strategier. Ved den screeningbaserte strategien er det begrenset prediksjon av GBS-kolonisering ved testing i uke 35-37, ettersom kolonisering kan være fluktuerende.²⁰ Kunnskapssenteret oppsummerte i 2006 at ved bruk av screeningstrategi i Norge vil kun 0,1-0,2 % av de som får behandling, ha nytte av det og konkluderte med at det ikke var grunnlag for å anbefale screening framfor risikobasert strategi.²¹ I Sverige, der GBS-prevalensen er ca. 30% blant gravide, viser beregninger at man må behandle 750 gravide kvinner med intrapartum antibiotika for å forebygge ett tilfelle av tidlig GBS-sykdom hos nyfødte.²² Den største

motforestillingen mot risikobasert strategi er at ca. 40 % av gravide med GBS ikke har noen risikofaktorer og dermed ikke blir oppdaget. Det samme er påvist i USA og utgjør grunnlaget for deres screeningbaserte strategi.²³ For begge strategier gjelder at etterlevelse av retningslinjer er det viktigste for å forebygge tidlig GBS-sykdom hos nyfødte.

Nedenfor følger en oversikt over hvordan de to strategiene brukes i andre land inkl. insidens av tidlig GBS-sykdom:

Retningslinjer	Antepartum screening	Intrapartum GBS test	Intrapartum antibiotikaprofylakse (IAP) til:	Antibiotikavalg intrapartum	Insidens tidlig GBS-sykdom
ACOG, 2019 (USA)	Ja, alle i uke 36+0-37+6/7 (unntatt kvinner med påvist GBS eller tidligere født barn med GBS-sykdom)	Ved PPROM, preterm fødsel og ukjent GBS-status	GBS-positive, ukjent GBS-status og preterm fødsel, PPROM, vannavgang \geq 18 timer, intrapartum feber $>$ 38°C, ved GBS positiv og vannavgang før keisersnitt, tidligere født barn med invasiv GBS-sykdom	Penicillin/ampicillin. Ved allergi cefazolin/klindamycin. Vancomycin ved klindamycinresistens.	0,23/1000 (2015)
RANZCOG, 2019 (Australia og New Zealand)	Ja, alle i uke 35-37 (unntatt kvinner med tidligere GBS-sykt barn)	Ved PPROM, preterm fødsel og ukjent GBS-status	GBS positive, ved ukjent GBS-status overveies behandling i henhold til risikofaktorer; preterm fødsel, PPROM, vannavgang \geq 18 timer, intrapartum feber $>$ 38°C, tidligere født barn med invasiv GBS-sykdom, chorioamnionitt, andre tvilling med aktuell tidlig GBS-sykdom. Ved keisersnitt hos GBS positiv med enten rier eller vannavgang.	Penicillin/ampicillin. Ved allergi; test for sensitivitet og overvei cefazolin, klindamycin og vancomycin. Ved chorioamnionittutvikling hos en GBS positiv kvinne, velges bredere antibiotika.	0,23/1000 (NZ)
RCOG, 2017 (UK)	Ingen screening.	Kan overveies 3-5 uker før fødsel dersom GBS-kolonisering i tidligere graviditet, og ingen faktorer som medfører behandling.	GBS positive, tidligere GBS-sykt barn, GBS UVI, intrapartum feber, PPROM, preterm fødsel. Keisersnitt hos GBS positiv med rier eller vannavgang. Funn av GBS i vagina og rektum gir ikke indikasjon for behandling.	Benzylpenicillin. Ved allergi cefalosporiner eller vancomycin.	0,57/1000 (2015)
DSOG, 2019 (Danmark)	Ingen screening.	GBS bakteriuri i nåværende graviditet, GA ved fødsel 35+0-36+6, vannavgang \geq 18 timer.	Tidligere født barn med GBS-sykdom eller mistanke om dette, preterm fødsel før uke 35+0. Dersom ikke intrapartum PCR benyttes; IAP ved GBS UVI, GA $<$ 37 uker ved fødsel, vannavgang \geq 18 timer.	Benzylpenicillin. Ved penicillinallergi cefuroksim. Ved type 1-allergi mot penicillin vancomycin eller klindamycin.	0,10-0,30/1000 (stabilt etter 1997)

SFOG, 2008 (Sverige)	Ingen screening.		Ved vaginal fødsel eller ved keisersnitt dersom tidligere født barn med GBS-infeksjon, GBS bakteriuri, vannavgang ≥ 18 timer, intrapartum feber $> 38^{\circ}\text{C}$	Benzylpenicillin. Ved allergi kan klindamycin eller erytromycin anvendes.	0,40 (2006-2008) 0,30/1000 (2009-2011)
----------------------	------------------	--	---	---	---

Norge

År	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
EOD/1000 fødte	0,33	0,40	0,44	0,34	0,32	0,29	0,21	0,24	0,22	0,28	0,27

Kilde: FHI, MSIS.

Nytte av screening og behandling for asymptomatisk bakteriuri i svangerskapet²⁴

Kliniske studier gjennomført på 1960, -70 og -80-tallet tyder på at antibiotikabehandling av asymptomatisk bakteriuri hos gravide reduserer risikoen for pyelonefritt, preterm fødsel og lav fødselsvekt, men studiene er av lav kvalitet og effekten er usikker.²⁵ I mange land anbefales screening for ABU hos alle gravide, slik vi også har gjort i Norge siden 2005. Kvaliteten på svangerskapsomsorgen er betydelig forbedret siden studiene ble gjennomført. De siste årene er det publisert flere systematiske kunnskapsoversikter som konkluderer med at foreliggende evidens ikke støtter generell screening.^{26 27} En nederlandsk studie fra 2015 viste marginalt økt forekomst av pyelonefritt blant gravide med ABU som ikke fikk behandling versus de som fikk behandling, men ingen forskjell i forekomst av preterm fødsel eller lav fødselsvekt.²⁸ I Danmark anbefales kun screening av gravide med økt risiko for bakteriuri.²⁹ I Norge er det lett tilgang til leger, høy kvalitet på svangerskapsomsorgen og en prevalens av pyelonefritt hos gravide på under 0,1%, anbefales derfor screening kun hos gravide med visse risikofaktorer.³⁰

Fremtidsutsikter

Den optimale strategi ansees å være PCR hurtigdiagnostikk i definert risikosituasjon. Det vil gi en mer målrettet strategi uten at antibiotikabruken blir urimelig høy. Antibiotikabruken vil kunne begrenses til 6-8 % av de fødende (26-35 % bærere blant 22 % med minst en klinisk risikofaktor).^{31 32} Det er i dag flere tester for PCR hurtigdiagnostikk på markedet, men det er knyttet både høye kostnader og tekniske utfordringer til bruk i den enkelte fødeavdeling.³³ Vi mener fremdeles at det bør gjennomføres en nasjonal metodevurdering og kostnadsanalyse før PCR hurtigdiagnostikk eventuelt innføres i Norge.³⁴ Andre muligheter i fremtiden kan være CRISPR-teknologi og GBS-vaksinasjon, men begge disse strategiene ligger sannsynligvis langt fram i tid.^{35 36}

Referanser

¹ Gruppe B-streptokokker hos gravide og fødende kvinner. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. Report No.: ISBN 978-82-8081-186-8.

² [Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende \(GBS\) \(legeforeningen.no\)](https://www.legeforeningen.no). Innhentet 10.02.2023.

³ Meldesystemet for smittsomme sykdommer (MSIS), 2023.

⁴ Statistikkbanken for Medisinsk fødselsregister. Folkehelseinstituttet.

-
- ⁵ O'Sullivan CP, Lamagni T, Patel D, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days, 2014-15: a prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:83-90.
- ⁶ Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *Jama* 2008;299:2056-65.
- ⁷ Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA pediatrics* 2019.
- ⁸ Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD000246. Innhentet 7. Februar 2023.
- ⁹ Lancefield R, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of haemolytic streptococci from parturient women. *Journal of Experimental Medicine* 1935;61:335-49.
- ¹⁰ Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *New England Journal of Medicine* 1964;271:1221-8.
- ¹¹ McCracken GH. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. *Journal of Pediatrics* 1973;82:703-6.
- ¹² Allardice JG, Baskett TF, Seshia MMK, Bowman N, Malazdrewicz R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982;142:617-20.
- ¹³ Lloyd DJ, Reid TM. Group B streptococcal infection in the newborn. Criteria for early detection and treatment. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1976;65(5):585-91.
- ¹⁴ Bergqvist G. Neonatal infections caused by group B streptococci. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1974;6:29-31.
- ¹⁵ Cayeux P. Neonatal infections with B group streptococci. Etiological verification. Apropos of 77 cases [Infections néonatales à streptocoques du groupe B. Constatations étiologiques. A propos de 77 observations]. *Archives Françaises de Pédiatrie* 1972;29(4):391-6.
- ¹⁶ Schröder H, Paust H. Group B streptococci: the most common cause of neonatal septicemia [B-Streptokokken als häufigste Erreger der Neugeborenen-sepsis. Einleitung, Häufigkeit, Klinik, Therapie]. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1979;127:720-3.
- ¹⁷ Vesikari T, Isolauri E, Tuppurainen N, Janas M, Koivisto M, Kero P, et al. Neonatal septicaemia in Finland 1981-85. Predominance of group B streptococcal infections with very early onset. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1989;78:44-50.
- ¹⁸ Fliegner JR, Garland SM. Perinatal mortality in Victoria, Australia; role of group B streptococcus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;163:1609-11.
- ¹⁹ <https://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>. Innhentet 26.02.23.
- ²⁰ Hansen SM, Ulbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *Journal of clinical microbiology* 2004;42:83-9.
- ²¹ Gjertsen MK, Johansen M, Movik E, Norderhaug IN. Forebygging av alvorlig infeksjon med gruppe B streptokokker i nyfødtpperioden. Notat: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Report No.: ISBN 82-8121-114-8.
- ²² Hakansson S, Axemo P, Bremme K, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2008;87:50-8.
- ²³ Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.
- ²⁴ [Urinveisinfeksjoner - Helsedirektoratet](#). Innhentet 25.01.2023.
- ²⁵ Smail, F. M., & Vazquez, J. C. (2019). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019(11)
- ²⁶ Angelescu, K., Nussbaumer-Streit, B., Sieben, W., Scheibler, F., & Gartlehner, G. (2016). Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16(1), 336.

-
- ²⁷ Wingert, A., Pillay, J., Sebastianski, M., Gates, M., Featherstone, R., Shave, K., ... Hartling, L. (2019). Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open*, *9*(3), e021347.
- ²⁸ Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., ... Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, *15*(11), 1324-33
- ²⁹ Sundhedsstyrelsen (2013). *Anbefalinger for svangreomsorgen* Hentet fra <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Anbefalinger-svangreomsorgen/Anbefalinger-for-svangreomsorgen.ashx>
- ³⁰ <https://tidsskriftet.no/2020/11/debatt/rutinemessig-urindyrkning-hos-gravide-slutt-med-det>
- ³¹ Brigtsen AK, Dedi L, Melby KK, et al. Comparison of PCR and serotyping of Group B Streptococcus in pregnant women: the Oslo GBS-study. *J Microbiol Methods* 2015;108:31-5.
- ³² Bergseng H, Bevanger L, Rygg M, Bergh K. Real-time PCR targeting the sip gene for detection of group B Streptococcus colonization in pregnant women at delivery. *Journal of medical microbiology* 2007;56:223-8.
- ³³ Plainvert C, El Alaoui F, Tazi A, et al. Intrapartum group B Streptococcus screening in the labor ward by Xpert(R) GBS real-time PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:265-70.
- ³⁴ Arentz-Hansen H, Hafstad E, Lauvrak V, et al. Safer introduction of new health technologies. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2018;138.
- ³⁵ Jiang L et al. Development and Clinical Evaluation of a CRISP-Based Diagnostic for Rapid Group B *Streptococcus* Screening. *Emerg Infect Dis* 2021;9:2379-88
- ³⁶ Vekemans et al. Maternal immunization against Group B streptococcus: World Health Organization research and development technological roadmap and preferred product characteristics. *Vaccine* 2019;37:7391-93