

Antibiotikabehandling av fødende med gruppe B-streptokokker?

Sammendrag

Bakgrunn. Overføring av gruppe B-streptokokker fra mor til barn under fødsel kan hos et fåtall av de smittede barna føre til alvorlig sykdom. Antibiotikabehandling under fødselen forebygger smitte. Vi har estimert hva en strategi med behandling av alle gravide bærere av gruppe B-streptokokker under fødsel vil medføre for antibiotikaforbruket i Norge.

Metode. Vi har beregnet forbruk av benzylpenicillin for 10 %, 20 % og 30 % bærerskap av gruppe B-streptokokker hos de fødende. Informasjon om antall fødsler er hentet fra Medisinsk fødselsregister og informasjon om totalforbruket av de ulike virkestoffene fra den grossistbaserte legemiddelstatistikken ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Resultater. Dersom 30 % av fødende er bærere av gruppe B-streptokokker og behandles med benzylpenicillin vil det samlede forbruket tilsvare 2,8 % av dagens forbruk av virkestoffet benzylpenicillin og 0,09 % av totalforbruket av hele gruppen betalaktamantibakterielle midler, penicilliner.

Konklusjon. Profylaktisk antibiotikabehandling av alle gravide bærere av gruppe B-streptokokker under fødsel vil ikke medføre noen stor endring i dagens antibiotikaforbruk. Argumentet om økt fare for utvikling av resistente bakterier bør derfor ikke veie tyngst i debatten omkring forebygging av gruppe B-sykdom hos nyfødte.

Hilde Kløvstad

hilde.klovstad@fhi.no

Avdeling for infeksjonsovervåking

E. Arne Høiby

Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Preben Aavitsland

Avdeling for infeksjonsovervåking

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) ble det i første halvår i 2006 observert en økt letalitet av systemisk gruppe B-streptokokkinfeksjon hos nyfødte og spedbarn (1). Gruppe B-streptokokker (*Streptococcus agalactiae*) finnes naturlig i skjede og tarm hos opptil 30 % av kvinner i fruktbar alder. Dersom kvinnen er bærer under fødselen, vil ca. halvparten av barna bli smittet. Av disse vil 0,5–1 % bli alvorlig syke (2). I Norge var gjennomsnittlig insidensrate for neonatal systemisk gruppe B-streptokokkinfeksjon 0,7/1 000 levende fødte i perioden 2000–05 (3). Overføring av bakterier fra mor til barn under fødsel kan forhindres ved at moren får antibiotikabehandling under fødselen. Det eksisterer to forebyggende strategier: profylaktisk behandling av alle fødende som ved screening er funnet å være bærere av gruppe B-streptokokker, og selektiv behandling av fødende med høy risiko for overføring av bakterien til barnet. I Norge har vi valgt selektiv behandling av fødende med risikofaktorer. Dette innebærer at antibiotika forordnes intravenøst til kvinner under fødsel som tidligere har født barn med alvorlig gruppe B-streptokokksykdom, har hatt urinveisinfeksjon eller bakteriuri forårsaket av gruppe B-streptokokker i aktuelle svangerskap, eller fått påvist gruppe B-streptokokker i fødselskanalen/rectum og har en av følgende risikofaktorer: fødsel før 37 uker eller fostervannsavgang over omtrent 18 timer før barnet er født (4). I enkelte land, blant annet USA har man innført screening for gruppe B-streptokokker av alle gravide i uke 35–37 med profylaktisk antibiotikabehandling av alle bærere under fødsel (5).

Som følge av den observert økte letaliteten i 2006 gjennomgår nå Helsedirektoratet dagens retningslinjer (utgitt i 2005) for svangerskaps- og fødselsomsorg på nytt. Ett av flere argumenter mot å innføre screening av alle gravide i uke 35–37, og dermed behandling av alle bærere under fødsel, er

faren for økt forbruk av antibiotika og dermed økt fare for utvikling av resistente bakterier. Vi har forsøkt å estimere hva innføring av en slik praksis vil medføre for antibiotikaforbruket i Norge.

Materialet og metode

Vi har beregnet forbruket av antibiotika for dette formålet dersom det innføres et system hvor alle gravide i uke 35–37 screenes for gruppe B-streptokokker og alle bærere behandles med antibiotika intravenøst under fødsel. Vi har brukt antall fødsler i 2005 som utgangspunkt for beregningene. Da var det 56 464 fødsler i Norge. Data om antall fødsler er hentet fra Medisinsk fødselsregister.

Vi har lagt noen grove forutsetninger til grunn for vår beregning.

- Varighet av fødsel. Antibiotika forordnes intravenøst fra fødselens start og gjetas hver fjerde time inntil forløsning. Vår beregning av antall forordnede doser per år tar utgangspunkt i en kumulativ fordeling av norske fødende (engangs og flegangs) ut ifra varighet av fødsel i antall timer. Denne fordelingen er basert på tall fra to norske fødeavdelinger i perioden 1974–78 (6). Ved å benytte denne kumulative fordelingen på antall engangs- og flegangsfødende fra 2005 har vi estimert hvor mange som vil få én eller flere doser. Vi har lagt til grunn at varigheten av fødselen er like lang for gruppe B-streptokokkpositive og -negative, og at ingen får flere enn sju doser.
- Justering for planlagte keisersnitt, dødfødsler og fødsler før uke 35. De som føder før uke 35, omfattes ikke av screeningordningen. Ved planlagte keisersnitt og dødfødsler forordnes ikke antibiotika under fødsel. I 2005 utgjorde disse gruppene ca. 8 % av alle fødsler. Det totale antall definerte døgndoser (DDD) per år er derfor justert ned med 8 %.

Hovedbudskap

- Antibiotikabehandling av alle gravide bærere av gruppe B-streptokokker under fødsel medfører liten endring i dagens antibiotikaforbruk
- Fare for utvikling av resistente bakterier bør ikke veie tyngst i debatten om forebygging av gruppe B-streptokokkinfeksjon hos nyfødte

Tabell 1 Årlig forbruk av benzylpenicillin ved behandling under fødsel av gruppe B-streptokokker

Andel bærere (%)	DDD per år v/behandling av bærere	Andel av total DDD Benzylpenicillin (J01CE01) (%)	Andel av total DDD Betalaktamaseømfintlige penicilliner (J01CE) (%)	Andel av total DDD Betalaktam antibakterielle midler, penicilliner (J01C) (%)
10	3 962	0,90	0,05	0,03
20	8 145	1,90	0,11	0,06
30	12 217	2,79	0,16	0,09

- Andel bærere av gruppe B-streptokokker. Mellom 10–30 % av alle kvinner i fruktbar alder er bærere av gruppe B-streptokokker (7). Bærerskap kan variere med alder, geografisk fordeling, etnisk gruppe etc. En norsk studie viste 13,5 % bærerskap (8). Vi har beregnet antibiotikaforbruk for tre forskjellige scenarier: 10 %, 20 % og 30 % bærerskap.
- Behandlingsregime. I Norsk gynekologisk forenings veileder i fødselshjelp fra 2006 anbefales følgende behandling som førstevalg: Benzylpenicillin 1,2 g intravenøst ved fødselens start. Samme dose gjentas hver fjerde time til forløsning. Ved penicillinallergi gis alternativt klindamycin 900 mg intravenøst hver 8. time eller erytromycin 1 g intravenøst hver 12. time. Ved resistens mot klindamycin eller erytromycin gis vancomycin 1 g hver 12. time (9). Vi har estimert det totale antall gram benzylpenicillin forordnet per år for et behandlingsregime hvor alle gravide bærere av gruppe B-streptokokker får benzylpenicillin intravenøst under fødsel. Dette er så omgjort til antall definerte døgndoser (DDD) per år. Måleenheten DDD er definert som den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne, for benzylpenicillin er denne 3,6 g per DDD.

Data over det totale forbruket av de ulike virkestoffene i Norge per år er hentet fra den grossistbaserte legemiddelstatistikken ved Folkehelseinstituttet.

Resultater

Totalt ville et scenario med profylaktisk antibiotikabehandling med dagens antibiotikaregime av 10 % av fødende i 2005 pga. gruppe B-streptokokkbæring tilsvare 0,9 % av totalforbruket (438 597 DDD) av benzylpenicillin i 2005, 0,05 % av totalforbruket (7 647 422 DDD) av betalaktamaseømfintlige penicilliner (J01CE), og 0,03 % av totalforbruket (12 872 132 DDD) av betalaktamantibakterielle midler, penicilliner (J01C) (tab 1). Deresom 30 % av alle gravide er bærere av gruppe B-streptokokker og mottar profylaktisk antibiotikabehandling, medfører dette et forbruk som tilsvarer 2,8 % av dagens totalforbruk av benzylpenicillin, 0,16 % av betalaktamaseømfintlige penicilliner (J01CE) og 0,09 % av hele gruppen betalaktamantibakterielle midler, penicilliner (J01C) (tab 1).

Diskusjon

Dersom 30 % av fødende er bærere av gruppe B-streptokokker og skal behandles med benzylpenicillin etter et foreslått regime, vil det samlede forbruket utgjøre 2,8 % av dagens totalforbruk av virkestoffet benzylpenicillin og 0,16 % av totalforbruket av hele gruppen betalaktamaseømfintlige penicilliner. Innføringen av en ny praksis vil derfor medføre bare en marginal endring i antibiotikaforbruket i Norge.

Flere faktorer påvirker nøyaktigheten av vår beregning. Antall doser er basert på grove forutsetninger om hvor mange timer kvinner ligger i fødsel. En annen potensiell unøyaktighet er at vi ikke kjenner til hvor stor andel av dagens totalforbruk som kan tilskrives nåværende praksis med selektiv behandling av bærere med høy risiko for overføring av bakterier til barnet. Vi har derfor i realiteten beregnet andelen av et totalforbruk som allerede inneholder profylaktisk behandling av en del fødende. Av samme årsak er det ikke mulig å estimere økningen i antibiotikaforbruket som kan tilskrives profylaktisk behandling av gravide bærere av gruppe B-streptokokker. Beregningen fremstiller også en kunstig situasjon ettersom man på grunn av allergier og andre forhold aldri vil få 100 % tilslutning til det samme behandlingsregimet. Det er imidlertid lite trolig at disse faktorene vil gi store utslag på resultatet og dermed påvirke konklusjonen.

I USA hvor profylaktisk antibiotikabehandling av alle bærere under fødsel har vært praksis siden 1996 er penicillin førstevalg fordi det er et smalspektret antibiotikum og dermed mindre resistensdrivende (5). Inntil nylig var det ikke funnet gruppe B-streptokokkerisolater med bekreftet resistens mot penicillin. Gruppe B-streptokokker med økt penicillinresistens er imidlertid nå påvist i Japan og Hongkong (10, 11). Det har derimot vært en observert økning i in vitro-resistens mot både klindamycin og erytromycin siden 1996 (12). En slik økning er også blitt observert i norske isolater (13). Den kliniske betydningen av dette er fremdeles uklart.

Selv om behandling av bærere har liten betydning i et økologisk perspektiv, kan behandlingen ha mer umiddelbare uheldige virkninger hos den gravide ved at det mikrobiologiske miljøet i skjeden endres under fødselen. Man kan teoretisk tenke seg at man

dermed øker risikoen for at barnet eller moren får infeksjoner med andre resistente bakterier. Erfaringer fra land som har innført en slik praksis, gir ikke et entydig bilde av situasjonen. Enkeltstudier har vist økt forekomst av neonale Escherichia Coli-sepsis grunnet ampicillinresistens eller gramnegative organismer generelt, men dette har vært begrenset til premature eller nyfødte med lav fødselsvekt (14, 15). Andre har vist stabil eller synkende forekomst av neonatal sepsis som ikke skyldes gruppe B-streptokokker (16, 17). Mer kunnskap er nødvendig på dette feltet.

Andre utilsiktede konsekvenser av massebehandling med antibiotika av friske gravide er økt antall allergiske reaksjoner, inkludert livstruende anafylaktiske sjokk. I USA varierer insidens av anafylaktiske episoder i forbindelse med profylakse mot gruppe B-streptokokkinfeksjon fra fire per 10 000 mottakere til fire per 100 000 mottakere (5). Dersom dette kunne overføres til norske forhold, ville et 30 % bærerskapsscenario gi rundt sju slike episoder i året. Dødsfall som følge av anafylaktiske episoder forekommer sjelden etter som mottakerne av antibiotika intravenøst er innlagt i sykehus hvor rask intervensjon er tilgjengelig.

Konklusjon

Innføring av profylaktisk antibiotikabehandling under fødsel av alle gravide bærere av gruppe B-streptokokker vil ikke medføre en substansiell endring i dagens antibiotikaforbruk. Resistensargumentet kan derfor ikke veie tyngst i debatten om retningslinjer for forebygging av gruppe B-sykdom med tidlig debut hos nyfødte. Det er imidlertid slik at isolert sett vil enhver økning i forbruket av en enkelt antimikrobiell substans påvirke det globale bildet i svært liten grad, men til sammen kan det få betydning. Antibiotikaresistens er fortsatt et begrenset problem i Norge – et uttrykk for at tidligere strategier har vært vellykket. Det er derfor viktig at vi følger situasjonen nøye og sikrer at antibiotika forblir et effektivt virkemiddel for å forebygge og behandle sykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

>>>

Litteratur

1. Blystad H, Høiby EA. Økt letalitet blant nyfødte og spedbarn diagnostisert med systemisk gruppe B-streptokokkinfeksjon. MSIS-rapport 2006; 34: 30.
2. Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P et al. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999; 104: 203–9.
3. Epidemiologisk og mikrobiologisk kartlegging av systemisk gruppe B-streptokokkinfeksjon hos nyfødte og spedbarn under tre måneder i Norge, januar 2005–juli 2006. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2007.
4. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2005.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51, nr. RR 11: 1–22.
6. Bergsjø P, Maltau JM, Molne K et al, red. *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2004.
7. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 604–10.
8. Hordnes K, Tynning T, Kvam AI et al. Colonization in the rectum and uterine cervix with group B streptococci may induce specific antibody responses in cervical secretions of pregnant women. *Infect Immun* 1996; 64: 1643–52.
9. *Veileder i fødselshjelp*. Oslo: Norsk gynekologisk forening, Den norske lægeforening, 2006.
10. Kimura K, Wachino H, Kurokawa H et al. Emergence of penicillin-resistant group B streptococci (abstract C2-1286). *Abstracts 46 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, D.C.: ASM Press, 2006.
11. Chu YW, Tse C, Tsang GK et al. Invasive group B *Streptococcus* isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1407–9.
12. Pearlman MD, Pierson CL, Faix RG. Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 258–61.
13. Radtke A. Resistens for erytromycin og klindamycin øker i gruppe B-streptokokker. MSIS-rapport 2008; 36: 18.
14. Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset *Escherichia coli* disease. The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 35–40.
15. Towers CV, Carr MH, Padilla G et al. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 879–83.
16. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001; 108: 1094–8.
17. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 242–6.

Manuskriptet ble mottatt 14.5. 2008 og godkjent 17.9. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.