

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200968

Behandling af tilfældigt fund af gruppe B-streptokokker i urin hos gravide

Martin Høhrmann Hangaard¹, Jan Stener Jørgensen^{1, 2}, Hans Jørn Jepsen Kolmos³ & Christina Anne Vinter^{1, 2}

1) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Forskningsenheden for Klinisk Mikrobiologi, Syddansk Universitet og Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V12200968

HOVEDBUDSKABER

- Asymptomatisk gruppe B-streptokokker i urinen (GBSuri) med colony forming units (CFU) $< 10^4$ pr. ml er tegn på anogenital kolonisering uden risici for mor og foster.
- Asymptomatisk GBSuri bør først behandles, når der foreligger to konsekutive urindyrkninger med CFU $\geq 10^4$ pr. ml.
- Der er ikke indikation for kontrolurindyrkning efter endt behandling.

Siden 1970'erne har man kendt til, at gruppe B-streptokokker (GBS) kan overføres fra moderen til den nyfødte under fødslen med risiko for udvikling af alvorlig tidlig og sent indsættende invasiv GBS-sygdom. Der er klar evidens for, at intrapartum antibiotikaproylakse (IAP) med intravenøst givet penicillin nedsætter denne risiko betydeligt [1, 2]. Samme klarhed er der derimod ikke ved tilfældigt fund af GBS i urinen (GBSuri) hos gravide uden symptomer på urinvejsinfektion (UVI), og derfor findes der forskellige tilgange til, hvornår og hvordan man skal screene og behandle [3-5].

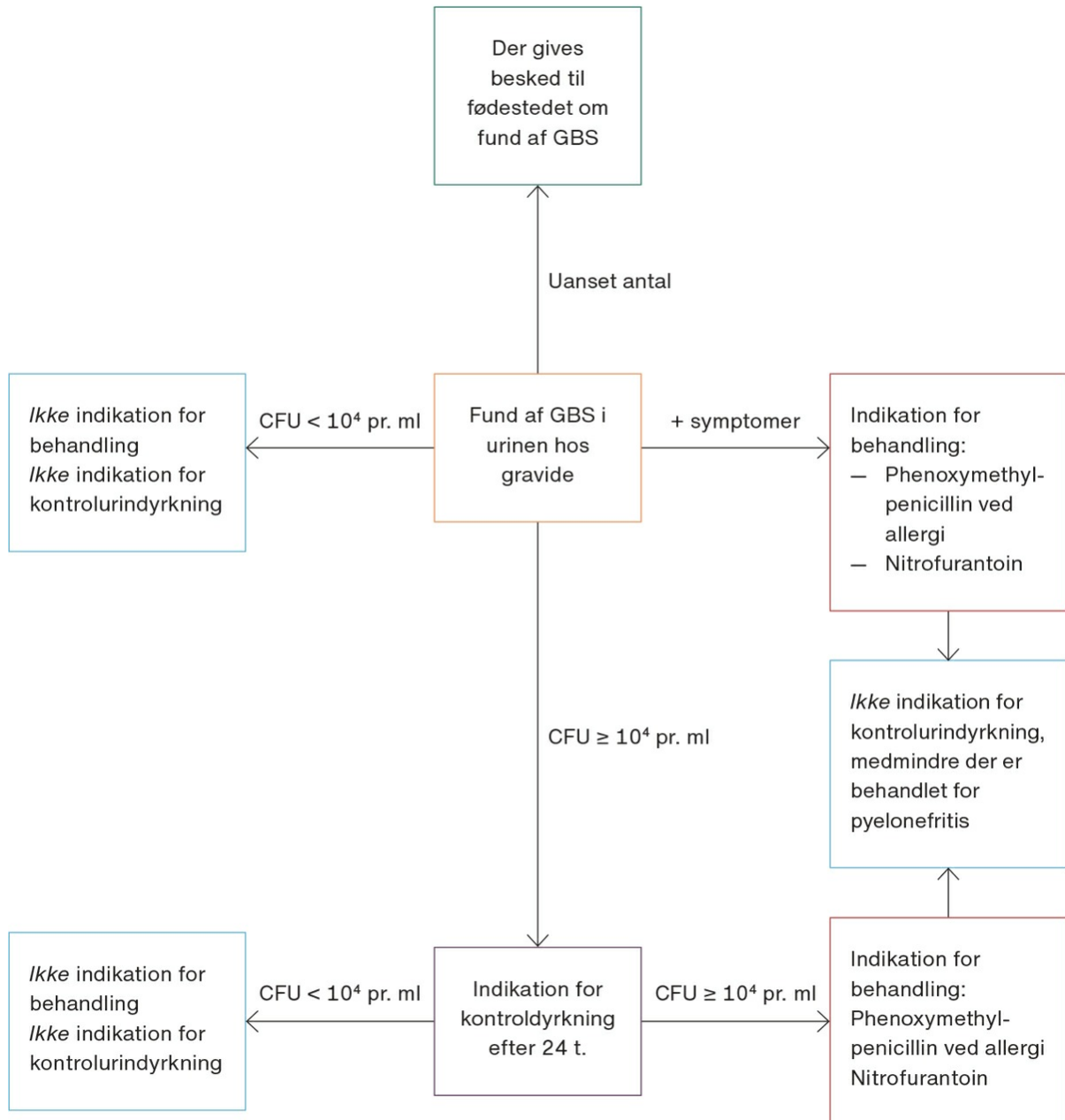
I Danmark er der hos Sundhedsstyrelsen (SST) og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) divergerende retningslinjer [4, 5]. DSOG anbefaler at behandle GBSuri, når der forekommer $\geq 10^4$ colony forming units (CFU) pr. ml, mens SST anbefaler, at behandling altid påbegyndes ved fund af GBSuri uanset mængde. Det er endvidere vores opfattelse, at det i Danmark er almindelig praksis at behandle GBSuri hos gravide uanset antallet af bakterier, hvilket bakkes op af litteraturen [3].

GRUPPE B-STREPTOKOKKER I URINEN OG ASYMPTOMATISK BAKTERIURI MED GRUPPE B-STREPTOKOKKER

Definition

GBSuri er forekomst af GBS i urinen uanset antallet af bakterier og uden symptomer på UVI. Asymptomatisk bakteriuri med GBS (GBSASB) defineres i Danmark som GBSuri med CFU $\geq 10^4$ pr. ml ved to konsekutive urindyrkninger med > 24 timers interval (**Figur 1**) uden samtidige symptomer på UVI [4] og ses hos 2-7% af de gravide [1, 6, 7].

FIGUR 1 Flow chart.



CFU = colony forming units; GBS = gruppe B-streptokokker.

Asymptomatisk bakteriuri (ASB) er forekomst af bakterier i urinen med $\text{CFU} \geq 10^5$ pr. ml ved to konsekutive urindyrkninger med > 24 timers interval uden samtidige symptomer på UVI [4].

Internationalt defineres GBSASB som GBSuri med $\text{CFU} \geq 10^5$ pr. ml. Definitionen er baseret på guidelines fra bl.a. Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American College of Obstetricians and Gynecologists og American Society for Microbiology [1, 2, 8, 9]. I DSOG's seneste guideline fra 2019 anbefales en lidt lavere detektionsgrænse på $\text{CFU} \geq 10^4$ pr. ml [4], hvilket beror på, at der i guideline fra Centers for Disease Control and Prevention anbefales, at mikrobiologiske laboratorier kun melder positivt svar ud ved denne grænseværdi [7].

Baggrund

GBS er naturligt forekommende bakterier i gastrointestinalkanalen hos op mod hver tredje gravide, og fra gastrointestinalkanalen kan de kolonisere vagina og urinblæren [1, 2, 10]. *Escherichia coli* er den hyppigste årsag til ASB hos gravide og findes i 50% af positive urindyrkningssvar [6]. Dernæst forekommer GBS i 30% og enterokokker i 10% af dyrkningerne [6, 11, 12].

Gennemgående i litteraturen benævnes GBSuri med CFU $\geq 10^5$ pr. ml for »true bacteriuria«, mens GBSuri med CFU $< 10^5$ pr. ml menes at skyldes anogenital kolonisering med GBS, hvorfra de kan kolonisere urinblæren [2, 11]. Denne antagelse støttes af to studier, hvor man har sammenlignet urindyrkninger fra midtstråleurin med urindyrkninger fra blærekateterisation [11, 13]. GBS fremdyrket i midtstråleurin blev kun genfundet i urin fra blærekateterisation i omkring 50% af tilfældene, mens det modsatte gjorde sig gældende for *E. coli*, hvor bakterien i nærmest alle tilfælde kunne fremdyrkes ved både midtstråleurin og blærekateterisation [11, 13].



Urinprøver fra gravide.

Maternel og neonatal morbiditet ved gruppe B-streptokokker i urinen

I nedenstående gennemgår vi den nuværende viden om risikoen for maternel og neonatal morbiditet ved GBSuri med hhv. CFU $\geq 10^4$ og CFU $< 10^4$ pr. ml, som er behandlingsgrænsen anbefalet af DSOG [4].

Der foreligger ikke studier, hvor man udelukkende har set på risikoen for maternel eller neonatal morbiditet hos gravide med GBSuri med CFU $< 10^4$ pr. ml, men der findes flere studier, hvor man har undersøgt risikoen hos gravide med kolonisering med GBS. Som argumenteret for i ovenstående afsnit har vi valgt at sidestille maternel kolonisering med GBS med GBSuri $< 10^4$ pr. ml.

Der foreligger kun få studier, hvor man udelukkende har undersøgt maternal eller neonatal morbiditet ved GBSuri med CFU $\geq 10^4$ pr. ml, og derfor har vi valgt at inddrage studier, hvor man har undersøgt gravide med ASB, hvor GBS har været en af de bakterier, som blev fremdyrket.

Kolonisering med gruppe B-streptokokker ved fødsel

Gravide med GBSuri har op til seks gange øget risiko for intrapartum kolonisering uden sammenhæng med antallet af GBS i urinen [14]. Kolonisering med GBS kan være forbigående, intermitterende eller kronisk [2, 9], og i det aspekt er det fundet, at man ved forekomst af anogenital kolonisering $> 4-5$ uger før fødslen i ringe grad kan forudsige, om den gravide vil være koloniseret ved fødslen [2, 14-16]. F.eks. har rektovaginal podning fire uger før fødslen en positiv prædiktiv værdi (PPV) og en negativ prædiktiv værdi (NPV) på hhv. 90% og 96%, hvorimod rektovaginal podning otte uger før fødslen har PPV og NPV på hhv. 67% og 67% [16].

Til trods for at gravide med GBSuri har øget risiko for intrapartum kolonisering, er det ikke påvist, at behandling, uanset tidpunkt for behandling og antal af GBS, nedsætter denne risiko [2, 15, 17]. I et nyligt publiceret dansk studie har man fundet, at 70% af danske gravide med GBSuri var rekoloniseret ved fødslen, hvor det må antages, at de fleste af dem havde fået en eller flere penicillinkure [17]. I et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret forsøg fra 2007 fandt man ingen forskel på forekomsten af intrapartum kolonisering efter oral behandling med amoxicillin og placebo i uge 35-37 hos gravide, som var koloniseret med GBS [15].

Pyelonefritis

Der foreligger ingen studier, som viser, at gravide med GBSuri med CFU $< 10^4$ pr. ml har øget risiko for at udvikle pyelonefritis [1, 2]. Risikoen for at udvikle pyelonefritis ved GBSASB er heller ikke undersøgt, men antages at være den samme som for ASB, hvor 20-30% af ubehandlede gravide vil udvikle pyelonefritis med deraf følgende risiko for sepsis, nedsat nyrefunktion og præterm fødsel [12]. Antibiotisk behandling reducerer markant risikoen for ovennævnte komplikationer, og dermed vil risikoen for pyelonefritis reduceres til 1-4% [9, 12].

Vandafgang uden veer

I flere studier har man undersøgt, om GBSuri øger risikoen for hhv. primær vandafgang (PROM) [18, 19] og præmatur vandafgang (PPROM) [20-22], og der er fundet divergerende resultater.

I to studier har man undersøgt gravide med GBSuri med CFU $\geq 10^5$ pr. ml og fandt hhv. øget risiko [20] og ingen øget risiko for PPRM [22], mens man i et tredje studie fandt øget risiko for PPRM uanset antal af GBS i urinen [23].

Der er fundet øget risiko for PROM hos en gruppe gravide med GBSuri med CFU mellem 10^2 og 10^6 pr. ml [19], mens dette ikke kan genfindes ved vaginalkolonisering med GBS [18].

Præterm fødsel

Mistanken om at GBSuri øger risikoen for præterm fødsel bygger på fund i ældre studier [19, 20]. Disse er dog alle små studier og inkluderede både gravide med GBSuri med CFU $\geq 10^4$ og $< 10^4$ pr. ml.

I et systematisk review med metaanalyse fra 2017 fandt man en mulig sammenhæng mellem anogenital kolonisering med GBS og øget risiko for præterm fødsel, men undersøgelsen bygger på 12 studier fra lav- og middelincome lande ud af samlet 45 studier, og den obstetriske kontrol i lav- og middelincome lande ikke er sammenlignelig med kontrollen i vestlige lande [23].

I et prospektivt studie fra 2019 samt et systematisk review med metaanalyse fandt man ingen sammenhæng mellem GBSuri og øget risiko for præterm fødsel – uanset bakterieantal [24, 25]. Ved gennemgang af litteraturen er der ingen evidens for, at GBSuri med CFU $< 10^4$ pr. ml øger risikoen for præterm fødsel [1, 2, 18, 21, 26].

Lav fødselsvægt

I et enkelt retrospektivt studie fandt man ingen sammenhæng mellem maternel kolonisering med GBS og risiko for at føde et barn med lav fødselsvægt (< 2.500 g) [22].

I samme studie fandt man, at der ved GBSASB var signifikant øget risiko for at føde et barn med fødselsvægt < 2.500 g, ligesom det er fundet ved ASB.

Gruppe B-streptokok-sygdom hos nyfødte

Den gravides risiko for at overføre GBS til barnet under fødslen stiger desto højere antal GBS i urinen. Den absolutte risiko for at gravide med GBSuri med CFU $\geq 10^4$ pr. ml lige op til fødslen overfører bakterien til det nyfødte barn er øget med 56% sammenlignet med gravide med GBSuri < 10^4 pr. ml [10]. Det er dog ikke påvist, at prænatal behandling af GBSuri med CFU < 10^4 nedsætter risikoen for GBS-sygdom hos nyfødte [2].

I Danmark er der flere steder indført intrapartum screening for GBS med polymerasekædereaktion, som giver svar inden for få timer. Dette giver bl.a. mulighed for at undersøge gravide med GBSuri under graviditeten for, om de er koloniseret med GBS og derved begrænse indikationen for IAP [4]. Proceduren er verificeret til brug i klinikken, hvor den har vist en sensitivitet og en specificitet på hhv. 100% og 97,5% [27]. Dette giver mulighed for at målrette brugen af IAP og det er i Danmark påvist potentielt at kunne nedsætte brugen af IAP med 40-70% [17, 28]

Chorioamnionitis

I to retrospektive studier er der fundet øget risiko for chorioamnionitis ved prænatal GBSuri [22, 29], hvilket dog ikke kunne genfindes i et nyere retrospektivt studie [24]. Endvidere fandt man i et stort retrospektivt studie ligefrem nedsat risiko for chorioamnionitis hos gravide med positiv rektovaginal podning for GBS under graviditeten [26].

Der er ingen studier, hvor man har undersøgt, om behandling af GBSuri under graviditeten nedsætter risikoen for chorioamnionitis.

Vaccination mod gruppe B-streptokokker

Der er igennem et halvt århundrede blevet forsket i udvikling af en vaccine imod GBS [1, 4]. Idéen bag vaccinen er både at beskytte de gravide mod kolonisering med GBS, og at de dannede antistoffer overføres via placenta til fosteret, som derved er beskyttet mod invasiv GBS-sygdom [4].

Det har særligt været udfordrende, at der findes ti forskellige serotyper af GBS, og vaccinen skal derfor kunne dække en stor variation af antigener [4].

Der findes endnu ingen godkendte GBS-vacciner.

Korrekt opsamling af urin til undersøgelse

Undersøgelse for, om urinen skal sendes til dyrkning, kan foregå ved enten urinmikroskopi eller urinstiks [5]. Hvis der bruges urinstiks, sendes urinen til dyrkning ud fra en vurdering af, om den er positiv for nitrit og/eller viser $\geq 3+$ for leukocytter. Man bør være opmærksom på, at vaginalt udflåd, som ofte er øget under graviditeten, i sig selv giver udslag for leukocytter på urinstiks [30], og det er derfor vigtigt at udvise stor omhu ved opsamling af urinprøver. Patienten skal instrueres i afvaskning ved urinrøret og informeres om at opsamle midtstråleurin for at minimere antallet af falsk positive urindyrkninger. Ideelt anvendes morgenurin eller urinprøve tidligst to timer efter sidste vandladning.

Indikation for kontrolurindyrkning

Internationalt findes der forskellige holdninger til, om der efter endt antibiotisk behandling skal foretages kontroldyrkning, men der foreligger ikke klar evidens for eller imod kontroldyrkning. I Danmark er anbefalingen fra DSOG *ikke* at foretage rutinemæssig kontroldyrkning efter endt behandling af GBSASB, men kun at foretage ny urindyrkning ved symptomer på UVI eller efter endt behandling for pyelonefritis [4].

DISKUSSION

Der er ikke evidens for, at GBSuri med CFU < 10⁴ pr. ml øger risikoen for maternel eller neonatal morbiditet, men på trods af det er det en udbredt klinisk praksis at behandle [3]. Denne overbehandling beror formentlig på resultaterne af ældre studier, som har vist, at GBSuri øger risikoen for præterm fødsel [20], og at gentagne antibiotikabehandlinger signifikant nedsætter denne risiko [19]. Denne sammenhæng kan ikke genfindes i nyere studier [18, 21, 24-26]. Generelt mangler der nyere prospektive studier, hvor man belyser risici ved GBSuri under graviditet, særligt nu hvor muligheden for bedre og mere præcis diagnostik med de ny molekylært baserede metoder findes.

Vi ved nu også, at GBSuri med CFU < 10⁴ pr. ml er udtryk for anogenital kolonisering snarere end udtryk for »true bacteriuria«, som ikke er mulig at eradicere. Derfor må behandling anses som kontroversiel, og den vil medføre overforbrug af antibiotika samt unødigt brug af de sundhedsfagliges tid og ressourcer. Desuden vil gentagne urindyrkninger og behandlinger kræve, at gravide kvinder skal bruge ekstra tid hos læge og jordemoder i en i forvejen ressourcekrævende periode, og man kan spekulere på, om det skaber utryghed hos nogle gravide.

Korrespondance *Martin Høhrmann Hangaard*. E-mail: herbivori@hotmail.com

Antaget 16. april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. juni 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200968

SUMMARY

Treatment of incidentally found group B streptococcus in urine of pregnant women

Martin Høhrmann Hangaard, Jan Stener Jørgensen, Hans Jørn Jepsen Kolmos & Christina Anne Vinter

Ugeskr Læger 2021;183:V12200968

Group B streptococcus (GBS) is a group of naturally occurring bacteria that colonises the anogenital region of every third pregnant woman. From the anogenital region they can colonise the urine and cause bacteriuria. It is well documented that treatment of GBS-bacteriuria with more than 10⁴ colony forming units per millilitre (CFU/ml) reduces the risk of maternal and neonatal morbidity. There is, however, no clear evidence as summarised in this review that GBS-bacteriuria more than 10⁴ CFU/ml increases the risk of maternal and neonatal morbidity which is why no treatment is warranted.

REFERENCER

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. Ugeskr Læger 2021;183:V12200968

- MMWR Recom Rep 2010;59:1-36.
2. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol* 2020;135:e51-e72.
 3. Aungst M, King J, Steele A, Gordon M. Low colony counts of asymptomatic group B streptococcus bacteriuria: a survey of practice patterns. *Am J Perinat* 2004;21:403-7.
 4. Brogaard LR, Clausen TD, Droogh M et al. Gruppe B streptokokker - early onset disease: profylakse inklusiv GBS screening intrapartum. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2019. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5ca102ba8165f5e47dc82473/1554055869683/Gruppe+B+streptokokker+-+Early+onset+disease.+Profylakse+inklusive+GBS+screening+intrapartum.17.03.19.pdf> (21. dec 2020).
 5. Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen, 2013.
 6. Greve VH, Greve T, Helmig RB. Bacteriuria in pregnancy in a Danish contemporary cohort of women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2020;2020:8398537.
 7. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline. *Am Fam Physician* 2012;86:59-65.
 8. Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B et al. American Society for Microbiology provides 2020 guidelines for detection and identification of Group B Streptococcus. *J Clin Microbiol* 2020;59:e01230-20.
 9. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:e83-e110.
 10. Persson K, Bjerre B, Elfström L et al. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986;18:525-31.
 11. Persson K, Christensen KK, Christensen P et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 1985;17:195-9.
 12. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD000490.
 13. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *New Engl J Med* 2013;369:1883-91.
 14. Pérez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol* 2017;66:454-60.
 15. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:125-8.
 16. Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late-pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: a prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:494-9.
 17. Rosenberg LR, Normann AK, Henriksen B et al. Risk-based screening and intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction results reduce use of antibiotics during labour. *Dan Med J* 2020;67(11):A06200460.
 18. Chua S, Arulkumaran S, Chow C et al. Genital Group B Streptococcus carriage in the antenatal period: its role in prom and preterm labour. *Singapore M J* 1995;36:383-5.
 19. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;1:591-3.
 20. Møller M, Thomsen AC, Borch K et al. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984;2:69-70.
 21. McKenzie H, Donnet ML, Howie PW et al. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and E. coli antigens. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:107-13.
 22. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R et al. Bacteriuria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1983-6.
 23. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M et al. Preterm birth associated with group b streptococcus maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017;65:S133-s142.
 24. Khalil MR, Uldbjerg N, Møller JK, Thorsen PB. Group B streptococci cultured in urine during pregnancy associated with

-
- preterm delivery: a selection problem? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:3176-84.
25. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW et al. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:958-67.
 26. Edwards JM, Watson N, Focht C et al. Group B Streptococcus (GBS) colonization and disease among pregnant women: a historical cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2019;2019:5430493.
 27. Helmig RB, Gertsen JB. Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B streptococcus colonization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1070-4.
 28. Helmig RB, Gertsen JB. Intrapartum PCR-assay for detection of Group B Streptococci (GBS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019;4:100081.
 29. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:524.e1-5.
 30. Mårdh PA, Novikova N, Niklasson O et al. Leukocyte esterase activity in vaginal fluid of pregnant and non-pregnant women with vaginitis/vaginosis and in controls. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:19-26.