

# CAT

## Critically Appraised Topic

### GBS-screening herbekeken

Author: Britt Van Meensel  
Supervisor: Prof. Dr. J. Verhaegen  
Search/methodology verified by: Dr. Johan Frans  
Date: 7/2/2006  
Expiry date: 7/2/2008

#### CLINICAL BOTTOM LINE

---

- Cultuur van een recto-vaginale wisser op 35-37 weken is de techniek die momenteel wordt toegepast voor het opsporen van GBS-gekoloniseerde moeders. Er bestaat geen duidelijke consensus over de beste werkwijze die moet worden toegepast (rechtstreekse enting versus aanrijkingsmethode). Een aanrijkingscultuur wordt door de guidelines aanbevolen en wordt ook in de meeste perifere laboratoria toegepast (al dan niet in combinatie met een rechtstreekse enting).
- Gezien het voorkomen van resistentie tegen erythromycine en clindamycine bij de *Streptococcus agalactiae* wordt er bij penicilline-allergische vrouwen best een antibiogram uitgevoerd (in ons laboratorium zal dit stelselmatig gebeuren).
- GBS-bacteriurie is een risico voor het ontwikkelen van early-onset GBS-ziekte. Er bestaan weinig en uiteenlopende gegevens over welke concentratie GBS het hier gaat. De guidelines bevelen aan om elke GBS in een urinestaal van een zwangere te rapporteren, onafhankelijk van de concentratie of van het feit dat het om een mengflora gaat.
- Er bestaan immuno-assays en moleculaire testen die kunnen uitgevoerd worden op het moment dat de vrouw binnenkomt in arbeid. Voordeel van deze testen is dat ze de kolonisatiestatus op het moment van de bevalling zelf bepalen (kolonisatie met GBS kan immers transiënt zijn en de kolonisatiestatus op 35-37 weken zal dus niet altijd dezelfde zijn als op het moment van de bevalling). De lage sensitiviteit van de immuno-assays is echter de reden waarom deze testen worden afgeraden als vervanging van een prenatale screening. Bijkomende nadelen zijn de organisatorische impact, de relatief hoge kostprijs en het feit dat men bij deze testen geen gevoeligheidsbepaling kan uitvoeren. De enige mogelijke indicatie voor dit type test zijn zwangere vrouwen bij wie er om één of andere reden geen resultaat van de screening beschikbaar is op het moment van de bevalling. Dan nog is deze test echter enkel betrouwbaar indien het resultaat positief is. Gezien deze beperkingen baseert men zich bij deze groep patiënten best op de risk-based strategie. Ook moleculaire testen kunnen intrapartum worden uitgevoerd. Deze testen hebben wel een hoge sensitiviteit. De moeilijkheid ligt, naast de relatief hoge kostprijs, in het feit dat de test 24 op 24 beschikbaar zouden moeten zijn, wat in de huidige setting moeilijk haalbaar is. Ook deze test geeft geen gevoeligheidsbepaling van de *Streptococcus agalactiae*.

## CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

---

*Streptococcus agalactiae* of Lancefield groep B streptokok (GBS) is een belangrijke oorzaak van ernstige neonatale infecties (septicemie, pneumonie of meningitis). Early-onset neonatale ziekte (tijdens de eerste levensweek) is het gevolg van transmissie van de GBS tijdens de arbeid/bevalling van moeder naar kind. Op het einde van de jaren '80 toonden klinische trials aan dat het geven van antibiotica tijdens de arbeid het risico op 'early-onset' GBS-infectie van de pasgeborene significant kan verlagen.

De huidige CDC guidelines bevelen aan om alle zwangeren te screenen voor GBS-kolonisatie op 35-37 weken zwangerschap. Vrouwen die positief zijn, zullen tijdens hun bevalling een gepaste antibioticumprofylaxie krijgen.

Bedoeling van deze CAT is om de huidige manier van werken in ons ziekenhuis te herevalueren, gaande van het aanvraagdgedrag, het verwerken van de stalen in het labo tot het rapporteren en de uiteindelijke actie die ondernomen wordt naar de patiënt toe. Wordt er gewerkt volgens de huidige aanbevelingen? Wat is het eventuele nut van de 'qualitative optical immunoassay' (OIA)? Hoever staat het met de moleculaire ontwikkelingen op dit gebied?

Samengevat streeft deze CAT naar een optimalisatie van het beleid inzake preventie van early-onset GBS-infecties.

## QUESTION(S)

---

**Patiënt:** zwangeren

**Intervention:** opsporen van GBS-kolonisatie op een recto-vaginale wisser met behulp van:

- prenatale cultuur op 35-37 weken;
- intrapartum antigendetectietest (bv. Strep B OIA<sup>®</sup>);
- intrapartum real-time PCR-techniek (bv. IDI-Strep B<sup>®</sup>).

**Comparison:** intrapartale cultuur

**Outcome:** preventie van early-onset GBS-infecties bij de neonaat

## SEARCH TERMS

---

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Streptococcus agalactiae"*  
*Other key words: group B streptococcus, GBS, Lim broth, Strep B OIA, IDI Strep B, PCR*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)*
- 3) *Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)*
- 4) *Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd Edition, by Isenberg, April 2004. Published by American Society for Microbiology Press (ASM)*
- 5) *UpToDate Online version 13.2 (2005)*
- 6) *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, by Mandell, October 2004. Published by Churchill Livingstone*
- 7) *CLSI/NCCLS publications*

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

### 1) *Guidelines and Recommendations*

- 2005: CLSI/NCCLS publication M100-S15: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement R92
- 2005: ICSI: Routine Prenatal Care R3
- 2005: RANZCOG: Swabbing for group B streptococcus R1
- 2004: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE): Nationale richtlijn prenatale zorg: een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. R35
- 2004: SOGC: The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease R2
- 2004: The New Zealand GBS Consensus Working Party: The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection R4
- 2004: VVV/VVOG: Preventie van groep B streptokokken infecties & zwangerschap R5
- 2003: Belgische Hoge Gezondheidsraad: Prevention of perinatal group B streptococcal infections R6
- 2003: MDH: Recommendations for collection and culture of clinical specimens from pregnant women for group B streptococcus R7
- 2003: RCOG: Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease R8
- 2003: NICE: Antenatal care; routine care for the healthy pregnant woman R9
- 2002: ACOG: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns R10
- 2002: DoD/VA: Clinical practice guideline for management of uncomplicated pregnancy R11
- 2002: CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease R12
- 2001: CTFPHC: Prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection in the newborn R13
- 2001: ANAES: Antenatal prevention of the risk of early bacterial infection. R37
- 1998: NVOG: Preventie van perinatale groep-B-streptokokkenziekte R14
- 1997: AAP: Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection R15

### 2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*

- Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003520. R18
- Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation. Smaill F. Cochrane Database Syst Rev. 1996;(1):CD000115. R59

### 3) *Reviews*

- Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Am Fam Physician. 2005 Mar 1;71(5):903-10. R16
- Prevention of neonatal group B streptococcal disease: progress, challenges and dilemmas. Daley AJ, Garland SM. J Paediatr Child Health. 2004 Dec;40(12):664-8. R81
- Perinatal infections due to group B streptococci. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Obstet Gynecol. 2004 Nov;104(5 Pt 1):1062-76. R80

- Laboratory detection of group B Streptococcus for prevention of perinatal disease. Picard FJ, Bergeron MG. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Sep;23(9):665-71. R46
- Impact of clinical practice guidelines on the clinical microbiology laboratory. Gilligan PH. *J Clin Microbiol*. 2004 Apr;42(4):1391-5. R17
- Group B streptococcus: prevention of early-onset neonatal sepsis. Platt JS, O'Brien WF. *Obstet Gynecol Surv*. 2003 Mar;58(3):191-6. R47
- New DNA-based PCR approaches for rapid real-time detection and prevention of group B streptococcal infections in newborns and pregnant women. Bergeron MG, Ke D. *Expert Rev Mol Med*. 2001 Nov 8;2001:1-14. R69
- Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6):e77. R51
- Group B streptococcus. Schuchat A. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):51-6. Review. R78

#### 4) *Original Articles*

- Antimicrobial susceptibility of group B streptococci collected in two Belgian hospitals. Decoster L, Frans J, Blanckaert H, Lagrou K, Verhaegen J. *Acta Clin Belg*. 2005 Sep-Oct;60(4):180-4. R45
- Liquid Granada medium for detection of group B streptococci. De la Rosa-Fraile M, Camacho-Munoz E. *J Clin Microbiol*. 2005 Aug;43(8):4303. R56
- Antenatal screening for Group B Streptococcus: a diagnostic cohort study. Hiller JE, McDonald HM, Darbyshire P, Crowther CA. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005 Jul 22;5:12. R71
- The projected health benefits of maternal group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. Sinha A, Lieu TA, Paoletti LC, Weinstein MC, Platt R. *Vaccine*. 2005 May 2;23(24):3187-95. R52
- Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1240-6. R48
- Evaluation of a new selective enrichment broth for detection of group B streptococci in pregnant women. Heelan JS, Struminsky J, Lauro P, Sung CJ. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb;43(2):896-7. R55
- Specimen storage in transport medium and detection of group B streptococci by culture. Rosa-Fraile M, Camacho-Munoz E, Rodriguez-Granger J, Liebana-Martos C. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb;43(2):928-30. R28
- The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. Law MR, Palomaki G, Alfirovic Z, Gilbert R, Heath P, McCartney C, Reid T, Schrag S. *J Med Screen*. 2005;12(2):60-8. R19
- Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, Samore M, Byington CL. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):696-702. R20
- Evaluation of Group B Streptococcus Differential Agar for detection and isolation of Streptococcus agalactiae. Bou G, Figueira M, Canle D, Cartelle M, Eiros JM, Villanueva R. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Aug;11(8):676-8. R53
- Comparison of selective and nonselective enrichment broth media for the detection of vaginal and anorectal colonization with group B streptococcus. Rauen NC, Wesenberg EM, Cartwright CP. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;51(1):9-12. R49

- Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JJ. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39(8):1129-35. R68
- Comparison of two culture media and three sampling techniques for sensitive and rapid screening of vaginal colonization by group B streptococcus in pregnant women. Gupta C, Briski LE. *J Clin Microbiol*. 2004 Sep;42(9):3975-7. R31
- Evaluation of Granada agar plate for detection of Streptococcus agalactiae in urine specimens from pregnant women. Tamayo J, Gomez-Garces JL, Alos JJ. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug;42(8):3834-6. R50
- Prenatal screening for group B streptococcal infection: gaps in the evidence. Gilbert R. *Int J Epidemiol*. 2004 Feb;33(1):2-8. R21
- Antibiotic resistance patterns of group B streptococcal clinical isolates. Simoes JA, Aroutcheva AA, Heimler I, Faro S. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(1):1-8. R82
- Infections in international pregnancy study: performance of the optical immunoassay test for detection of group B streptococcus. Thinkhamrop J, Limpongsanurak S, Festin MR, Daly S, Schuchat A, Lumbiganon P, Zell E, Chipato T, Win AA, Perilla MJ, Tolosa JE, Whitney CG. *J Clin Microbiol*. 2003 Nov;41(11):5288-90. R64
- Optimisation of prenatal group B streptococcal screening. Blanckaert H, Frans J, Bosteels J, Hanssens M, Verhaegen J. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Oct;22(10):619-21. Epub 2003 Sep 12. R30
- Granada agar sensitivity and detection of group B streptococcus. De La Rosa-Fraile M. *J Clin Microbiol*. 2003 Aug;41(8):4007. R54
- Comparison of direct selective versus nonselective agar media plus LIM broth enrichment for determination of group B streptococcus colonization status in pregnant women. Elsayed S, Gregson DB, Church DL. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Jun;127(6):718-20. R33
- Evaluation of methods to increase the sensitivity and timeliness of detection of Streptococcus agalactiae in pregnant women. Overman SB, Eley DD, Jacobs BE, Ribes JA. *J Clin Microbiol*. 2002 Nov;40(11):4329-31. R39
- Perinatal screening for group B streptococci: cost-benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD, Pietzsch JB, Yamanda S, Nguyen L, Garber AM. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):471-80. R70
- A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A, Active bacterial core surveillance team. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):233-9. R43
- Modified Granada Agar Medium for the detection of group B Streptococcus carriage in pregnant women. Claeys G, Verschraegen G, Temmerman M. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Jan;7(1):22-4. R40
- Detection of group B streptococcal colonization in pregnant women using direct latex agglutination testing of selective broth. Park CJ, Vandel NM, Ruprai DK, Martin EA, Gates KM, Coker D. *J Clin Microbiol*. 2001 Jan;39(1):408-9. R85
- Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. Bergeron MG, Ke D, Menard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouelette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD. *N Engl J Med*. 2000 Jul 20;343(3):175-9. R79
- Comparison of gen-probe AccuProbe group B streptococcus culture identification test with conventional culture for the detection of group B streptococci in broth

- cultures of vaginal-anorectal specimens from pregnant women. Williams-Bouyer N, Reisner BS, Woods GL. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Mar;36(3):159-62. R88
- Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):15-20. R44
  - Evaluation of the Strep B OIA® test compared to standard culture methods for detection of group B streptococci. Song JY, Lin LL, Shott S, Kimber N, Tangora J, Cohen A, Wells A, Maezes M, Aroutcheva A, Faro S. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(4):202-5. R63
  - Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. Gil EG, Rodriguez MC, Bartolome R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. *J Clin Microbiol*. 1999 Aug;37(8):2648-51. R32
  - Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. Rosa-fraile M, Rodriguez-Granger J, Cueto-Lopez M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, Andreu A. *J Clin Microbiol*. 1999 Aug;37(8):2674-7. R34
  - Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6):e76. R91
  - Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus acquired vertically. Rouse DJ, Andrews WW, Lin FY, Mott CW, Ware JC, Philips JB 3<sup>rd</sup>. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec;92(6):931-4. R83
  - Comparison of NNA agar culture and selective broth culture for detection of group B streptococcal colonization in women. Dunne WM Jr, Holland-Staley CA. *J Clin Microbiol*. 1998 Aug;36(8):2298-300. R72
  - Detection of group B streptococcus: comparison of an optical immunoassay with direct plating and broth-enhanced culture methods. Nguyen TM, Gauthier DW, Myles TD, Nuwayhid BS, Viana MA, Schreckenberger PC. *J Matern Fetal Med*. 1998 Jul-Aug;7(4):172-6. R60
  - Endocarditis caused by nonhemolytic group B streptococcus. Miranda C, Gamez MI, Navarro JM, Rosa-Fraile M. *J Clin Microbiol*. Gil EG, Rodriguez MC, Bartolome R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. 1997 Jun;35(6):1616-7. R 29
  - Use of Gen-Probe AccuProbe Group B streptococcus test to detect group B streptococci in broth cultures of vaginal-anorectal specimens from pregnant women: comparison with traditional culture method. Bourbeau PP, Heiter BJ, Figdore M. *J Clin Microbiol*. 1997 Jan;35(1):144-7. R89
  - The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Yancey MK, Schuchat A, Brown L, Ventura VL, Markenson GR. *Obstet Gynecol*. 1996 Nov;88(5):811-5. R42
  - Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. Baker CJ. *Obstet Gynecol*. 1996 Jul;88(1):51-5. R62
  - Rapid detection of group B streptococcal antigen from vaginal specimens using a new Optical ImmunoAssay technique. Park CH, Ruprai D, Vandel NM, Hixon DL, Mecklenburg FE. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1996 Mar;24(3):125-8. R61
  - Comparison of a modified DNA hybridization assay with standard culture enrichment for detecting group B streptococci in obstetric patients. Kircher SM, Meyer MP, Jordan JA. *J Clin Microbiol*. 1996 Feb;34(2):342-4. R87

- Effect of specimen storage, antibiotics, and feminine hygiene products on the detection of group B Streptococcus by culture and the STREP B OIA test. Ostroff RM, Steaffens JW. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995 Jul;22(3):253-9. R75
- Enhanced antenatal detection of group B streptococcus colonization. *Obstet Gynecol*. 1995 Mar;85(3):437-9. Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. R22
- Evaluation of new Granada medium (modified) for the antenatal screening of group B streptococcus. Kelly VN, Garland SM. *Pathology*. 1994 Oct;26(4):487-9. R38
- Detection of group B Streptococcus. Comparison of solid and liquid culture media with and without selective antibiotics. Altaie SS, Dryja D. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1994 Mar;18(3):141-4. R41
- New Granada Medium for detection and identification of group B streptococci. de la Rosa M, Perez M, Carazo C, Pareja L, Peis JI, Hernandez F. *J Clin Microbiol*. 1992 Apr;30(4):1019-21. R36
- Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. Philipson A, Sabath LD, Charles D. *N Engl J Med*. 1973 Jun 7;288(23):1219-21. R93

#### 5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

- Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, by Mandell, October 2004. R23
- Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd Edition, by Isenberg, April 2004. Group B Streptococcus Cultures. R24
- Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd Edition, by Isenberg, April 2004. Urine Cultures. R74
- UpToDate 13.2, 2005 R25

#### 6) *Posters, "grey literature", presentations*

- Voordracht: 'Perinatale groep B streptokokkeninfecties voorkomen: nieuws en richtlijnen in België'; P. Melin; 21<sup>e</sup> seminarie WIV: Diagnose en surveillance van infectieuze aandoeningen R77
- E-mail Dr. P. Melin R90
- Consensus beleid GBS in zwangerschap. Dienst Verloskunde-Gynaecologie; Dienst Neonatologie; Dienst Microbiologie. UZ Gasthuisberg Leuven 30/09/2004. R73
- CDC: Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening - seven states, 2003. *MMWR* June 18, 2004/53(23); 560-509. R84
- UZ Leuven: Prenatale screening van de gezonde zwangere vrouw, sectie labo R76
- Power Point Presentation CDC: Perinatal group B streptococcal disease: background, epidemiology, and overview of revised CDC prevention guidelines (2002) R26
- Power Point Presentation CDC: Perinatal group B streptococcal disease: Procedures for Collection and Processing Clinical Samples and Susceptibility Testing (2002) R27
- Infectio Diagnostic IDI-Strep B<sup>®</sup> package insert R66
- Biostar Strep B OIA<sup>®</sup> package insert R57
- Gen-probe Accuprobe<sup>®</sup> package insert R86
- FDA safety alert: Risks of Devices for Direct Detection of Group B Streptococcal Antigen. (<http://www.fda.gov/cdrh/gbstrep.html>) R58
- FDA talk paper 18 november 2002 R67

- Vaginal detection of Group B streptococci in term women: comparison between an optical immunoassay (STREP B OIA®, Biostar) and conventional cultures. Dufraimont E, Nijs A, Koninckx J, Verhaegen J, Spitz B. R65

## APPRAISAL

---

### 1. Prenatale cultuur

#### 1.1 GBS-screening op 35-37 weken

##### 1) Inleiding

Het geven van intrapartum antibioticumprofylaxie aan vrouwen gekoloniseerd met GBS vermindert niet alleen de neonatale kolonisatie maar ook de incidentie van early-onset GBS-infectie (R59). Of ook de neonatale sterfte daalt, heeft men tot nu toe niet kunnen aantonen (R59). Er werden verschillende guidelines ontwikkeld met als doel de early-onset GBS-infecties terug te dringen. De eerste CDC-guideline die in 1996 verscheen, verdedigde zowel de screening-based approach (waarbij gekoloniseerde vrouwen worden opgespoord met behulp van een prenatale screeningscultuur) als de risk-based approach (waarbij antibiotica enkel worden toegediend in de aanwezigheid van risicofactoren). Een door de CDC gesponsorde retrospectieve cohortstudie in 2002 toonde echter aan dat de screening-based approach meer dan 50% effectiever zou zijn (R43). De laatste CDC-guidelines van 2002 (R12) adviseren dan ook om een universele screening uit te voeren bij alle zwangeren tussen 35 en 37 weken zwangerschap. In vergelijking met de risk-based approach, worden er bij de screening-based approach wel meer antibiotica toegediend maar het % GBS-gevallen dat voorkomen wordt is eveneens groter (R91). Enkel bij zwangeren die geen screening gekregen hebben of bij wie het resultaat van de screening niet gekend is, zal men zich blijven baseren op de risk-based approach. Deze stelt dat er profylaxie moet toegediend worden in de aanwezigheid van minstens één van de volgende risicofactoren: bevalling bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken; gebroken vliezen sinds 18 uur of langer; intrapartum temperatuur van minstens 38°C (bijlage 1). Verschillende guidelines, waaronder ook de Belgische, volgen grotendeels deze approach (R1, R2, R3, R10, R11, R7, R35). Enkele tegenhangers (R9, R4, R5, R8) volgen deze aanbevelingen niet en wijzen op het feit dat men geen daling in neonatale sterfte heeft kunnen aantonen en ook op de beperkte gegevens waarop de CDC zich baseert om voor de screening-based strategie te opteren. Latere studies waarin de risk-based en de screening-based strategie vergeleken werden met de intrapartum cultuur, wezen echter ook op de significant lagere diagnostische performantie van de risk-based approach (R 68, R71). Verder wijzen de tegenhangers ook op het risico van penicilline-allergie voor de zwangere (inclusief anafylactische shock), toenemende resistentie van de *Streptococcus agalactiae* en het frequenter voorkomen van early-onset en zelfs late-onset (R20) sepsis met niet-GBS pathogenen die ook in toenemende mate resistentie zullen verwerven. Andere voorstellen om aan preventie te doen zijn vaccinatie of een vaginale spoeling met chloorhexidine (R18, R23, R52, R78, R80) maar deze methodes zijn momenteel nog in ontwikkeling of onvoldoende gevalideerd en kunnen dus nog niet in de kliniek worden toegepast.

##### 2) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

###### *2.1 Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)*

De CDC-guideline (R12) beveelt aan om de wisser af te nemen op 35-37 weken zwangerschap. De wisser moet recto-vaginaal worden afgenomen (eerst t.h.v. de distale



vagina en vervolgens door de anale sfincter) zonder gebruik te maken van een speculum. Een vaginale wisser alleen verlaagt de sensitiviteit (R22, R79).

De wisser wordt vervolgens in een transportmedium naar het labo getransporteerd (Amies- of Stuartmedium zonder houtskool) met een specifieke aanvraag voor een *Streptococcus agalactiae*-screening. CDC (R12) en ASM (R24) stellen dat de wisser gedurende maximum 4 dagen bewaard mag worden op kamertemperatuur of in de frigo vóór het uitvoeren van de procedure. Een recente studie toonde echter aan dat het bewaren van de wisser op kamertemperatuur een significant lagere opbrengst heeft dan het bewaren op 4 °C wanneer de wisser 24 uur of langer bewaard wordt (R28). De auteurs toonden dit aan zowel voor een rechtstreekse enting op Granada agar als voor de aanrijkingsprocedure (zie verder). De Belgische richtlijn beveelt aan, indien er vertraging zou optreden, de stalen te bewaren in de frigo, gedurende maximum 48 uur (R6).

#### Situatie in Gasthuisberg:

In Gasthuisberg werd de screening naar Groep B streptokokken ingevoerd sinds september van het jaar 2001 en ze is eveneens opgenomen in het prenataal zorgpad dat recent verscheen (R76). Bij alle zwangeren wordt vanaf 35 weken een specifieke kweek voor GBS afgenomen. De wisser wordt, zonder speculum in het onderste derde van de schede gebracht, en daarna vooraan in het anaal kanaal geroteerd. Vervolgens wordt de wisser in Amies transportmedium (blauwe wisser) naar het labo getransporteerd (R73). Op het aanvraagformulier (Bon 3030) wordt aanvraagnummer 1784 aangekruisd ('Screening voor *S. agalactiae* op vagino-rectale wisser').

Eens het staal in het labo toekomt, wordt het zo snel mogelijk geënt. Indien het staal 's avonds of 's nachts toekomt, wordt het in de frigo bewaard tot de volgende morgen. Het staal kan echter ook een vertraging oplopen op de afdeling. Indien dit het geval is, worden de wissers ook best bewaard in de frigo tot het verzonden wordt.

#### 2.2 *Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)*

De CDC-guideline (R12) beveelt aan om de wisser eerst selectief aan te rijken (Todd-Hewitt broth met gentamicine + nalidixinezuur of colistine + nalidixinezuur). Rauen et al. konden in een prospectieve cohortstudie echter geen significant verschil aantonen tussen een selectieve en een niet-selectieve aanrijking (R49). Verder beveelt de CDC aan om de aanrijkingsbodem na 18-24 uur incubatie op 35-37°C, uit te enten op een bloedplaat. De bloedplaat wordt dan afgelezen na 18-24 uur en indien negatief, verder geïncubeerd tot een incubatieduur van 48 uur waarna een tweede lezing volgt. Ook de meerderheid van de overige guidelines bevelen een selectieve aanrijking aan (R1, R2, R3, R6, R7, R10, R11, R24).

Na de CDC-guideline van 2002 verschenen er verschillende artikels welke stellen dat het uiten van de aanrijkingsbodem op een selectieve plaat een hogere opbrengst kan geven dan het uiten op een bloedplaat (R30, R33, R40, R50). Verklaring hiervoor is dat een selectieve plaat de vaginale/rectale flora inhibeert die anders de GBS kan overgroeien. Voorbeelden van selectieve platen zijn de Granada-agar, de CNA-agar (d.i. een bloedagar met colistine en nalidixinezuur), Edward's medium (R38) en Group B *Streptococcus* Differential Agar (R53). De Belgische guideline (R6) beveelt aan om eerst een selectieve aanrijking uit te voeren en vervolgens de broth uit te enten op een Granada-agar. Dit is een selectief en differentieel medium voor detectie van beta-hemolytische GBS'en welke op deze agar een karakteristiek oranje pigment produceren zodat er geen bijkomende testen moeten gebeuren om de GBS te identificeren. Niet-hemolytische GBS'en worden door het Granada medium echter niet gedetecteerd. Niet-

hemolytische GBS'en maken 1-2% uit van alle GBS'en en worden bij de volwassen populatie als minder virulent beschouwd dan de hemolytische GBS'en (R29). Bij neonati werden er wel infecties beschreven met niet-hemolytische streptokokken (R29) en daarom gebruiken sommige labo's naast het Granada-medium ook nog een supplementaire bloedagar. Ook uit de contacten met één van de perifere ziekenhuizen bleek dat zij recent een baby hadden die een early-onset sepsis deed met een niet-hemolytische *Streptococcus agalactiae*.

Enkele auteurs toonden zelfs aan dat het direct uitenten van de wisser (dus zonder eerst een aanrijking te doen) op een Granada-plaat *evenwaardig* zou zijn aan de aanrijkmethode beschreven door de CDC (R32, R34, R36, R72). Er zijn echter meerdere studies die de vorige tegenspreken: zij toonden aan dat de opbrengst *significant lager* ligt indien er vooraf geen aanrijking wordt uitgevoerd (R31, R33, R38, R39, R41, R49, R60, R64, R71, R84). Mogelijke verklaring voor vals negatieve resultaten met de aanrijkmethode (die wel positief zijn met de rechtstreekse enting) is de aanwezigheid van een matige tot grote hoeveelheid enterokokken in de wisser. Dunne et al. toonden immers aan dat enterokokken de groei van de GBS in de broth kunnen inhiberen (R72). Dit antagonisme werd bevestigd door Park et al. (R85). Voor een maximale opbrengst zou men dus een rechtstreekse enting en een selectieve aanrijking moeten combineren (R72, R24). Analytische sensitiviteiten van rechtstreekse enting op Granada-medium en selectieve aanrijking variëren respectievelijk van 40,3 % tot 97 % en van 63,5 % tot 99 % (R31, R32, R34, R36, R38, R39). Aangezien men niet over een gouden standaard beschikt, wordt de sensitiviteit in deze studies berekend aan de hand van de totale GBS-opbrengst van alle methodes. De zeer lage sensitiviteit van 40,3% die in één artikel werd bekomen voor de rechtstreekse enting op Granada-agar (R39) was mogelijks te wijten aan een slechte bewaring van de Granada-platen (R54).

Het uitvoeren van een selectieve aanrijking heeft als nadeel dat dit de turn around time (TAT) (en ook de kostprijs) verhoogt. De combinatie van een aanrijkmethode met een rechtstreekse enting zou dus niet alleen de opbrengst kunnen verhogen (cf. supra), maar zou ook een methode zijn om tijd te besparen (R31, R33, R38, R6, R12). Indien de rechtstreekse plaat positief is, wordt de aanrijking stopgezet.

Recent kwam de GBS-broth op de markt (R55). Dit is een aanrijkmiddel gebaseerd op het principe van de Granada-agar: een oranje verkleuring van dit aanrijkmiddel wijst op de aanwezigheid van GBS zodat er geen verdere uitenting nodig is en er dus tijd bespaard wordt. Dit medium moet echter nog verder geëvalueerd worden (R56).

#### Situatie in Gasthuisberg

In Gasthuisberg wordt de wisser rechtstreeks uitgeënt op een halve Granada-agar en een halve bloedplaat (bodems worden gegoten in de keuken microbiologie). Deze plaat wordt dan afgelezen na 48 uur anaërobe incubatie. Er gebeurt vooraf geen selectieve aanrijking.

#### Situatie in de perifere ziekenhuizen

Een steekproef bij perifere laboratoria toonde verschillende procedures (bijlage 2). De meeste van deze laboratoria doen eerst een selectieve aanrijking, gevolgd door het uitenten op een selectieve plaat. Enkele labo's combineren een rechtstreekse enting met de aanrijkmethode.

### 2.3 Analytical range

Het resultaat van de screening wordt kwalitatief weergegeven: aan- of afwezigheid van GBS.

#### 2.4 Turn around time (TAT)

Een Granada-plaat moet gedurende 48 uur anaëroob geïncubeerd worden vooraleer men de plaat definitief kan aflezen. Het vooraf uitvoeren van een selectieve aanrijking verlengt de TAT met 1 dag.

#### 2.5 Quality control:

##### Huidige procedure in GHB:

##### a) Kwaliteitscontrole van de Granada-plaat:

Op de Granada-plaat wordt een mengsel van E. Coli en GBS geënt. Na incubatie mag enkel de GBS groeien als oranje gekleurde kolonies.

##### b) Kwaliteitscontrole van de bloedplaat:

Op de bloedplaat wordt een GBS geënt. Na incubatie wordt de groei gecontroleerd.

### 3) Diagnostic performance

#### 3.1 Sensitivity, specificity

De aan- of afwezigheid van GBS kan in de tijd variëren. Aangezien de cultuur meerdere dagen in beslag neemt, kan deze niet op het moment van de bevalling worden uitgevoerd. De CDC-guideline beveelt een screening aan op 35-37 weken. Later uitvoeren van de screening zou leiden tot een te groot percentage patiënten die bevallen voor dat er een screenings-resultaat beschikbaar is. Vroeger uitvoeren van de screening zou leiden tot een lagere sensitiviteit (R71). Yancey et al. (R42) vergeleken bij 826 vrouwen een cultuur afgenomen op 35-36 weken zwangerschap en een cultuur afgenomen op het moment van de bevalling zelf. Zij toonden aan dat het uitvoeren van een screening op 35-36 weken een sensitiviteit heeft van 87 % en een specificiteit van 96 % om zwangeren op te sporen die op het moment van de bevalling gekoloniseerd zullen zijn met GBS.

#### 3.2 Likelihood ratio's (LR)

Voortgaand op de gegevens van Yancey et al., bekomt men een positieve likelihood ratio van 22 [95 % betrouwbaarheidsinterval: 15-31] en een negatieve likelihood ratio van 0,14 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0,10-0,19].

In Gasthuisberg gebeuren er gemiddeld 137 screenings per maand waarvan gemiddeld 22 % positief is (zie comment). De pre-test probabilliteit bedraagt dus 22 %, de post-test probabilliteit bedraagt dan 86 % [95 % betrouwbaarheidsinterval: 81-90 %] indien de test positief is en 4 % [95 % betrouwbaarheidsinterval: 3-5 %] indien de test negatief is.

#### 3.3 NND (number needed to diagnose)

Gebaseerd op de cijfers van Yancey et al., bedraagt de NND 1,2. Met andere woorden moeten er 1,2 testen worden uitgevoerd vooraleer men terecht kan zeggen of een vrouw al dan niet gekoloniseerd zal zijn met GBS op het moment van de bevalling.

### 4) Clinical impact

#### 4.1 Diagnostic aspect

De laatste CDC-guideline van 2002 (R12), alsook de Belgische richtlijnen (R6), adviseren om een universele screening uit te voeren bij alle zwangeren tussen 35 en 37 weken zwangerschap. Ook in dit ziekenhuis wordt deze strategie gevolgd (bijlage 3). Een beter alternatief zou een snelle test zijn die kan uitgevoerd worden tijdens de arbeid op het moment dat de vrouwen worden opgenomen in het ziekenhuis omdat dit de kolonisatiestatus op het moment van de bevalling zou weergeven. Deze sneltesten

hebben echter met een te lage sensitiviteit (immuno-assays) of met praktische bezwaren (moleculaire testen) te kampen (zie verder).

#### 4.2 Treatment

Indien de screening positief is (en ook in het geval dat de patiënte een vorig kind had met een invasieve GBS-sepsis, of een GBS bacteriurie had tijdens de huidige zwangerschap, of indien er geen screening gebeurd is maar de patiënt één of meer risicofactoren heeft), bevelen de guidelines aan om profylaxie te starten (R12). Dit moet gebeuren minstens 4 uur voor de bevalling. Ook patiënten met tekens of symptomen van chorio-amnionitis moeten onmiddellijk antibiotica krijgen, onafhankelijk van het resultaat van de GBS-screening (R51, R48). Eerste keuze volgens de CDC-richtlijn (R12, bijlage 4) is penicilline. Alternatief is ampicilline maar men geeft de voorkeur aan penicilline omdat dit een smaller spectrum antibioticum is (in het kader van resistentieontwikkeling). Door de CDC-guideline (R12) wordt er niet aanbevolen om voor elke GBS de penicilline-gevoeligheid te testen. Er verschenen echter reeds enkele rapporten waarin een verminderde gevoeligheid van groep B streptokokken voor penicilline werd beschreven (R81, R82). Het betrof hier stammen die intermediair gevoelig waren, volledig resistente stammen werden tot nu toe nog niet gerapporteerd. Dit impliceert niet dat elke GBS getest moet worden voor penicilline (R83), een jaarlijkse monitoring van de resistentiepatronen is echter wel noodzakelijk (R82). Ook in de NCCLS-richtlijnen staat expliciet vermeld dat het in de routine niet nodig is om de penicilline-gevoeligheid van een GBS te testen (R92). In België werd nog geen GBS met een verminderde gevoeligheid aan penicilline gedocumenteerd (R90, R45).

Voor penicilline-allergische patiënten maakt de CDC een onderscheid tussen patiënten met een laag risico en een hoog risico voor anafylaxie (R12, bijlage 4). Patiënten met een hoog risico zijn die patiënten die in het verleden een onmiddellijke hypersensitiviteitsreactie hadden op penicilline (bv. anafylaxis, angio-oedeem of urticaria) of die een voorgeschiedenis hebben van astma of een andere aandoening die anafylaxis gevaarlijker zou maken. Bij patiënten met een laag risico, beveelt de CDC aan om cefazoline te geven (slechts 10 % van de personen allergisch aan penicilline is ook allergisch aan cephalosporines). Bij patiënten met een hoog risico, is de eerste keuze clindamycine of erythromycine. Gezien de stijgende resistentie van groep B streptokokken aan erythromycine en clindamycine, wordt er aanbevolen om de gevoeligheid van de kiem aan deze antibiotica te testen. Als zowel clindamycine als erythromycine gevoelig zijn, gaat de voorkeur uit naar clindamycine aangezien dit produkt gemakkelijker de placenta penetreert en hogere concentraties bij de foetus geeft dan erythromycine (R93). Indien de gevoeligheid aan erythromycine en clindamycine niet gekend is, of indien de GBS resistent is aan zowel erythromycine als clindamycine, is de eerste keuze vancomycine. In België wordt penicilline-allergie gerapporteerd door 12 % van de zwangere vrouwen. Huidtesten konden slechts bij 10-20 % van deze patiënten een allergie aan penicilline bewijzen (R6).

#### Situatie in Gasthuisberg

In ons laboratorium wordt momenteel de gevoeligheid van de GBS niet getest. Resistentie tegen clindamycine en erythromycine werd geëvalueerd op 262 GBS'en geïsoleerd uit screeningsstalen tijdens de periode 2001-2002 in Gasthuisberg (Leuven) en Imelda (Bonheiden) (R45). 16,7 % van de GBS'en waren resistent tegen erythromycine, 11,0 % waren resistent tegen clindamycine. Alle clindamycine-resistente GBS'en hadden een hoog niveau van resistentie met MIC's  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$ . Alle clindamycine-resistente stammen waren eveneens resistent tegen erythromycine.

Bij de erythromycine-resistente GBS'en had 25 % een resistentie van hoog niveau met MIC's  $\geq 128$   $\mu\text{g/mL}$ . Al deze stammen behoorden tot de groep met cMLS<sub>B</sub> phenotype. De overige 75 % resistente GBS'en vertoonden een resistentie van laag niveau met MIC's van 1 tot 4  $\mu\text{g/ml}$ . De phenotypes in deze groep waren cMLS<sub>B</sub> (38.6%), iMLS<sub>B</sub> (20.5%) en M (15.9%).

Eerste keuze in dit ziekenhuis voor profylaxie is penicilline (R73). Bij penicilline-allergische patiënten wordt er meestal geen verder onderscheid gemaakt tussen patiënten met een hoog of een laag risico voor anafylaxie. Alle allergische patiënten krijgen clindamycine of erythromycine zonder dat de GBS hiervoor getest wordt.

#### Situatie in de perifere ziekenhuizen:

Wisselend: antibiogram niet standaard uitgevoerd maar enkel op telefonische vraag; antibiogram bij elke positieve GBS-screening; geen antibiogram.

#### 4.3 *Health outcome*

Bedoeling van het profylactisch geven van antibiotica is het aantal early-onset GBS-infecties te verminderen. Schrag et al. (R 44) deden een studie waarin de incidentie van early-onset GBS-infectie vergeleken werd in de periode voor en na het invoeren van de aanbevelingen voor profylaxie. Zij toonden aan dat de incidentie van early-onset infecties daalde met 65 %, nl. van 1,7 per 1000 levend geboren in 1993 tot 0,6 per 1000 in 1998. Ook in Spanje zag men een duidelijke daling van het aantal gevallen (R77). In België zijn de enige beschikbare gegevens, de stammen die worden opgestuurd naar het referentiecentrum. Hoewel deze cijfers geen exacte weergave zijn van het aantal early-onset GBS-infecties, zag men ook hier een zekere daling van het aantal gevallen (R77).

#### 5) Organisational impact

De GBS-screening wordt uitgevoerd tijdens een prenatale raadpleging vanaf 35 weken. De CDC-richtlijn (R12) stelt dat het resultaat van de screening moet worden opgestuurd naar de plaats van de bevalling indien deze geweten is.

#### 6) Cost impact: in and outside the laboratory

De GBS-screening valt onder de 'aërobe kweek van vaginale of urethrale monsters of sperma' en heeft een B250-waarde. Aan 100 % bedraagt de terugbetaling voor deze test 7 euro. Bij ambulante patiënten wordt er slechts 25 % van dit bedrag terugbetaald (d.i. 1,75 euro). Hierbij komt er dan een forfait die afhankelijk is van het aantal bijkomende testen dat wordt aangevraagd. Indien er bijvoorbeeld enkel een GBS-screening wordt aangevraagd, bedraagt de totale B-waarde minder dan 700 en komt er een forfait bij van 19,03 euro, wat dus een totale terugbetaling van 20,78 euro betekent. Indien er meerdere testen worden aangevraagd, zal de forfait relatief kleiner worden. Er is momenteel een nieuw nomenclatuurvoorstel om de screening naar Streptococcus agalactiae als een apart item te includeren.

Invasieve early-onset GBS-infecties leiden tot een langere hospitalisatieduur en intensievere opvolging, zodat een daling van deze infecties ook een invloed heeft op organisatorisch en financieel vlak.

#### Situatie in Gasthuisberg

De kostprijs voor het labo is de optelsom van een aantal factoren (registreren van de stalen, bereiding van de voedingsbodems, enten, aflezen en rapporteren, kwaliteitscontrole,...). Hierin zit niet alleen de kostprijs van het materiaal vervat maar ook de kostprijs van het personeel. De kostprijs van de halve Granada-/halve bloedplaat

bedraagt 0,9 euro per volledige plaat. De totale kostprijs (inclusief personeelskost) voor een screening bedraagt zo'n 8,22 euro per test.

De extra kost voor een zelfbereide LIM broth bedraagt 0,07 euro per staal. Indien deze op een Granada-/bloedplaat wordt uitgeënt komt daar nog eens 0,90 euro bij.

#### 7) Decision making

Er is geen duidelijkheid over de noodzaak om eerst een selectieve aanrijking uit te voeren vooraleer het staal op een selectieve plaat uit te enten. Sommige studies toonden aan dat een rechtstreekse enting evenwaardig zou zijn, waar dat andere studies een significant hogere opbrengst aantoonde na het uitvoeren van een aanrijking. Toch bevelen de guidelines aan om eerst een selectieve aanrijking te doen (al dan niet gecombineerd met een rechtstreekse enting), een procedure die ook de meeste laboratoria volgen. Het lijkt ons dan ook nuttig een studie te doen waarin we de extra opbrengst van een aanrijkingscultuur evalueren.

De gevoeligheid van groep B streptokokken wordt momenteel niet getest. Indien men aan penicilline-allergische patiënten clindamycine of erythromycine wil geven, is dit echter wel aangewezen, gezien het belangrijk percentage aan resistente stammen. Voortaan zullen we dus bij elke positieve GBS-screening een gevoeligheidsbepaling uitvoeren voor clindamycine en erythromycine en dit in het LIS rapporteren.

In de praktijk wordt er bij *alle* penicilline-allergische vrouwen geopteerd voor de keuze clindamycine of erythromycine. Misschien moet er bekeken worden om bij de vrouwen met een laag risico op anafylaxie cefazoline te geven als alternatief voor penicilline.

Het resultaat van de screening komt momenteel enkel terecht in het computersysteem. Zou het voor de gynaecologen misschien handig zijn als er ook een dagelijkse lijst met de resultaten naar het verloskwartier wordt gestuurd? Voor zwangeren die in de voorgeschiedenis reeds een kind hadden met een invasieve GBS-sepsis, kan het misschien nuttig zijn als dit als een rode boodschap verschijnt bij het openen van het (gynaecologisch) dossier van deze patiënt aangezien deze vrouwen bij volgende bevallingen altijd profylaxie moeten krijgen (en dus ook niet meer gescreend moeten worden). Hetzelfde geldt voor vrouwen bij wie er tijdens de huidige zwangerschap een GBS-bacteriurie werd vastgesteld.

## 1.2 Cultuur in combinatie met moleculaire technieken: de Accuprobe®

### 1) Inleiding

De Accuprobe® (Gen-probe) is een snelle DNA-probe test die gebruik maakt van de techniek van nucleïnezuurhybridisatie voor de identificatie van GBS vertrekkende van een gegroeide cultuur. Voordeel is dat men met deze techniek sneller een resultaat bekomt dan met de gewone cultuur (aanrijkingsprocedure).

### 2) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

#### 2.1 *Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)*

De recto-vaginale wissers moeten op kamertemperatuur naar het laboratorium getransporteerd worden binnen de 48 uur na afname. In het laboratorium kunnen de stalen maximaal nog eens 24 uur bewaard worden in de frigo vooraleer het staal te testen. Vervolgens moet de recto-vaginale wisser in een LIM-broth gedrenkt worden gedurende minstens 1 minuut en uitgewrongen worden tegen de wand van de tube. De tube wordt vervolgens gevortexd en geïncubeerd gedurende 18-24 uur op  $36 \pm 1$  °C. Na de incubatie moet de tube nogmaals goed gevortexd worden (R86).

#### 2.2 *Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)*

Het Accuprobe®-systeem maakt gebruik van een enkelstrengige DNA-probe met een chemiluminescent label die complementair is aan het ribosomaal RNA van het target-organisme (in dit geval de GBS). Nadat het ribosomaal RNA van de GBS vrijkomt, zal de gelabelde DNA-probe een stabiel complex vormen met dit ribosomaal RNA: een DNA-RNA hybride. Het toevoegen van de reagentia zorgt voor de differentiatie tussen niet-gehybridiseerde en gehybridiseerde probes. De gelabelde DNA-RNA hybriden worden vervolgens gemeten in een luminometer. Een resultaat is positief als dit gelijk of groter is aan de cut-off die bepaald werd door de firma. Resultaten in de dubieuze zone moeten herhaald worden (R86).

#### 2.3 *Analytical range*

Het resultaat wordt kwalitatief weergegeven: aan- of afwezigheid van GBS.

#### 2.4 *Turn around time (TAT)*

Het uitvoeren van de test (vertrekkende van een gegroeide LIM-broth) duurt zo'n 45 minuten.

#### 2.5 *Quality control*

Als positieve controle moet men een gekende *Streptococcus agalactiae* (bv. een ATCC-stam) gebruiken, als negatieve controle beveelt de bijsluiter een *Streptococcus bovis* aan (R86).

### 3) Diagnostic performance

#### 3.1 *Sensitivity, specificity*

Vergeleken met de standaardmethode, heeft de Accuprobe®-test een sensitiviteit van 94,7 tot 100 % en een specificiteit van 96,9 tot 99,5 % (R46, R87, R88, R89). Voorwaarde is wel dat de test gebeurt vertrekkende van een selectieve aanrijkingsbodem *na 18-24 uur incubatie*. Wanneer men de aanrijkingsbodem minder lang incubiert, zal de sensitiviteit dalen. De test is daarom ook niet geschikt voor een rechtstreekse detectie van GBS op de recto-vaginale wisser (R46).

4) Clinical impact  
Cf. GBS-kultuur

5) Organizational impact

De test wordt uitgevoerd vertrekkende van een gegroeide LIM-broth en vraagt een relatief lange hands-on tijd. Ook is er een zekere technische expertise vereist en moet men zich strikt aan de bijsluiters houden. Zo kan onvoldoende vortexen van de gegroeide broth vals negatieve resultaten veroorzaken (R88).

Momenteel wordt de test niet gebruikt in de Belgische laboratoria.

6) Cost impact: in and outside the laboratory

De test zelf kost ongeveer 6 euro per staal. Hierbij dient echter nog de personeelskost gerekend te worden. Er bestaat geen terugbetaling voor de test.

7) Decision making

De Accuprobe<sup>®</sup>-test is een test die wordt uitgevoerd vertrekkende van een gegroeide LIM-broth. Zo bekomt men een tijdsvoordeel van één à twee dagen vergeleken met de methode waar men de LIM-broth zal uitentten op een plaat die vervolgens ook weer moet geïncubeerd worden. Nadelen van de methode zijn de kostprijs, de relatief lange hands-on tijd en het feit dat de test geen informatie geeft over de gevoeligheid van de GBS.



### 1.3 Urinecultuur

Kinderen van vrouwen met GBS-bacteriurie zijn frequenter en zwaarder gekoloniseerd met GBS en hebben een verhoogd risico op een invasieve GBS-infectie. Hieromtrent zijn er slechts enkele studies verschenen die sterk verschillen in de definitie van bacteriurie, gaande van ‘elke hoeveelheid GBS in de urine’ tot ‘twee opeenvolgende urinestalen met  $\geq 10^5$  bacteriën/mL (R51).

De CDC stelt dat de aanwezigheid van GBS-bacteriurie bij een zwangere, een merker is voor zware genitale kolonisatie en dat zwangeren met GBS-bacteriurie (in om het even welke concentratie) tijdens de huidige zwangerschap zowiezo profylaxie moeten krijgen. Ook het labo moet dus elke hoeveelheid GBS in een urinestaal van een zwangere rapporteren, onafhankelijk van de concentratie en van het feit of het al dan niet een mengflora betreft (R12). Ook andere guidelines en de ASM-procedures volgen deze aanbeveling (R2,R6,R7,R10).

#### Situatie in Gasthuisberg

Momenteel wordt er in ons laboratorium geen onderscheid gemaakt tussen urinestalen van zwangeren of niet-zwangeren. Enkel een significante hoeveelheid GBS wordt gerapporteerd. Er wordt geen antibiogram uitgevoerd.

#### Situatie in de perifere ziekenhuizen

Een rondvraag bij een aantal perifere ziekenhuizen (bijlage 5) leerde dat de meeste van deze ziekenhuizen elke aanwezigheid van GBS bij een vrouw tijdens de vruchtbare periode rapporteren. Een aantal ziekenhuizen rapporteren de GBS enkel indien deze in een significante concentratie aanwezig is. Het antibiogram wordt soms niet uitgevoerd, soms enkel op telefonische aanvraag en soms altijd.

#### Decision making

GBS-bacteriurie is een risicofactor voor het ontstaan van early-onset GBS-disease. Over welke concentratie GBS het hier gaat, is echter minder duidelijk. De CDC beveelt toch aan om elke hoeveelheid GBS in de urine van een zwangere te rapporteren, omdat men dit beschouwt als een merker voor zware genitale kolonisatie. Ook de overige guidelines en verschillende perifere ziekenhuizen volgen deze aanbeveling. Indien we aan deze richtlijn willen voldoen, zouden we bijvoorbeeld elke GBS kunnen rapporteren in de urinestalen afkomstig van de eenheid ‘consultatie gynaecologie’.

De CDC stelt dat er geen screening meer moet worden uitgevoerd indien men een GBS vindt in een urinestaal van een zwangere en dat zij bij de bevalling zowiezo profylaxie moet krijgen. Hierbij kunnen we natuurlijk de bedenking maken dat indien deze bacteriurie inderdaad een teken is van zware genitale kolonisatie, de screening op 35-37 weken ook positief zou moeten zijn.

Het zou interessant zijn een studie uit te voeren om te evalueren of we patiënten missen in de huidige setting. We zouden gedurende een bepaalde periode de aanwezigheid van elke GBS in een urinestaal van een zwangere kunnen opsporen. Voor de patiënten met een niet-significante hoeveelheid GBS (die momenteel dus niet gerapporteerd wordt), zouden we kunnen kijken naar het resultaat van de recto-vaginale wisser om te evalueren of er patiënten zijn met een positief urinestaal en een negatieve screening. Indien dit zo is, zullen we in de toekomst inderdaad elke GBS in een urinestaal van een zwangere moeten rapporteren en hier een antibiogram op uitvoeren.

## 2. Intrapartum immuno-assays: de STREP B OIA<sup>®</sup>

### 1) Inleiding

De voorwaarden voor een snelle intrapartum-test, zoals vastgesteld door de CDC (R12) zijn: 1) de test moet even gevoelig zijn als de cultuur (minstens 85 % in vergelijking met de cultuur van recto-vaginale wissers geïnoculeerd in een selectieve aanrijkingsbodem); 2) de test moet snel zijn zodat de resultaten tijdig beschikbaar zijn om de antibioticumprofylaxie te starten; 3) de test moet geschikt zijn voor integratie in het laboratorium als een routinetest. De Strep B OIA<sup>®</sup> (Biostar) sneltest is een kwalitatieve optische immuno-assay die gebaseerd is op de detectie van een carbohydraat antigen dat uniek is voor GBS (R 57). Binnen de snelle immuno-assays blijkt de Strep B OIA<sup>®</sup> de test te zijn met de beste performantie (R62). De bestaande guidelines raden af om dergelijke testen uit te voeren als vervanging van de recto-vaginale cultuur (R6, R7, R10, R12, R14, R37). De enige indicatie die in de Belgische guideline vermeld wordt, zijn vrouwen die om één of andere reden toch niet gescreend werden tijdens hun zwangerschap, of vrouwen bij wie het resultaat van de screening op het moment van de bevalling niet gekend is (R6). De test kan dan worden uitgevoerd op het moment dat de vrouw in arbeid is. Indien de Strep B OIA<sup>®</sup> test positief is, moet er profylaxie gegeven worden, indien de test negatief is, mag men het resultaat niet betrouwen en moet men zich baseren op het al dan niet aanwezig zijn van risicofactoren. Indien men de sneltest niet gebruikt, moet men zich bij deze vrouwen *volledig* baseren op de aanwezigheid van risicofactoren.

### 2) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

#### 2.1 *Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)*

De wisser moet afgenomen worden zonder het aanbrengen van andere vaginale producten. Alleen steriele wissers met uiteinden in dacron of rayon mogen gebruikt worden. Wissers met uiteinden in calciumalginaat of katoen of met houten stokjes mogen niet gebruikt worden aangezien deze kunnen interfereren. Als de wissers niet onmiddellijk worden verwerkt, moeten zij op kamertemperatuur in een droog steriel buisje worden bewaard en/of getransporteerd. Als een alternatief kan men vloeibaar gemodificeerd Stuart's of Amies medium gebruiken. Alle stalen moeten verwerkt worden binnen de 72 uur na de afname. Bloederige stalen kunnen interfereren met kleurveranderingen tijdens de test (R 57).

#### 2.2 *Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)*

De Strep B OIA<sup>®</sup>-test is een kwalitatieve optische immuno-assay. Deze techniek maakt gebruik van een directe visuele detectie van een fysische verandering in de dikte van een moleculaire film. In een eerste deel van de test wordt een antigen, specifiek voor groep B streptokokken geïsoleerd. Dit antigen bindt dan in een tweede deel van de test aan een oppervlak waarop antilichamen tegen dit antigen zijn gefixeerd waardoor de totale dikte van de laag toeneemt. Deze verandering in dikte resulteert in een veranderde lichtweerskaatsing wat op zich leidt tot een zichtbare kleurverandering (R57).

Volgens de bijsluiter heeft de test een reproduceerbaarheid van 97.8%. De detectielimiet varieert, afhankelijk van het serotype GBS van  $7,7 \times 10^3$  tot  $1,6 \times 10^4$  bacteriën per test (R57). De viabiliteit van de GBS zou geen invloed hebben op het resultaat van de test (in tegenstelling tot de cultuur) (R75).

#### 2.3 *Analytical range:*

Het resultaat wordt kwalitatief weergegeven: aan- of afwezigheid van GBS.

#### 2.4 Turn around time (TAT):

Het uitvoeren van de test duurt zo'n 30 minuten.

#### 2.5 Quality control:

##### Controle extractie-procedure:

Een kleurverandering van geel naar groen en naar blauw tijdens de extractieprocedure duidt erop dat de reagentia in de juiste volgorde werden toegevoegd en dat een juiste pH-range bereikt werd.

##### Afrees-referentie:

Een deel van het reactie-oppervlak zal niet reageren en dient dus als achtergrond-referentie om de kleurveranderingen te interpreteren.

##### Integriteit van het eindresultaat:

Het eindresultaat blijft stabiel en kan dus door verschillende mensen worden afgelezen.

##### Interne controle:

Bij elke test die wordt uitgevoerd is er een interne positieve controle aanwezig.

##### Externe controle:

Een externe positieve controle wordt meegeleverd met de kit. Als alternatief kan er ook een zuivere GBS-stam gebruikt worden (bv. een ATCC-stam). Als negatieve controle kan men gebruik maken van de 'wash-oplossing' of kan men een zuivere streptokokkenstam (andere dan GBS) gebruiken.

### 3) Diagnostic performance

#### 3.2 Sensitivity, specificity

Verschillende studies die de diagnostische performantie van de test hebben geëvalueerd (R60, R61, R62, R63, R64, R65, R46), bekwamen een lage tot zeer lage sensitiviteit variërend van 26,8 tot 72 % (gouden standaard: aanrijking in LIM-broth). De specificiteit lag over het algemeen hoger, nl. tussen 85,7 en de 98,4 %. Ook wanneer men de test vergeleek met een rechtstreekse uiting op bloedplaat, kwam men een lage sensitiviteit van 50-64 %. Verder bemerkte men een duidelijk verschil tussen patiënten die licht of zwaar gekoloniseerd waren: de sensitiviteiten van de Strep B OIA<sup>®</sup> test schommelde van 31,3 tot 66,7 % bij licht gekoloniseerde en van 90 tot 100 % bij zwaar gekoloniseerde patiënten.

#### 3.3 Likelihood ratio's (LR)

Voortgaand op de gegevens van Thinkhamrop et al. (internationale multicenterstudie bij 1306 zwangere vrouwen; sensitiviteit 26,8 %, specificiteit 98,4 % vergeleken met LIM-broth) (R64), bekomen we een positieve likelihood ratio van 13 [95 % betrouwbaarheidsinterval: 7,9-23] en een negatieve likelihood ratio van 0,74 [95 % betrouwbaarheidsinterval: 0,69-0,81 %].

Indien de pre-test probabiliteit 22 % bedraagt, zou de post-test probabiliteit 79 % bedragen [95 % betrouwbaarheidsinterval: 69-87 %] indien de test positief is en 17 % [95% betrouwbaarheidsinterval: 16-19 %] indien de test negatief is.

#### 3.4 NND (number needed to diagnose)

Gebaseerd op de cijfers van Thinkhamrop et al., bedraagt de NND 4,0. Met andere woorden moeten er 4 testen worden uitgevoerd vooraleer een terecht positief of een terecht negatief resultaat bekomen wordt.

#### 4) Clinical impact

##### 4.1 *Diagnostic aspect*

De diagnostische performantie ligt beduidend lager bij licht-gekoloniseerde vrouwen. Hoewel het risico op invasieve GBS-sepsis hoger ligt bij zwaar gekoloniseerde vrouwen (R51), is het niet aangewezen deze test te gebruiken als alternatief voor de cultuur. Ongeveer 15 % van alle gevallen van early-onset GBS sepsis komt immers nog voor bij zwangeren die slechts licht gekoloniseerd zijn (R62). Ook de FDA publiceerde hieromtrent een safety alert waarin gewaarschuwd wordt voor de vals negatieve (en vals positieve) resultaten die met dit type test bekomen kunnen worden (R58). De enige mogelijke indicatie zijn vrouwen die tijdens hun zwangerschap niet gescreend werden. Bij een positief resultaat zou men dan profylaxie moeten geven, bij een negatief resultaat mag men zich, gezien de lage sensitiviteit, niet op het resultaat baseren en moet men zich beroepen op de risk-based strategie.

##### 4.2 *Treatment*

Indien de test positief is, dient de vrouw op het moment van de bevalling antibioticum-profylaxie te krijgen. Een negatief resultaat is, gezien de lage sensitiviteit, weinig betrouwbaar. De test geeft geen informatie over de gevoeligheid van de GBS, wat een probleem stelt bij penicilline-allergische patiënten.

##### 4.3 *Health outcome*

Cf. GBS-cultuur

#### 5) Organizational impact

De STREP B OIA<sup>®</sup>-test is een test die moet uitgevoerd worden op het moment van de arbeid. Een studie uitgevoerd in dit ziekenhuis (R65) waarin de test werd geëvalueerd, toonde aan dat de tijd tussen staalname en het moment van de bevalling gemiddeld 7u29 minuten bedroeg (R65). Optimaal moet de antibioticum-profylaxie bij de zwangere gestart worden ten minste 4 uur voor de bevalling. In praktijk betekent dit dat de test best zo snel mogelijk na opname van de zwangere moet worden uitgevoerd. De test duurt zo'n 30 minuten en vereist, gezien de verschillende stappen, de continue aanwezigheid van een persoon, die zich dan niet meer op andere taken kan toelagen. De test vereist geen laboratoriumomgeving en kan op het verloskwartier zelf worden uitgevoerd.

#### 6) Cost impact: in and outside the laboratory

De test zelf kost 5,72 euro per test. Hierbij dient echter nog de personeelskost gerekend te worden. Er bestaat geen terugbetaling voor de test.

#### 7) Decision making

De Strep B OIA<sup>®</sup>-test is een sneltest voor detectie van GBS die kan uitgevoerd worden op het moment van arbeid. Gezien echter de lage sensitiviteit van de test, blijft een prenatale screening en cultuur de gouden standaard. Enige indicatie waarbij de test nuttig zou zijn, zijn zwangeren bij wie om één of andere reden, geen screening is gebeurd of bij wie het resultaat van de screening nog niet gekend is op het moment van de bevalling. Dan nog mag men enkel voortgaan op het resultaat van de test indien dit resultaat positief is. Bovendien geeft de test geen gevoeligheidsbepaling voor erythromycine en clindamycine. Er is geen terugbetaling voorzien voor deze test en aangezien deze test zo snel mogelijk moet gebeuren (ook 's nachts) zou men ook extra personeel ter beschikking moeten stellen, wat de kostprijs nog sterker zou doen stijgen. Samengevat lijkt het niet haalbaar en ook niet kosten-effectief om deze test (met beperkte klinische meerwaarde) in huis te halen. Indien er bij een zwangere geen prenatale screening werd verricht of indien het

resultaat van de screening nog niet gekend is, baseert men zich best op de risk-based strategie. In ons laboratorium vinden we voor één op vier vrouwen die hier bevallen geen resultaat terug van de GBS-screening (zie comment). Belangrijkste oorzaken zijn premature bevallingen bij wie men altijd profylaxie moet geven, primaire sectio's waarbij een screening niet nodig is en een kleiner percentage patiënten die van buitenaf werden doorverwezen (waarbij het ook vaak om een premature bevalling of een geplande sectio gaat). In geen enkel van deze gevallen zou de Strep B OIA<sup>®</sup>-test dus nuttig zijn. Het vergeten van een screening zou wel een indicatie zijn om de test uit te voeren op het moment van de arbeid, doch dit komt in ons ziekenhuis zelden voor.

8) Opmerking

De Strep B OIA<sup>®</sup>-test is ook gevalideerd voor detectie van GBS in urinestalen van baby's (R57). De CDC- (R12) en andere guidelines, zoals de Belgische (R6), bevelen echter aan om de diagnose van GBS-sepsis bij een pasgeborene te stellen op basis van klinische tekens van sepsis, gecombineerd met een cofo, CRP, hemokultuur, lumbaal punctie bij tekens van meningeale prikkeling, RX-thorax en endotracheale cultuur (bij respiratoire distress, infiltraat op RX of geïntubeerde kinderen). Urinecultuur of screening van de pasgeborenen wordt niet aanbevolen. Ook in Gasthuisberg wordt deze aanbeveling gevolgd (R73).

### 3. Intrapartum moleculaire technieken: IDI-Strep B<sup>®</sup>

#### 1) Inleiding

Een andere methode voor intrapartum detectie van GBS zijn de moleculaire technieken (R69, R46). Een voorbeeld hiervan, goedgekeurd door de FDA (R67), is de IDI-Strep B<sup>®</sup> (firma Infectio Diagnostic), een kwalitatieve moleculaire test die wordt uitgevoerd op het real-time SmartCycler<sup>®</sup>-systeem (firma Cepheid) of het GenExpert<sup>®</sup>-systeem (firma Cepheid) en die hier verder besproken zal worden. Een tweede commercieel beschikbaar real-time PCR systeem is de LightCycler<sup>®</sup> (firma Roche diagnostics). Het SmartCycler<sup>®</sup> systeem biedt meer flexibiliteit doordat het 16 onafhankelijk gecontroleerde test-sites bevat waardoor stalen simultaan of sequentieel kunnen getest worden, m.a.w. er is een continue toegang tot het systeem. Ook enkele guidelines vermelden de mogelijkheid van moleculaire technieken (R1, R2, R3, R6).

#### 2) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

##### 2.1 *Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)*

De wisser moet naar het labo verstuurd worden in een vloeibaar Stuart's medium op een temperatuur tussen 2 en 30 °C. Stalen die binnen de 24 uur getest worden, kunnen op kamertemperatuur bewaard worden, anders wordt het aanbevolen om de stalen in de frigo te bewaren (stabiel gedurende 6 dagen). Indien men tevens een kweek wil uitvoeren met antibiogram, wordt er aangeraden een tweede wisser af te nemen (R66). Het al dan niet gebroken zijn van de vliezen lijkt de test niet significant te beïnvloeden (R79).

##### 2.2 *Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)*

Het genetische target van de IDI-Strep B<sup>®</sup> is een regio (154 baseparen) van het cfb-gen dat codeert voor de CAMP-factor. Deze regio wordt geamplificeerd en gedetecteerd. De detectie gebeurt met behulp van moleculaire beacons. Dit zijn oligonucleotiden die bestaan uit een zogenaamde loopsequentie, die complementair is aan het target, en een stamhybride die gevormd wordt doordat het 5'- en 3'-uiteinde complementair zijn. De moleculaire beacon is 5'-gelabelled met een fluorofoor en 3'- met een quencher. Wanneer het target niet aanwezig is, zal de stamhybride van de moleculaire beacon gesloten blijven en zijn de fluorofoor en de quencher zodanig dicht bij elkaar dat het geëmitteerde licht van de fluorofoor direct geabsorbeerd wordt door de quencher. Wanneer de complementaire target sequentie wel aanwezig is ondergaat de moleculaire beacon een verandering van conformatie waardoor de stamhybride zich opent en de fluorofoor en de quencher van elkaar afbewegen. Het geëmitteerde licht van de fluorofoor wordt nu niet meer geabsorbeerd door de quencher en er is netto lichtuitstraling meetbaar. De hoeveelheid fluorescentie correleert op elk moment met de hoeveelheid specifieke amplicons die op dat moment aanwezig zijn en worden continu gemonitord door het systeem (real-time).

De recto-vaginale wisser wordt eerst geëluëerd en vervolgens wordt er een aliquot van dit eluaat getransfereerd naar de lysis buffer. Een deel van dit lysaat wordt toegevoegd aan de PCR-reagentia en dit buisje wordt vervolgens in het real-time SmartCycler<sup>®</sup> PCR-systeem geplaatst. Recent werd er door de firma een nieuw, volledig geautomatiseerd toestel op de markt gebracht. Dit toestel, de GenExpert<sup>®</sup>, werkt met wegwerpbaar cassettes waarin de vaginale wisser wordt ingebracht en doet vervolgens alles volledig automatisch: van DNA-extractie tot amplificatie en detectie, wat dit toestel ideaal maakt voor de wachtdiensten.

### Analytische sensitiviteit

De onderste detectiedrempel voor verschillende serotypes en varianten van *Streptococcus agalactiae*, varieert van 10 tot 50 (gemiddeld 25) genoom-kopieën per reactie, wat overeenkomt met 3-9 CFU/reactie, ofwel  $10^3$  tot  $10^4$  CFU/wisser (R66).

### Analytische specificiteit

99 ATCC-stammen (27 *Streptococcus* species, andere species phylogenetisch gerelateerd aan *Streptococcus agalactiae* en andere bacteriën en gisten die frequent worden aangetroffen als vaginale en rectale flora) werden getest met de IDI-Strep B<sup>®</sup> en er werd een specificiteit bekomen van 100 % (R66).

### Reproducibility

10 verschillende stalen (2 negatieve, 2 zwak positieve, 3 positieve en 3 sterk positieve stalen) en een positieve en negatieve controle werden in drievoud getest op drie verschillende plaatsen en op drie verschillende dagen. De algemene agreement bedroeg 96,5 % (R66).

## 2.3 Analytical range

Het resultaat wordt kwalitatief weergegeven: aan- of afwezigheid van GBS

## 2.4 Turn around time (TAT)

Het voordeel van de real-time ten opzichte van de klassieke PCR is de snelheid waarmee het resultaat beschikbaar is. Waar het resultaat bij de klassieke PCR beschikbaar is na ongeveer 100 minuten, is dat bij de real-time beschikbaar na 30-45 minuten (R66, R69).

## 2.5 Quality control

Interne controle: in elk reactiemengsel om PCR-inhibitie in elk specimen op te sporen.

Externe controle: bij elke run om problemen met de reagentia, contaminatie vanuit de omgeving en carry-over te detecteren. Een cultuur van *Streptococcus agalactiae* kan gebruikt worden als positieve controle, andere streptokokken kunnen gebruikt worden als negatieve controle (R66).

## 3) Diagnostic performance

### 3.1 Sensitivity, specificity

Een multicenterstudie evalueerde de diagnostische performantie van de IDI-Strep B<sup>®</sup> – kit op de SmartCycler<sup>®</sup> om de intrapartum GBS-kolonisatie van vrouwen te detecteren (R68). Een **intrapartum** cultuur (aanrijkmethode) werd in deze studie beschouwd als gouden standaard. De diagnostische performantie van de IDI-Strep B<sup>®</sup> werd bovendien ook vergeleken met de diagnostische performantie van een antepartum cultuur en een risk-based approach.

**Table 4. Performance characteristics of the IDI-Strep B test, antepartum culture, and use of risk factors, compared with intrapartum culture, in determining colonization with group B streptococci for 802 pregnant women.**

Method	Sensitivity <sup>a</sup>		Specificity <sup>b</sup>		Positive predictive value <sup>b</sup>		Negative predictive value <sup>c</sup>	
	Proportion (%) of specimens <sup>d</sup>	95% CI	Proportion (%) of specimens <sup>d</sup>	95% CI	Proportion (%) of specimens <sup>d</sup>	95% CI	Proportion (%) of specimens <sup>d</sup>	95% CI
IDI-Strep B test	140/149 (94.0)	90.1–97.8	626/653 (95.9)	94.3–97.4	140/167 (83.8)	78.2–89.4	626/635 (98.6)	97.7–99.5
Antepartum culture	63/116 (54.3)	45.3–63.4	542/558 (97.1)	95.7–98.5	63/79 (79.7)	70.9–88.6	542/595 (91.1)	88.8–98.5
Risk factor approach	13/31 (41.9)	24.6–59.3	66/94 (70.2)	61.0–79.5	13/41 (31.7)	17.5–46.0	66/84 (78.6)	69.8–87.3

De IDI-Strep B<sup>®</sup> vertoonde in deze studie een goede diagnostische performantie (sensitiviteit 94,0 %; specificiteit 95,9 %) en voldoet aan de vereisten van de CDC welke stelt dat een adequate intrapartum test een gevoeligheid moet hebben van minimaal 85% vergeleken met een selectieve aanrijkingscultuur. Opvallend in deze studie is dat de gevoeligheid van de antepartum cultuur bijzonder laag ligt (54,3%) in vergelijking met de studie van Yancey et al (R42). Mogelijke verklaring hiervoor is het tijdstip van afname van de antenatale wissers. Indien deze te vroeg worden afgenomen, zal de sensitiviteit inderdaad dalen. Ook de risk-based strategie behaalde in deze studie slechte resultaten op vlak van sensitiviteit (41,9 %) en specificiteit (70,2 %).

### 3.2 Likelihood ratio's (LR)

Voortgaand op bovenstaande gegevens bekomt men voor de intrapartum PCR-test een positieve likelihood ratio van 23 [95 % betrouwbaarheidsinterval: 17-33] en een negatieve likelihood ratio van 0,06 [95 % betrouwbaarheidsinterval: 0,04-0,11].

Indien de pre-test probabiliteit 22 % bedraagt, zou de post-test probabiliteit 87 % bedragen [95 % betrouwbaarheidsinterval: 83-90 %] indien de test positief is en 2 % [95% betrouwbaarheidsinterval: 1-3 %] indien de test negatief is.

### 3.3 NND (number needed to diagnose)

Gebaseerd op bovenstaande cijfers, bedraagt de NND 1,1. Met andere woorden moeten er 1,1 testen worden uitgevoerd vooraleer een terecht positief of een terecht negatief resultaat bekomen wordt.

## 4 Clinical impact

### 4.4 Diagnostic aspect

De test heeft een goede diagnostische performantie en kan dus bepalen of de vrouw op het moment van de arbeid al dan niet profylaxie moet krijgen.

### 4.5 Treatment

Nadeel is dat de test geen informatie geeft over de gevoeligheid van de kiem. Bij vrouwen met een gekende hoog risico penicilline-allergie zou er dus eventueel nog wel een prenatale screening moeten gebeuren (R80).

### 4.6 Health outcome

Cf. GBS-kultuur

## 5 Organizational impact

De IDI STREP B<sup>®</sup>-test is een test die kan uitgevoerd worden op het moment van de arbeid. We hebben hier te maken met hetzelfde probleem als bij de overige sneltesten: om de antibioticum-profylaxie tijdig te kunnen toedienen, moet de test zo snel mogelijk na opname van de zwangere worden uitgevoerd. De test duurt zo'n 45 minuten en vereist de aanwezigheid van een persoon die vertrouwd is met deze techniek. Er zou dus 24 op 24 iemand beschikbaar moeten zijn om deze test uit te voeren. Als oplossing voor dit probleem, bracht de firma Cepheid het GenExpert<sup>®</sup> systeem op de markt, een volledig geïntegreerd real-time PCR-systeem waarbij een minimum aan handelingen en kennis vereist is.

## 6 Cost impact: in and outside the laboratory

De test zelf kost 39 euro per test. Hierbij dient echter nog de personeelskost gerekend te worden. Er bestaat geen terugbetaling voor de test.



Haberland et al. (R70) publiceerden een artikel waarin ze een ‘cost-benefit’ analyse deden voor de PCR-test. Wanneer de intrapartale PCR-techniek vergeleken werd met een prenatale screening op 35-37 weken, bekwam men een netto winst van 6 dollar per geboorte ten voordele van de PCR-techniek. Verklaring hiervoor zijn een daling van het aantal antibiotica-toedieningen, een daling van het aantal early-onset GBS-infecties en een reductie van 6 sterftes of ernstige afwijkingen per miljoen geboortes.

#### 7 Decision making

De IDI-Strep B<sup>®</sup> is een real-time PCR-techniek die intrapartum kan worden uitgevoerd. Voordeel is dat deze techniek een betere diagnostische performantie heeft dan de prenatale cultuur (mede door het feit dat ze op het moment van de bevalling zelf wordt uitgevoerd). Ook voor premature bevallingen (waarbij geen screening is kunnen gebeuren) biedt de PCR-techniek een oplossing. Nadelen zijn echter de hoge kostprijs en het feit dat we met deze techniek geen gevoeligheidsbepaling kunnen uitvoeren. Wij beschikken in het laboratorium over het SmartCycler<sup>®</sup>-systeem. Een optie zou zijn dat we de test enkel uitvoeren bij die vrouwen waarbij er geen screening is kunnen gebeuren. Maar ook hier blijft het probleem bestaan dat we een voldoende snelle TAT moeten kunnen garanderen, wat dus impliceert dat er 24 op 24 iemand beschikbaar zou moeten zijn die vertrouwd is met de test.

## COMMENTS: GEGEVENS GASTHUISBERG

---

In Gasthuisberg gebeurden er tijdens het jaar 2005 1648 screeningen, dus gemiddeld 137 screeningen per maand. Tijdens dat jaar waren er 365 positieve screeningen, d.i. 22,1 % van alle screeningen. 93 % van de stalen was afkomstig van de consultatie gynaecologie, 1% waren extra-murosstalen. Er waren tijdens dat jaar 35 patiënten met 2 wissers, 2 patiënten met 3 wissers, 1 patiënt met 4 wissers en 1 patiënt met 5 wissers. Van de 39 patiënten waren er 6 patiënten bij wie het resultaat van de verschillende wissers niet hetzelfde was.

Tijdens het jaar 2004 waren er in dit ziekenhuis 2063 bevallingen, terwijl we slechts 1490 GBS-wissers in het labo ontvingen. Dit betekent dat we van ongeveer één op vier vrouwen die in dit ziekenhuis bevallen geen screening in het laboratorium ontvangen. De belangrijkste verklaringen hiervoor zijn premature bevallingen (294 tijdens het jaar 2004), geplande sectio's (301 tijdens het jaar 2004) en vrouwen die van elders werden doorverwezen en dus nooit in dit ziekenhuis op consultatie kwamen (266 tijdens het jaar 2004). Van de vrouwen die werden doorverwezen, zijn er wel een aantal die overlappen met de premature bevallingen of de geplande sectio's. Het vergeten van de screening is eveneens een mogelijke oorzaak maar, rekening houdend met bovenstaande cijfers, kunnen we concluderen dat dit in ons ziekenhuis zelden voorvalt.

Alle neonatale GBS-sepsissen sinds het jaar 2003 werden opgezocht. De bevallingen in dit ziekenhuis waarbij er minstens één kind werd geboren met een early-onset GBS-sepsis, zijn hieronder weergegeven.

<b>DATUM SCREENING</b>	<b>RESULTAAT SCREENING</b>	<b>DATUM BEVALLING</b>	<b>ZWS-DUUR</b>
27/12/2005	Negatief	20/01/2006	39.0 weken
28/09/2005	Positief	11/10/2005	38.1 weken
PPROM	/	11/08/2005	32.2 weken
19/04/2005	Negatief	18/05/2005	36.0 weken
03/05/2005	Negatief	13/05/2005	38.3 weken
Preterme bevalling	/	25/06/2004	26.0 weken
PPROM	/	09/03/2004	29.3 weken
Preterme bevalling	/	17/12/2002	27.3 weken

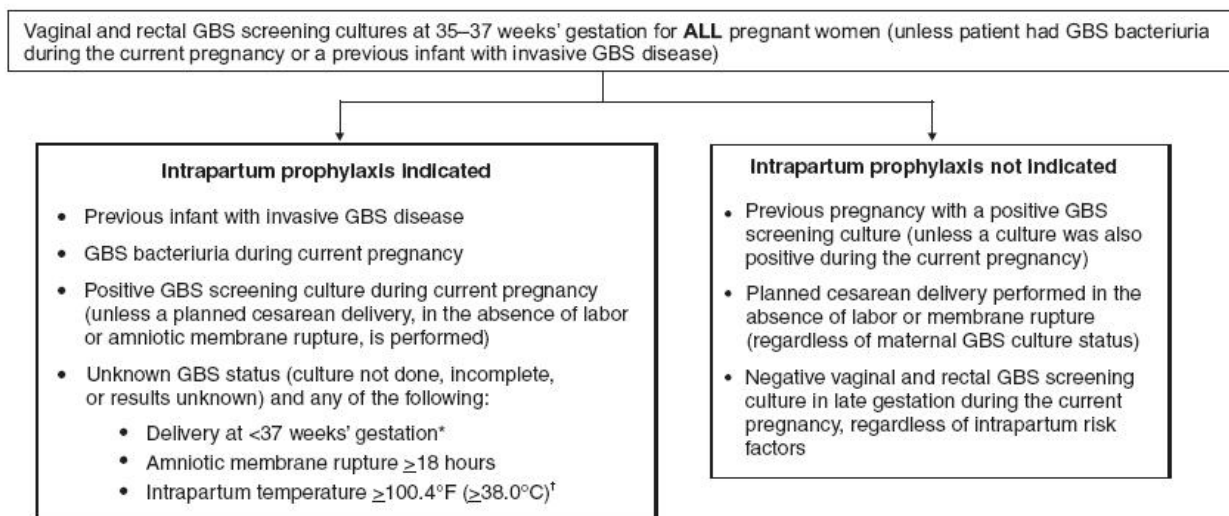
## **To do/ACTIONS**

---

- 1) Evaluatie van de additionele opbrengst van een aanrijking in LIM-broth.  
Er zal gedurende een bepaalde periode zowel een rechtstreekse enting gebeuren als een aanrijking in LIM-broth gevolgd door een uitenting. De additionele opbrengst van een aanrijking in LIM-broth zal vervolgens geëvalueerd worden en er zal bekeken worden of we onze huidige procedure zullen aanpassen.
- 2) Uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van erythromycine en clindamycine van elke Streptococcus agalactiae en rapportering in het LIS.
- 3) Evaluatie van de noodzaak om elke GBS in een urinekultuur van een zwangere te rapporteren.  
Gedurende een bepaalde periode zal elke GBS in een urinestaal van een zwangere opgespoord worden. Een niet-significante hoeveelheid GBS wordt niet in het computersysteem gerapporteerd. Indien de zwangeren met een niet-significante hoeveelheid GBS in de urine dan nadien een GBS-screening krijgen, zal er gekeken worden of er zwangeren zijn met een positief urinestaal en een negatieve screening. Indien dit zo is, zullen we in de toekomst inderdaad elke GBS in een urinestaal van een zwangere moeten rapporteren.

## ATTACHMENTS

### Attachment 1: Indicaties voor het geven van intrapartum antibioticumprohylaxie: CDC 2002 (R12)



\* If onset of labor or rupture of amniotic membranes occurs at <37 weeks' gestation and there is a significant risk for preterm delivery (as assessed by the clinician), a suggested algorithm for GBS prophylaxis management is provided (Figure 3).

† If amnionitis is suspected, broad-spectrum antibiotic therapy that includes an agent known to be active against GBS should replace GBS prophylaxis.

### Attachment 2: GBS-procedure perifere labo's

**Bonheiden:** Aanrijking in LIM-broth, indien troebel na 24 uur uitsluiten op CAP, Granada en enterokokkenplaat, indien niet troebel nog 1 dag verder incuberen. Antibioqram bij elke GBS.

**Brugge:** Aanrijking in LIM-broth, na 24 uur uitsluiten op Granada medium.

**Hasselt:** Aanrijking in LIM-broth, na 24 uur uitsluiten op Edwardsmedium. Antibioqram bij elke positieve screening.

**Aalst:** Rechtstreeks uitsluiten op Granada agar. Er wordt geen antibioqram uitgevoerd. De aanrijkingprocedure wordt dit jaar door de assistent geëvalueerd.

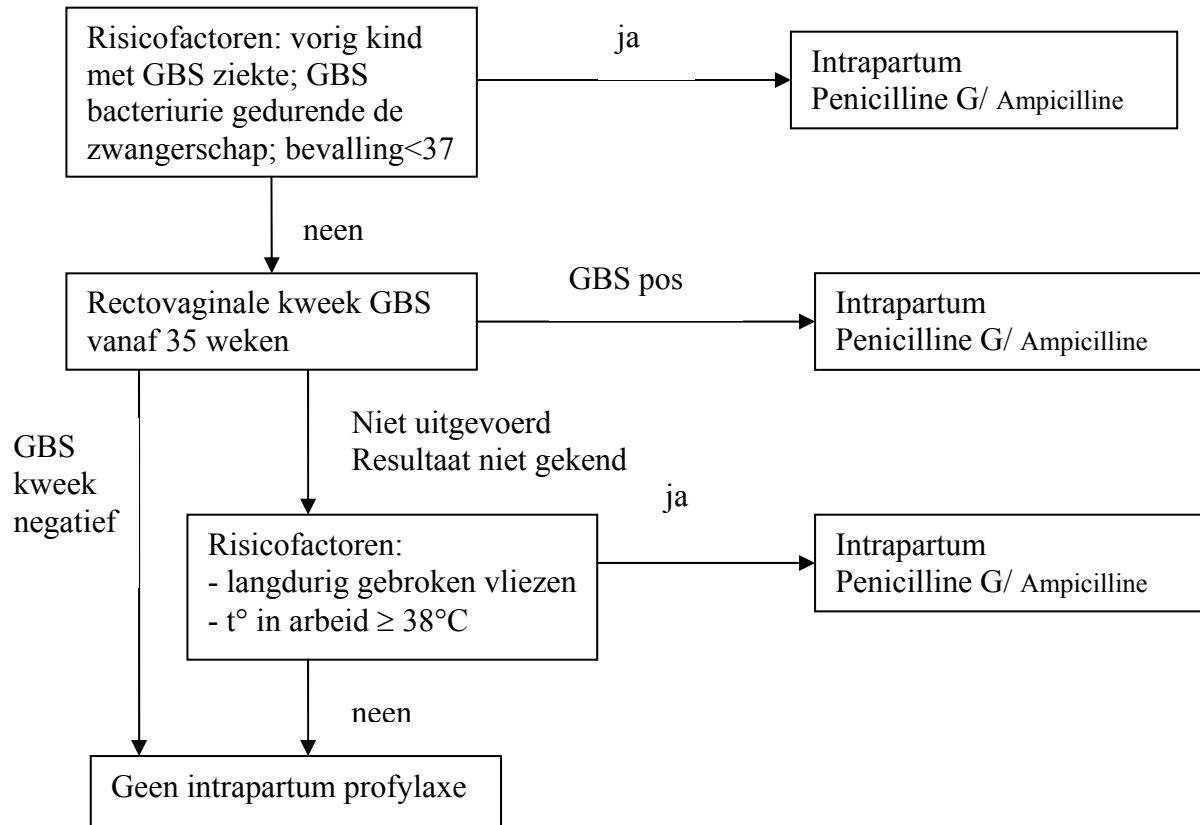
**Roeselaere:** Rechtstreeks enten op Granada agar. Geen antibioqram.

**Kortijk:** Rechtstreeks enten op Granada (halve plaat) + aanrijking in Todd Hewitt  
Indien Granada rechtstreeks negatief: Todd Hewitt uitsluiten op de andere helft van de Granada plaat.

**Herentals:** Rechtstreeks enten op een CNA-plaat (colistine, nalidixinezuur) + aanrijking in SBM-broth die na 18-24 uur incubatie wordt overgeënt op een CNA-plaat. Deze platen worden gedurende 2 opeenvolgende dagen afgelezen. Verdachte kolonies worden geagglutineerd. Antibioqram enkel op telefonische aanvraag bij penicilline-allergische patiënten.

**Genk:** rechtstreeks enten op Granada agar. Indien reinkultuur van kleurloze kolonies: Streptex ter uitsluiting van niet-hemolytische GBS'en. Erythromycine en clindamycine worden enkel op vraag getest.

Attachment 3: 'Consensus beleid GBS in zwangerschap' Dienst Verloskunde – Gynaecologie; Dienst Neonatologie; Dienst Microbiologie 30/09/2004 UZ Gasthuisberg Leuven



Attachment 4: Keuze en dosering van antibiotica voor intrapartum profylaxie: CDC 2002 (R12)

<b>Eerste keuze</b>	Penicilline G, 5 miljoen eenheden IV als initiële dosis, gevolgd door 2.5 miljoen eenheden IV elke 4 uur tot aan de geboorte
(Alternatief)	(Ampicilline, 2 g IV als initiële dosis, gevolgd door 1g IV elke 4 uur tot aan de geboorte)
<b>Penicilline-allergie</b> - Laag-risico voor anaphylaxie - Hoog risico voor anaphylaxie en GBS gevoelig voor clinda/erythro - Hoog risico voor anaphylaxie en GBS resistent tegen clinda/erythro <i>of</i> gevoeligheid aan clinda/erythro niet gekend	Cefazoline, 2 g IV als initiële dosis, gevolgd door 1 g IV elke 8 uur tot aan de geboorte Clindamycine, 900mg IV elke 8 uur tot aan de geboorte, <i>of</i> Erythromycine, 500mg IV elke 6 uur tot aan de geboorte  Vancomycine, 1g IV elke 12 uur tot aan de geboorte

Attachment 5: rapporteren van GBS-bacteriurie in de perifere labo's

**Bonheiden:** elke aanwezigheid van een GBS bij een vrouw in de vruchtbare periode wordt gerapporteerd. Antibioqram bij elke GBS.

**Roeselare:** GBS in een urinestaal wordt genegeerd bij mengflora of lage concentratie. Enkel gerapporteerd indien (quasi) reinkultuur én pyurie, tenzij bij neutropene patiënten of wanneer op de aanvraag uitdrukkelijk 'zwanger' vermeld wordt (komt zelden voor). Er wordt geen antibiogram uitgevoerd.

**Hasselt:** bij mengflora wordt de GBS niet gerapporteerd maar wordt er een controlestaal gevraagd. Antibioqram wordt enkel uitgevoerd indien de GBS significant aanwezig is (dus niet bij meerdere kiemen en afwezigheids van pyurie).

**Aalst:** elke aanwezigheid van een GBS bij een vrouw in de vruchtbare periode wordt gerapporteerd. Antibioqram wordt niet uitgevoerd.

**Herentals:** elke aanwezigheid van een GBS bij een vrouw in de vruchtbare periode wordt gerapporteerd. Antibioqram enkel op telefonische aanvraag bij penicilline-allergische patiënten.

**Genk:** elke aanwezigheid van een GBS bij een vrouw in de vruchtbare periode wordt gerapporteerd. Antibioqram wordt enkel uitgevoerd wanneer dit gecombineerd is met een andere uropathoegen die ook een AB vereist.