



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no. Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Nei til screening på gruppe B-streptokokker?

I Tidsskriftet nr. 23/2006 har Rolf Kirschner og medarbeidere et innlegg mot screening av gravide med tanke på gruppe B-streptokokker (1). Forfatterne diskuterer et komplekst problemområde, og jeg ønsker å gi noen kommentarer.

Forekomsten av infeksjoner med gruppe B-streptokokker hos spedbarn har ikke sunket i Norge, men vært stabil de siste ti årene og er høyere enn tiåret før (2). Ca. 40 syke spedbarn årlig er betydelig i forhold til befolkningsgruppen (ca. 55 000); kfr. oppmerksomhet omkring barn og unge med meningokokksepsis i 1970- og 80-årene.

Påstanden om at forekomsten av bærere av gruppe B-streptokokker øker til 70 % etter feilaktig antibiotikabruk i svangerskapet, bør dokumenteres.

Økt antibiotikabruk er ikke ønskelig, men det er usikkert om antibiotikaprofylakse under fødsel fører til økt resistens og økning av andre nyfødteinfeksjoner (3). Forfatterne kommenterer ikke hvor mye antibiotika som nå brukes i Norge. Følges norske retningslinjer, med antibiotikaprofylakse basert på risikofaktorer, får mange kvinner antibiotika under fødsel selv uten screening.

Det er grunn til å diskutere effektiviteten av den norske strategien; studier har vist at bare en liten del av mødrene som fikk syke barn, hadde risikofaktorer for gruppe B-streptokokker (4). Mange får derfor unødvendig antibiotika, også med risiko-basert profylakse.

Problemer med testing rett før fødsel og hurtigtester med dårlig sensitivitet utelukker ikke screening av gravide som metode. I land som benytter seg av screening, tas prøver fra den gravide i uke 35–37. Disse prøvene dyrkes tradisjonelt, og selv om prediktiv verdi av svaret kanskje blir dårligere hvis prøven er tatt lenge før fødsel, så fungerer dette bra. Forfatterne nevner ikke PCR-tester, som kan gi svar på kort tid og som er like sensitive som dyrking.

Markedsføring av en diagnostisk test bør ikke føre til endring i anbefalte retningslinjer. På den andre siden synes innlegget å være noe preget av at de norske retningslinjene er best fordi de er vedtatt. Debatten om screening må dreie seg om alvorlighetsgrad av problemet, bivirkninger av tiltak

og kostnad-nytte-ratio av både nåværende og alternative retningslinjer.

Håkon Bergseng

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Kirschner R, Backe B, Hordnes K. Nei til screening på gruppe B-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 3147.
2. Aavitsland P, Høiby EA, Lystad A. Systemic group B streptococcal disease in neonates and young infants in Norway 1985–94. Acta Paediatr 1996; 85: 104–5.
3. Schuchat A. Impact of intrapartum chemoprophylaxis on neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 1087–8.
4. Lyytikäinen O, Nuorti JP, Halmesmaki E et al. Invasive group B streptococcal infections in Finland: a population-based study. Emerg Infect Dis 2003; 9: 469–73.

Screening på gruppe B-streptokokker hos gravide

I Tidsskriftet nr. 23/2006 sier Rolf Kirschner og medarbeidere nei til å screene gravide for gruppe B-streptokokker som strategi for profylakse mot infeksjoner hos nyfødte med denne mikroben (1). Jeg vil argumentere mot denne konklusjonen.

Ved den tidlige formen av infeksjon (første leveuke) har de aller fleste fostre sannsynligvis vært infisert allerede når den gravide innlegges for å føde. Antibiotika til den fødende vil kunne bety langt tidligere behandling enn hvis man avventer utredning og behandling til etter barnets overflytting til neonatalavdeling. Dette er trolig en kritisk faktor for å forhindre alvorlig infeksjon, skader og død.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA anbefalte i 2002 screening av alle gravide i uke 35–37 og behandling med høydosepenicillin til bærere ved fødsel (2). Dette regimet har redusert tidlige infeksjoner (sepsis/meningitt) med 70–80 %. Effekten er klart bedre enn om det behandles kun ut ifra risikofaktorer (3), slik norske retningslinjer anfører som indikasjon for intrapartumbehandling. Studier har vist at hvis alle fødende med risikofaktorer hadde blitt behandlet, ville antall behandlede blitt det samme som ved screening (4). Man vil ved risikokriterier (ukjent mikrobe) trolig velge et mer bredspektret antibiotikum enn når behandlingen eksplisitt retter seg inn mot gruppe B-streptokokker ved positiv screeningtest.

Kanskje er det lettere for gynekologer å behandle hvis kriteriene er knyttet til kvinnen selv enn å behandle en frisk bærer, hvor sjansene for at barnet blir sykt eller dør er svært små? Det pediatriske perspektivet er annerledes. Disse ofte kritisk syke barna flyttes til en neonatalavdeling, hvor noen dør bokstavelig talt mellom hendene på oss. Hadde behandlingen startet da mor kom inn for å føde, kunne forløpet blitt annerledes.

Screening av gruppe B-streptokokker med konvensjonelle dyrkingsprøver og penicillinbehandling intrapartum er billig. Fordi en nyfødt som reddes fra en alvorlig infeksjon må forventes å få normal livslengde, blir kostnadene per vunnet kvalitetsjustert leveår lave. Norske leger bør screene gravide etter Centers for Disease Control and Preventions retningslinjer inntil et bedre alternativ finnes.

Helsedirektoratets retningslinjer for svangerskapsomsorg er laget av en arbeidsgruppe uten neonatolog, mens Norsk gynekologisk forenings retningslinjer er laget av gynekologer. Det er på tide med et tettere perinatalmedisinsk samarbeid når retningslinjer for profylakse mot infeksjoner med gruppe B-streptokokker hos nyfødte skal utformes.

Alf Meberg

Barnesenteret
Sykehuset i Vestfold

Litteratur

1. Kirschner R, Backe B, Hordnes K. Nei til screening på gruppe B-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 3147.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. Recommendations and reports. Atlanta: CDC, 2002: 1–22.
3. Poupolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Pediatrics 2005; 115: 1240–6.
4. Law MR, Polomaki G, Alfievic Z et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. J Med Screen 2005; 12: 60–8.

R. Kirschner og medarbeidere svarer:

Valg av strategi mot tidlig sykdom med gruppe B-streptokokker (GBS) hos nyfødte er et komplisert tema, og vår kommentar-artikkel var ikke ment å være uttømmende. Vi er ikke sikre på at nåværende norske retningslinjer bør beholdes, men vi mener at det er bedre å holde fast på strategien som

er valgt fremfor villscreening og villbehandling, særlig om dette baseres på en dårlig test.

Dersom bærere av gruppe B-streptokokker behandles i graviditeten, vil 70 % av disse fortsatt være bærere ved termin (1). Her har nok Håkon Bergseng misforstått. Bergseng skriver at det er ca. 40 syke spedbarn i året. Imidlertid er antallet for tidlig GBS-sykdom, som her diskuteres, rundt 25 (2).

I de siste retningslinjene fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA er argumentet for screening at både risikobasert og screeningbasert strategi med antibiotikaprofylakse til alle GBS-positive kvinner fører til at rundt 30 % av alle fødende får antibiotikaprofylakse, men at screening gir færre syke barn (3). Imidlertid er denne vurderingen gjort ut ifra en risikobasert strategi som er forskjellig fra norske retningslinjer og praksis. For eksempel gir mange store norske fødeavdelinger ikke rutinemessig antibiotikaprofylakse til alle mødre med vannavgang uten rier, men bare ved preterm vannavgang uten rier. Ulik praksis tilsier at i Norge behandles langt færre enn 30 %. En svensk studie bekrefter at mange mødre til barn som er syke av gruppe B-streptokokker (38 %) ikke hadde kliniske risikofaktorer, men i de tilfeller der barna døde, hadde samtlige mødre minst én risikofaktor (4). Omfanget av antibiotika- bruk ved risikobasert strategi behøver altså ikke være like stort som ved screeningbasert strategi.

Alf Meberg påpeker at pediaterens perspektiv er dominert av de få syke barna. Gynekologene må ved ev. screening også forholde seg til de ca. 60 000 gravide som skal undersøkes, de ca. 20 000 fødende som skal behandles med antibiotika, bivirkninger som vil ramme mange kvinner og alvorlige komplikasjoner som vil ramme noen. Begge perspektiver er viktige. Vi ønsker fortsatt samarbeid om dette, slik som i Norsk perinatalmedisinsk forening og nå i Sosial- og helsedirektoratets arbeidsgruppe om gruppe B-streptokokker, som er i gang med å utrede aktuelle strategivalg. En aktuell strategi kan være bruk av en hurtigmetode når det foreligger en risikosituasjon med påfølgende antibiotikaprofylakse hos bærere. Dette kan gi vesentlig bedre prediksjon av bærerskap enn screening basert på dyrking flere uker før fødsel (5). PCR-metodene er lovende, men de må valideres bedre (5). Kommer- sielle tester basert på antigenpåvisning har for dårlig sensitivitet.

Rolf Kirschner
Bjørn Backe
Knut Hordnes

Norsk gynekologisk forening

Litteratur

1. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal

- colonization in the pregnant woman. A couple study. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 1062–5.
2. Streptokokk Gruppe B, systemisk sykdom. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2006. www.fhi.no (12.12.2006).
3. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002; 51(RR-11): 1–22.
4. Hakansson S, Kallen K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997–2001. BJOG 2006; 113: 1452–8.
5. Davies HD, Miller MA, Faro S et al. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. Clin Infect Dis 2004; 39: 1129–35.

Molekylær kreftdiagnostikk i avføring

I sin artikkel om molekylær kreftdiagnostikk i avføring i Tidsskriftet nr. 20/2006 (1) har Kjetil Søreide noen feilaktige opplysninger og noen synspunkter som må imøtegås. En del av Søreides kommentarer ble debattert og besvart i Tidsskriftet i fjor.

Genefec-testen krever ikke en hel tarmtømming. Pasientene leverer inn 0,5 g avføring som sendes inn i et plastrør. NorDiags rensemetode er validert med vesentlig bedre resultater enn andre kommersielt tilgjengelige «kits». Markørtester har vesentlig større pasientaksept enn for testing for okkult blod i avføringen (FOBT) og betydelig større etterlevelse (compliance) enn ved koloskopi (2).

Søreide viser til at firmaet Exact Sciences har gått bort fra bruken av K-ras i deres test pga. lav spesifisitet. Genefec 2 inneholder markørene K-ras og p53. Siden karsinogenesen ved tykktarmskreft tar lang tid (5–12 år), er både K-ras og p53 nyttige markører for å påvise tidlig sykdom (3). K-ras viser i våre analyser en spesifisitet på over 99 % (4), mens Exact Sciences-testen har en betydelig lavere treffsikkerhet (5). Dette skyldes ulik analyseteknologi og at testene analyserer for ulikt antall mutasjoner.

Søreide hevder at Nordiag har lansert sin multipaneltest fem år senere enn konkurrenten Exact Sciences. Dette er direkte misvisende. Genefec 1 (for 15 K-ras- mutasjoner) ble lansert i 2002, ett år før PreGen-Plus fra Exact Sciences, mens Genefec 2 (for multiple K-ras- og p53-mutasjoner) var på markedet i april 2005.

Søreide hevder at NorDiag henger etter i utviklingen og nevner en rekke genmarkører som er viktige for deteksjon av kolorektalkreft. NorDiag har innlisensiert og validerer for tiden omtrent samtlige av disse markørene (f.eks. APC, B-Raf, long-DNA).

Søreide kritiserer NorDiag for å bruke mer tid på patentering og børsnotering enn på forskning og utvikling. Vi stiller oss uforstående til dette. NorDiag er involvert i pilotstudier i flere europeiske screeningprosjekter for kolorektalkreft og i flere store

internasjonale dokumentasjonsstudier. Størstedelen av NorDiags budsjett brukes faktisk til forskning og utvikling. Samtidig er det helt essensielt for et ungt bioteknologisk selskap å sikre sine rettigheter gjennom patentering og lisensiering.

Abstraktene fra Barcelona er ikke dobbeltpublikasjoner. Abstrakt P-046 er en dokumentasjonsstudie for nye potensielle markører, og studien er godkjent av Etisk komité, Region Vest. Abstrakt P-142 er en oppfølgingsstudie av alle pasienter som har gjennomført Genefec 1-testen.

NorDiag er i kontinuerlig utvikling og dialog med ledende spesialister på området, både i Norge og internasjonalt. Vi jobber intenst med å videreutvikle Genefec-testen for diagnostisk bruk og for å introdusere en test (ScreenfecTM) som skal bli et viktig bidrag til fremtidig screening for kolorektalkreft.

Christian Horn
David Parker
NorDiag

Litteratur

1. Søreide K. Molekylær kreftdiagnostikk i avføring. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2684–5.
2. Scroy PC III, Heeren TC. Patient perceptions of stool-based DNA testing for colorectal cancer screening. Am J Prev Med 2005; 28: 208–14.
3. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer; molecular approaches. Gastroenterology 2005; 128: 192–206.
4. Aloysius T, Løvlie R, Øgreid D et al. Fecal DNA-testing for colorectal cancer: The Norwegian experience. Abstract P-142. Ann Oncol 2006; 17: vi66.
5. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004; 351: 2704–14.

K. Søreide svarer:

Jeg takker for NorDiags kommentar på min artikkel (1), men konstaterer at de unnlater å omtale flere sentrale poenger, og at de fortsatt ikke presenterer noen dokumentasjon for eget produkt.

At NorDiag utvinner representativt og tilstrekkelig neoplasia-DNA fra 0,5 g avføring, får stå for deres egen regning. Brukere av Genefec mottar ikke sjelden prøvesvaret «uegnet materiale; send inn ny prøve». Refusjon av nye 1 100 kroner doubler kostnaden, som faller på skattebetalernes regning.

Bedre etterlevelse for markørtester enn for koloskopi er nyttig med tanke på screening og mindre avgjørende for diagnostikk av symptomatiske pasienter, som uansett bør koloskoperes (1).

Selv ved optimale forhold vil minst halvdelen av alle neoplasier i tykktarmen bli oversett med K-ras og p53 som eneste testmarkører (2). Uklarhetene rundt pasientseleksjon, forekomst av patologiske funn og manglende kontroll og oppfølging av negative gentester er det fortsatt ikke gjort rede for.