

Vaginal seeding

Dansk betegnelse:
"Assisteret fødselskolonisering"
"Gaze-metoden"

Forfattere

Tine Dalsgaard Clausen (Tovholder), Gudbjörg Andresdottir, Paul Axelsson, Johanna Bjurstrøm, Margit Fischer, Julie Glavind, Thor Haar, Jens Fuglsang, Margrethe Møller, Per Ovesen, Jesper Padkær Petersen (Neonatolog), Jakob Stokholm (Pædiatri, mikrobiologi, mikrobiota), Nina Olsen Sørensen (Jordemoder), Dorte Teilmann-Jørgensen, Ulla Bonde van Zwol

(Tak til Mohamad Khalil, Kolding for hjælp vedrørende GBS infektioner i Danmark)

Resume af kliniske rekommandationer

- Vi anbefaler ikke "vaginal seeding" i relation til sectio
- Vi anbefaler ikke at danske fødeafdelinger deltager:
 - I vejledning om udførelse af "vaginal seeding"
 - I screening af kvinderne forud for "vaginal seeding"
 - Aktivt i proceduren omkring "vaginal seeding"
- Vi fraråder "vaginal seeding" i følgende situationer:
 - Kvinden opfylder kriterier for GBS profylakse (http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120426_GBS_guideline_endelig_25_4_12.pdf)
 - Gestationsalder <37+0
 - Kliniske situationer, hvor vi anbefaler kejsersnit fordi der er risiko for smitte af barnet i relation til den vaginale fødsel
 - Primært vaginalt herpes udbrud
 - HIV positive med HIV-RNA>50 kopier/ml
 - Andre kliniske situationer, hvor "vaginal seeding" vurderes at være potentielt skadelig for barnet (feks. føtale misdannelser, efter nærmere konference med neonatologer)
- Forældre, som selv ønsker at foretage "vaginal seeding":
 - Kan gøre dette under forudsætning af, at det ikke forstyrrer eller forsinker øvrige procedurer
 - Bør informeres om den mangelfulde dokumentation samt potentielle risiko af deres læge (evt. i svangreambulatoriet)
 - Skal informeres om at være ekstra opmærksomme på sygdomstegn hos deres nyfødte barn samt at oplyse, at de har foretaget "vaginal seeding", hvis barnet bliver sygt
- Vi opfordrer til nationale tiltag/studier, som kan belyse optimal metode, virkning samt potentielle skadelige følgevirkninger af "vaginal seeding"

Korrespondance

Tovholder: Tine Dalsgaard Clausen, tine.dalsgaard.causen@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 21/12-2016

Diskuteret af Sandbjerg: 20/1-2017

Korrigeret udkast: 11/2-2017

Endelig guideline: 1/3-2017

Guideline skal revideres:

Externt review

Styregruppen har ikke valgt ekstern revision af aktuelle guideline

Forkortelser

BV: Bakteriel vaginose

GBS: Gruppe B streptococcus

HPV: Human Papillomavirus

VS: Vaginal seeding

Indholdsfortegnelse

Forfattere	1
Resume af kliniske rekommandationer	1
Korrespondance	2
Status.....	2
Externt review	2
Forkortelser.....	2
Formål.....	4
Definition af begreber.....	4
Baggrund	4
Kejsersnit betydning for tarmens mikrobiota og senere sygdom	4
Andre faktorerers betydning for tarmens mikrobiota og senere sygdom	5
Foreliggende studier af metoder til og effekt af "vaginal seeding"	8
Eksisterende nationale og internationale retningslinjer for vaginal seeding	9
Det vaginale mikrobiota	9
Afgrensning af mikroorganismer	9
Karakterisering af det normale vaginale mikrobiom hos gravide	9

Karakterisering af det vaginale mikrobiom intrapartum	10
Hvad er prævalensen af 'risiko-mikroorganismer' i vagina ante-/intrapartum?	11
Er der risiko for smitte af barnet i forbindelse med vaginal seeding?	14
Hvad betyder præmaturitet for risikoen for udvikling af infektions sequelae hos barnet, specifikt efter VS?	15
Findes der studier, der kigger på relevante longterm outcome af vaginalt fødte børn i relation til vaginalfloraens sammensætning ved selve fødslen?	15
Sammenfatning	15
Hvordan skal vi forholde os til kvinder som på eget initiativ ønsker at foretage "vaginal seeding"?	16
Etiske dilemmaer	17
Igangværende projekter vedrørende vaginal seeding	17
Kodning	17
Engelsk abstract	18
Referenceliste	18

Formål

Et stigende antal kvinder, som skal have lavet planlagt kejsersnit, forespørger muligheden for "vaginal seeding". Den praktiske håndtering af og evidensen for virkninger og bivirkninger ved denne procedure er mangelfuldt belyst.

Aktuelle guideline søger, på baggrund af den foreliggende evidens, at fremkomme med:

1. Forslag til en fælles holdning vedrørende danske obstetrikere/fødeafdelingens rolle i relation til "vaginal seeding".
2. Rekommandationer til praktisk håndtering og vejledning af kvinder som ønsker "vaginal seeding"

Definition af begreber

"**Vaginal seeding**" som også nogen steder bliver kaldt for "**microbirthing**" går ud på at overføre moderens vaginale flora til børn født ved kejsersnit i håb om at etablere en rig og mangfoldig bakterieflora hos barnet. Proceduren tilstræber at efterligne den kolonisering som finder sted ved den vaginal fødsel. Forslag til dansk betegnelse: "**Assisteret fødselskolonisering**".

Mikrobiota er betegnelsen for alle de mikroorganismer, der findes i et bestemt økosystem(1). Det humane mikrobiota omfatter de mikroorganismer (bakterier, vira og svampe) som dækker kroppens indre og ydre rum.

Mikrobiom er betegnelsen for det samlede genom af alle mikroorganismer i et økosystem. Til tider bruges begrebet i en bredere betydning til at dække over hele det økologiske samfund i et bestemt økosystem, inklusiv mikroorganismene, deres genom og miljøforholdene(2).

Probiotika er betegnelsen for mikroorganismer som er sundhedsfremmende for den vært som spiser dem. (F.eks mælkesyrebakterier).

Prebiotika / Præbiotika er fødevarerkomponenter som fremmer væksten af sundhedsfremmende mikroorganismer (F.eks fibre). Det kan være mere effektivt at indtage mad som fremmer væksten af gavnlige mikroorganismer end at indtage selve den sundhedsfremmende mikroorganisme, da det er sværere at få ført den levende til tarmen samt at få den til at blive der.

Baggrund

Kejsersnit betydning for tarmens mikrobiota og senere sygdom

Undersøgelser har vist, at børn født ved sectio har signifikant lavere diversitet af tarmens mikrobiom end børn, der er vaginalt født. Dette gælder især arter som actinobacteria og bacteroidetes(3-6). Efter 3 måneders alderen mindskes forskellen i diversitet og efter 6 måneders levetid viser nogle studier ingen signifikant forskel i tarmens mikrobielle flora (4;6-9), mens andre studier viser en forskel helt op til 7 års alderen(10).

Starten af vores liv repræsenterer en kritisk periode for følsomhed over for miljømæssige påvirkninger, et åbent vindue, hvor barnets umodne immunsystem kan påvirkes (11;12).

Det er blevet foreslået at sammensætningen af tarmens mikrobiota i det tidlige liv kan forårsage påvirkninger af det umodne immunsystem, og at disse påvirkninger med tiden kan føre til sygdom hos børnene (13). Sammensætningen og diversiteten af tarmens bakterier i det tidlige liv er fundet associeret med senere udvikling af astma, allergi og andre inflammatoriske sygdomme(14-18).

Fødsel ved kejsersnit repræsenterer en dramatisk påvirkning af børnenes initiale bakteriesammensætning(19;20), og det er vist, at børn født ved kejsersnit har en øget forekomst af en række inflammatoriske sygdomme i barndommen (21), og at effekten muligvis er medieret via påvirket bakterieoverførsel mellem mor og barn under fødslen, idet astmarisikoen er højere, når barnet er født ved elektivt sammenlignet med akut kejsersnit (22).

Det er vist, at vaginalt fødte børn deler væsentlig flere tarmbakterie-arter med deres mor end børn født ved kejsersnit (23), men hvorvidt den kejsersnitinducerede bakteriepåvirkning er den kausale faktor i associationen mellem kejsersnit og sygdom hos børnene vides dog endnu ikke, da mange andre faktorer varierer med fødselstypen(24).
(Der er søgt på PubMed med søgeordene:(Cesarean section OR c-section OR mode of birth) AND (infant OR newborn OR baby) AND (gut OR intestine OR bowel) AND (microbiota OR bacteria OR microbial)).

Andre faktorerers betydning for tarmens mikrobiota og senere sygdom

Modermælk formodes at have central betydning for spædbarnets mikrobiota. Børn der bliver eksklusivt ammet er påvist at have flere Bifidobacteria i deres tarmmikrobiota (4).

Der er bakterier i modermælk som er foreslået at komme fra moderens tarme via den enteromammariske pathway(25). Oligosakkarider i modermælk fremmer vækst af Bifidobacterium og Bacteroides(26). Lactoferrin, immunoglobuliner, cytokiner, lysozymer og fedtsyrer i modermælk er yderligere foreslået at have en gunstig effekt på tarmmikrobiota(27). Introduktion af modermælkserstatning eller skemad tidligt i spædbarnsalderen forstyrrer kolonisering og vækst af børnenes tarmmikrobiota og kan derved mindske de gavnlige effekter af amning. Studier har vist at børn, som får modermælkserstatning har en øget diversitet tidligt i livet, men at de fra 12-24 måneders alderen har en nedsat diversitet og modning af mikrobiota sammenlignet med børn, som er ammet, og denne forskel ses også ved introduktion af modermælkserstatning i små mængder(10;23;28;29).

Tidlig hud til hud kontakt øger chancen for at børn bliver ammet og derved kan det indirekte påvirke tarmens mikrobiota(30).

Værtens genetik påvirker formentlig også sammensætningen af tarmmikrobiota, da der er mest lighed mellem monozygotiske tvillinger(31).

Intrapartum brug af antibiotika er forbundet med nedsat bakteriel mangfoldighed i børnenes første afføring og nedsat forekomst af Lactobacilli og Bifidobacteria(10). Samme mønster ses ved antibiotika forbrug i børnenes første levedage, hvor mikrobiota kan være ændret i op til 8 uger efter afsluttet behandling.

Moderens pre og pro-biotika forbrug kan muligvis påvirke børnenes tarmmikrobiota(10).

Børn af overvægtige mødre eller mødre med diabetes har ofte færre Bifidobacteria og flere Bacteroides(10).

Mødre med eksem videregiver ofte den mikrobiota, der er karakteristisk for individer med den sygdom(10).

Øget maternelt stress niveau under graviditeten, har været associeret med lavere forekomst af Lactobacilli og Bifidobacteria, samt øget forekomst af Proteobacteria, hos barnet(32).

Børn, der har søskende, har højere andel Bifidobacterium arter, men muligvis også et mere voksent mikrobiota end enebørn(10;31).

Man har fundet overensstemmelse mellem bakterier i støv i børns hjem og i deres tarmmikrobiota(33).

Husdyr formodes at påvirke børns tarmmikrobiota, men der er ikke enighed i hvilken retning(33).

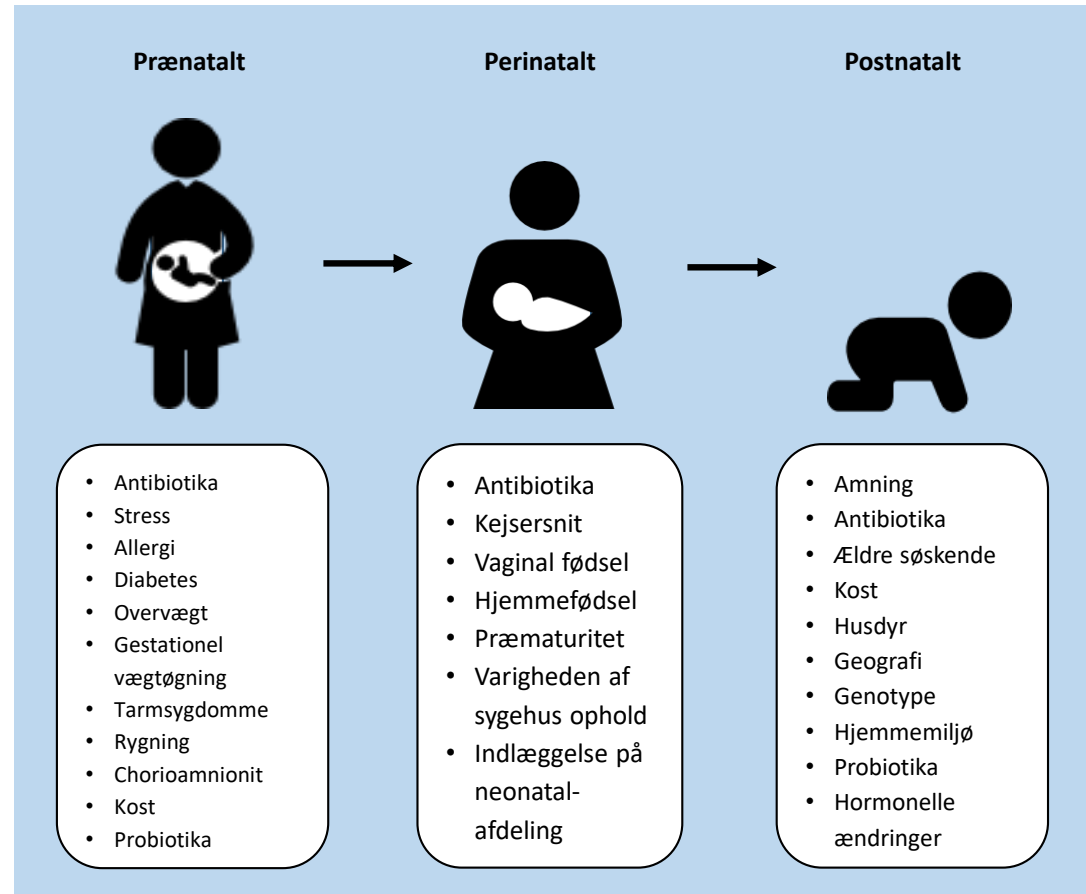
Der er også fundet variation i børns tarmmikrobiota mellem lande og geografiske områder, formentlig afspejlende livstil, hygiene og kost. Nordlige områder i Europa har højere andel Bifidobacterium og nogen Clostridium og Atopobium arter, imens sydligere områder har højere andel Eubacteria, Lactobacillus og Bacteroides arter. Børn fra fattigere områder har også anderledes tarmmikrobiota(31).

Fødsel i hjemmet har været rapporteret at have betydning for tarmmikrobiota hvor man finder flere C.difficile hos børn født på sygehuse(34), men der har også været et studie der ikke har fundet forskel(4).

Præmature børn har højere niveauer af fakultative anaerobe mikroorganismer som fx C.difficile og Klebsiella pneumoniae og færre strengt anaerobe som fx Bifidobacterium, Bacteroides og Atopobium(35). For det præmature barn formodes sammensætningen af tarmmikrobiota at være væsentlig for overlevelse, trivsel og en række alvorlige følgetilstande (primært nekrotiserende enterocolit). En række gunstige effekter af ernæring med modermælk er foreslået delvist betinget af ændret tarmmikrobiota. Med baggrund i dette er der udført flere interventions studier med pro-biotika til præterm (N total godt 5000). Fortolkningen af disse er i øjeblikket ikke klar. Nogle forskningsmiljøer finder, at der er dokumenteret stærk effekt af probiotika(35). Andre påpeger betydelige fortolkningsproblemer i den tilgængelige evidens med svagheder i flere studiedesigns, varierende brug af probiotika stammer mellem studier og at den største og mest velgennemførte RCT var entydigt negativ(36;37).

Til sidst skal nævnes at mødre der føder ved kejsersnit har andre karakteristika end mødre der føder vaginalt, som fx at de får antibiotika før eller efter kejsersnittet som kan overføres enten over placenta eller i modermælken. De ammer kortere end mødre der føder vaginalt, de er oftere førstegangsfødende i tilfælde af akutte kejsersnit og de er oftere indlagt på neonatal afdeling(20).

Figur 1. Potentielle faktorer af betydning for tarmens mikrobiota hos barnet.



Foreliggende studier af metoder til og effekt af ”vaginal seeding”

Der findes et enkelt studie, der undersøger associationen mellem fødselsmåde og det neonatale mikrobiota (38). Forskerne sammenlignede børn født ved kejsersnit hhv. *med* (n=7) eller *uden* (n=4) vaginal seeding (VS) med børn født vaginalt (n=7). Det er ikke beskrevet, hvordan kvinderne blev selekteret til de tre grupper.

Metoden for VS er beskrevet således: Umiddelbart før kejsersnittet blev et sterilt gazebind inkuberet 60 minutter i den gravide kvindes skede, hvorefter det blev overført til en steril beholder. Indenfor 1-3 minutter efter barnets fødsel, blev barnet aftørret i 15 sekunder med gazebindet i først mund, så ansigt, og til sidst på resten af kroppen.

Inklusionskriterier for VS: Testet negativ for HIV og chlamydia. Negativ podning for Gruppe B streptokokker (GBS) i uge 35, ingen kliniske tegn til bakteriel vaginose eller viral infektion og vaginal pH<4.5 i løbet af den sidste time før kejsersnittet. Kriterierne blev ikke appliceret på de andre eksponeringsgrupper, og hhv. 2 kvinder med kejsersnit *uden* VS og 1 kvinde med vaginal fødsel havde GBS.

Sampling: Der blev podet (oralt, analt og fra huden på barn og mor samt fra mors vagina) på dag 1, 3, 7, 14, 21, og 30. Mikrobiota blev undersøgt ved sekventering af V4-området af 16SrRNA-genet.

Fund: Forskerne fandt en større andel af vaginale bakterier på hud, oralt og i tarmen hos de børn som var født vaginalt eller ved kejsersnit *med* VS sammenlignet med de børn, som var født ved kejsersnit *uden* VS. Mikrobiota hos børn eksponeret for VS var mere lig microbiota hos børn født vaginalt end dem som var født ved kejsersnit uden VS. Denne lighed var størst i den første leveuge. Ligheden var størst oralt og på huden, mens der ikke blev fundet forskel mht. det anale mikrobiom.

Forfatterne konkluderede, at mikrobiota, som den ville være efter en vaginal fødsel, delvist kan etableres med VS hos børn født ved kejsersnit.

Vores kritikpunkter: Det er et lille pilot-studie; nogle kvinder fik antibiotika før den vaginale sampling (n=13) og andre ikke (tidspunkt uklart), men forskerne anfører, at det var ligeligt fordelt i grupperne. Alle sectio-kvinder var sectio antea. Der mangler oplysninger om en række væsentlige covariater som i høj grad også påvirker den materielle microbiota, herunder nærmere omkring amning, maters brug af probiotika, maters BMI og præmaturitet. Endelig inkluderer studiet ingen undersøgelse af børnenes virom eller fungiom(24).

Vi har ikke fundet studier, som beskriver kolonisering med microbiota fra området omkring perineum og anus, hvorfor det ikke er muligt at belyse mulige gavnlige eller skadelige effekter af at kolonisere med fækal microbiota.

Eksisterende nationale og internationale retningslinjer for vaginal seeding

Med henblik på kortlægning af nationale, såvel som internationale rekommandationer, er en række fagorganisationer og relevante kilder blevet kontaktet. Heriblandt de største danske fødesteder, den norske lægeforening, det engelske Royal College of Obstetrics and Gynecology, samt American College of Obstetrics and Gynecology¹.

I Danmark synes ingen fødesteder at have en decideret retningslinje omhandlende vaginal seeding. Dog har Hvidovre en kort tekst i deres interne sectio instruks som beskriver princippet. Her understreges det, at behandlingen ikke anbefales på nuværende tidspunkt, men at det imidlertid står kvinden frit for selv at forestå proceduren. Dette synes også at være praksis på flere andre danske hospitaler.

Set fra et internationalt perspektiv har ingen af de kontaktede ressourcer udarbejdet rekommandationer. De fleste fagorganisationer afstår fra en egentlig position, men opfordrer til at handle ud fra et forsigtighedsprincip og henviser til den manglende evidens.

Det vaginale mikrobiota

I dette afsnit undersøges det vaginale mikrobiota med henblik på, hvad der er normalt og eventuelt kan betragtes som sundt for den nyfødte. Desuden vil vi undersøge, hvilke vaginale mikroorganismer (bakterier, vira og candida inklusive), der potentielt kan være til skade for den nyfødte. Der er ikke tale om et systematisk litteratur review, men vi har til gengæld forsøgt at samle nogle eksperter på området.

Afgrænsning af mikroorganismer

I forhold til at vurdere en mulig risiko ved vaginal seeding (VS), har vi valgt ikke at skrive om ekstremt sjældne parasitter som eksempelvis *Trichomonas vaginalis*. Vi har valgt at kigge på *Herpes Simplex virus* og *Human Papillomavirus* (HPV). Vi har valgt ikke at inkludere HIV, Hepatitis B og Syfillis, som indgår i frivillig screening ved første lægeundersøgelse i graviditeten. Angående *Candida spp.*, så har vi afgrænset os til *Candida albicans* og vi har valgt ikke at skrive særskilt om *Mycoplasma hominis* og *Ureaplasma spp.*, da de til en hvis grad overlapper bakteriel vaginose associerede bakterier.

Vi har valgt at bruge ordet "risikoorganisme" om en mikroorganisme, som ikke nødvendigvis er bevist at være farlig for hverken mor eller barn, men alligevel kan give anledning til bekymring før VS.

Karakterisering af det normale vaginale mikrobiom hos gravide

Ravel et al karakteriserede vaginal mikrobiota hos 396 raske, asymptomatiske ikke-gravide kvinder 12-45 år(39). De fandt 282 forskellige bakterielle taxa (\approx arter) i vaginal mikrobiota bedømt på 16s gensekventering. Sidenhen har en analyse af 42 ukomplicerede singleton gravide konfirmeret fundene fra Ravel et al's ikke-gravide kohorte(40). Således kan vaginal mikrobiota hos gravide kategoriseres til såkaldte community state types

¹ For en fyldestgørende liste kan arbejdsgruppen kontaktes.

(CST's)(39;40). Der findes i dag minimum seks CST's, hvoraf de fire karakteriseres ud fra en dominans af en af fire *Lactobacillus spp.* (*L.crispatus*, *L.iners*, *L.jensenii*, *L.gasseri*)(39;40). De resterende CST's refereres hyppigt til som diversity communities. Alle disse miljøer kan til en vis grad siges at være normale, men med henblik på VS er det uklart om de også er sunde.

Generelt kan en dominans af *Lactobacillus spp.* betragtes som sund, men der er stadig meget man ikke ved. For eksempel er der signifikante forskelle indenfor *Lactobacillus spp.*, og de færreste eksperter vil i dag karakterisere en *L.iners* domineret vaginal mikrobiota som værende entydigt sund(41). Flere studier tyder dog på at graviditeten i sig selv påvirker vaginal mikrobiotaet positivt til øget stabilitet og nedsat diversitet(42;43). Om dette skyldes hormonpåvirkning eller livsstilsændring er dog også uvist.

Omkring 10 % af i øvrigt raske gravide kvinder er koloniseret med *Candida albicans* (44). Det vaginale virom er langt fra velundersøgt, og der findes kun meget få publikationer(45;46).

Ved cervikalpodning af 469 raske Koreanske gravide kvinder ved GA > 36 uger, var 15,4% (72/469) HPV-positive. Hos 3,2% (15/469) af de nyfødte fandt man HPV ved podning fra mundslimhinden ved fødslen. Man påviste således en transmissionsrate på 20,8% (15/72). Alle HPV-positive nyfødte var født af HPV-positive mødre. Ved mund-podning af spædbørnene i 2 måneders alderen havde alle clearet HPV infektionen. Der blev ikke påvist HPV i placenta, navlesnorsblod eller i perifert blod hos mødrene, hvilket indikerer at al vertikal transmission i studiet skete ved passage gennem en inficeret fødselskanal. Risikoen for vertikal transmission var signifikant højere ved vaginal fødsel og infektion med flere HPV-typer ($p < 0,031$)(46).

De mange forskellige vaginale mikroorganismer, der findes hos både raske og 'syge' gravide gør at det på nuværende tidspunkt er svært at sige, hvad der er et normalt, sundt vaginalt mikrobiota, som risikofrit kan tilbydes nyfødte i relation til VS.

Karakterisering af det vaginale mikrobiom intrapartum

Upubliceret materiale fra 57 gravide kvinder viser det vaginale mikrobioms udvikling fra graviditetsuge 24 til 36 til og til intrapartum efter vandafgang, se Figur 2 (*Stokholm J, upubliceret*). Bedømt på resultatet af 16s rRNA gen sekventering udgør *Lactobacillus* slægten(genus) stadig den langt største procentdel af det vaginale mikrobiota. Fra podningen i uge 36 til podningen intrapartum sker der dog et signifikant fald i den relative *Lactobacillus* mængde. Selvom dette repræsenterer det normale, så er det som før nævnt svært at sige, hvorvidt dette fald skal tolkes som værende sundt eller usundt. Der er en signifikant øgning af slægterne *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Moraxella*, *Corynebacterium* og *Enterococcus*. Det er usikkert om denne øgning også repræsenterer en øget forekomst af specifikke patogene arter som eksempelvis *Moraxella catharalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus agalactiae* (GBS). Samlet set sker der altså en ændring af det vaginale mikrobiota fra ante- til intrapartum, men det er ikke muligt at udtale sig om, hvorvidt denne ændring påvirker risikoen for smitte fra mor til barn, men da det ses hos normale gravide er det rimeligt at antage at det er led i en fysiologisk omstilling.

Arbejdsgruppen har diskuteret at flere faktorer under fødslen kan påvirke det vaginale mikrobiota. Faktorerne vi har diskuteret var: Fortyndning med amnionvæske med tilhørende ændring af bakteriekoncentrationen, vaginal pH ændring, vaginal kontaminering fra andre økologiske nicher såsom placenta, uterus, blod og fæces. Viden om disse forhold er dog så begrænset, at vi har valgt ikke at uddybe disse faktorer nærmere i denne guideline.

Hvad er prævalensen af 'risiko-mikroorganismer' i vagina ante-/intrapartum?

Selvom der er meget fokus på mikrobiota og de skader, der eventuelt måtte være ved antibiotika behandling, herunder den stigende resistensudvikling, så eksisterer der stadig klassiske patogener, eksempelvis de seksuelt overførbare, som bør behandles med antibiotika efter gældende retningslinjer. I Danmark vil mange infektioner diagnosticeres og behandles ved svangrekontrollerne, men nogle mikroorganismer giver ikke klassiske symptomer, og selvom de er sub-kliniske eller måske endda ufarlige for mor, så kan de måske give anledning til bekymring ved VS af den nyfødte. Ca. 15% af alle gravide vil have et vaginalt mikrobiota domineret af bakterier associeret med bakteriel vaginose (BV), eksempelvis *Gardnerella vaginalis*. Der er publiceret data på en øget forekomst af blandt andet neonatal sepsis og neonatal mortalitet blandt børn af BV mødre, men studiet er behæftet med flere metodologiske problemer, bla. kunne de samme kvinder indgå flere gange(47).

Vi har søgt i litteraturen for data ante-/intrapartum mikroorganismer og danske tal er blevet opprioriteret, hvis de var tilgængelige*. Alle mikrobiologiske diagnostiske metoder er medtaget: Dyrkning, mikroskopi, PCR og DNA sekventering. Nedenstående Tabel 1 er altså ikke nødvendigvis et udtryk for danske forhold, men vi mener dog at de giver det bedste bud på vaginale risikoorganismers prævalens og risikoestimat i forbindelse med proceduren VS. Der er formentlig et overlap mellem visse mikroorganismer.

**Guidelinegruppen har afsøgt muligheden for at krydse fødselsregisteret med den mikrobiologiske database for at finde relevante data angående infektioner ante/intrapartum. Det blev dog vurderet at være for stort et arbejde til denne guideline.*

Tabel 1. Mulige risikoorganismer, prævalens og risiko for barnet ved VS

	Prævalens ante-/intrapartum	Sygdomsincidens eller risikoestimat for barn hvis mor er eksponeret	Kommentar
Gruppe b streptokokker (GBS)	11.5% i Danmark (Khalil et al. unpublished)	early onset 0.31/1000 culture confirmed (Norsk studie)(48)	Podning intrapartum, N=902, asymptomatiske DK kvinder Metode: Dyrkning (Khalil et al, unpublished)
Neisseria gonorrhoea	Et ikke dokumenteret bud fra SSI er: 0.01%	Hvis man føder vaginalt med <i>Neisseria gonorrhoea</i> infektion er der formentlig 30-40% risiko for conjunctivitis uden profylakse(49).	
Chlamydia trachomatis	Vides ikke	Hvis man føder vaginalt med <i>Chlamydia trachomatis</i> infektion er der formentlig 30-50% risiko for conjunctivitis uden profylakse(49). I ca. 10% vil der ses pneumoni.	
Mycoplasma genitalium	1.7% i Sydkorea (50)	Ikke fundet	Podning GA>36 N=455, asymptomatiske, ukomplicerede gravide, Sydkorea Metode:PCR(50)
Bakteriel vaginose	14-16% i Danmark(51;52)	Assisted ventilation: 1.45 (1.21-1.75) NICU admission: 1.75 (1.47-2.03) Neonatal sepsis: 1.86 (1.44-2.41) Fetal mortality: 2.78 (1.54-5.05) (47)	Podning, ukendt GA, N=12.340 i retrospektivt materiale, både asymptomatiske og symptomatiske, amerikanske kvinder (Washington state) Metode: Mikroskopi+klunik(47)
E.coli	11% i Spanien (53)	0.03/1000 early onset sepsis i Norge (48)	Podning, GA 35-37, N=603 ukomplicerede gravide, alle asymptomatiske, Spanien Metode: Dyrkning+MALDI(53)

<i>Staphylococcus aureus:</i>	5.7% i Spanien (44)	0.07/1000 early onset sepsis i Norge(48)	Podning, N=623, GA 35-40, alle asymptomatiske, Spanien Metode: Dyrkning(44)
<i>Candida albicans</i>	10% i Spanien(44)	Vi har kun fundet en enkelt case, hvor der er mulig smitte ved vaginal fødsel.	Podning, N=623, GA 35-40, alle asymptomatiske , Spanien Metode: Dyrkning(44)
<i>Herpes simplex virus (HSV)</i>	10.4% antistoffer mod HSV-2. (i Sverige)(54) 53% har antistoffer mod HSV-1 (i USA)(55) 0.35% udskiller HSV ved fødsel (stor kohorte asymptomatiske amerikanske kvinder)(56)	Overordnet risiko for neonatal herpes infektion DK: 5:100.000 (57) Ved primær herpes genitalis tæt på fødsel (USA, før serokonversion hos mor) :30-40%(56;58) Ved recidiv-udbrud af herpes genitalis tæt på fødsel: 0-3%, USA(56;59) Ved en gennemgang af Landspatientregisteret 1977-91 (862.298 fødsler) fandtes kun en nyfødt med sequelae efter klinisk erkendt maternal recidiverende herpes ved fødslen(57)	70-80% af mødre til børn der får neonatal herpes har ikke haft symptomer ved fødsel, danske tal (56)
<i>Human papillomavirus (HPV)</i>	Prævalens 15,4%(46) 11,2% i dansk studie (<i>Bonde et al. unpublished</i>)	Transmissionsrate 20,8%, sign. højest ved vaginal fødsel(46)	Podning, 72 HPV-positive > GA 36+0, 72 nyfødte. Korea. Metode: PCR(46) Dansk studie (<i>Bonde et al. unpublished</i>)

Det skal understreges at de fleste tal i ovenstående tabel ikke umiddelbart kan oversættes til danske forhold.

Er der risiko for smitte af barnet i forbindelse med vaginal seeding?

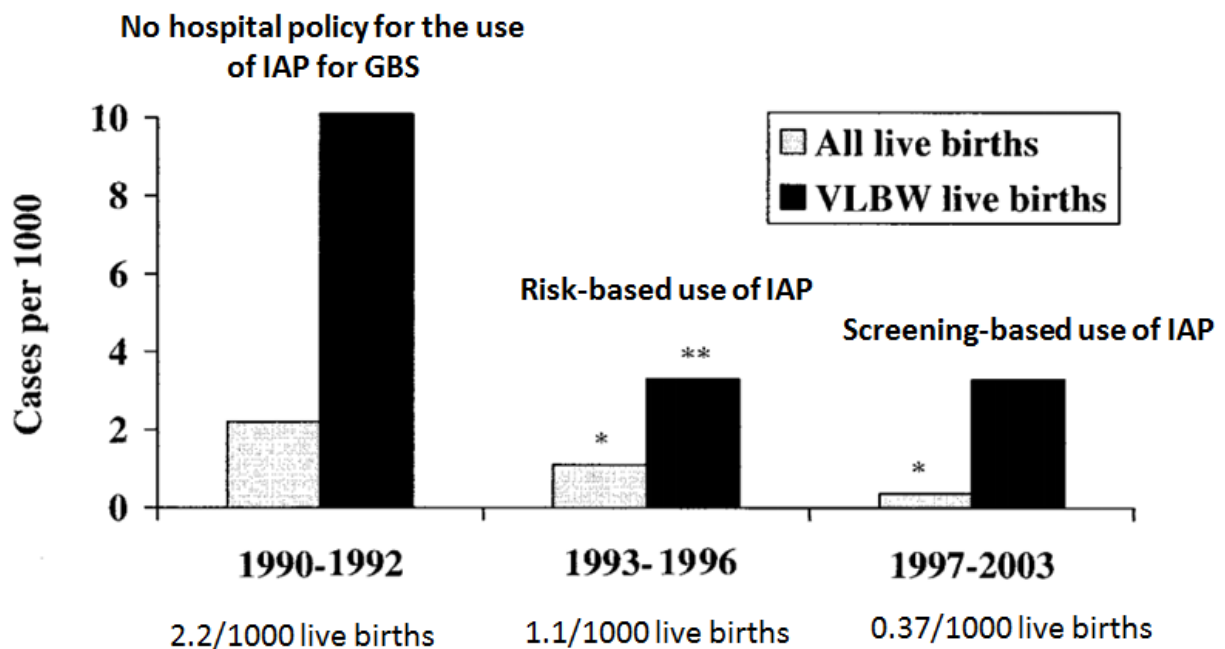
Der er ikke i litteraturen fundet belæg for at vertikalt transmitteret HPV er vist at forårsage malignitet. Det er uvist om VS potentielt kan influere på risikoen for HPV overført sygdom.

Hos fødsler *ad terme* er der mellem 20-30 tilfælde af early onset sepsis årligt i DK (unpublished, Khalil et al). Der er dog meget usikkerhed omkring registreringsmåde. Disse data er konsistente med et nyligt populationsbaseret, prospektivt norsk studie, N=168.877(48).

Nedenstående Figur 2 viser at introduktionen af især den risikobaserede diagnostik af GBS nedsatte early onset GBS incidensen signifikant. I Danmark foregår risikobaseret screening for GBS i form af urindyrkning ved tegn til UVI samt af kvinder med risikofaktorer for GBS-syndrom. Da ikke alle kvinder er screenet for GBS i graviditeten, vil der teoretisk være risiko for early onset GBS infektion ved indførelse af vaginal seeding.

Figur 2

GBS før/efter screening og IAP



Brigham and Women's Hospital, Boston MA, From 1997-2003 a total of 67260 live births.

Puopolo et al. May 2005, Pediatrics

Figur 2:

IAP: Intrapartum antibiotisk profylakse.

Hvad betyder præmaturitet for risikoen for udvikling af infektions sequelae hos barnet, specifikt efter VS?

Præmature børn har ikke samme modstandskraft mod infektioner som børn født til termin(59). Årsager kan blandt andet være umoden hud og slimhinder, fravær af maternelle immunoglobuliner og et umodent cellulært respons, men disse årsager uddybes ikke yderligere i denne guideline. Det hyppigste agens der fører til tidligt indsættende neonatal infektion er GBS hos børn født til termin, hhv. *E. coli* hos præmature(60). Der er bred konsensus om, at præmaturitet er en betydende risikofaktor for at udvikle GBS sygdom. Mortalitet som følge af GBS infektion hos præmature børn med GA < 33 uger er 20-30% i forhold til 4-6% hos børn født til termin(61). Danske gældende retningslinier anbefaler intrapartum antibiotika profylakse ved spontan præterm fødsel eller ved PPRM mhp. forebyggelse af GBS sygdom hos barnet ved GA <36-37 uger.

Findes der studier, der kigger på relevante longterm outcome af vaginalt fødte børn i relation til vaginalfloraens sammensætning ved selve fødslen?

Vi kunne ikke finde information om dette.

Sammenfatning

Alvorlige neonatale infektioner med vaginale bakterier og vira som ætiologisk agens er formentlig meget sjældne.

I Danmark screenes for HIV, Hepatitis B og syfilis, som alle kan medføre smitte fra mor til barn.

Derudover er såvel vaginal seeding som den vaginale fødsel forbundet med en potentiel risiko for barnet i form af: GBS sepsis, neonatal *Herpes simplex* infektion samt conjunctivitis (*Neisseria Gonorrhoea*, *Chlamydia Trachomatis*).

Der er publiceret data som viser en øget forekomst af blandt andet neonatal sepsis og neonatal mortalitet blandt børn af mødre med *bakteriel vaginose*. Disse associationer er dog behæftet med stor usikkerhed.

Der er ikke i litteraturen belæg for at vertikalt transmitteret HPV har forårsaget malignitet og ej heller, at overførsel af *Candida Albicans* er associeret med alvorlig sygdom hos barnet.

I Danmark er prævalensen af seksuelt overførbare bakterier og vira blandt gravide formentlig meget lav, men der ikke meget viden på området. Mange seksuelt overførbare infektioner er dog subkliniske infektioner, som derfor ikke udelukker risikoen for smitte fra mor til barn med deraf følgende neonatale sequelae.

Endelig findes der også andre bakterier som typisk forbindes med huden og tarmens mikrobiota, eksempelvis *Staphylococcus aureus* og *E.coli*. Det vides ikke med sikkerhed om den blotte tilstedeværelse af disse bakterier kan øge risikoen for neonatale infektioner. Præmaturitet har stor betydning for udviklingen af neonatal infektion, hvorfor det må frarådes at udbyde vaginal seeding i denne gruppe.

Der er ikke studier, som belyser om risikoen forbundet med den iatrogene overførsel af maternel vaginal mikrobiota i relation til vaginal seeding er sammenlignelig med risikoen forbundet med den vaginale fødsel.

Hvordan skal vi forholde os til kvinder som på eget initiativ ønsker at foretage "vaginal seeding"?

Sundhedspersonale bør ikke medvirke til at udføre en procedure, som ikke har nogen dokumenteret virkning, men derimod potentielt kan forårsage skade(62).

På baggrund af nedenstående punkter kan vi derfor ikke anbefale "vaginal seeding":

1. Den kausale sammenhæng mellem fødselsmåde og senere sygdom hos barnet er ufuldstændigt belyst
2. Den mulige helbredsmæssige gevinst ved iatrogen overførsel af maternel vaginal mikrobiota til børn født ved kejsersnit er ufuldstændigt belyst
3. Der er dokumentation for, at nyfødte kan få alvorlig sygdom af bakterier og vira, som forefindes i moderens vagina
4. Proceduren kan være forbundet med hidtil ukendte infektioner

I følgende tilfælde vil vi fraråde forældrene at udføre "vaginal seeding":

1. Kvinden opfylder kriterier for GBS profylakse (http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120426_GBS_guideline_endelig_25_4_12.pdf)
2. Gestationsalder <37+0
3. Kliniske situationer, hvor vi anbefaler kejsersnit fordi der er risiko for smitte af barnet i relation til den vaginale fødsel
 - i. Primært vaginalt herpes udbrud
 - ii. HIV positive med HIV-RNA>50 kopier/ml
4. Andre kliniske situationer, hvor "vaginal seeding" anses for at være potentielt skadelig for barnet (feks. føtale misdannelser, efter nærmere konference med neonatologer)

Da det er bekosteligt, og da behandlings indikationen i relation til positive dyrkninger fra asymptomatiske gravide er sparsomt belyst bør sundhedspersonalet ej heller medvirke til screening forud for at forældrene selv ønsker at gennemføre proceduren.

Da den eksisterende dokumentation for effekten af vaginal seeding er baseret på et enkelt og meget lille studie bør sundhedspersonalet ikke medvirke til rådgivning omkring proceduren(24;38;62;63).

Forældre, som ønsker selv at udføre vaginal seeding bør tilrådes, at de forud for proceduren drøfter de potentielle fordele og risici med deres læge, evt. gives tid i svangreambulatoriet til information.

Informationen bør omfatte:

1. At der ikke foreligger overbevisende dokumentation for helbredsmæssige fordele af proceduren
2. At proceduren er potentielt skadelig
3. At de skal være ekstra opmærksomme på sygdomstegn hos barnet
4. At de ved lægekontakt skal/bør oplyse at de har udført vaginal seeding

Etiske dilemmaer

Såfremt patienterne selv ønsker at foretage en procedure under deres indlæggelse, hvor der ikke foreligger dokumentation for virkningen og hvor proceduren potentielt kan forårsage skade, rejser der sig flere etiske dilemmaer vedrørende omfanget af sundhedspersonalets involvering og ansvar.

Tager sundhedspersonalet allerede et ansvar for proceduren ved at informere om potentielle skadevirkninger?

Er det etisk forsvarligt at henvise til metoden brugt i Nature Medicine?

Er det etisk forsvarligt ikke at tilbyde forældre, som ønsker at udføre vaginal seeding på deres nyfødte barn, vaginal podning for GBS, clamydia og vaginose samt virus og PH forud for proceduren?

Hvem har ansvaret, hvis et barn bliver sygt efter vaginal seeding?

Igangværende projekter vedrørende vaginal seeding

Officielt er der ikke mange igangværende projekter.

Søgning på "vaginal seeding" og "vaginal microbial transfer" på clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, isrctn.com, who.int/trialsearch, pactr.org, lundbeck.com/trials, anzctr.org.au, ctri.nic.in gav ingen relevante resultater. Søgning på "cesarean microbiota" med ovenstående søgemaskiner, gav et enkelt relevant resultat. I Frankrig planlægger man at overføre vaginale og perineale sekreter fra 75 mødre der føder ved elektivt kejsersnit, til børnenes mund. De forventer at resultaterne foreligger i 2018.

Google søgning gav resultater i form af interviews med en af forfatterne til det eneste vaginal microbial transfer studie der er publiceret, dr. Maria Dominguez-Bello. Hun oplyser, at der er et internationalt multicenter studie undervejs, som prospektivt vil følge omkring 86 deltagere i et år.

Guidlinegruppens medlemmer er desuden bekendt med grupper i Spanien og Chile samt muligvis i Sverige, som er i gang med vaginal seeding forsøg. Der vides ikke hvor langt studierne er.

Kodning

Der var på det obstetriske guideline møde ikke flertal for at oprette en børnerelateret diagnosekode for "vaginal seeding".

Engelsk abstract

Several studies suggest cesarean delivery (CD) to be an independent risk factor for metabolic and immune diseases both in childhood and later in life. Mitigation of early neonatal colonization (ENC) has been suggested to play a pivotal role in the pathogenesis, the hypothesis being that the lack of exposure to vaginal bacteria otherwise encountered through the birth canal would infer an increased risk of metabolic and immune diseases. A recent pilot study, reported the potential impact of vaginal microbial transfer, i.e. vaginal seeding (VS), to modulate and restore ENC. Many patients request information about this new birth trend or try to perform VS themselves, thus many obstetricians encounter couples that are concerned with disrupted ENC after CD. As we could not find any national or international recommendations for the clinical management, we investigated different aspects and potential risk factors associated with VS aiming to adequately inform and advise patients.

Referenceliste

Reference List

- (1) Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001 May 11;292(5519):1115-8.
- (2) Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015;3:31.
- (3) Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Jan;28(1):19-25.
- (4) Hesla HM, Stenius F, Jaderlund L, Nelson R, Engstrand L, Alm J, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers-the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol* 2014 Dec;90(3):791-801.
- (5) Mitsou EK, Kirtzalidou E, Oikonomou I, Liosis G, Kyriacou A. Fecal microflora of Greek healthy neonates. *Anaerobe* 2008 Apr;14(2):94-101.
- (6) Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Bruck WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015 Feb 3;6(1).
- (7) Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93(4):236-40.
- (8) Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes

colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014 Apr;63(4):559-66.

- (9) Kabeerdoss J, Ferdous S, Balamurugan R, Mechenro J, Vidya R, Santhanam S, et al. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *J Nutr Sci* 2013;2:e18.
- (10) Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015 Feb;21(2):109-17.
- (11) Bisgaard H, Bonnelykke K, Stokholm J. Immune-mediated diseases and microbial exposure in early life. *Clin Exp Allergy* 2014 Apr;44(4):475-81.
- (12) Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Jan;131(1):23-30.
- (13) Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016 Apr 29;352(6285):539-44.
- (14) Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Sep;128(3):646-52.
- (15) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Oct;108(4):516-20.
- (16) Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007 May;56(5):661-7.
- (17) Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011 Feb 24;364(8):701-9.
- (18) Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015 Sep 30;7(307):307ra152.
- (19) Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 Jun 29;107(26):11971-5.

- (20) **Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjorring S, Krogfelt KA, Bonnelykke K, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. J Allergy Clin Immunol 2016 Sep;138(3):881-9.**
- (21) **Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. Pediatrics 2015 Jan;135(1):e92-e98.**
- (22) **Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. J Pediatr 2016 Apr;171:38-42.**
- (23) **Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med 2016 Jun 15;8(343):343ra82.**
- (24) **Aagaard K, Stewart CJ, Chu D. Una destinatio, viae diversae: Does exposure to the vaginal microbiota confer health benefits to the infant, and does lack of exposure confer disease risk? EMBO Rep 2016 Dec;17(12):1679-84.**
- (25) **Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. Environ Microbiol 2014 Sep;16(9):2891-904.**
- (26) **Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. Clin Microbiol Infect 2012 Jul;18 Suppl 4:12-5.**
- (27) **Castanys-Munoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. Adv Nutr 2016 Mar;7(2):323-30.**
- (28) **Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. Cell Host Microbe 2015 Jun 10;17(6):852.**
- (29) **Praveen P, Jordan F, Priami C, Morine MJ. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. Microbiome 2015 Sep 24;3:41.**
- (30) **Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2016 Nov 25;11:CD003519.**
- (31) **Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microb Ecol Health Dis 2015;26:26050.**
- (32) **Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de WC. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. Psychoneuroendocrinology 2015 Mar;53:233-45.**

- (33) van BN, Hornef MW, Savelkoul PH, Penders J. On the origin of species: Factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015 Dec;105(4):240-51.
- (34) Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):511-21.
- (35) AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014 Sep;9(3):584-671.
- (36) Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016 Feb 13;387(10019):649-60.
- (37) Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012 Feb;31(1):6-15.
- (38) Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016 Mar;22(3):250-3.
- (39) Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7.
- (40) MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015 Mar 11;5:8988.
- (41) Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep* 2014 May 30;4:5136.
- (42) Walther-Antonio MR, Jeraldo P, Berg Miller ME, Yeoman CJ, Nelson KE, Wilson BA, et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 2014;9(6):e98514.
- (43) Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014 Feb 3;2(1):4.
- (44) Bayo M, Berlanga M, Agut M. Vaginal microbiota in healthy pregnant women and prenatal screening of group B streptococci (GBS). *Int Microbiol* 2002 Jun;5(2):87-90.

- (45) Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014 Sep 10;12:71.
- (46) Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jul;169(2):202-6.
- (47) Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016 Sep 22;16(1):278.
- (48) Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Ronnestad AE, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J* 2016 Jan;35(1):1-6.
- (49) Matejcek A, Goldman RD. Treatment and prevention of ophthalmia neonatorum. *Can Fam Physician* 2013 Nov;59(11):1187-90.
- (50) Hahn HS, Lee KH, Koo YJ, Kim SG, Rhee JE, Kim MY, et al. Distribution and perinatal transmission of bacterial vaginal infections in pregnant women without vaginal symptoms. *Scand J Infect Dis* 2014 May;46(5):348-53.
- (51) Thorsen P, Vogel I, Molsted K, Jacobsson B, Arpi M, Moller BR, et al. Risk factors for bacterial vaginosis in pregnancy: a population-based study on Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(8):906-11.
- (52) Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006 Dec;113(12):1419-25.
- (53) Saez-Lopez E, Guiral E, Fernandez-Orth D, Villanueva S, Gonce A, Lopez M, et al. Vaginal versus Obstetric Infection Escherichia coli Isolates among Pregnant Women: Antimicrobial Resistance and Genetic Virulence Profile. *PLoS One* 2016;11(1):e0146531.
- (54) Berntsson M, Tunback P, Ellstrom A, Krantz I, Lowhagen GB. Decreasing prevalence of herpes simplex virus-2 antibodies in selected groups of women in Sweden. *Acta Derm Venereol* 2009 Nov;89(6):623-6.
- (55) Delaney S, Gardella C, Saracino M, Magaret A, Wald A. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 among pregnant women, 1989-2010. *JAMA* 2014 Aug 20;312(7):746-8.
- (56) Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991 May 2;324(18):1247-52.

- (57) Fonnest G, de la FF, I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 Apr;76(4):355-8.
- (58) Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997 Aug 21;337(8):509-15.
- (59) Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987 Jan 29;316(5):240-4.
- (60) Azizia M, Lloyd J, Allen M, Klein N, Peebles D. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics* 2012 Apr;129(4):e967-e974.
- (61) Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011 May;127(5):817-26.
- (62) Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ* 2016 Feb 23;352:i227.
- (63) Clemente JC, Dominguez-Bello MG. Safety of vaginal microbial transfer in infants delivered by caesarean, and expected health outcomes. *BMJ* 2016 Mar 31;352:i1707.

Patientinformation vedrørende

”Vaginal seeding”

”Assisteret fødselskolonisering”
”Gaze-metoden”

”Vaginal seeding”, ”Assisteret fødselskolonisering” eller ”Gaze-metoden” er forskellige betegnelser for en procedure, hvor et barn, som er født ved et planlagt kejsersnit, efterfølgende smøres ind i sekret fra moderens vagina.

På baggrund af den manglende dokumentation for virkning og mulige risici forbundet med at udføre ”vaginal seeding” blev det på de danske fødselslægers årsmøde i januar 2017 besluttet, at de danske fødeafdelinger ikke deltager i vejledning om udførelse, screening eller udførelse af proceduren. Derudover var der enighed om en række situationer, hvor fødeafdelingerne fraråder, at forældrene selv udfører proceduren.

Den tidlige bakteriekolonisering på kroppens indre og ydre overflader, det såkaldte microbiota, har muligvis betydning for, hvilke sygdomme vi udvikler senere i livet. Proceduren ”vaginal seeding” undersøges netop nu i videnskabelige forsøg, fordi nogle studier tyder på, at børn født ved kejsersnit har nogle andre bakterier på kroppen end børn født vaginalt. Derudover har børn født ved kejsersnit muligvis en større risiko for at udvikle forskellige sygdomme senere i livet som eksempelvis astma, allergi og fedme.

Det er imidlertid uvist, om man ved ”vaginal seeding” kan efterligne den naturlige bakterieoverførsel, som sker under den vaginale fødsel. Aktuelt findes der kun et meget lille videnskabeligt studie, hvori der indgik 4 børn. I vagina findes mikroorganismer, som potentielt kan fremkalde alvorlig sygdom hos børnene. Det gælder både under den vaginale fødsel og ved ”vaginal seeding”, men det er aktuelt uvist, om risikoen for at overføre sygdomsfremkaldende bakterier fra moderens vagina til barnet i forbindelse med ”vaginal seeding” er sammenlignelig med risikoen i forbindelse med den vaginale fødsel, eller om den evt. er større fordi bakterieoverførslen er anderledes. Derudover er der en lang række andre faktorer end fødselsmåden, som har betydning for kroppens sammensætning af bakterier- bla. tidlig hud-til-hud kontakt, amning, kostens sammensætning, infektioner, antibiotikaforbrug og det omgivende miljø gennem opvæksten.

Nedenfor ses de samlede anbefalinger, som de danske obstetrikere vedtog vedrørende ”vaginal seeding” på årsmødet for obstetrikere i januar 2017:

- Vi anbefaler ikke ”vaginal seeding” ved kejsersnit
- Vi anbefaler ikke at danske fødeafdelinger deltager:
 - I vejledning om udførelse af ”vaginal seeding”
 - I screening af kvinderne forud for ”vaginal seeding”
 - Aktivt i proceduren omkring ”vaginal seeding”
- Vi fraråder ”vaginal seeding” i følgende situationer:
 - Kvinden opfylder kriterier for at skulle have antibiotika under fødslen
 - Graviditetslængde under 37 uger
 - Kliniske situationer, hvor vi anbefaler kejsersnit fordi der er risiko for smitte af barnet ved en vaginal fødsel

- Primært vaginalt herpes udbrud
 - HIV positive med HIV-RNA>50 kopier/ml
- Andre kliniske situationer, hvor "vaginal seeding" vurderes at være potentielt skadelig for barnet (feks. føtale misdannelser, efter nærmere konference med børnelæge)
- Forældre, som selv ønsker at foretage "vaginal seeding":
 - Kan gøre dette under forudsætning af, at det ikke forstyrrer eller forsinker de øvrige procedurer ved et kejsersnit
 - Bør informeres af deres læge om den mangelfulde dokumentation samt potentielle risiko (evt. kan denne information gives i svangreambulatoriet)
 - Skal informeres om at være ekstra opmærksomme på sygdomstegn hos deres nyfødte barn samt om at oplyse, at de har foretaget "vaginal seeding", hvis barnet efterfølgende bliver sygt

D 4/3-2017