

RAPPORT

2024

STRATEGIMØTE MEDISINSK MIKROBIOLOGI 2022

Diagnostikk av luftveisinfeksjoner

Anbefalinger – Program – Bakgrunnsinformasjon

Redaktører:

Andreas Christensen, St. Olavs hospital

Eivor Nordstrand Jacobsen, Helse Møre- og Romsdal

Maria Mathisen, Vestre Viken HF, Drammen

Dagfinn Skaare, Sykehuset i Vestfold HF

Astrid Louise Wester, Folkehelseinstituttet

EKSTERNE KVALITETSVURDERINGER I
BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG PARASITTOLOGI
VIROLOGI OG SEROLOGI

Strategimøte nr. 35, 2022

DIAGNOSTIKK AV LUFTVEISINFEKSJONER

26.-27. oktober 2022
Nathionaltheatret konferansesenter, Oslo

Programkomité:
Andreas Christensen (leder)
Eivor Nordstrand Jacobsen
Maria Mathisen
Dagfinn Skaare
Astrid Louise Wester

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for Smittevern
Avdeling for virologi og Avdeling for bakteriologi
September 2024

Tittel:

Strategimøte medisinsk mikrobiologi 2022
Diagnostikk av luftveisinfeksjoner

Redaktører:

Andreas Christensen
Eivor Nordstrand Jacobsen
Maria Mathisen
Dagfinn Skaare
Astrid Louise Wester

Publikasjonstype:

Strategirapport

Oppdragsgiver:

Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi ved Referansegruppen for ekstern kvalitetsvurdering i bakteriologi, mykologi og parasittologi og Referansegruppen for ekstern kvalitetsvurdering i virologi og serologi

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Sitering: Christensen A, Jacobsen EJN, Mathisen M, Skaare D, Wester AL. Diagnostikk av luftveisinfeksjoner 2022. Rapport 2024. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2023.

Innholdsfortegnelse

FORORD	5
FORKORTELSER	6
DEL I – ANBEFALINGER MED KORT SAMMENDRAG AV KUNNSKAPSGRUNNLAG	7
ORGANISERING OG ANALYSESTRATEGIER	8
<i>Luftveisdiagnostikk etter COVID-19 pandemien</i>	8
<i>Restriktiv versus liberal analysering</i>	9
<i>Pasientnær diagnostikk</i>	11
<i>Kommersiell syndrombasert diagnostikk</i>	12
<i>Populasjonsfokuset testing</i>	13
METODER, TOLKNING OG RAPPORTERING	14
<i>Tolkning og rapportering av virusfunn</i>	14
<i>Klinisk relevans av bakteriefunn og indikasjon for resistensbestemmelse</i>	16
DIAGNOSTIKK VED KLINISKE TILSTANDER	17
<i>Øvre luftveisinfeksjoner</i>	17
<i>Luftveisinfeksjoner hos barn</i>	22
<i>KOLS-forverring</i>	24
<i>Samfunnservivet pneumoni</i>	26
<i>Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner</i>	29
<i>Cystisk fibrose</i>	32
<i>Importerte luftveisinfeksjoner</i>	34
DEL II - SAMMENDRAG AV INNLEGGENE	38
LUFTVEISDIAGNOSTIKK ETTER COVID-19 PANDEMIEN.....	39
RESTRIKTIV VS. LIBERAL ANALYSERING	43
PASIENTNÆR DIAGNOSTIKK VED LUFTVEISSYMTOMER – ERFARINGER FRA ET UNIVERSITETSSYKEHUS	46
SYNDROMBASERT ANALYSERING.....	49
POPULASJONSFOKUSERT TESTING.....	53
FORTOLKNING OG RAPPORTERING AV VIRUSFUNN.....	57
KLINISK RELEVANS AV BAKTERIEFUNN OG INDIKASJON FOR RESISTENSBESTEMMELSE	60
ØVRE LUFTVEISINFEKSJONER	64
LUFTVEISINFEKSJONER HOS BARN	73
KOLS-FORVERRING	79
SAMFUNNSERVERT PNEUMONI.....	81
KOMPLISERTE NEDRE LUFTVEISINFEKSJONER.....	92
CYSTISK FIBROSE.....	98
IMPORTERTE LUFTVEISINFEKSJONER	102
VEDLEGG 1. PROGRAM	113
VEDLEGG 2: SPØRREUNDERSØKELSE FØR MØTET – RESULTATER	115
VEDLEGG 3. MENTIMETER-RESULTATER	121
VEDLEGG 4. PÅMELDTE DELTAKERE	138
VEDLEGG 5. SUPPLERENDE KUNNSKAPSGRUNNLAG OG FORSLAG TIL PRAKTISKE ALGORITMER	140
VEDLEGG 5A: KVANTITERING AV BAKTERIER I PRØVER FRA NEDRE LUFTVEIER	141
VEDLEGG 5B: REPRESENTATIVITETSURDERING AV EKSPEKTORAT	145
VEDLEGG 5C: DIAGNOSTISK NYTTEVERDI AV Å DYRKE NASOFARYNKSSSEKRET VED NEDRE LUFTVEISINFEKSJONER	147
VEDLEGG 5D: LITTERATURGJENNOMGANG - DIAGNOSTISK NYTTEVERDI AV Å DYRKE NASOFARYNKSSSEKRET VED NEDRE LUFTVEISINFEKSJONER	150
<i>Bærerskapsstudier (voksne)</i>	150
<i>Diagnostiske studier</i>	155

Forord

Strategimøtet om luftveisinfeksjoner gjenspeiler det samlede norske medisinsk-mikrobiologiske miljøets beste kunnskap og praksis for å sikre god kvalitet og klinisk tidsrelevans for mikrobiologisk luftveisdiagnostikk i Norge. Rapporten er å anse som veiledende for laboratorienes arbeid innen denne diagnostikken.

Strategimøtene inngår i det norske systemet for eksternt kvalitetsvurdering og -sikring av medisinsk mikrobiologi, i regi av referansegruppene for henholdsvis virologi og serologi, og bakteriologi, mykologi og parasittologi, og Folkehelseinstituttet. Referansegruppene utnevnes av og rapporterer til Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi. Dette forumet er et frittstående, kollegialt forum med det formål å sikre god kvalitet og gode faglige tjenester innen medisinsk mikrobiologi i Norge. Forumet er forankret i samarbeidsavtaler mellom de enkelte laboratorier og Folkehelseinstituttet.

Strategimøtet i 2022 var initiert av begge referansegrupper. Programkomitéen ble utnevnt av referansegruppene og gitt oppdraget å arrangere et møte som dekket mikrobiologisk diagnostikk ved både øvre og nedre luftveisinfeksjoner og med alle aktuelle typer agens.

Ansvarlig programkomité, som også har ferdigstilt denne avsluttende rapporten, besto av Andreas Christensen (leder), Eivor Nordstrand Jacobsen, Maria Mathisen, Dagfinn Skaare og Astrid Louise Wester.

Strategirapportens Del I inneholder anbefalinger og korte oppsummeringer av kunnskapsgrunnlaget for hvert tema basert på innledernes sammendrag sendt ut før møtet, innlegg og diskusjoner i selve møtet, tilbakemeldinger fra de som hadde innleggene, høringsinnspill fra referansegruppene og laboratoriene, samt konsensusbeslutninger etter diskusjon i programkomitéen. Større endringer i anbefalinger i forhold til høringsversjonen er kommentert i fotnoter for de aktuelle kapitler.

Rapporten inneholder også sammendrag av alle innleggene som ble distribuert før møtet, resultater av en spørreundersøkelse utført før møtet, og resultater fra elektronisk avstemming blant representantene for de ulike laboratoriene under møtet (Mentimeter).

Bakerst i rapporten finnes dessuten fire vedlegg som omhandler utvalgte sentrale temaer som ble utilstrekkelig belyst i strategimøtet. Vedleggene er utarbeidet av programkomitéen etter møtet og inngår formelt ikke i anbefalingene, men kan forhåpentligvis være en nyttig ressurs for laboratoriene.

Oslo, august 2024

For referansegruppene i medisinsk mikrobiologi
Grete Birkeland Kro, leder for referansegruppen i virologi og serologi
Kjersti Wik Larsen, leder for referansegruppen i bakteriologi, mykologi og parasittologi

Forkortelser

AFA	Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse
AST	Antimicrobial susceptibility testing
BAL	Bronkoalverolær lavage
BHI	Brain heart infusion
CF	Cystisk fibrose
cfu	Colonyforming units
CMV	Cytomegalovirus
CRB-65	Confusion, respiratory, blood pressure, age ≥ 65 years
CT	Computer tomografi
Ct	Cycle treshhold
EBV	Epstein-Barr-virus
EUCAST	European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing
FHI	Folkehelseinstituttet
GAS	Gruppe A streptokokker
HHV	Humant herpesvirus
HSV	Herpes simplex-virus
HZV	Herpes zoster-virus
ID	Identifikasjon
IVD	<i>In vitro</i> diagnostikk
KOLS	Kronisk-obstruktiv lungesykdom
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desoption/ionization time-of-flight mass spectrometry
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus
MRSA	Methicillinresistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NAAT	Nukleic acid amplification test (inkl. PCR og andre)
NLVI	Nedre luftveisinfeksjon
NPV	Negativ prediktiv verdi
NTM	Non-tuberkuløse mykobakterier
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni
PCR	Polymerase chain reaction
PNA	Pasientnær analyse
PPV	Positiv prediktiv verdi
RCT	Randomised controlled trial
RSV	Respiratorisk syncytial-virus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2
SLP	Sammenliknende laboratorieprøving
TB	Tuberkulose
VAP	Ventilator-assosiert pneumoni
ØLI	Øvre luftveisinfeksjon
ØNH	Øre-nese-hals

DEL I – ANBEFALINGER MED KORT SAMMENDRAG AV KUNNSKAPSGRUNNLAG

Denne delen av rapporten er utarbeidet av programkomitéen på bakgrunn av innledernes sammendrag distribuert før Strategimøtet, innlegg, diskusjoner og avstemninger i selve møtet, innspill etter høring i de to referansegruppene og på MikInfo, og konsensusbeslutninger etter diskusjon i programkomitéen.

Vesentlige endringer i anbefalinger i forhold til høringsversjonen er kommentert i fotnoter.

ORGANISERING OG ANALYSESTRATEGIER

Luftveisdiagnostikk etter COVID-19 pandemien

Anbefalinger¹

Anbefaling 1 - De mikrobiologiske avdelingene må opprettholde kompetansen for å sette opp egenproduserte («in house») analyser.

Anbefaling 2 - Fagmiljøet bør delta i utformingen av «Pasientens prøvesvar» slik at prøveresultater blir mest mulig forståelig.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Erfaringer fra SARS-CoV-2 pandemien er viktig for mange av de konklusjoner og anbefalinger man har kommet frem til i denne rapporten. Det er også utarbeidet en strategirapport om “Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi” (2021).

Det forelå flere planer for å møte alvorlige epidemier og pandemier før Covid-19 gjorde seg gjeldende i Norge, både på nasjonalt og regionalt nivå. Planene gav ikke føringer for hvordan testkapasiteten skulle økes under en pandemi, noe som var en nødvendig forutsetning for TISK-strategien (Testing, isolering, sporing og karantene), som myndighetene benyttet under pandemien.

Krav til økt testkapasitet førte generelt til innkjøp av nye instrumenter og høyere grad av automasjon i laboratoriene. NAAT-hurtigttester ble implementert i akuttinntak eller andre egnede steder med mulighet for diagnostikk 24/7. Bedre instrumentering og økt automasjonsgrad vil komme både luftveisdiagnostikk og annen diagnostikk til gode etter pandemien.

De mikrobiologiske laboratoriene har tidligere kun forholdt seg til rekvirentene når det gjelder formidling av analyseresultater. Pandemien fremskyndte flere digitaliseringsprosesser, med for eksempel etablering av MSIS-laboratoriebasen og svar direkte til innbyggerne via Helsenorge.no.

IVD-regulativet innført i 2022 er til hinder for å opprettholde kompetanse for rask etablering av analyser i en beredskapssituasjon. Dette har ført til bekymring både nasjonalt og internasjonalt for hvordan laboratoriene skal greie å opprettholde pandemiberedskap med evne til å sette opp egenproduserte tester. Slik beredskap forutsetter at laboratoriene også har denne kompetansen til vanlig, og det er derfor viktig å ivareta dette i årene som kommer.

¹ Forslaget til anbefaling i [sammendraget](#) om *nøktern bruk av luftveisdiagnostikk på god indikasjon i primærhelsetjenesten* er ikke videreført som følge av diskusjon under møtet (inkl. resultater på [Mentimeterfigur 2b](#)) og høringsinnspill.

Restriktiv versus liberal analysering

Anbefalinger²

Anbefaling 1

Brede molekylært baserte paneler for pasientnær testing i poliklinisk sammenheng er neppe fornuftige investeringer da de oftest ikke gir klinisk nyttig konsekvens

Anbefaling 2

Tiden er ikke moden for anbefalinger for valg av restriktive vs. liberal testmodell for laboratoriebaserede analyser

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Brede molekylært baserte paneler for luftveisagens tas i økende grad i bruk i dag. Strengt tatt har vi ikke vitenskapelig grunnlag for å hevde at bredspektret testing fører til endret praksis. Vi har f.eks. ikke holdepunkter for at dette påvirker liggetid i sykehus eller bruk av antibiotika. I påvente av flere og bedre studier bør valg av testmodell gjøres lokalt på hvert laboratorium basert på epidemiologisk situasjon, lokal laboratorielogistikk, og kost-nytte-effekt også på et samfunnsøkonomisk plan.

En enkel tilnærming vil være å basere seg på to paneler, ett for sykehusinnlagte pasienter og ett for pasienter i primærhelsetjenesten, men her er det rom for mange ulike modeller. For innlagte pasienter med alvorlig LVI er det av både diagnostiske og smittevernmessige hensyn rimelig å tilby full agensutredning. Bruk av brede paneler for alle pasienter i primærhelsetjenesten der mild LVI dominerer er derimot diskutabelt. Medisinsk nytte bør da kunne veie opp for høye samfunnskostnader drevet av høy takstbruk. I dag har vi ikke gode nok holdepunkter for å kunne hevde at dette er tilfelle når det gjelder mikrobiologisk diagnostikk ved milde luftveisinfeksjoner.

Kostnadseffektiv stordrift, der flere titalls tester kan utføres for samme pris som et fåtall enkelttester, er et godt argument for mer liberal bruk av brede paneler. Effekten av dette må imidlertid vurderes opp mot den betydelige takstbruken som følger med dagens takstsystem. Det er fornuftig å arbeide for å innføre kostnadseffektiv stordrift på sikt, og et godt siktemål kan i denne omgang være å tilby bred syndrombasert diagnostikk til alle sykehusinnlagte pasienter med luftveisinfeksjoner.³

I samarbeid med lokale rekvirenter bør laboratoriene i tillegg jobbe for å sikre god indikasjonsstilling ved prøvetakning.

Foruten individrettet infeksjonsdiagnostikk kan det argumenteres for at de mikrobiologiske laboratoriene har et ansvar for å sørge for lokal overvåking av smittsomme agens⁴. Helseinstitusjoner er gjennom Forskrift om smittevern i helsetjenesten forpliktet til å gjennomføre infeksjonsovervåking i helsetjenesten⁵, mens Kommunelege som del av pandemiplanlegging skal ha løpende oversikt over de infeksjonsepidemiologiske forholdene i kommunen⁶. Siden de mikrobiologiske laboratoriene

² Høringsversjonens anbefaling 1 ble etter høringsinnspill og ny vurdering av [Mentimeterfigur 3a](#) endret tilbake til forslaget gitt i [sammendraget](#) og innledningen under møtet.

³ Lagt til som følge av høringsinnspill.

⁴ Dette temaet ble diskutert i Strategimøtet, men det var delte meninger om hvilket ansvar laboratoriene har for å produsere overvåkingsdata. Etter diskusjoner internt i programkomiteén samt med referansegruppene valgte vi å inkludere dette avsnittet i oppsummeringen, men uten tilhørende anbefaling.

⁵ <https://www.fhi.no/publ/eldre/rettleiar-til-forskrift-om-smitteve/>

⁶ <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/pandemiplanlegging/bakgrunn-for-pandemiplanlegging/kommunens-plikter>

produserer grunnlaget for slike oversikter er det ikke unaturlig at de påtar seg dette ansvaret inntil klarere offisielle føringer foreligger. Laboratorieovervåking viste seg å være helt avgjørende under SARS-CoV-2-pandemien. Dette ansvarsforholdet bør derfor tydeliggjøres i fremtidige beredskapsplaner.

En slik overvåking kan gjøres på flere måter. Nedenfor følger noen forslag til modeller for lokalepidemiologisk testing. Disse er basert på diskusjoner som oppstod i møtet:

- En enkel tilnærming vil være å benytte brede paneler på sykehusinnlagte pasienter. Dette er riktignok ikke en helt representativ populasjon, men vil i de fleste situasjoner gi et godt nok bilde av den epidemiologiske situasjonen i befolkningen. For de laboratoriene som har mulighet til å lage tilpassede paneler kan epidemiologiske data hentet inn på denne måten være utgangspunkt for å sette sammen smalere testpaneler som benyttes på pasienter fra primærhelsetjenesten. Disse panelene kan oppdateres fortløpende.
- Regelmessig tidsavgrenset testing med bredere paneler på prøver fra hele befolkningen (stikkprøver) er en annen mulighet som vil gi et mer representativt utvalg, men som på den annen side vil kreve mer organisering.
- Dersom laboratoriet kun har ett fiksert panel bundet opp til en spesifikk plattform vil tilpasning av paneler være vanskelig. Dette vil medføre at brede paneler må brukes liberalt på pasienter med luftveisinfeksjon fra både primær- og sekundærhelsetjenesten. Dette gir god epidemiologisk oversikt, men langt høyere takstbruk.

Pasientnær diagnostikk

Anbefalinger⁷

Anbefaling 1 – Ved etablering av pasientnær diagnostikk må mikrobiologiske avdelinger være involvert fra starten. Dette for å sikre valg av egnet instrument og test samt høy kvalitet på tjenesten.

Anbefaling 2 - Det bør utarbeides indikasjonskriterier for pasientnære analyser lokalt. Dette bør gjøres i samarbeid mellom mikrobiologiske avdelinger, smittevern og kliniske avdelinger.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Dersom et mikrobiologisk laboratorium ikke har åpent 24/7, vil fornuftig og målrettet bruk av pasientnære analyser, for eksempel i akuttmottak eller ved kliniske avdelinger gi faglig, smittevernmessig og driftsmessig gevinst i tillegg til bedre pasientsikkerhet. Pasientnære analyser er dyrere enn in-house-PCR'er, men de økte kostnadene vil dekkes av redusert behov for pasientisolering og bedret pasientlogistikk. Pasientnære analyser vil dessuten ofte gi raskere diagnose, noe som kan gi bedre og raskere behandling. Det er utarbeidet norske anbefalinger for implementering av pasientnære analyser (se referanse 1 i sammendrag av innlegg, side 56).

Forutsetninger for god kvalitet ved pasientnære analyser:

- Opprettelse av pasientnære analyser må forankres tverrfaglig med gode vurderinger av kost-nytte
- Tilgang til egnet pasientnært areal og helautomatisert brukervennlig utstyr som kan kobles til laboratedatasystemet
- Mikrobiologisk avdeling har fag- og løpende kvalitetsansvar for instrumenter og analyser. Dette innebærer ansvar for anskaffelse av nytt utstyr, nye tester, verifisering etter laboratoriets rutiner, samt ekstern kvalitetskontroll og opplæring og oppfølging av dem som skal utføre testen.

⁷ [Sammendraget](#) inneholdt tre anbefalinger, noen med mange kulepunkter. Til sammen representerer de nåværende anbefalingene en kondensert versjon. Diskusjonen under møtet avdekket ingen store uenigheter eller forskjeller i praksis, jfr. [Mentimeterfigur 4a](#) og [4b](#).

Kommersiell syndrombasert diagnostikk

Anbefaling⁸

Anbefaling 1 – Bred kommersiell syndrombasert diagnostikk kan være et verdifullt supplement til annen diagnostikk av luftveisinfeksjoner, men implementering og bruk må baseres på lokale kost-nyttevurderinger og praktiske hensyn som åpningstider og tilgang til utstyr og øvrig diagnostikk ved laboratoriet.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

I løpet av de siste årene har det kommet flere kommersielle syndrombaserte hurtiginstrumenter for utredning av nedre luftveisinfeksjoner. Per i dag er slik syndrombasert diagnostikk hovedsakelig NAAT-baserte analyser. Det finnes en rekke multiplex-NAAT «luftveispaneler» tilknyttet slike automatiserte analyseplattformer. Testpanelene er svært bredspektrede og kan omfatte tester for mer enn 30 ulike virale og bakterielle målgener. Utstyret er svært kostbart, og kostnad per analyse er høy. Brukervennligheten er imidlertid stor og analysene er raske å utføre, slik at apparatene kan driftes pasientnært.

Syndrombasert strategi for hurtigdiagnostikk av viktige virale luftveisagens kan medføre bedret isolasjonspraksis og gi mulighet for rask og riktig bruk av antiviralia, men er ikke vist å ha effekt på antibiotikabruk ved radiologisk mistenkt pneumoni annet enn ved påvist SARS-CoV-2.

De fleste kommersielle multiplex-panelene påviser kun virus og bakterier som gir atypisk pneumoni, men to produsenter tilbyr et omfattende bakterielt repertoar, inkludert multiple gram-negative staver og en rekke resistensgener. Det er i enkeltstudier beskrevet effekt ved bruk av brede bakteriepaneler på identifikasjon og tid til deteksjon av mikrobe, samt påfølgende adekvat antibiotikabruk hos utsatte pasienter. Det er i klinisk sammenheng foreløpig ikke vist effekt på harde endepunkter i form av endret utfall eller liggetid.

De tilgjengelige bakteriepanelene er for brede til å kvalifisere som standarddiagnostikk for alle pasienter med mistanke om nedre luftveisinfeksjon, men kan ha nytteverdi hos alvorlig syke pasienter eller ved kjent predisposisjon for gram-negativ etiologi, i utbruddssituasjoner, samt for å avklare agens som utløser isolering. Brede bakteriepaneler skal foreløpig kun være et supplement til dyrkning, som i motsetning til NAAT muliggjør fenotypisk resistensbestemmelse.

Vurderingen av om kommersielle multiplex-NAAT er riktig verktøy i diagnostikk av nedre luftveisinfeksjoner er avhengig av laboratoriets prøvevolum, økonomi og epidemiologisk situasjon og må skje lokalt. Tilgjengelighet (ev. transporttid og åpningstid) og øvrig diagnostikk ved laboratoriet må tas hensyn til i totalvurderingen. Raske svar som kan ha konsekvenser for behandlingsvalg og prognose kan forsvare en høy kostnad. I Strategimøtet var det mer enn 2/3 flertall (18/20) for å benytte slike multiplex-paneler inkludert bakterielle målgener ved sykehuservervet pneumoni hos intensivpasienter (Vedlegg 3, [Mentimeterspørsmål 5](#)).

⁸ Anbefalingene i [sammendraget](#) er reformulert til én enkelt anbefaling som favner essensen av kulepunktene i det opprinnelige forslaget til anbefalinger. Etter høringsinnspill er begrepet «kommersiell» lagt til i overskriften og anbefalingen for tydeliggjøring, og betyr her tester som tilbys av kommersielle aktører.

Populasjonsfokusert testing

Anbefaling

Anbefaling 1 – Det mikrobiologiske fagmiljøet bør bidra til utarbeidelse av gode grunnmodeller for teststrategier basert på norske forhold, slik at optimale teststrategier raskt kan utformes i situasjoner der det er behov for dette, som ved større utbrudd eller pandemier.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

En av de mest brukte ikke-medisinske intervensjonene for å redusere smitte i befolkningen er å redusere kontakthypigheten mellom smittede og friske. Tiltaket bør kun benyttes når ulempene ved kontaktreduksjonen klart oppveies av fordelene ved å redusere smitten. Når målet med testing er å identifisere smittede som grunnlag for smittereduserende tiltak kalles det smitteverntesting. Effekten av smitteverntesting er avhengig av en kombinasjon av patogen-vert forhold, testen og populasjonen, og må vurderes ut fra situasjonen.

Utskillestiden for ulike virus og virusvarianter kan variere betydelig. Dette vil påvirke hvordan en teststrategi bør utformes. Den smittevernmessige effekten av testing er avhengig av testens egenskaper, andel som tester seg, i hvilken grad folk etterlever tiltak etter svar og hvilken teststrategi man velger å bruke. Eksempler på teststrategier er jevnlig testing i en befolkning, jevnlig testing på arbeidsplasser og skoler, testing av nærkontakter, testing ved landegrensler eller testing for høyrisikoarrangementer. Komplekse beregninger må utføres for å vurdere effekten av strategiene.

En diskusjon som oppstod under pandemien gikk på hvorvidt tester med lavere sensitivitet enn de mest sensitive diagnostiske testene kan vise seg å være pragmatiske når hensikten er å redusere smitte *på befolkningsnivå*. Andre faktorer som bl.a. raskt svar, testhyppighet, god distribusjon, enkel bruk ved egentesting samt bruk av karantenereregler kan kompensere for den lavere sensitiviteten. Slike teoretiske beregninger var grunnlaget for den utstrakte bruken av antigen-hurtigtester i store deler av verden under pandemien. Datamodelleringer og observasjonsstudier har gitt støtte til en slik strategi, men definitive bevis basert på større kontrollerte studier foreligger ennå ikke.

For å holde orden på alle ulike parametere og hvordan ulike faktorer og kombinasjoner av disse påvirker smittesituasjonen er vi helt avhengig av modelleringsstudier. Effekten bør så kontrolleres i populasjonsstudier, helst med en randomisert kontrollert studie (RCT).

Forslaget til anbefaling om at mikrobiologiske laboratorier bør ha en beredskapsplan for smitteverntesting ble nedstemt i Strategimøtet, hvor 15 av 19 laboratorier var negative, og de fleste (n=13) mente at dette bør håndteres på et høyere beslutningsnivå (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 6a](#)).

Strategimøtet støttet Anbefaling 1 (snitt 3,9 på skala 1-5, Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 6b](#)).

METODER, TOLKNING OG RAPPORTERING

Tolkning og rapportering av virusfunn

Anbefalinger ⁹

Anbefaling 1 – Funn av influensa A- og B-virus, RS-virus, samt metapneumovirus (gruppe 1-virus) gjøres sjelden hos friske og kan i stor grad tillegges klinisk betydning uavhengig av virusmengde eller andre virusfunn. SARS-CoV-2 er i en særstilling men regnes av smittevernmessige hensyn også med i denne gruppen inntil videre.

Anbefaling 2 – Ved funn av øvrige hyppig påviste luftveisvirus (gruppe 2-virus), bør man vurdere funnet semikvantitativt og sammenholde med klinikk og andre mikrobiologiske funn.

Anbefaling 3 – Ved anskaffelse av kommersielle NAAT-tester og paneler for luftveisvirus bør man ha mulighet for semikvantitativ vurdering av resultatene.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget ¹⁰

Luftveisvirus påvises hyppig hos asymptomatiske personer og ofte samtidig med andre virus. Begge fenomener sees hyppigst hos barn, og skaper diagnostiske utfordringer.

Basert på dette kan luftveisvirus grovt sett inndeles i to grupper:

- Gruppe 1-virus omfatter influensavirus, RS-virus og metapneumovirus. Dette er virus som svært sjeldent påvises hos friske.
- Gruppe 2-virus omfatter de øvrige luftveisvirusene (adenovirus, endemiske koronavirus, humant bocavirus, rhinovirus, enterovirus D68 og parainfluenzavirus). Dette er virus som hyppig påvises hos friske.
- SARS-CoV-2 håndteres av smittevernhensyn fortsatt i stor grad som et gruppe 1-virus. Asymptomatiske infeksjoner er velkjent for dette viruset og det vil nok på sikt passe mer naturlig inn i gruppe 2.

Nukleinsyreamplifikasjonsbasert diagnostikk av virus i gruppe 1 har god presisjon. Den kliniske spesifisiteten er høy og dermed vil de positive prediktive verdiene oftest være høye. Påviser man ett av disse virusene hos en pasient med luftveisinfeksjon er det svært sannsynlig at man har funnet årsaken til sykdommen, selv ved lav virusmengde og selv om man ikke har undersøkt for alle kjente luftveisagens. Disse virusene kan naturligvis også forekomme i lav mengde mot slutten av, og en sjelden gang etter, et sykdomsforløp, men tidsrommet der man kan se dette er betydelig kortere enn for virus i gruppe 2. Virus i gruppe 1 er dessuten de virusene som hyppigst gir alvorlig luftveisinfeksjon, og for tre av dem (influenzavirus, RS-virus og SARS-CoV2) har vi tilgjengelig antiviral terapi. Et eget panel for alle eller utvalgte virus i gruppe 1 kan være nyttig å ha på repertoaret.

For virus i gruppe 2 er den kliniske spesifisiteten betydelig lavere. Slike virus påvises ofte hos friske, og selv ved høy pretest sannsynlighet for å gjøre virusfunn vil positivt prediktive verdier kunne forbli lave. Derfor bør man vurdere resultatet av NAAT semikvantitativt og sammenholde med ev. andre virusfunn i samme prøve. Funn med høy virusmengde tillegges størst vekt. Terskelverdier for høy/lav

⁹ Under møtet var det enighet om forslagene til anbefalinger gitt i [sammendraget](#). Programkomitéen har etter høringsinnspill tatt forslagene om testpaneler bort fra disse anbefalingene. Det vises til egne anbefalinger om testpaneler i [avsnittet om restriktiv vs. liberal analysering](#).

¹⁰ Avsnittene om inndeling av virus i gruppe 1/2 og terskelverdier for gruppe 2-virus er utvidet i endelig versjon som følge av høringsinnspill.

virusmengde må utarbeides i det enkelte laboratorium. Et kopitall på rundt 10^{5-6} kopier/ml nasofarynkssekret har vist seg å være hensiktsmessig for mange virus (tilsvarer for de fleste PCR'er Ct-verdier rundt 28-32). Brede paneler bør benyttes for å få best mulig vurderingsgrunnlag. Denne tilnærmingen anbefales primært for sykehusinnlagte pasienter. Kommenteringsrutiner etableres i samarbeid med de aktuelle sykehusavdelinger.

Terskelverdier for gruppe 2-virus er ikke skarpe og må benyttes skjønnsmessig når prøveresultatene vurderes. Dette skyldes blant annet at nasofarynkssekret er et ikke-standardisert prøvemateriale med naturlig variasjon i materialmengde fra prøve til prøve. Tekniske vanskeligheter ved prøvetakningen kan også spille inn, og man må dessuten være på vakt overfor mismatch mellom primer-/probesevens og målsekvens hos nye virusvarianter. Det er derfor viktig å sammenholde funn med klinikk, og da spesielt med sykdommens varighet.

Klinisk relevans av bakteriefunn og indikasjon for resistensbestemmelse

Anbefalinger

Anbefaling 1 – Resistensbestemmelse bør utføres og rapporteres når det vurderes som overveiende sannsynlig at isolatet er årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling.

Anbefaling 2 – Dersom det utføres resistensbestemmelse av isolat av usikker klinisk betydning bør resultatet som hovedregel ikke rapporteres primært.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Bruk av antibiotika er den viktigste driveren for utvikling og spredning av antibiotikaresistens. Mikrobiologiske avdelinger har en sentral rolle i arbeidet mot antibiotikaresistens ved å fremme riktig bruk av antibiotika gjennom rapportering av bakteriefunn med resistensbestemmelse.

Selektiv utførelse og rapportering av resistensbestemmelse er en anerkjent metode for å minske unødvendig bruk av antibiotika generelt og bredspektrede antibiotika spesielt. Selektiv rapportering ble anbefalt i rapport fra Strategimøte nr 31 (2017): *Selektiv resistensrapportering* og er implementert i AFAs anbefalte resistenspaneler. Dette innebærer bruk av nullpanel (P0 – resistensbestemmelse utføres, men rapporteres ikke), førstehåndspanel (P1), tilleggspanel (P2) og reservepanel (P3), med tilhørende standardkommentarer (se [AFA-figur i sammendraget](#))

Kvalitet og nytteverdi i bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner er avhengig av en rekke pre-analytiske, analytiske og post-analytiske forhold.

Mangelfulle kliniske opplysninger medfører overdiagnostikk og unødvendig bruk av antibiotika. Rekvisisjonen bør derfor inneholde informasjon om indikasjon i tråd med nasjonale retningslinjer og lokale kvalitetssikrede laboratoriehåndbøker.

Nytteverdien av bakteriologisk dyrkning med resistensbestemmelse forsterkes ved opplysninger om terapivikt eller residiverende infeksjon, alvorlighetsgrad, mistanke om atypisk etiologi eller multiresistens, samt særskilte forhold hos pasienten (immunsuppresjon). Prøver fra sykehusrekvirenter bør i større grad analyseres uavhengig av kliniske opplysninger da pre-test sannsynlighet for alvorlig sykdom og kompliserende faktorer er høyere enn i primærhelsetjenesten.

Prøvematerialet skal være egnet for ønsket analyse med hensyn til lokalisasjon, metode for prøvetaking, oppbevaring og transport. Egnede prøvematerialer og de viktigste patogener ved ulike kliniske problemstillinger er beskrevet i egne kapitler.

Strategimøtet ga sin tilslutning til anbefalingene fra Strategirapport nr 31 (2017). Ved avstemning var det flertall (12/18, 67%) for *ikke* å rapportere resistensbestemmelse ved funn av pneumokokker, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* i nasofarynx hos et poliklinisk barn med feber (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 8a](#) og [8b](#)).

DIAGNOSTIKK VED KLINISKE TILSTANDER

Øvre luftveisinfeksjoner

Anbefalinger ¹¹

Anbefaling 1 – Indikasjoner for dyrkning av prøvematerialer fra øvre luftveier, samt aktuelle agens og dyrkningsforhold er angitt i Tabell 1 og 2.

Anbefaling 2 – Nasofarynksprøve til dyrkning anbefales som hovedregel ikke ved øvre luftveisinfeksjon, men kan vurderes ved alvorlig klinikk, f.eks. hos dem som legges inn med mistenkt invasiv infeksjon eller sepsis med utgangspunkt i øvre luftveier. Dyrkning av nasofarynkssekret ved ukomplisert akutt mediaotitt og sinusitt bør som hovedregel avvises, men kan vurderes ved behandlingssvikt eller residiv.

Anbefaling 3 – Dyrkning av ytre øregangssekret bør ikke utføres ved sekretorisk otitt uten trommehinneperforasjon eller ved kronisk suppurativ otitt.

Anbefaling 4 – Bakteriologisk dyrkning av halsprøve er primært indisert ved faryngitt/tonsillitt, difteri og bærerskap med bakterier av smittevernmessig betydning (f.eks. MRSA).

Anbefaling 5 – Ved mistanke om kikhoste er NAAT av nasofarynksprøve anbefalt som førstelinjeundersøkelse. Den bør utføres innen fire uker fra symptomdebut. Laboratorier bør etablere primærmethode som kan skille mellom ulike *Bordetella*-arter. Serologi (IgG) kan være et nyttig supplement, spesielt ved symptomvarighet utover 4-6 uker. Se Figur 5 for anbefalt algoritme.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Kapittelet omhandler hovedsakelig diagnostikk ved bakterielle øvre luftveisinfeksjoner. Virale øvre luftveisinfeksjoner er hyppigst forekommende, men er oftest ukompliserte og selvbegrensende og mikrobiologisk diagnostikk er derfor vanligvis ikke indisert.

I Tabell 1 gis en oversikt over aktuelle agens og diagnostikk ved ulike typer øvre luftveisinfeksjon.

Strategimøtet støttet at dyrkning av nasofarynksprøve hos pasienter med øvre luftveisinfeksjon kun bør utføres unntaksvis, f.eks. ved opplysning om alvorlig klinikk eller komplikasjoner (i snitt 4.0 på en skala 1-5) (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 9a](#)).

Ved akutt mediaotitt og sinusitt har dyrkningsfunn fra nasofarynks lav positiv prediktiv verdi og korrelerer dårlig med vekst fra infeksjonsfokus. Det anbefales prøvetaking ved akutt mediaotitt kun i utvalgte kliniske situasjoner, og da fortrinnsvis ved tympanocentese. Strategimøtet støttet at utvidet dyrkning av øresekret ved akutt media otitt kun bør gjøres unntaksvis, f.eks. ved alvorlig klinikk eller komplikasjoner (i snitt 4.9 på en skala 1-5), eller ved behandlingssvikt (i snitt 4.2 på en skala 1-5) (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 9b](#)).

¹¹ To anbefalinger er fjernet i endelig versjon som følge av høringsinnspill (mikroskopi av aspirat søm ø-hjelp og antagelse om prøvemateriale basert på rekvirent ved manglende informasjon om prøvetakingsmetode)

Tabell 1. Prøvelokalisasjon ved øvre luftveisinfeksjon, aktuelle agens for rapportering (dyrkning)

Prøvelokalisasjon	Tilstand/indikasjon	Dyrkningsstrategi ¹	Aktuelle agens	Rapportere	Kommentar
Hals	Tonsillitt/faryngitt ukomplisert	Målrettet	Betahemolytiske streptokokker Gr. A/C/G	ID/(AST)	AST (resistensbestemmelse) f.eks ved opplysninger om penicillinallergi eller terapivikt
	Tonsillitt/faryngitt langvarig/kronisk		<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	ID	Anbefaling om empirisk regime
	Komplisert Abscess ØNH-lege	Utvidet	Som målrettet dyrkning med tillegg av: <i>Fusobacterium necrophorum</i> Annen mikrobe i rik/dominerende vekst (unntatt hudflora)	ID/AST	
	Gonore ²	Selektiv skål	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ID/AST	
	Difteri	Selektiv skål	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , ev. <i>C. ulcerans</i> , <i>C. pseudotuberculosis</i>	ID	Varsle smittevern vakt FHI Sende kultur til beredskapslab v/ FHI for toxinpåvisning
Nasofarynks	Invasiv ØLI Sepsis m/ utg.pkt. i øvre luftveier Behandlingssvikt/residiv. sinusitt	Målrettet	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> Betahemolytiske streptokokker Gr. A/C/G	ID/AST	Kommentere usikker korrelasjon med bakterier i infeksjonsfokus
	Kikhoste ³	Bordetella-medium	<i>Bordetella pertussis</i> , ev. <i>B. parapertussis</i> , <i>B. holmesii</i>	ID	Kan vurderes ved positiv NAAT-test eller utbrudd Isolater sendes FHI ⁴

(Tabell 1 forts.)

Prøvelokalisasjon	Tilstand/indikasjon	Dyrkningsstrategi ¹	Aktuelle agens	Rapportere	Kommentar
Meatus nasi medius (endoskopisk)	Sinusitt	Utvidet	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	ID/AST	
			Betahemolytiske streptokokker Gr. A/C/G	ID/AST	
			<i>Staphylococcus aureus</i>	ID/AST	Kommentere usikker klinisk betydning/ bærerskap normalt
			Andre mikrober i rik/dominerende vekst	ID/AST	Kommentere usikker klinisk betydning/ bærerskap normalt
Ytre øregang	Akutt mediaotitt m/ perforasjon	Målrettet	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> Betahemolytiske streptokokker Gr. A/C/G	ID/AST	
Aspirat usterile områder, bl.a. -Maxillarsinus -Mellomøre (v/ tympanocentese)	Komplisert	Utvidet inkl. sopp	Alle bakterier	ID/AST	Kommentere normalflora/kolonisering
			Muggsopp	ID	Resistensbestemmelse hos pasienter disponert for invasiv sykdom
Aspirat/vev fra sterile områder Mastoid	Komplisert	Utvidet inkl. sopp	All vekst	ID/AST	Kommentere mulig kontaminasjon hudflora/ gjærsopp

ID, identifikasjon som hovedregel til artsnivå; AST, resistensbestemmelse; ØLI, øvre luftveisinfeksjon

¹ Se Tabell 2

² Kullholdig transportmedium anbefales for optimal sensitivitet

³ Dyrkning er særlig viktig ved utbrudd for å undersøke for nye stammer og antibiotikafølsomhet. Prøve tas på dacron- eller kalsiumalginatpensel og sendes uten nedkjøling med egnet transportmedium (f.eks. kullbasert).

⁴ *B. pertussis*-isolater (eventuelt PCR-positive prøver) sendes FHI.

Tabell 2. Dyrkningsstrategier ved luftveisinfeksjoner

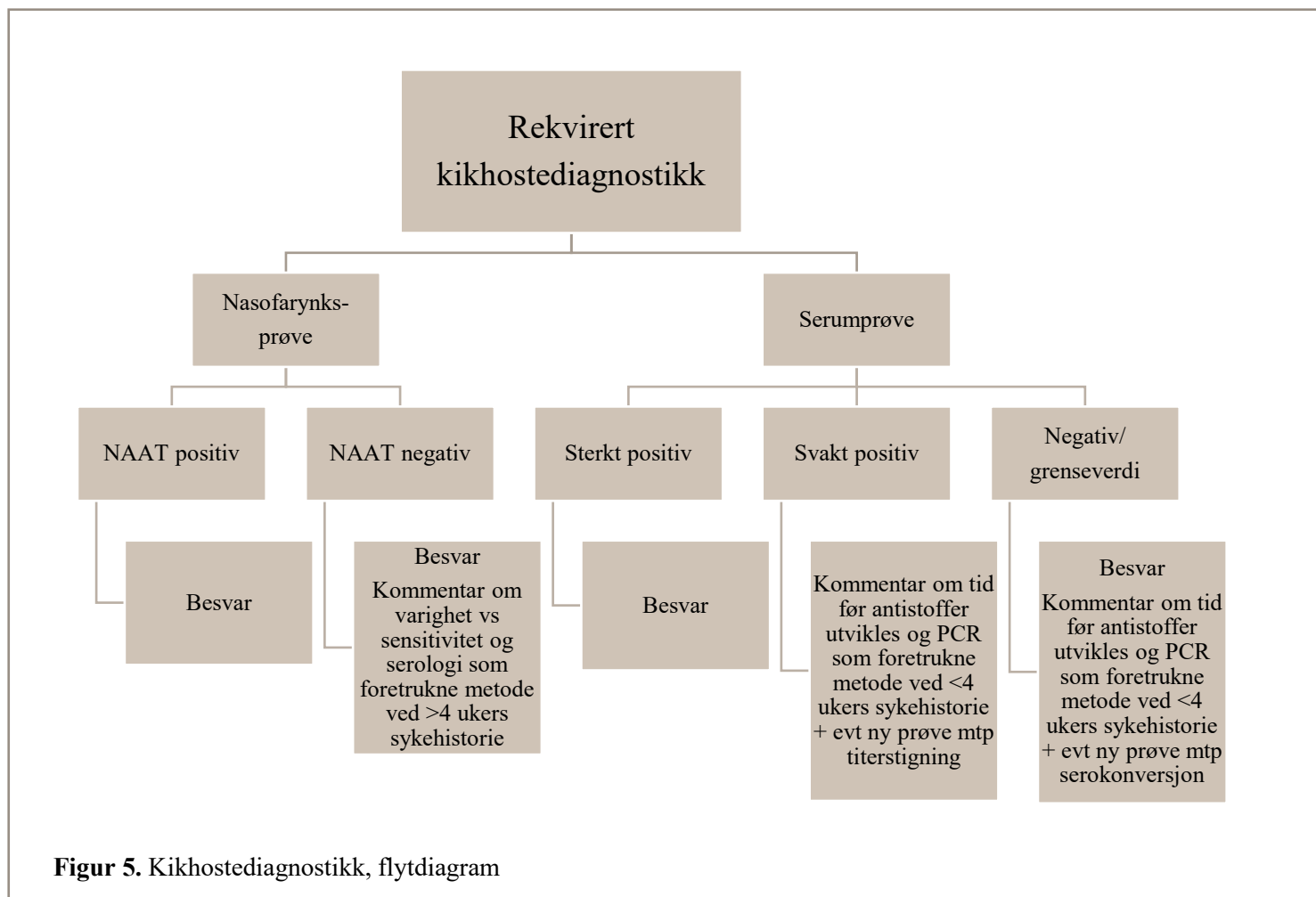
Formål	Viktigste mikrober	Dyrkningsmedium	Inkuberingsforhold	Inkuberingstid	Kommentar
Måltrettet	Betahemolytiske streptokokker gr A/C/G	Blodagar ¹ ev. m/ bacitracinlapp	35°C, 5% CO ₂	1-2 d	Reinkubere hvis neg for betahemolyse etter 24 t
	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Blodagar ¹		2-3 d	Langsomtvoksende Kan hemmes på selektiv blodagar
	Pneumokokker <i>Moraxella catharralis</i>	Blodagar ¹ m/ optochinlapp		2 d	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Sjokoladeagar ev. m/bacitracinlapp		2 d	
Utvidet	Alle potensielt patogene bakterier	Som måltrettet, men i tillegg: Laktoseagar ²	35°C, 5% CO ₂	2 d (+5 d v/ i.v.)	Ev. øke inkuberingstid ved i.v. etter 2 d mht langsomtvoksende mikrober
		Anaerob buljong (f.eks. thioglycolat)	35°C, 5% CO ₂	5 d	
		Anaerob agar m/metronidazolapp	35°C, anaerob atm	5 d	
Spesiell problematikk	Difteri	Selektivt medium (f.eks. Tinsdale agar)	35°C, 5% luft	2 d	OBS: Smitterisikogruppe 2
	Gonoré	Selektivt medium	35°C, 5% CO ₂	2 d	
	Kikhoste	Bordetella-medium ³	35°C, 5% CO ₂	7 d	
	Soppinfeksjoner ⁴	Sabouraud agar	35 °C (gjærsopp)	2-3d	
28°C (muggsopp)			7-14 d	4 uker v/mistanke om kryptokokker/dimorf sopp	

¹ Selektiv blodskål kan være nyttig ved utsæd fra de fleste lokalisasjoner der laktoseskål tas med, med unntak av måltrettet dyrkning av halsprøve mtp betahemolytiske streptokokker gr A/C/G og *Arcanobacterium haemolyticum*.

² Laktose agar og MacConkey agar (eller tilsvarende) ansees likeverdige

³ F.eks. Regan-Lowe-medium/CHB (charcoal-horse-blood)-medium

⁴ Det vises til Strategirapport nr. 27 (2013) «Soppinfeksjoner»



Luftveisinfeksjoner hos barn

Anbefalinger

Anbefaling 1 – Mikrobiologisk diagnostikk ved kliniske luftveissyndromer hos barn avhenger av alvorlighetsgrad og omsorgsnivå, se Tabell 3. Valg av testmodell gjøres lokalt.

Anbefaling 2 – Ved sjeldne eller uklare tilstander er det aktuelt å gjøre bred mikrobiologisk utredning for luftveivirus og bakterier. Det kan gjelde tidligere friske barn med sjelden infeksjon, barn som plages med hyppige luftveisinfeksjoner eller barn med ulike kroniske sykdommer som utvikler luftveisinfeksjon og ofte henvises til sykehus.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Direkte påvisning med NAAT i relevant luftveissekret er viktigste metode for å påvise luftveismikrober i tillegg til vanlig dyrking av bakterier. Utfordringene med kontaminasjon og representativitet ved dyrkning av prøvematerialer fra nedre luftveier er tilsvarende som hos voksne.

Det vises til

- Vedlegg 5A [kvantitering av bakterier i prøver fra nedre luftveier](#),
- Vedlegg 5B [representativitetsvurdering av ekspektorat](#) og
- Vedlegg 5C [diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynkssekret ved nedre luftveisinfeksjoner](#).

Dersom diagnostikk av luftveivirus vurderes som aktuelt er nasofarynksprøve anbefalt materiale. Prøvetakingen er enkel, men oppleves ubehagelig av mange barn. Ved komplisert sykdomsbilde (jamfør kapitlet om [kompliserte nedre luftveisinfeksjoner](#)), er ulike prøvematerialer fra nedre luftveier aktuelle. I tillegg til dette kan blodkultur, gastrisk aspirat (aktuelt med tanke på *Mycobacterium tuberculosis*) eller biopsi fra lymfeknute iblant gi verdifull informasjon.

Enkle paneler med luftveivirus i gruppe 1 (Influenza A/B, RSV, metapneumovirus, og inntil videre SARS-CoV-2) vil ofte være tilstrekkelig for bruk ved de vanligste kliniske syndromer i primærhelsetjenesten og ved barneavdelinger. Bredere paneler inkludert gruppe 2-virus (adenovirus, endemiske koronavirus, humant bocavirus, rhinovirus, enterovirus (bl.a. EV D68) og parainfluenzavirus) og tester for andre, sjeldnere agens kan forbeholdes barn i spesialisthelsetjenesten med behov for mer omfattende utredning.

På Strategimøtet var det flertall (14/22) for å benytte fullt luftveispanel ved alvorlig nedre luftveisinfeksjon/bronkiolitt (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 10b](#)). Diagnostikk av bakterier som gir atypisk pneumoni (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) og kikhoste kan vurderes på grunnlag av klinikk og epidemiologiske forhold.

Tabell 3. Mikrobiologisk diagnostikk ved kliniske luftveissyndromer hos barn avhengig av omsorgsnivå;
Primærhelsetjeneste (P), Legevakt (L), Sykehus (S)

Klinisk syndrom	Aktuell diagnostikk ved ukomplisert infeksjon	Supplerende diagnostikk	Kommentar vedr. supplerende diagnostikk
Halsbetennelse¹	Strep. A test pasientnært (P, L, S)	Serologi EBV/CMV Fullt luftveispanel ² Dyrkning ¹	Avhengig av klinisk presentasjon/alvorlighetsgrad
Mediaotitt¹	Ingen anbefaling	Dyrkning ¹	Akutt mediaotitt med perforasjon
Influensalignende sykdom	Influenza A/B ² ev. andre Gruppe 1-virus ² (L, S)	Gruppe 2-virus ²	Utvalgte pasienter i sykehus
Forkjølelse/hoste/ falsk krupp	Ingen anbefaling	<i>Bordetella pertussis</i> - NAAT ² , ev. serologi Fullt luftveispanel ²	Ved mistanke om kikhoste Innlagte nyfødte eller spedbarn under utredning for f.eks. apnø
Bronkiolitt/obstruktiv bronkitt	Gruppe 1-virus ² (S)	Gruppe 2-virus ²	Ved usikker diagnose eller alvorlig klinikk
Pneumoni	Gruppe 1-virus ² (S) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> / <i>Chlamydia pneumoniae</i> ² (P, L, S)	Gruppe 2-virus ² Dyrkning ³ <i>Legionella</i> -NAAT ⁴ Pneumocystis/sopp ⁴ TB ⁴	Bredde på luftveispanel avhenger av klinikk og epidemiologi Behandlingssvikt/langvarig forløp Immunsupprimerte

¹ Se kapittel om [Øvre luftveisinfectionsjoner](#).

² I egnet prøvemateriale fra øvre (oro-/nasofarynx) eller nedre luftveier.

³ Se vedlegg [Diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynxsekret ved nedre luftveisinfectionsjoner](#) og [Representativitetsvurdering av ekspektorat](#).

⁴ I egnet prøvemateriale fra nedre luftveier, BAL anbefales. Se kapittel [Kompliserte nedre luftveisinfectionsjoner](#).

KOLS-forverring

Anbefalinger ¹²

Anbefaling 1 – Ved KOLS-forverring med mistanke om bakteriell etiologi (purulent ekspektorat) bør mikrobiologisk diagnostikk inkludere dyrkning av bakterier i ekspektorat av god kvalitet eller annet egnet prøvemateriale fra nedre luftveier. Dyrkning av sekret fra nasofarynx anbefales ikke.

Anbefaling 2 – Kolonisering av nedre luftveier med luftveispatogener som *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae* er vanlig hos KOLS-pasienter i stabil fase. For å unngå overdiagnostisering bør det derfor benyttes en dyrkningsmetode (tilpasset det aktuelle prøvematerialet) som gjør det mulig å vurdere om konsentrasjonen av bakterier i nedre luftveier er klinisk signifikant.

Anbefaling 3 – Ved rutinemessig mikrobiologisk diagnostikk bør panel for nukleinsyrepåvisning *minimum* inkludere virus av terapeutisk (dvs hvor antiviral behandling er mulig) og/eller smittevernmessig betydning.

Anbefaling 4 – Dersom den epidemiologiske situasjonen tilsier det bør panel for nukleinsyrepåvisning også inkludere *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og *Bordetella pertussis* (eventuelt supplert med pertussisantistoffer ved symptomvarighet > 2 uker)

Anbefaling 5 – I hovedsak gjelder samme anbefalinger ved KOLS-forverring i og utenfor sykehus. Unntaket er ved KOLS-forverring hos innlagte pasienter med alvorlig grunnlidelse, hvor diagnostikk med henblikk på muggsopp og andre opportunistiske mikrober også bør vurderes.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget ¹³

Presis agensrettet mikrobiologisk diagnostikk er viktig for rasjonell og målrettet antimikrobiell behandling ved KOLS-forverring. Alle respiratoriske virus og mange patogene bakterier (inkludert *Bordetella pertussis* og bakterier assosiert med atypisk pneumoni) kan forårsake KOLS-forverring. Viktigste bakterielle patogener er *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, gram-negative enterobakterier, og *Pseudomonas aeruginosa*. Gram-negative enterobakterier, *Pseudomonas aeruginosa* og muggsopp, spesielt *Aspergillus*, forekommer særlig ved alvorlig grunnsykdom og ved hyppig behandling med bredspektrede antibiotika og/eller steroider.

Kolonisering av nedre luftveier med patogene bakterier er svært vanlig hos pasienter med KOLS i stabil fase. Skal man oppnå akseptable prediktive verdier hos denne pasientgruppen bør man derfor benytte dyrkningsmetoder (tilpasset det aktuelle prøvematerialet) som gjør det mulig å vurdere om konsentrasjonen av bakterier i nedre luftveier overskrider terskelverdien for klinisk signifikans (10^5 - 10^6 cfu/ml i uforynnet lungeseeret) (Vedlegg 5A: [Kvantitering av bakterier av prøver fra nedre luftveier](#)).

Dersom pasienten produserer ekspektorat er dette foretrukket materiale for dyrkning av bakterier. Indusert sputum eller endotrakealsekret (intubert pasient) er gode ikke-invasive alternativer. Det er god korrelasjon mellom dyrkning av ekspektorat eller endotrakealinspirat og dyrkning av prøver tatt med

¹² Anbefaling 2 er lagt til i endelig versjon av rapporten (formulering hentet fra oppsummeringen i høringsversjonen).

¹³ Anbefalingene og oppsummeringen er omarbeidet i endelig versjon som følge av at kapitler om prøvematerialer og dyrkningsmetoder i høringsversjonen er omgjort til vedlegg ([Vedlegg 5A](#), [5B](#), [5C](#)).

invasiv teknikk fra nedre luftveier. Dette forutsetter imidlertid at ekspektoratet er representativt (Vedlegg 5B: [Representativitetsvurdering av ekspektorat](#)).

Ved avstemning i strategimøtet (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 11b](#)) var det stort flertall for å dyrke ekspektorat oftere ved KOLS-forverring (19/20). Det var også flertall for å utføre representativitetsvurdering av ekspektorat (14/20), hvorav 3/20 støttet makroskopisk og 11/20 mikroskopisk vurdering (samme Mentimeterfigur som over). De resterende fem av 20 laboratorier var negative til å vurdere om ekspektorat er representativt.

Ved indikasjon for invasiv diagnostikk fra nedre luftveier er bronkoalveolær lavage (BAL) eller steril beskyttet børste velegnede prøvematerialer for dyrkning av bakterier. Prøver tatt med invasiv teknikk bør dyrkes kvantitativt. Korrekt tolkning av kvantitativ dyrkning forutsetter at det benyttes standardiserte væskevolumer ved prøvetakingen, og at disse samsvarer med materialspesifikke terskelverdier for klinisk signifikans ([Vedlegg 5A](#)). Bronkial *skyllevæske* er prinsipielt sett lite egnet til kvantitativ dyrkning, og er oftere kontaminert med oral flora enn BAL (se kapittel om [Samfunnservivet pneumoni](#)).

Dyrkning av nasofarynkssekret anbefales ikke grunnet lav sensitivitet og svak korrelasjon mellom funn av bakterier i øvre og nedre luftveier ([Vedlegg 5C](#)).

Det var stort flertall for å inkludere influensavirus (20/20), SARS-CoV-2 (20/20), RS-virus og metapneumovirus (18/20) i standard luftveispanel for innlagte pasienter med KOLS-forverring, og knapt flertall for å inkludere rhinovirus (13/20), parainflusavirus (12/20), og bakterier som gir atypisk pneumoni (*Mycoplasma* & *Chlamydia*, 12/20) (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 11a](#)).

Samfunnservivet pneumoni

Anbefalinger¹⁴

Anbefaling 1 – Mikrobiologisk diagnostikk ved samfunnservivet pneumoni bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad (oppsummert i Tabell 4).

Anbefaling 2 – De mikrobiologiske laboratoriene bør ha tett dialog med lokale klinikere og holde dem oppdatert på hva det nasjonale mikrobiologiske fagmiljøet anser som optimal mikrobiologisk diagnostikk ved samfunnservivet pneumoni av ulik alvorlighetsgrad i sykehus (oppsummert i Tabell 4).

Anbefaling 3 – Ved samfunnservivet pneumoni bør mikrobiologisk diagnostikk inkludere dyrkning av bakterier i ekspektorat av god kvalitet eller annet egnet prøvemateriale fra nedre luftveier. Dyrkning av sekret fra nasofarynks anbefales vanligvis ikke.

Anbefaling 4 – Bronkoalveolær lavage (BAL) og bronkial skyllevæske bør håndteres ulikt. Laboratoriene bør sørge for å øke kunnskapen om disse to materialene blant rekvirentene og understreke viktigheten av korrekt merking. BAL bør dyrkes og tolkes kvantitativt.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget¹⁵

Med samfunnservivet pneumoni menes pneumoni oppstått utenfor helseinstitusjon eller inntil 2 døgn etter innleggelse. Vanligste sykdomsfremkallende agens hos immunkompetente, voksne pasienter i Norge er hurtigvoksende bakterier som *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, bakterier som gir atypisk pneumoni (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp) og kikhoste (*Bordetella pertussis*), samt en rekke respiratoriske virus (influensavirus A/B, RS-virus og humant metapneumovirus, SARS-CoV-2, endemiske koronavirus, parainfluensavirus, rhinovirus, adenovirus og enterovirus D68).

Den nasjonale retningslinjen for antibiotika i sykehus anbefaler en kombinasjon av skåringssystemet CRB-65 (Confusion, respiration, blood pressure, age ≥ 65 years) og omsorgsnivå (ambulant, vanlig sengepost, intermediearenhet eller intensivhet) som grunnlag for valg og varighet av antibiotikabehandling ved samfunnservivet pneumoni i sykehus. I denne rapporten benyttes det samme graderingsystemet som utgangspunkt for anbefalt mikrobiologisk diagnostikk (oppsummert i Tabell 4).

Tabell 4 er ment som en veiledning til klinikere om hva det samlede mikrobiologiske fagmiljøet anser som hensiktsmessig mikrobiologisk diagnostikk ved pneumoni hos voksne, med diagnostisk bredde og ressursbruk tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. Intensjonen er at tabellen skal danne grunnlag for tilsvarende anbefalinger i fremtidige versjoner av den nasjonale antibiotikaretningslinjen. Strategimøtet ga sin tilslutning til denne strategien (snitt 4,9 på en skala fra 1-5, Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 12a](#)).

De fleste internasjonale retningslinjer anbefaler dyrkning av purulent sputum av god kvalitet, dvs representativt for nedre luftveier med minimal kontaminering av orofaryngeal flora ([Vedlegg 5B](#)).

¹⁴ Anbefaling 3 og 4 er lagt til i endelig versjon av rapporten (formuleringer hentet fra [innleders forslag til anbefalinger](#)).

Anbefaling 3 (dyrkning av nasofarynkssekret) er modifisert av programkomiteén basert på supplerende kunnskapsgrunnlag utarbeidet etter møtet ([Vedlegg 5C](#)).

¹⁵ Oppsummeringen er betydelig omarbeidet i endelig versjon som følge av at særskilte kapitler om prøvematerialer og dyrkningsmetoder i høringsversjonen er omgjort til vedlegg ([Vedlegg 5A](#), [5B](#), [5C](#)). Ny tekst er i hovedsak basert på [innleders sammendrag](#).

Strategimøtet ga en viss støtte til at ekspektorat av dårlig kvalitet (vurdert mikroskopisk) bør *avvises* (snitt 3,9 på skala 1-5, [Mentimeterfigur 12b](#)). Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet ved dyrkning av ekspektorat forbedres med semi-kvantitativ metode, men er høyest ved kvantitativ dyrkning med høy grenseverdi på 10^5 - 10^6 cfu/ml. Strategimøtet ga en viss støtte til at ekspektorat av god kvalitet og BAL bør dyrkes og rapporteres *kvantitativt* (snitt 3,9 på skala 1-5, samme Mentimeterfigur som over). Uklar spørsmålstilling gjorde det imidlertid noe vanskelig å tolke dette avstemningsresultatet.

Bare 60–70 % av pasientene er i stand til å produsere oppspytt, og av disse vil bare 40–80 % produsere ekspektorat av god kvalitet. Følgelig er det for en stor andel av pasientene med samfunnservrevet pneumoni (og negativ blodkultur) ikke praktisk mulig å påvise etiologisk agens ved dyrkning av prøver fra nedre luftveier. Indusert sputum kan være nyttig hos pasienter som ikke klarer å mobilisere ekspektorat. Nytteverdien av dyrkning av nasofarynkssekret som ledd i diagnostikk av samfunnservrevet pneumoni er tvilsom ([Vedlegg 5C](#)).

Utbyttet av dyrkningsbaserte metoder er betydelig høyere med transtorakal aspirasjon, endotrakeal aspirasjon, bronkoalveolær lavage (BAL), og steril beskyttet børste (utføres oftest ved sykehus- og ventilatorassosiert pneumoni). Prøvematerialer tatt med invasiv teknikk bør dyrkes kvantitativt og tolkes i henhold til materialspesifikke grenseverdier. Vanlig brukte grenseverdier er 10^6 cfu/mL for endotrakeal aspirat, 10^4 cfu/mL for BAL, og 10^3 cfu/mL for beskyttet børste ([Vedlegg 5A](#)). Dyrkning av prøver tatt etter oppstart av antibiotika er upålitelig, og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Kommersielle syndrompaneler er validert for BAL, men ikke for bronkial skyllevæske. Fordi begrepene ofte brukes om hverandre i klinisk rutine, er det ofte vanskelig for laboratoriet å vurdere hvorvidt en prøve er 'ekte' BAL eller 'bare' bronkial skyllevæske. En viktig forskjell er at BAL gjøres *innkilt* og med større *volum* enn bronkial skylling. Fordi BAL er mer ressurskrevende og beheftet med økt komplikasjonsrisiko er indikasjonen i praksis strengere enn for bronkial skylling. Bronkial skyllevæske er imidlertid lite egnet til kvantitativ dyrkning, fordi det ikke er etablert grenseverdi for klinisk signifikans, og kontaminasjonsfaren er vesentlig høyere enn for BAL.

Tabell 4. Mikrobiologisk diagnostikk ved samfunnservvert pneumoni i sykehus (voksne) av ulik alvorlighetsgrad¹

Mikrobiologiske undersøkelser	Mild/moderat CRB-65: 0-2	Alvorlig CRB-65: 3-4 Sengepost eller intermediærenhet	Svært alvorlig CRB-65: 3-4 Intensivhet
Dyrkning (bakterier)			
Blodkultur	Rutinemessig	Rutinemessig	Rutinemessig
Ekspektorat²	Rutinemessig	Rutinemessig	Rutinemessig
Nedre luftveier, invasiv teknikk³	Vanligvis ikke	Etter vurdering	Rutinemessig
Nasopharynkssekret⁴	Vanligvis ikke	Vanligvis ikke	Vanligvis ikke
Pleuravæske⁵	Etter vurdering	Etter vurdering	Etter vurdering
Urin antigen			
Pneumokokker	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
<i>Legionella pneumophila</i> (serogruppe 1)	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
Nukleinsyrepåvisning			
Luftveisvirus, standardpanel⁶	Rutinemessig	Rutinemessig	Rutinemessig
Luftveisvirus, utvidet panel⁶	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
‘Atypisk pneumoni’⁷	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
<i>Bordetella pertussis</i>	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
<i>Legionella spp</i>⁸	Etter vurdering	Rutinemessig	Rutinemessig
Pneumoni syndrompanel⁹	Vanligvis ikke	Etter vurdering	Etter vurdering

¹ CRB-65: Mental endring (Confusjon), Respirasjonsfrekvens ≥ 30 /min, Blodtrykk (systolisk < 90 eller diastolisk ≤ 60 mmHg), Alder ≥ 65 år

² Bør være av god kvalitet (se oppsummering). Alternativt indusert sputum eller endotrakealsekret (fra intubert pasient)

³ Bronkoskopisk veiledet eller «blindt». Bør dyrkes og rapporteres kvantitativt (se oppsummering)

⁴ Se [Vedlegg 5C](#)

⁵ Ved mistanke om infisert pleuraeffusjon. Deponeres på aerob og anaerob blodkulturflaske

⁶ Sammensetning av viruspaneler etter lokal vurdering. Standardpanel bør som hovedregel minimum omfatte influensavirus A og B, RS-virus, humant metapneumovirus og SARS-CoV-2. Utvidet panel bør i tillegg minst omfatte rhinovirus, parainfluenzavirus og adenovirus. Ved alvorlig uavklart pneumoni med mistanke om viral etiologi bør diagnostikk for enterovirus D68 vurderes

⁷ *Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydia pneumoniae*

⁸ Ved mistanke om legionellose, uavhengig av resultat av urin antigen test. Prøvemateriale fra nedre luftveier anbefales

⁹ Kommersielle paneler som detekterer et stort antall bakterielle og virale luftveispato gener. Implementering og bruk etter lokale kost-nytte-vurderinger

Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner

Anbefaling

Anbefaling 1 – De mikrobiologiske laboratoriene bør ha tett dialog med lokale klinikere og holde dem oppdatert på hva det nasjonale mikrobiologiske fagmiljøet anser som optimal mikrobiologisk diagnostikk ved ulike kategorier av kompliserte nedre luftveisinfeksjoner (oppsummert i Tabell 5).

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Med «kompliserte» nedre luftveisinfeksjoner menes her:

- Samfunnservivet eller nosokomial pneumoni med komplikasjoner (f.eks empyem, lungeabscesser eller fistuleringer)
- Nedre luftveisinfeksjoner hvor pasienten ikke responderer på empirisk behandling
- Nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med økt risiko for infeksjon med opportunistiske agens

Anbefalt diagnostikk ved ulike kategorier av kompliserte nedre luftveisinfeksjoner er oppsummert i Tabell 5. Tabellen fokuserer på målrettet diagnostikk ved infeksjoner som kan gi diagnostiske utfordringer og hvor optimal diagnostikk kan bidra til økt pasientoverlevelse.

Generelt bør diagnostikken ved kompliserte nedre luftveisinfeksjoner ta høyde for et bredt spekter av bakterier, virus og sopp, i tillegg til vanlige luftveispatogener som beskrevet i kapitler om [KOLS-forverring](#) og [Samfunnservivet pneumoni](#). Hos immunsupprimerte pasienter med progredierende nedre luftveisinfeksjon bør den diagnostiske strategien inkludere undersøkelser for mikrober som ikke er dekket av standard antibiotikaregime, som f.eks. virus, *Legionella* spp, mykobakterier, muggsopp og *Pneumocystis jirovecii*.

Diagnostisk strategi, valg av analysemetoder og tolkning av analyseresultatene er avhengig av klinisk tilstand, pasientens immunstatus, forhold ved prøvetaking og eksponering for antimikrobielle medikamenter før prøvetaking. Tidligere strategirapporter av relativt ny dato kan være nyttige, f.eks soppdiagnostikk (2013) og mykobakteriediagnostikk (2016). Fordi fagfeltene er i rask utvikling, bør imidlertid oppdaterte europeiske og internasjonale guidelines konsulteres. Dette gjelder spesielt ved mistanke om muggsopp-pneumoni, som krever en multimodal tilnærming med radiolog og ev. patolog og individuell vurdering av pretestsansynlighet for ulike typer muggsopp.

Optimale prøvematerialer fra nedre luftveier er vanskelig tilgjengelig og prosedyrene kan medføre risiko for alvorlige komplikasjoner, eksempelvis respiratorisk forverring, aspirasjon eller blødning. Det kreves tett dialog med kliniker om nødvendigheten av å sikre slike prøver. Forventet diagnostisk nytteverdi må veies opp mot mulige komplikasjoner.¹⁶

Anbefalinger for dyrkning av prøver tatt med invasiv teknikk fra nedre luftveier er beskrevet i kapitlet om [Samfunnservivet pneumoni](#).

¹⁶ Et mindre invasivt alternativ til BAL hos intuberte pasienter er mini-BAL (også kalt 'blind beskyttet BAL'), dvs BAL utført via et beskyttet kateter uten bronkoskopisk veiledning (<https://doi.org/10.1164/rccm.2104129>). Metoden har vist god korrelasjon med BAL (kvantitativ dyrkning) og tolereres godt av pasientene, men brukes per i dag lite i Norge.

Tabell 5. Mikrobiologisk diagnostikk ved kompliserte nedre luftveisinfeksjoner

Klinisk mistanke om	Egnede prøvematerialer	Aktuell diagnostikk
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PJP)	BAL, indusert sputum, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret ¹	PJP-NAAT NAAT-positive prøver: Vurder behov for immunfluorescenstesting
<i>Nocardia</i> og <i>Actinomyces</i>-pneumoni	BAL, mini-BAL, beskyttet børste Bronkial biopsi / biopsi fra suspekt glandel/lesjon foretrekkes når mulig	Forlenget + anaerob dyrkning Vurder behov for selektive medier Prøven bør også dyrkes med tanke på mykobakterier Vurder behov for ny prøve og ev. biopsi
<i>Legionella</i>-pneumoni	BAL, mini-BAL, (indusert sputum, ekspektorat, evt trakealsekret) Urin – <i>Legionella</i> antigen	NAAT for <i>Legionella pneumophila</i> og <i>Legionella</i> species Dyrkning på selektive medier (<i>Legionella</i> -BCYE-agar)
Muggsopp-pneumoni hos immunsupprimerte³	BAL, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret ¹	Soppmikroskopi samme dag ved suspekt klinikk Dyrkning av BAL, trakealsekret eller beskyttet børste for muggsopp Vurder Galactomannan-antigentest (serum og BAL) Vurder NAAT for <i>Aspergillus</i> og evt Mucorales
Muggsopp-pneumoni hos pasienter med viral pneumoni (f.eks. influensa eller Covid-19)³	BAL, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret ¹	Soppmikroskopi hos alvorlig syke pasienter med suspekt klinikk/radiologi Dyrkning av BAL, trakealsekret eller beskyttet børste for muggsopp Vurder galactomannan-antigentest (serum og BAL) Vurder NAAT for <i>Aspergillus</i> og evt Mucorales i utvalgte tilfeller, f. eks immunsupprimerte

(Tabell 5 forts.)

Klinisk mistanke om	Egnede prøvematerialer	Anbefalt diagnostikk
Empyem	Pleuravæske	Dyrkning aerobt og anaerobt (blod, sjokolade skåler for aerob dyrkning, uselektiv anaerobt medium med MTZ lapp, tillegg av chrom-candida skål ved mistanke om gjærsopp) Vurder anrikning i buljong ² Vurder molekylær diagnostikk, f.eks 16S/ITS sekvensering med mulighet for å identifisere polymikrobielle infeksjoner
Lungeabscess	BAL	Prøvematerialet bør sikres så nært som mulig infeksjonsfokus Dyrkning aerobt og anaerobt, vurder diagnostikk for sopp ³
	Transtorakal aspirasjon	Dyrkning aerobt og anaerobt, vurder diagnostikk for sopp ³ Vurder anrikning i buljong ² Vurder molekylær diagnostikk, f.eks 16S/ITS sekvensering med mulighet for å identifisere polymikrobielle infeksjoner

¹ Ideelt bør prøven være tatt så nært infeksjonsfokus som mulig, og helst fra nedre luftveier. Enkelte pasienter vil være for ustabile klinisk til at det er mulig å gjennomføre BAL. I slike tilfeller kan man overveie (representativt) ekspektorat, eventuelt munnskyllvæske eller nasofarynkssekret dersom foretrukne prøvematerialer ikke kan fremskaffes

² Ved antibiotika administrert før prøvetaking eller lang tid mellom prøvetaking og utseed av prøven vurder anrikning i buljong og/eller blodkulturflaske (aerob + anaerob)

³ Utredning ved mistanke om muggsopp-pneumoni krever en multimodal tilnærming med radiolog og evt patolog og individuell vurdering av pretest sannsynlighet for ulike typer muggsopp i tråd med gjeldende europeiske guidelines. Se også strategirapport om soppdiagnostikk fra 2013

Cystisk fibrose

Anbefalinger¹⁷

Anbefaling 1 – Det anbefales både generelle og selektive dyrkningsmedier. Forslag til anbefalte dyrkningsmedier og -forhold er angitt i Tabell 6.

Anbefaling 2 – Identifikasjon

- Førstegangsfunn av *Burkholderia spp.* sendes til helgenomsekvensering ved et regionalt laboratorium som har den nødvendige kompetansen. Det samme gjelder ved antatt ny *Burkholderia*-stamme.
- Ved funn av sannsynlig klinisk relevant gram-negativ stav med usikker MALDI-TOF MS identifikasjon: Vurder 16S rDNA undersøkelse.
- Identifiser ulike morfologier av *S. aureus* småkolonivarianter.

Anbefaling 3 – Utfør resistensbestemmelse etter EUCAST/AFA sine anbefalinger hver 3. måned, samt ved funn av nytt CF-patogen og ved eksaserbasjon. Resistenstesting bør utføres på ulike morfologiske typer.

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Pasienter med cystisk fibrose (CF) blir ofte kronisk kolonisert med bakterier i nedre luftveier, og utvikler kronisk infeksjon. De viktigste bakterier som forårsaker CF-lungesykdom inkluderer *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter species* og *Burkholderia gladioli*. Andre ikke-fermenterende og fermenterende gram-negative staver finnes også i luftveiene hos CF-pasienter, men den kliniske betydning av disse er uavklart.

Dyrkning av luftveismateriale bør utføres hver 4.-6. uke hos barn (larynksaspirat) og minst hver tredje måned hos voksne (ekspektorat), samt ved pulmonale eksaserbasjoner. Det bør utføres muggsoppundersøkelse ved hver prøvetaking, og mykobakterieundersøkelse to ganger i året. For anbefalinger om prøvetaking til sopp- og Tb-diagnostikk henvises til relevante strategirapporter. Se også kapittelet om [kompliserte nedre luftveisinfeksjoner](#).

Andel av CF-pasienter kolonisert med *P. aeruginosa* øker med økende alder. *P. aeruginosa* dyrket fra luftveismateriale hos CF-pasienter kan ha mange ulike morfologiske typer. Funn av bakterier som tilhører *B. cepacia*-komplekset har viktige behandlings- og sykehushygieniske konsekvenser. Bakterier i *B. cepacia*-komplekset kan spres mellom CF-pasienter på sykehus eller ved sosial kontakt utenfor sykehus. Noen arter innenfor *B. cepacia*-komplekset er assosiert med infeksjoner og økt mortalitet etter lungetransplantasjon. Småkolonivarianter av *S. aureus* er assosiert med dårligere behandlingsrespons hos barn.

Grunnet høyt antibiotiketrykk i CF-populasjonen får bakterier som koloniserer luftveiene endret vekstmønster og morfologi. Valg av antibiotika til CF-pasienter baseres på funn av bakterieart og tidligere erfaring med ulike antibiotikaregimer. Endring av antibiotikabehandling baseres på klinisk respons på behandlingen og informasjon fra resistensbestemmelse. Det var full enighet på Strategimøtet om at resistensbestemmelse bør utføres hver 3. måned, ved funn av nytt CF-patogen og ved eksaserbasjon (Vedlegg 3, [Mentimeterfigur 14a](#)).

Nye genteknologiske metoder har vist at CF luftveis-mikrobiom viser større diversitet enn konvensjonell dyrkning. Det er begrenset kunnskap om klinisk betydning av mange mikroorganismer

¹⁷ Anbefaling om hyppighet av kontroller er flyttet til oppsummeringen i endelig versjon av rapporten.

som i dag kan påvises i et CF-mikrobiom og rollen til ikke-dyrkningsbaserte metoder på luftveismateriale fra CF pasienter er uavklart.

Siden 2022 har mange CF pasienter eldre enn 6 år startet med «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) modulatorer. Medikamentenes betydning for prøvetaking, lungeinfeksjoner eller inflammasjon og CF lungemikrobiom er foreløpig uavklart.

Tabell 6. Dyrkningsmedier og -betingelser for CF-diagnostikk

DYRKNINGSMEDIUM	TEMPERATUR	ATMOSFÆRE	INKUBERINGSTID
Sjokolade agar ¹	35° C	CO ₂	Min. 2 d
Blod agar ¹	35° C	CO ₂	Min. 2 d
Laktose agar ²	35° C	AER/ CO ₂	Min. 3 d
Salt-mannitol-agar	35° C	CO ₂	Min. 2 d
Selektiv <i>Burkholderia</i> -agar ³	35° C	AER	Min. 3 d
Sabouraud + chromagar ⁴	28+35° C	AER	7 d
Ev. selektiv <i>Pseudomonas</i> -skål ⁵	35° C	AER	Min. 3 d

¹ Ev. bacitracin-lapp på sjokoladeagar og optochin-lapp på blodagar.

² Laktose agar og MacConkey agar (eller tilsvarende) ansees likeverdige

³ BCSA medium og Mast BSA medium er mest sensitive og spesifikke medier. Alternativt OFPBL medium.

⁴ Viser til Strategirapport nr 27 (2013) «Soppinfeksjoner» for detaljerte praktiske anbefalinger vedrørende soppdiagnostikk.

⁵ Selektivt medium for *P. aeruginosa* kan vurderes, men inngår ikke i anbefalinger.

Importerte luftveisinfeksjoner

Anbefaling 1 – Diagnostikk av sjeldne importagens som årsak til luftveisinfeksjoner blir best med god reiseanamnese, sykehistorie, resultater av supplerende (radiologiske) undersøkelser og god dialog mellom kliniker og mikrobiolog før eventuell invasiv prøvetaking gjøres.

Anbefaling 2 – Ved sparsomt materiale og uklart sykdomsbilde og fravær av en sannsynlig tentativ diagnose, bør bakteriologisk dyrkning og ev. NAAT-paneler prioriteres først.

Se også Tabell 7-9 med nøkkelsinformasjon om de viktigste agensene ved importert luftveisinfeksjon

Kort oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

Importerte luftveisinfeksjoner er ofte forårsaket av agens som er vanlige også i Norge, men kanskje på en annen tid av året enn det som er vanlig her. Importerte luftveisinfeksjoner kan noen ganger være forårsaket av mikrober som stort sett ikke forekommer i vårt klima og/eller de kan ha et mer problematisk resistensmønster enn tilsvarende mikrober ervervet i Norge.

Bakterielle infeksjoner: For importerte bakterielle luftveisinfeksjoner, se Tabell 7.

Virusinfeksjoner: Virale luftveisinfeksjoner som kun forekommer som import er sjeldne. Man bør være oppmerksom på muligheten for smitte med uvanlige influensavirus med pandemipotensiale (prøver med mistenkt uvanlig influensavirus sendes referanselaboratoriet for influensavirus ved FHI). Det henvises til Strategirapport for Laboratoriediagnostikk ved nye og utbruddsaktuelle virusinfeksjoner fra 2015, del II: Importerte luftveivirus.

Soppinfeksjoner: Importerte soppinfeksjoner i lungene (endemiske mykoser) er sjeldne. Immunsupprimerte pasienter er som hovedregel mer utsatt enn immunfriske. Vær oppmerksom på muligheten for reaktivert sykdom ved nyoppstått immunsuppresjon, også mange år etter opphold i endemiske områder. Det henvises til Strategirapport om soppinfeksjoner 2013 for detaljer om soppdiagnostikk. For øvrig se Tabell 8.

Parasitter: Parasitter som årsak til luftveisinfeksjoner er svært uvanlig. Noen parasitter har en lungefase i sin vandrings- og modningsfase og bør tenkes på ved eosinofili. Se Tabell 9.

Norske kompetansetjenester for import- og tropemedisin:

- Regional kompetansetjeneste for import- og tropesykdommer, Oslo universitetssykehus, Ullevål
- Nasjonal kompetansetjeneste i importerte infeksjonssykdommer, Haukeland universitetssykehus

Relevante referanselaboratorier:

- Parasittologisk diagnostikk www.parasittdiagnostikk.no:
 - o Serologisk parasittdiagnostikk: Universitetssykehuset i Nord-Norge
 - o Molekylærgenetisk diagnostikk: Oslo universitetssykehus
- Soppdiagnostikk: Oslo universitetssykehus HF
- Referanselaboratoriet for influensavirus og koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale: FHI
- Referanselaboratorier for bakterielle agens, se tabell 7, eller [Referansefunksjoner i medisinsk mikrobiologi - Helsedirektoratet](#)

Brukerhåndbøker til referanselaboratorier for spesifikke agens:

- Metodekatalogen: mikrobiologiportalen
- Folkehelseinstituttet: www.fhi.no
- Folkhälsomyndigheten (FHM): www.folkhalsomyndigheten.se
- Statens seruminstitut (SSI): www.ssi.dk

Tabell 7. Importerte bakterieinfeksjoner i luftveiene¹

	Smittesikogruppe	Utbredelse	Prøvemateriale	Metode	Referansefunksjon
<i>Legionella spp.</i>	2	Globalt	Se tabell 5 under Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner		Helse Stavanger
<i>Francisella tularensis</i> (harepest)		Nordlige hemisfære (inkl. Norge)	Serum Puss, aspirat, biopsi, BAL	Serologi NAAT og dyrkning	St.Olavs hospital
- <i>subsp. holarctica</i> (type B)	2	Nord-Amerika			
- <i>subsp. tularensis</i> (type A)	3				
<i>Coxiella burnetii</i> (Q-feber)	3	Globalt (ekskl. New Zealand, Norge)	Serum/plasma, biopsi	Serologi og NAAT	
<i>Leptospira spp.</i>	2	Globalt	Urin, EDTA-blod, serum, spinalvæske	Serologi, NAAT	FHI
<i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidose)/ <i>mallei</i> (snive)	3	Asia++	Nedre luftveisprøve leddvæske, sårsekret, urin	Serologi, NAAT, dyrkning	FHI
<i>Nocardia spp.</i>	2	Globalt	Se Tabell 5 under Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (og toksinproduserende <i>C. ulcerans</i> og <i>C. pseudotuberculosis</i>)	2	Øst-Europa, Asia, Afrika, Haiti/Dom rep., Oceania	Halsprøve, sårsekret	Dyrkning	FHI
<i>Bacillus anthracis</i> (lungemiltbrann)	3	Afrika og Asia	Nedre luftveisprøve, biopsi, blodkultur	Dyrkning og NAAT	FHI
<i>Yersinia pestis</i> (lungepest)	3	Afrika, Asia og Amerika	Nedre luftveisprøve, aspirat, blod, sårsekret, spinalvæske	Dyrkning og NAAT	
<i>Chlamydia psittaci</i> (ornitose/papegøyesyke)	3 ²		Nedre luftveisprøve	NAAT	

¹ For Mykobakterieinfeksjoner henvises det til strategimøte nr. 30, 2016, om mykobakteriediagnostikk for detaljer.² Aviære stammer

Tabell 8. Importerte soppinfeksjoner i luftveiene

	Smitte- risikogruppe	Utbredelse	Egnet materiale	Metode	Referansefunksjon	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Se Tabell 5 under Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner					
Gjær	<i>Cryptococcus spp.</i> (<i>C. gattii</i> og <i>C. neoformans</i>)	2	<i>C. gattii</i> : Oseania, Nord- Amerika. <i>C. neoformans</i> : Globalt	BAL, spinalvæske, serum	Mikroskopi, dyrkning, NAAT, antigen- test	
Dimorf	Det kan ta 3-6 uker før serologi for dimorfe sopp blir positiv. Immunsupprimerte kan mangle antistoffrespons.					
	Histoplasmose <i>H. capsulatum</i>	3	Amerika og Asia	For diagnostikk av dimorfe sopp henvises det til 1. Mikrobiologisk diagnostikk beskrevet på side 27 i strategirapport om soppinfeksjoner fra 2013 2. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology 3. Nasjonalt referanselaboratorium for medisinsk mykologi - Oslo universitetssykehus (oslo-universitetssykehus.no) 4. Håndbok Infeksjonsmedisin (OUS) (labfag.no)		
	Koksidiodomykose <i>C. immitis</i> eller <i>C. posadasii</i>	3	Sørvestre USA, Sør- og Mellom- Amerika			Oslo universitetssykehus
	Blastomykose <i>B. dermatitidis</i> <i>B. gilchristii</i>	3	Nord-Amerika, Afrika og Asia			
	Parakoksidiodomykose <i>Talaromyces marneffeii</i> (tidl. <i>Penicillium marneffeii</i>)	2	SØ-Asia, sørlige Kina og nordøstre India			
	<i>Emergomyces ssp.</i>		Globalt			
Mugg	Se Tabell 1 i sammendraget om Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner					

Tabell 9. Importerte parasittinfeksjoner i luftveiene

	Kommentar	Smittorisiko- gruppe	Utbredelse	Egnet materiale	Metode	Referansefunksjoner
<i>Ascaris</i>	lungefase	2	Global	Serum, feces, Trakealsekret, BAL	Antistoff, mikroskopi, NAAT	
<i>Schistosoma</i>	lungefase (Katayama feber)	2	<i>S. haematobium</i> : Afrika, Midtøsten, arabiske halvøy <i>S. mansoni</i> : Afrika, Midtøsten, Karibia, Sør- Amerika <i>S. japonicum</i> : Asia	Serum, urin, feces, biopsi	Serologi, antigen, mikroskopi NAAT	Serologisk parasittdiagnostikk: UNN
<i>Paragonimus</i>	Pulmonal paragonimus	3	Sørøst-Asia, Amerika og Vest- Afrika	Serum, feces, ekspektorat	Serologi, mikroskopi	Molekylærgenetisk parasittdiagnostikk: OUS
Ekinokokkose <i>E. granulosus</i> ,	Cystisk ekinokokksykdom	2	<i>E. granulosus</i> : Midt-Østen, Afghanistan,	Serum, cysteinhold, biopsi	Serologi, NAAT, mikroskopi	
<i>E. multilocularis</i>	Alveolær ekinokokksykdom		Afrikas horn <i>E. multilocularis</i> : Nordlige hemisfære			
<i>Entamoeba histolytica</i>	Lungeabscess	2	India, Afrika, Mexico, Sør- og sentral-Amerika	Serum, feces, biopsi, aspirat	Serologi, NAAT, mikroskopi	

* Andre prøvematerialer og analysemetoder kan være aktuelle i spesielle tilfeller basert på epidemiologi, klinikk og reiseanamnese.

DEL II - SAMMENDRAG AV INNLEGGENE

Som del av den faglige forberedelsen til strategimøtet utarbeidet innleiderne sitt vitenskapelig bakgrunnsmateriale og forslag til anbefalinger, som ble sendt ut til det medisinsk-mikrobiologiske miljøet i Norge noen uker før strategimøtet.

Etter møtet har innleiderne i tillegg fått anledning til å justere/korrigere innledningene til en viss grad, da teksten rett før publisering på Mikinfo gjennomgikk redaksjonelle endringer for å passe inn i en mal utarbeidet av programkomiteen.

Luftveisdiagnostikk etter covid-19 pandemien

Forfatter: Fredrik Müller (OUS Rikshospitalet og Ullevål)

Forslag til anbefalinger (*rød tekst = til diskusjon*)

Anbefaling 1

Fagmiljøet bør bidra til nøktern bruk av luftveisdiagnostikk på god indikasjon i primærhelsetjenesten etter pandemien

Anbefaling 2

De mikrobiologiske avdelingene må opprettholde kompetansen for å sette opp egenproduserte («in house») analyser

Anbefaling 3

Fagmiljøet bør delta i utformingen av «Pasientens prøvesvar» slik at prøveresultater blir best mulig forståelig for den enkelte.

Innledning til relevante problemstillinger

Luftveisdiagnostikk før pandemien

Forut for pandemien var Norge blant de land i verden som hadde høy testkapasitet når det gjelder luftveisdiagnostikk. Det er angitt at ca 200.000 personer ble testet i løpet av en influensasessong [1]. Landets laboratorier hadde etablert «PCR-pakker» med ulike antall luftveisagens, ofte i form av en «stor pakke» for diagnostikk av inneliggende pasienter og en «liten pakke» for bruk innen primærhelsetjenesten. Det ble anvendt både kommersielle tester og «in-house» tester. Automasjon var sannsynligvis kun delvis implementert i mange laboratorier.

Beredskapsplaner og diagnostikk

Det forelå flere planer for å møte alvorlige epidemier og pandemier før Covid-19 gjorde seg gjeldende i Norge, både på nasjonalt [2, 3] og regionalt [4] nivå. Imidlertid er det påfallende hvor lite diagnostikk er omtalt i planene. I Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer [3] fra desember 2019 er særlig rollene til FHI og de nasjonale referansefunksjonene omtalt. Det forelå ikke planer utover dette om hvordan laboratoriene skulle forholde seg med tanke på utvikling og oppskalering av diagnostikk, personell, areal, IKT, tilgang til reagenser, prøvetakingsmedier etc. Planene ga med andre ord ikke føringer for hvordan testkapasiteten skulle økes under pandemi, som en nødvendig forutsetning for TISK-strategien.

Luftveisdiagnostikk under pandemien

Storskalatesting

Krav til økt testkapasitet førte generelt til innkjøp av nye instrumenter og høyere grad av automasjon i laboratoriene. Flere laboratorier satte opp rutiner for «pooling» av prøver. Bedre instrumentering og økt automasjonsgrad vil komme både luftveisdiagnostikk og annen diagnostikk til gode etter pandemien.

Egenproduserte analyser

Innføring av det nye IVD Regulativet (IVDR) i mai 2022 [5] har ført til bekymring både nasjonalt [6] og internasjonalt [7, 8] for hvordan laboratoriene skal greie å opprettholde pandemiberedskap med evne til å sette opp egenproduserte tester. Slik beredskap forutsetter at laboratoriene også har kompetansen til å sette opp slike tester selv til vanlig og det blir viktig å ivareta dette i årene som kommer.

Diagnostikk og smittsomhet/infektivitet

Under pandemien ønsket både helsemyndighetene, smittevernpersonell og klinikere å få informasjon om i hvilken grad den enkelte med Koronainfeksjon var smitteførende med risiko for å smitte andre. En tilsvarende problemstilling dukket opp ved spørsmål om heving av isolasjon i sykehus der SARS-CoV-2 test fortsatt var positiv. Generelt har en innen medisinsk mikrobiologi vært opptatt å påvise den aktuelle mikroorganisme, eventuelt angi mengde av agens. Å vurdere smittsomhet basert på resultater av våre tester er svært vanskelig. Tilgjengelige metoder som PCR (med vurdering av Ct-verdi, eventuelt kvantitativ PCR), virusdyrkning, SARS-CoV-2 antigenest og undersøkelse av ulike virale RNA intermediater har alle vært lansert som vurderingsgrunnlag for smittsomhet. Som oppsummert i en oversiktsartikkel [9], «To date, no single laboratory method can serve as a reliable predictor of viral infectivity.».

Karakterisering av virus variant PCR og helgenomsekvensering

Pandemien har medført at metoder for karakterisering av det infeksiøse agens har gått fra å være typiske referansefunksjoner til å bli mer desentralisert diagnostikk. Mange laboratorier har utført ulike former for «variant-PCR» og flere laboratorier har tatt opp sekvensering. Det er usikkert hvilke konsekvenser dette har for den generelle luftveisdiagnostikken etter pandemien.

PCR-hurtigttester

Raske PCR-tester for påvisning av SARS-CoV-2 med en analysetid på \leq ca. 1 time ble tilgjengelige våren 2020. Laboratoriene fikk oppgaven med å implementere bruken av disse i sykehusene i en situasjon med betydelige begrensninger i leveranse av tester. Dette var en videreføring og utvidelse av arbeidet med å innføre hurtigttester for luftveisvirus, spesielt influensa og RS-virus fra årene før pandemien, ofte i Akuttmottak eller knyttet til laboratoriedrift 24/7. Pandemien gjorde det lettere å skaffe instrumentering, noe som vil komme fremtidig hurtigdiagnostikk til gode.

Antigen hurtigttester

Fagmiljøet har tidligere vurdert antigenester for bl a influensavirus og RS-virus som mindre egnet i diagnostikk pga relativt lav sensitivitet. Med pandemien fikk slike antigenester sin renessanse. Det er heller tvilsomt om antigen hurtigttester vil få noen stor plass i laboratorienes fremtidige luftveisdiagnostikk. Imidlertid kan det tenkes at tester for andre luftveisagens enn SARS-CoV-2 vil bli markedsført og anvendt utenom spesialisthelsetjenesten.

Alternative prøvematerialer og prøvetaking

Under pandemien har alternative prøvematerialer for påvisning av SARS-CoV-2 i øvre luftveier fått mye omtale. Dyp neseprøve (nasofarynxprøve) ble før pandemien brukt som standard ved virusdiagnostikk fra øvre luftveier. Under pandemien tilkom det flere andre måter å utføre prøvetakingen på. Kombinert dyp neseprøve og halsprøve (samme pensel) kom tidlig i bruk. FHI gjorde en gjennomgang av litteraturen og konkluderte i mai 2020 med at det var godt samsvar mellom spyttprøve og dyp nese-halsprøve [10]. Spørsmål om sensitivitet, kontamineringsrisiko og bruk av prøvetakingsrør i automasjonslinjer ved bruk av spytt meldte seg [11]. Noen laboratorier har hatt gode erfaringer med bruk av spyttprøver [12]. Senere kom fremre neseprøve opp som et alternativ til dyp neseprøve, bl a på grunn av mindre ubehag og at det er lettere å gjennomføre som selvtesting. Metaanalyser har vist god, men litt lavere sensitivitet ved bruk av spytt (85-88 %), halsprøve (68-84 %) og fremre neseprøve (82-86 %) sammenliknet med nasofarynxprøve [13, 14]. Det er mer usikkert hvilken plass disse alternative prøvematerialene vil få som del av luftveisdiagnostikken etter pandemien.

MSIS laboratoriedatabasen og svar til innbyggerne

De mikrobiologiske laboratoriene har tidligere kun forholdt seg til rekvirentene når det gjelder formidling av analyseresultater. Med pandemien og etablering av MSIS-laboratoriedatabasen ble det satt opp svar til innbyggerne via Helsenorge.no. Laboratoriene og fagmiljøet ble utfordret på mer enhetlige besvarelser i et forståelig språk rettet mot ikke-helsepersonell. Imidlertid var slik svarformidling planlagt allerede før pandemien og arbeidet med dette vil fortsette også etter pandemien i form av «Pasientens prøvesvar»³, tidligere NILAR = Nasjonal informasjonstjeneste for oppslag av laboratorie- og radiologisvar.

Slik sett har pandemien kun fremskyndet en prosess som var planlagt tidligere.

Serologi

Kommersielle serologiske metoder for påvisning av gjennomgått Covid-19 infeksjon kom på markedet i løpet av våren 2020, senere kom også metoder for å vurdere vaksinerespons, selv om tolkning av resultater her var vanskelig. Mange laboratorier gjorde en betydelig jobb i å prøve ut og sammenlikne tester fra de ulike leverandørene. Serologi har for øvrig ikke noen særlig plass i luftveisdiagnostikk generelt og det antas at dette ikke vil endres etter pandemien.

Forsyningssituasjon og leveranseproblemer

Under pandemien var det problemer med leveranse av både smittevernutstyr, reagenser til ekstraksjon og PCR-diagnostikk og plastprodukter til diagnostikken. Binding til én stor leverandør for ekstraksjon viste seg å være sårbar og flere laboratorier satset på plattformer fra flere leverandører i tillegg til mer åpne automasjonsløsninger. Spørsmål om nasjonal produksjon av viktige reagenser, plastartikler mv kom tidlig opp. NTNUs produksjon av magnetiske kuler og ekstraksjonsreagenser i stort omfang ble viktig for flere laboratorier. Pandemien har bidratt til at laboratoriene i større grad anvender flere leverandører til bl a ekstraksjon, inklusive åpne automasjonsløsninger.

Konklusjoner

- IVD-regulativet¹⁸ innført i 2022 er til hinder for å opprettholde kompetanse for rask etablering av analyser i en beredskapssituasjon
- Bedre instrumentering og økt automasjonsgrad vil komme både luftveisdiagnostikk og annen diagnostikk til gode etter pandemien.
- Å vurdere smittsomhet basert på resultater av våre tester er svært vanskelig
- Det er usikkert hvilke konsekvenser erfaringene med variant virus PCR og virus helgenomsekvensering har for den generelle luftveisdiagnostikken etter pandemien.
- Pandemien gjorde det lettere å skaffe instrumentering, noe som vil komme fremtidig luftveisdiagnostikk til gode
- Det er mer usikkert hvilken plass spytt og halsprøve vil få som del av luftveisdiagnostikken etter pandemien.
- Pandemien har fremskyndet tidligere planlagte digitaliseringsprosesser.
- Serologiens lille rolle for påvisning av luftveisinfeksjoner antas å ikke ville endres etter pandemien.
- Pandemien har bidratt til at laboratoriene i større grad anvender flere leverandører til bl a ekstraksjon, inklusive åpne automasjonsløsninger.

Referanser

1. Helsedirektoratet, **Testkapasitet for Covid-19 sykdom**. 2020.
2. *Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa*. 2014:
https://www.regjeringen.no/contentassets/c0e6b65e5edb4740bbdb89d67d4e9ad2/nasjonal_beredskapsplan_pandemisk_influensa_231014.pdf.

¹⁸ EU-regulativet om In-vitro diagnostisk medisinsk utstyr. <https://legemiddelverket.no/nyheter/nytt-regelverk-for-in-vitro-diagnostisk-medisinsk-utstyr-fra-26-mai>

3. Helse- og omsorgsdepartementet, **Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer**. 2019: https://www.regjeringen.no/globalassets/departementene/hod/fellesdok/rapporterplaner/nasjonal_beredskapsplan_smittevern.pdf.
4. Helse Sør-Øst, **Regional beredskapsplan for pandemi og alvorlig smittsom sykdom**. 2020: [https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Pandemiplan-HS%C3%98-godkjent-030220%20\(002\).pdf](https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Pandemiplan-HS%C3%98-godkjent-030220%20(002).pdf).
5. **Europaparlaments- og rådsforordning (EU) 2017/746 "IVD Regulativet" 2017**: <https://legemiddelverket.no/Documents/Medisinsk%20utstyr/Nytt%20regelverk/Offisiell%20oversettelse%20av%20IVDR.pdf>.
6. Ulvestad E, Müller F., Leegaard TM, Simonsen GS, Løhr IH, Nordbø SA, Kommedal Ø. , **Ny EU-forordning truer pandemitester**, in *Aftenposten*. 2020.
7. Vermeersch, P. and E. André, **How the European In Vitro Diagnostic Regulation could negatively impact the European response to the next pandemic: an urgent call for action before May 2022**. *Clin Microbiol Infect*, 2021.
8. Biomedical Alliance in Europe, **Implementation of the new EU Regulation for In Vitro Diagnostic Medical Devices: a ticking time bomb for the diagnostic sector**. 2021: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2021/05/BioMed-Alliance-IVDR-statement-final.pdf>.
9. Binnicker, M.J., *Can Testing Predict SARS-CoV-2 Infectivity? The Potential for Certain Methods To Be Surrogates for Replication-Competent Virus*. *J Clin Microbiol*, 2021. 59(11): p. e0046921.
10. Folkehelseinstituttet, **Spyttprøver for testing av SARS-CoV-2 infeksjon – en hurtigoversikt**. 2020: <https://www.fhi.no/publ/2020/Spyttprøver-for-testing-av-SARS-CoV-2-infeksjon/>.
11. Karstensen P, **Laboratorieleger kritiske til spyttprøver**, in *Dagsavisen*. <https://www.dagsavisen.no/nyheter/innenriks/2020/08/29/laboratorieleger-kritiske-til-spyttprøver/>.
12. Five ML, **Ny metode skal avsløre om du har korona – men ikke alle får bruke den**, i *TV2 Nyheter*. 2021: <https://www.tv2.no/a/14046803/>.
13. Lee, R.A., et al., **Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis**. *J Clin Microbiol*, 2021. 59(5).
14. Maki, D.G., **In suspected COVID-19, RT-PCR with nasal plus throat swabs has 97% sensitivity vs. nasopharyngeal swabs**. *Ann Intern Med*, 2021.

Restriktiv vs. liberal analysering

Forfatter: Fabian Åhrberg

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1

Brede molekylært baserte paneler for pasientnær testing i poliklinisk sammenheng er neppe fornuftige investeringer da de oftest ikke gir klinisk nyttig konsekvens

Anbefaling 2

Tiden er ikke moden for anbefalinger for valg av restriktive vs. liberal testmodell for laboratoriebaserte analyser

Innledning til problemstillinger

Så vel offentlige som private mikrobiologisk laboratorier må ta stilling til hvilket tilbud av øvre luftveis-analyser de skal ha i sitt repertoar. I dette valg må man vurdere så vel gjennomførbarhet i laboratoriet, økonomisk mulighet for etablering og ikke minst kost/nytte-effekt på et samfunnsmedisinsk plan. Måten som våre metoder blir finansiert på, har også noe å si for dette.

Ved justeringer av takstnivåer og hvilke koder som dekker hva må man være åpen for revurdering av tidligere etablerte metoder.

Dette valg av ØLI-strategi settes noen ganger inn på en skala mellom restriktiv og liberal testing. De fleste offentlige laboratorier i Norge opererer temmelig likt, og det er vanskelig å synliggjøre noen større forskjeller mellom strategivalg. Det er kanskje nyanser mellom oss, men det er neppe større kontraster enn det.

Problemstilling 1 - definisjoner

Jeg gjør her et forsøk på å definere begreper som kan være utgangspunkt for videre diskusjon. Se tabell 1 (under).

«*Diagnostic yield*» defineres som «sannsynligheten for at en test vil lede til en diagnose» men ofte er det nok mer relevant å ta dette ett trinn lenger og inkludere at det leder til klinisk beslutning og helst også en klinisk effekt, dvs. «*clinical utility*».

Så vel *diagnostic yield* som *clinical utility* kan være forskjellig i ulike testpopulasjoner, hvilket bør være med i vurderingen av hvordan en test kan implementeres.

Tabell 1 – forsøk på definisjon og formål	
Restriktiv strategi	Liberal strategi
<ul style="list-style-type: none"> • Målrettet testing etter agens forenlig med aktuell klinikk • Målrettet testing etter agens med klinisk konsekvens (f.eks. behandling eller smittevern) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavere terskel for testing (f.eks. dårligere indikasjon, følger med i panelet, forenklet pasientmottak, forenklet prøvelogistikk) • Brede paneler uten nødvendig overlappende syndrom for underliggende agens
Formål	Formål
<ul style="list-style-type: none"> • Lav kost/nytte? • Fornuftig samfunnsøkonomisk bruk av ressurser? • Veilede, ikke villede? 	<ul style="list-style-type: none"> • Den som søker, den finner? • Epidemiologi? • ↓ antibiotikaforbruk? • ↓ sjukdom/død? • ↓ liggetid? • ↓ reinnleggelser? • ↓ totalkostnad? • Forenklet pasientflyt? • Brannfakkell: <i>finansiell symbiose som gir laboratorier middel til utvikling?</i>

Problemstilling 2 – effekter av liberal testing

I en spansk kommentar/review (1) til testing med brede paneler ved mistanke om alvorlig samfunnservvert pneumoni konkluderer man med at denne type testing er her for å bli og forfatterne mener det er flere gode grunner til bruken. Selv om denne artikkelen omhandler CAP mener jeg den fanger noe av en kanskje overdreven optimisme til liberal testing med brede paneler.

«In patients with respiratory infections requiring hospitalisation, syndromic panels have been shown to increase aetiological diagnosis due to their higher sensitivity, shorten the turnaround time, decrease the duration of antibiotic treatment and increase the use of antivirals against influenza, shorten time to respiratory isolation of the patient and days of isolation, allow for de-escalation of antibiotics, and reduce the cost of antibiotic treatment and hospitalisation».

Studiene de refererer til er av varierende kvalitet og relevans, og jeg mener man må forholde seg noe skeptisk til de konklusjoner som blir trukket. Det er sannsynligvis også relevant at denne kommentaren kommer fra Spania med en helt annen resistensproblematikk som utgangspunkt. M.-C. Zanella et al berører temaet på et mer generelt nivå i sin kommentar «*Syndromic panels or 'panel syndrome'? A perspective through the lens of respiratory tract infections*». (2). Dette er ikke en systematisk review men bør mer ses som food for thought utfra noen studier. Her mener man at testing etter agens som verken er klinisk eller epidemiologisk sannsynlige ikke har noen relevant eller merkbar effekt på f.eks. antibiotikaforbruk, innleggelsesrate eller innleggelsestid.

Det etterlyses flere studier for å avklare kostnad/nytte-effekten og ikke minst randomiserte prospektive studier.

I svar på denne kommentar (3) peker man på andre studier som viser effekt på f.eks. antibiotikaforbruk, og understreker at det ser ut som at turn around time (TAT) < 1,6 timer er nødvendig for å oppnå dette (4). Den belyste studien peker også på at pasientnær testing er kan være kostnadsbesparende sammenlignet med sentralisert laboratorietesting, men forskjellen var minimal og usikkerheten stor.

Etter M.-C. Zanellas *et al* sin kommentar har det kommet to interessante prospektive randomiserte studier på dette temaet:

- Den finske studien *Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children* (5) undersøker 1243 barn fra pre-pandemien i 2019 til mars 2020. I denne RCT er effekten av testing med et bredt luftveispanel (Respiratory Panel V2, Qiagen) sammenlignet med målrettet «konvensjonell» testing (inklusive allerede etablert pasientnære analyser for influensa og RS-virus). Effekten er neglisjerbar for det primære målepunktet antibiotikaforbruk. Sekundære målepunkter som innleggelser, intensivinnleggelser, reinnleggelser, røntgen, kostnader m.m. viste heller ingen relevant forskjell.
- En amerikansk RCT med 908 barn/ungdommer (6), utført i des 2018 – nov 2019, hadde et ganske likt design hvor man sammenlignet intervensjon med ett bredt panel og en kontrollgruppe. Til forskjell fra den finske studien utførte man ikke annen hurtigdiagnostikk for kontrollgruppen. Denne studien er vanskeligere å tolke, men også her er konklusjonen at intervensjonen ikke reduserer antibiotikaforbruket. Ellers viste man at pasientnær testing (med det brede panelet) gav økt og mer presist forbruk av antivirale midler. Den finske studien «skjulte» sannsynligvis denne effekten under sin kontrollgruppes testregime.

Slike studier er ikke nødvendigvis overførbare til f.eks. polikliniske problemstillinger med en bredere populasjon. Jeg forholder meg veldig skeptisk til at en poliklinisk – og sannsynlig friskere – populasjon, uansett alder, skulle gi veldig avvikende konklusjoner. Som kanskje ytterste konsekvens bør studier som disse understreke at brede paneler til pasientnær testing i poliklinisk sammenheng neppe er fornuftige investeringer da de oftest ikke gir klinisk nyttige konsekvenser.

Referanser

1. A Burillo, F J Candel, A Canut-Blasco. **Current concepts in diagnosis of pneumonia.** *Revista Española de Quimioterapia.* 3 2022, pp. 15-20.
2. M.-C. Zanella, P. Meylan, L. Kaiser. **Syndromic panels or ‘panel syndrome’? A perspective through the lens of respiratory tract infections.** *Clinical Microbiology and Infection.* 6 2020, pp. 665-668.
3. N.J. Brendish, S. Poole, T.W. Clark. Re: **‘Syndromic panels or “panel syndrome”? A perspective through.** *CMI.* Feb 2020.
4. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E., **Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC).** *Lancet Respir Med.* May 2017.
5. Mattila S, Paalanne N, Honkila M, Pokka T, Tapiainen T. **Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open.* 6 2022.
6. Rao S, Lamb MM, Moss A, et al. **Effect of Rapid Respiratory Virus Testing on Antibiotic Prescribing Among Children Presenting to the Emergency Department With Acute Respiratory Illness: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open.* 6 2021.

Pasientnær diagnostikk ved luftveissymptomer – erfaringer fra et universitetssykehus

Forfatter: Iren Høyland Löhr (Stavanger)

Innlegget er fokusert på vårt sykehus sin strategi og erfaring med bruk av pasientnær analyse (PNA) for påvisning av **influenza A/B, SARS-CoV-2 og RSV** i mini-lab tilknyttet akuttmottak ved Stavanger Universitetssykehus (SUS) både før og under pandemien.

Dersom mikrobiologisk laboratorium ikke har åpnet 24/7 vil fornuftig og målrettet bruk av PNA, for eksempel i akuttmottak og/eller ved kliniske avdelinger, gi faglig/diagnostisk gevinst, smittevern-/driftsmessig gevinst og bedre pasientsikkerhet.

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1 – mikrobiologisk avdeling må være involvert fra starten

Ved etablering av PNA og anskaffelse av pasientnære analyseinstrumenter bør mikrobiologisk avdeling være involvert fra starten for å sikre valg av egnet instrument/test og høy kvalitet på tjenesten (1).

Anbefaling 2 – det bør være tett oppfølging fra i mikrobiologisk avdeling

- Oppkobling av instrumentet til lab-datasystem
- Anskaffelse, verifisering og løpende vedlikehold og kvalitetsarbeid utføres av Mikrobiologisk avdeling
- Tekniske utførere må ha god opplæring
- Det må være enkel tilgang til å spørre om råd fra mikrobiologisk avdeling ved tvil om resultater og konsekvenser
- Positive resultater bør ledsages av re-analyse med annen metode ved mikrobiologisk avdeling

Anbefaling 3 – det bør utvikles lokal veiledning for når pasientnær analyse skal utføres

Dette bør gjøres i samarbeid mellom Mikrobiologisk avdeling, smittevern og kliniske avdelinger.

Innledning til relevante problemstillinger

Pasientnær analyse (PNA) brukes både i spesialist- og primærhelsetjenesten, og har blitt spesielt viktig under pandemien, hvor «hurtigtester» også ble en del av hverdagen i skoler og private hjem. Det finnes mange ulike tester basert på ulike metodikk som kan benyttes for PNA, inkludert antigen-, LAMP- og PCR-hurtigtester. Ulike firma tilbyr et stort utvalg av tester med varierende kvalitet (presisjon og deteksjonsgrenser), hurtighet, brukervennlighet og pris. Generelt er prisen per test for f.eks. en PCR-hurtigtest høyere enn prisen for tilsvarende in-house PCR, mens brukervennligheten er bedre og analysetiden kortere. De fleste norske laboratorier har begrensede åpningstider og vaktordninger, mens forventningen til raske svar er høy både hos pasienter og rekvirenter, og for smittevernmessige avklaringer. Pasientnære analyser blir derfor mer og mer etterspurt i norske sykehus.

Problemområde 1 – behov, plassering og eierskap

Vår avdeling har vanligvis åpningstider fra 8-21 på hverdager og 8-15.30 i helger og på røde dager. Under pandemien ble åpningstiden utvidet til 8-22 alle dager. Allerede før pandemien (2018) innførte vi PNA for påvisning av influensa A/B i akuttmottak for raskere diagnostikk, og for raskere å kunne

avklare behov for isolasjon hos pasienter innlagt med luftveissymptomer også utenfor laboratoriets åpningstider. Ila. pandemien ble ytterligere analyseinstrumenter anskaffet og tilbudet utvidet med SARS-CoV-2, og etter hvert RSV for barn.

Vi har nå to ulike analyseplattformer (begge PCR-basert) i drift i akuttmottak; ett med analysetid på ca. 20 min, men lav kapasitet, og ett med analysetid på ca. 40 min med høy kapasitet/flere moduler. Begge plattformene er koblet til LIS. Analyseinstrumentene er plassert i en liten mini-lab med nærhet til akuttmottak og intensivavdelingen.

Mikrobiologisk avdeling har i samarbeid med smittevern og kliniske avdelinger utarbeidet klare retningslinjer for når PNA skal utføres. I hovedsak er PNA forbeholdt pasienter som legges inn på sykehuset med luftveissymptomer eller for allerede inneliggende pasienter som utvikler akutte luftveissymptomer under oppholdet.

Det er Avdeling for medisinsk mikrobiologi som eier pasientnære analyseinstrumenter og som har drifts-, fag- og kvalitetsansvar for instrumenter og analyser. Prøver analyseres og besvares av helsesekretærer ansatt i akuttmottak etter grundig opplæring og under veiledning av bioingeniør fra laboratoriet, mens bioingeniør har ansvaret for løpende kvalitetskontroll. Positive prøver sendes laboratoriet for verifisering ved in-house PCR. Multiplex-PCR for utvidet luftveispanel ble også innført under pandemien, men utføres av bioingeniører på laboratoriet og kun innenfor våre åpningstider.

Problemområde 2 – fordeler, ulemper og forutsetninger

Fordeler med PNA i akuttmottak:

- Kort vei fra pasient til PNA og åpningstid 24/7
 - Driftsfordeler: rask avklaring mtp. behov for isolasjon
 - Økt pasientsikkerhet: rask diagnose og kortest mulig isolasjon

Ulemper med PNA i akuttmottak:

- Bioingeniør/laboratoriepersonell ikke tilgjengelig i akuttmottak hele døgnet
 - Utdfordrende ved driftsstans/tekniske problemer eller ved behov for tolking av svar eller amplifikasjonskurver

Forutsetninger for god kvalitet ved PNA:

- Faglig forankring i akuttmottak/kliniske avdelinger og godt samarbeid mellom smittevern, kliniske avdelinger og mikrobiologisk avdeling
- Tilgang til egnet pasientnært areal og helautomatisert/brukervennlige utstyr som kan kobles til LIS
- Mikrobiologisk avdeling/laboratoriepersonell har ansvar for anskaffelse av nytt utstyr/nye tester, og å gjennomføre verifisering etter laboratoriets rutiner
- Mikrobiologisk avdeling/laboratoriepersonell har fag- og løpende kvalitetsansvar for instrumenter og analyser
- Basert på våre erfaringer kan det være nyttig å verifisere positive PNA resultater på laboratoriet for å fange opp ev. falskt positive resultater også etter en verifiseringsperiode. Dette behovet vil kunne variere avhengig av valgt PNA plattform og resultater etter verifisering.
 - Ved diskrepans mellom resultater fra PNA og analyse ved laboratoriet bør Ct-verdier og amplifikasjonskurver kontrolleres dersom disse er tilgjengelig på instrumentet
- Dersom helsesekretærer, sykepleiere eller andre yrkesgrupper skal utføre PNA er grundig opplæring og tett oppfølging av laboratoriepersonell avgjørende for god kvalitet på tjenesten
 - Resultatene bør tolkes kvalitativt som positivt/negativt av instrumentets programvare for å unngå brukerfeil

- Både klinisk og mikrobiologisk kompetanse må være lett tilgjengelig for personell som utfører PNA mtp. både kliniske, smittevernmessige og tekniske vurderinger (amplifikasjonskurver etc.)
- To ulike analyseplattformer gir bedre tilgang til reagenser i mangelsituasjoner, økt fleksibilitet og back-up

Problemområde 3 – videre strategi og kost-nytte betraktninger

Videre strategi:

- Vi ønsker vi å opprettholde PNA 24/7 i akuttmottak også etter pandemien
 - I tillegg til PCR-hurtigtest for SARS-CoV-2, Influenza A/B og RSV har vi nylig etablert PCR-hurtigtest for MRSA i akuttmottak
- Ordningen med at helsesekretærer utfører PNA under tett oppfølging av bioingeniør har fungert svært godt hos oss. Dersom bruken av PNA utvides ytterligere, eller mer komplekse analyser (f.eks. multiplex-PCR luftveispanel) ønskes utført pasientnært, bør behovet for at bioingeniør er tilgjengelig 24/7 vurderes
- Arealer til et utvidet 24/7 PNA laboratorium planlegges i akuttmottak i NyeSUS

Kost-nytte:

- PNA er generelt dyrere enn in-house PCR i større oppsett ved laboratoriet, men kostnaden må sees i sammenheng med faglig/diagnostisk gevinst, smittevern-/driftsmessig gevinst og pasientsikkerhet
- Fornuftig og målrettet bruk av PNA vil gi økonomisk gevinst for sykehuset. Økte reagens-, analyse- og driftskostnader vil dekkes av redusert behov for avklarings-/isolasjonskapasitet samt gi raskere diagnose for noen pasienter og bidra til bedre/raskere behandling.

Referanse

1. [anbefalinger-for-implementering-av-pna.pdf \(legeforeningen.no\)](#)

Syndrombasert analysering

Forfatter: Siri Tandberg Knoop (Helse Bergen, Haukeland)

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1 - syndrombasert diagnostikk

- Teste samtidig og raskt for viktige virale agens i sykehussetting
- PCR-basert diagnostikk for bakterielle agens per i dag er kun et supplement til dyrkning
- Dagens kommersielle «bakterielle» multiplex paneler er for brede som standarddiagnostikk
- Kan være aktuelt for alvorlig syke, ved kjent predisposisjon for Gram-negativ etiologi, ved utbrudd
- Analysetid avgjørende for valg av panel

Anbefaling 2 - kommunikasjon for smittevern og behandling

- For å utnytte hurtigheten må resultater formidles muntlig uten opphold
- Tolkningsveiledning (kolonisering, begrenset repertoar og resistensmarkører)
- Eksponering for antimikrobielle midler og kvalitet på prøvetaking?
- Løpende evaluering og dialog med de kliniske avdelingene

Problemområde 1 – Fordeler, ulemper & erfaring

Diagnosen nedre luftveisinfeksjon kan i seg selv være utfordrende å stille. Spekteret av mulige mikrobiologiske årsaker er bredt og involverer ofte ko- eller sekundære infeksjoner. Hurtig avklaring av tilstedeværelse av virale agens medfører bedret isolasjonspraksis, men er ikke vist å ha effekt på antibiotikabruk ved radiologisk mistenkt pneumoni annet enn ved påvist SARS-CoV-2^{5,6}.

Alle de non-atypiske bakteriene kan finnes som en del av normal eller kolonisert luftveisflora. Mange av disse mikrobene forårsaker kun unntaksvis nedre luftveisinfeksjoner, og da hos predisponerte personer. **Unyvero** panelet er derfor hovedsakelig tiltenkt immunsupprimerte og pasienter med nosokomialt oppstått pneumoni. Det inneholder kun bakterielle agens samt *Pneumocystis jirovecii*.

BioFire FilmArray Pneumonia plus panelet oppgir semikvantitative verdier for den bakterielle delen av panelet og rapporterer ikke deteksjoner under 10^4 kopier/ml, med hensikt å støtte evaluering av kolonisering versus patogen mikrobe. **Unyvero** panelet graderer tilsvarende signalstyrke for positive agens i tre kategorier, og oppgir deteksjonsgrensen for panelets ulike agens til mellom 10^4 og 10^5 . Den endelige vurderingen vil imidlertid alltid involvere klinikere, siden resultatene alltid rapporteres. Dette i motsetning til dyrkning, der mikrobiolog kan vurdere prøven og modifisere funn(ene) før svaret utgis. Det er viktig å være klar over at resistensgener ikke kan knyttes direkte til en påvist bakterie. Videre kan nukleinsyrene som detekteres stamme fra døde mikrober. Dette kan være en fordel ved prøvetaking fra antibiotikæksponerte personer, mens rester av tidligere virale infeksjoner kan medføre unødvendige isolasjonstiltak.

BioFire FilmArray har en vesentlig kortere analysetid enn **Unyvero** plattformen, og detekterer også en rekke virus og atypiske mikrober. Ved direkte sammenligning i en klinisk studie ble

BioFire FilmArray Pneumonia plus panelet også funnet mest sensitivt⁷. Nylig har to randomiserte kliniske studier funnet en positiv effekt av hvert panel når det gjelder identifikasjon samt tid til

deteksjon av mikrobiologisk agens, og påfølgende adekvat antibiotikabruk, hos pasienter med kjent predisposisjon for Gram negativ etiologi^{8,9}. Bruk av

BioFire FilmArray Pneumonia plus som et diagnostisk hjelpemiddel ved mistanke om bakteriell superinfeksjon ved COVID-19 er også funnet nyttig av flere¹⁰.

Panelene har i klinisk setting foreløpig ikke vist å ha effekt på harde endepunkt i form av endret utfall eller liggetid. Resultater fra studier i akuttmottak i Norge (NCT04660084) og Danmark (NCT04651712) vil komme. Det er også pågående analyser knyttet til økonomiske aspekter (ISRCTN16483855).

Problemområde 2 - Anbefalinger basert på dagens kunnskap

Koronapandemien har illustrert at alle pasienter som potensielt har et smittsomt luftveisagens i en sykehussetting, bør få avklart dette uten opphold. Det synes derfor riktig å anbefale en modifisert syndrombasert strategi for diagnostikk av mistenkt luftveisinfeksjon, dvs. å teste simultant og hurtig for viktige virale agens. Dette vil optimalisere isolasjonsbruk og minimere risiko for smitte til medpasienter og personale, samt gi mulighet for rask og riktig bruk av antiviralia (osetalmivir)¹¹. Vurderingen av om multiplex PCR er riktig verktøy for slik diagnostikk avhenger av laboratoriets prøvevolum, økonomi og epidemiologisk situasjon (f. eks. pandemi versus normal vintersesong).

Det eksisterer ikke nok erfaring med bruk av «bakterielle» multiplex PCR-paneler til å anbefale innkjøp av en egen plattform kun for dette. De tilgjengelige panelene er for brede til å kvalifisere som standarddiagnostikk for alle pasienter med mistanke om nedre luftveisinfeksjon.

Mange sykehus har imidlertid allerede **FilmArray**. I akuttmottak-settingen er også **BioFire FilmArray Pneumonia plus** i dag, på grunn av tidsbruk, i praksis det eneste tilgjengelige kommersielle alternativet for utvidet hurtigdiagnostikk. Analysen kan her på forespørsel tilbys alvorlig syke pasienter eller pasienter med kjent predisposisjon for Gram-negativ etiologi, dersom den er tilgjengelig. Panelet kan også benyttes når det er behov for å avklare agens i forhold til isolering eller klinisk begrunnet differensialdiagnostikk, eller i utbruddssituasjoner (for eksempel med *Legionella pneumophila*). Tilgjengelighet i form av eventuell transporttid og åpningstid ved laboratoriet må tas hensyn til i totalvurderingen.

I første omgang vil nok primært større sykehus vurdere nytten av «bakterielle» panel over en høy kostnad: her er det en viss forekomst av nosokomial alvorlig pneumoni (inkl. ventilatorassosierte infeksjoner (VAP)), og i tillegg en pasientpopulasjon med jevnlig forekomst av mikrober med problematisk resistens.

Ved en eventuell innføring anbefales en løpende evaluering og dialog med de kliniske avdelingene, gjerne i form av kvalitets- eller forskningsprosjekt. Resultater fra utenlandske studier er ikke direkte overførbare med henblikk på norske resistensforhold og antibiotikaforskrivningspraksis.

For å utnytte hurtigheten optimalt bør resultatene i utgangspunktet ringes. Et raskt svar som kan ha innflytelse på behandlingsvalg og prognose forsvarer en høy kostnad. Dette gir også mulighet til å diskutere med behandlende lege. I tillegg bør det foreligge en standardisert skriftlig tolkningsveiledning til hvert enkelt påvist agens.

Generelt må et negativt svar alltid vurderes mot pasientens eksponering for antimikrobielle midler og kvaliteten på prøvetaking. Repetert prøvetaking kan, dersom det er klinisk berettiget, vurderes hos alvorlig syke pasienter som har stått på bredspektret antibiotika før prøvetaking.

Syndrombasert diagnostikk skal foreløpig kun være et supplement til dyrkning, som i motsetning til PCR-testing, muliggjør fenotypisk resistensbestemmelse.

Panel (leverandør)	Tid	Materiale	Mikrober
BioFire FilmArray Respiratory 2.1 plus (Biomérieux)	<1 t	NPS	SARS-CoV-2; adenovirus; koronavirus 229E, HKU1, NL63, og OC43; metapneumovirus; rhinovirus/enterovirus; influensa A; influensa B; parainfluenza virus 1-4; RS-virus; <i>B. pertussis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> ; <i>B. parapertussis</i>
QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 (Qiagen)	1 t	NPS	SARS-CoV-2; adenovirus; koronavirus 229E, HKU1, NL63, og OC43; metapneumovirus; rhinovirus/enterovirus; influensa A; influensa B; parainfluenza virus 1-4; RS-virus; <i>B. pertussis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
ePlex Respiratory Pathogen 2 (GenMark)	<2 t	NPS	SARS-CoV-2; adenovirus; koronavirus 229E, HKU1, NL63, og OC43; metapneumovirus; rhinovirus/enterovirus; influensa A; influensa B; parainfluenza virus 1-4; RS-virus; <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Verigene Respiratory Pathogens Flex Test (Luminex)	<2 t	NPS	Adenovirus; influensa A; influensa B; parainfluenza virus 1-4; metapneumovirus; rhinovirus; RS-virus; <i>B. pertussis</i> ; <i>B. parapertussis/bronchiseptica</i> ; <i>B. holmesii</i>
BioFire FilmArray Pneumonia plus (Biomérieux)	<1 t	Sputum Trakealaspirat BAL	Adenovirus, rhinovirus/enterovirus, parainfluenzavirus 1-4, koronavirus, influensa A, influensa B, RS-virus, humant metapneumovirus, <i>A. calcoaceticus-baumannii complex</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>E. cloacae complex</i> , <i>K. pneumoniae group</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i> Resistensmarkører: CTX-M, NDM, mecA/C, MREJ, IMP, OXA-48-like, KPC, VIM
Unyvero Lower Respiratory Tract (Curetis)	<5 t	Sputum Trakealaspirat BAL	<i>Acinetobacter spp</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae complex</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. variicola</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. morgani</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. jirovecii</i> Resistensmarkører: CTX-M, KPC, mecA/C, NDM, OXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-58, TEM, VIM, IMP, SHV, ermB, sul1, gyrA83, gyrA87

Referanser

1. Murphy CN et al. **Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for detection and quantification of agents of lower respiratory tract infection.** *J Clin Microbiol* 2020; <https://doi.org/10.1128/JCM.00128-20>
2. Ginocchio CC et al. **Multinational evaluation of the BioFire® FilmArray® Pneumonia plus Panel as compared to standard of care testing.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04195-5>
3. Collins ME et al. **Evaluation of a novel multiplex PCR panel compared to quantitative bacterial culture for diagnosis of lower respiratory tract infections.** *J Clin Microbiol* 2020; <https://doi.org/10.1128/JCM.02013-19>
4. Klein M et al. **Multicenter evaluation of the Unyvero platform for testing bronchoalveolar lavage fluid.** *J Clin Microbiol* 2021; <https://doi.org/10.1128/JCM.02497-20>
5. Brendish NJ et al. **Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial.** *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30120-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30120-0)
6. Semret M et al. **Multiplex respiratory virus testing for antimicrobial stewardship: a prospective assessment of antimicrobial use and clinical outcomes among hospitalized adults.** *J Infect Dis* 2017; <https://doi.org/10.1093/infdis/jix288>
7. Enne VI et al. **Multicentre evaluation of two multiplex PCR platforms for the rapid microbiological investigation of nosocomial pneumonia in UK ICUs: the INHALE WP1 study.** *Thorax* 2022; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-216990>
8. Darie A et al. **Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial.** *The Lancet Respiratory Medicine* 2022; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00086-8)
9. Stephen Poole et al. **Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: results of a randomised controlled trial.** *Journal of Infection* 2022; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.09.003>
10. Timbrook TT et al. **Identification of bacterial co-detections in COVID-19 critically ill patients by BioFire FilmArray pneumonia panel: a systematic review and meta-analysis.** *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115476>
11. Markussen D et al. **Comparison of rapid molecular testing methods for detecting respiratory viruses in emergency care: a prospective study.** *Infectious Diseases* 2022; <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.2003857>

Populasjonsfokuserert testing

Forfatter: Joakim Øverbø (FHI)

Forslag til anbefalinger (*rød tekst = til diskusjon*)

Anbefaling 1

Mikrobiologiske laboratorier bør ha en beredskapsplan for implementering av smitteverntesting, f.eks med sammenslåing av prøver til PCR.

Vi kan ikke bero fremtidig beredskap på hurtigtester siden dette kan ta lang tid å produsere og ikke alltid være egnet til formålet.

Anbefaling 2

Mikrobiologi fagmiljøet bør utarbeide gode grunnmodeller for teststrategi basert på norske forhold slik at optimale teststrategier raskt kan utformes ved behov.

Anbefaling 3

Mikrobiologi fagmiljøet bør arbeide for

- Anerkjennelse av at smitteverntesting er et godt alternativ til mer inngripende/ressurskrevende tiltak når det er behov for å redusere smitte i samfunnet, men mer kunnskap fra studier i den virkelige verden er ønskelig.
- Kunnskap om hvordan testmetode er avhengig av ressurser og interaksjoner mellom patogen og vert. Dette kan endre seg med ny variant eller patogen.
- økt kunnskap om smitteverntesting hos aktuelle fagpersoner og myndighetspersoner, både gjennom forskning og informasjonsarbeid

Innledning til relevante problemstillinger

Et av de mest brukte ikke-medisinske intervensjonene for å redusere smitte i befolkningen er å redusere kontakthypptigheten mellom smittede og friske. Siden det å begrense bevegelsesfriheten til personer i et samfunn utgjør en byrde både for den enkelte (livskvalitet og potensielt økonomisk) og samfunnet (økonomisk) bør tiltaket:

1. kun benyttes når ulempene ved kontaktreduksjonen klart oppveies av fordelene ved å redusere smitten
2. Konstrueres slik at det oppnås høyest mulig grad av smittereduksjon med minst mulig samlet byrde på populasjonen.

Effektiviteten (kost/nytte) av dette tiltaket er avhengig av sannsynlighet for at personer i gruppen er smitteførende og graden av kontaktreduksjon. Ideelt sett bør bevegelsesrestriksjoner kun gjelde smitteførende personer, noe som ikke er praktisk mulig, men et mål å strekke seg etter.

For noen infeksjoner som SARS-1 er det relativt lett å identifisere sannsynlig smitteførende personer fordi en høy andel utvikler distinkte symptomer før smitteførende periode setter inn. Da kan man oppnå en kraftig reduksjon i smitten ved å kun fokusere på å isolere symptomatiske personer. For andre infeksjoner som SARS-Cov-2 foregår en stor andel av smitten fra personer med ingen eller svært uspesifikke og utbredte symptomer (litt snørrete), enten før de utvikler symptomer eller uten å utvikle slike i det hele tatt. Da vil isolering av symptomatiske personer være mindre effektivt og man står igjen med to valg for å redusere kontakthypptigheten tilstrekkelig:

- Innføre brede kontaktreduserende tiltak for hele (portforbud, maks to gjester) eller deler (stenge skoler, alle med milde forkjølelssymptomer isoleres) av populasjonen.

- Skille ut en gruppe med økt sannsynlighet for å være smitteførende og konsentrere kontaktreduserende tiltak mot denne gruppen.

Testing for det aktuelle patogen er en egnet metode for å skille ut personer med økt sannsynlighet for å være smitteførende. Smittereduserende effekt oppnås både ved isolering av personer som tester positivt og evt fra kontaktsporing av nærkontakter med påfølgende karantene/testing. Når målet med testing er reduksjon av smitte i en populasjon kalles det smitteverntesting og er en distinkt form for testing som skiller seg på flere måter fra klinisk testing og overvåkningstesting med ulike mål:

- Smitteverntesting: Redusere fremtidig smitte i samfunnet ved å identifisere og redusere kontakthypigheten hos personer med økt sannsynlighet for å være smitteførende.
- Klinisk testing: Identifisere årsak til sykdom hos enkeltpersoner for å sikre adekvat behandling og oppfølging.
- Overvåkningstesting: Få oversikt over tilfeller av infeksjon i en gruppe.

Testing kan i enkelttilfeller fungere som en kombinasjon av disse tre, men de bør vurderes atskilt i valg og utforming av teststrategi da effekten for hvert mål i stor grad bestemmes av spesifikke parametere.

Smitteverntesting kan deles inn i mange underkategorier som, testing av symptomatiske, testing av nærkontakter, jevnlig testing, testing på grensen, testing før arrangement osv.

Effekten av smitteverntesting er avhengig av en kombinasjon av: Patogen-vert forhold, testen og populasjon.

For å holde orden på alle ulike parametere og hvordan ulike verdier og kombinasjoner av disse påvirker smittesituasjonen er vi helt avhengig av modelleringsstudier. Resultatene pålitelighet er avhengig av tallgrunnlaget man putter inn. Der man ikke har gode data kan simuleringen gjøres for ulike verdier av gitte parametere. Den blir aldri helt som virkeligheten, men gir nyttige estimater for sannsynlige utfall og vil være mer nøyaktig og transparent enn indre modellering (intuisjon) hos enkeltpersoner. Effekten av antatt beste metode bør så kontrolleres i populasjonsstudier, helst med en randomisert kontrollert studie (RCT).

Problemråde 1 – patogen vs. vert (eksempel fra SARS-CoV-2)

Ulike virus og varianter av samme virus kan ha ulik virusutskillelse (og dermed smittepotensial) over tid fra en smittet person. Dette vil påvirke både effekten av en teststrategi og informere om hvordan en optimal teststrategi bør utformes. For SARS-Cov-2 vil for eksempel den høye grad av asymptomatisk smitte spille stor rolle. Kunnskap om virusstigning, smitteførende periode og forhold mellom smittsomhet og virusmengde har vært viktig i vurderingen av at antigenester med betydelig høyere nedre grense for deteksjon av virus likevel kan konkurrere med PCR som en god smitteverntest [1].

Problemområde 2 – testegenskaper (eksempler fra SARS-COV-2)

Sensitivitet: For smitteverntesting er det testens sensitivitet fra smittetidspunkt til endt smitteførende periode som er av betydning for effekt. PCR blir i snitt positiv 2-3 dager etter smitte, mens antigen (Ag)-test i snitt slår ut ca 24 timer senere [2]. Når det kan dyrkes virus fra prøven har både PCR og Ag-tester svært god sensitivitet på henholdsvis 99 og 90% [3]. Ag testens sensitivitet er videre korrelert med kvantitativ dyrkning og nærmer seg 100% ved 10^3 focus forming units (FFU) per ml (ca 10% av gjennomsnittlig toppnivå) [2].

Spesifisitet: er også viktig da en lav spesifisitet vil medføre mange falske positive tester som medfører unødvendige isolasjonsdøgn (høyere byrde) og kan redusere etterlevelse i befolkningen. Både PCR og Ag testene har svært god spesifisitet (sannsynligvis over 99,99%) for tilstedeværelse av SARS-Cov-2 RNA, men spesifisiteten for at personen befinner seg før/eller i smitteførende periode er lavere. Ag-test er i snitt positiv 1-2 dager etter virus kan dyrkes, mens PCR er positiv i ytterligere 2 uker i snitt [2]. For en tilfeldig utplukket asymptomatisk person blir spesifisiteten for Ag da ca 80%, mens den for PCR blir ca 35% i forhold til nytte i smittereduksjon.

Prøvelokalisasjon: I vurderingen av anbefalt prøvelokalisasjon må sensitivitet, ubehag og ressursbehov vurderes opp mot hverandre. For SARS-Cov-2 gir prøve fra nasofarynks sannsynligvis høyest sensitivitet, mens både spytt og fremre neseprøve er mindre plagsomme og kan utføres med ingen/liten assistanse. Både fremre neseprøve og spytt medføre kun en liten og smittevernmessig ubetydelig reduksjon i PCR-sensitivitet. Også antigenester oppnår gode resultater (for smitteverntesting) med fremre neseprøve; kun mindre reduksjoner i sensitivitet ved lavere virusmengder, mens spytt fungerer dårlig [4]. Dette støttes av en rekke studier, bl.a en nylig publiserte meta-studie [5]. For fremre neseprøve ser det ikke ut til å være noen betydelig forskjell på selvttatte prøver mot profesjonelt utført prøvetakning, verken hos voksne [6] eller barn [7].

Tid til testsvar: Effekten av smitteverntesting inntreffer når testsvaret foreligger, både med tanke på at den smittede da isoleres og at nærkontakter kan få beskjed om at de har økt risiko for å være smittet. For SARS-Cov-2 ser det ut til at den positive effekten av høyere sensitivitet for PCR mot Ag opphører nå svartiden overstiger ca 1 døgn [1, 8, 9].

Ressursbruk: Smitteverntesting i stor skala krever store ressurser og kan medføre at strategien ikke er mulig eller blir vurdert som for dyr. Den mest ressurskrevende testmetoden for SARS-Cov-2 er profesjonelt tatt prøve til enkeltanalyse med PCR. Selvprøvetaking sparer store ressurser ved at behovet for helsepersonell reduseres, sammenslåing av prøver før PCR (pooling) kan redusere kostnadene for PCR metoden, Ag-tester er billigere enn PCR og kan utføres som selvtest.

Problemområde 3 – forventede adferdsendringer i populasjonen

Andel som tester seg: Under pandemien har andelen i testgruppen som tester seg variert i ulike studier. I Norge tyder tilgjengelig data på at mellom 50-95% tester seg, sannsynligvis med et snitt på rundt 70-80%. Det er rapport om økende testhyppighet når testen er lett tilgjengelig og lite ubehagelig.

Adferdsendring ved positivt svar: Norske og internasjonale data tyder på at etterlevelse av isolasjon er langt høyere (ca. 80-90%) etter et positivt testsvar enn ved milde symptomer eller ved beskjed om at personen er nærkontakt med smittet person (karantene).

Adferdsendring ved negativt svar: Dersom falske negative svar fører til mindre etterlevelse av andre gjeldende smittevernregler kan effekten av testregimet bli mindre. Det er likevel vanskelig å se for seg at etterlevelsen hos personer med falske negative forverres så mye at effekten bli negativ. Data fra Norge og ellers i verden tyder ikke på at dette er noe stort problem, sannsynligvis vil personer som deltar i et testprogram og tester negativt ha uendret eller litt bedret etterlevelse i forhold til om de ikke deltok i testprogrammet [10, 11].

Problemområde 4 – ulike test-strategier

Jevnlig testing i en befolkning: En rekke modelleringsstudier tyder på at jevnlig testing av en hel befolkning kan ha en betydelig effekt på smittespredningen. Strategien kan være et foretrukket alternativ fremfor andre brede og inngripende tiltak, men er kostbart og mindre effektivt enn målretting mot subgrupper med høyere sannsynlighet for smitte. Frekvens, andel som tester seg og svartid er viktige parametere, mens sensitivitet innenfor grenser til Ag og PCR tester brukt i Norge ser ut til å være mindre viktig [1]. Egnete metoder er selvtest til Ag eller sammenslåing (pooling) til PCR. Ingen RCT tilgjengelig, men observasjonsstudier fra Hong-Kong og Slovakia støtter denne antakelsen [12, 13].

Jevnlig testing på arbeidsplasser og skoler: Sannsynligvis et bedre alternativ enn å stenge, med lavere eller uendret smittetall og langt lavere byrde sammenlignet med stenging [9, 14, 15]. Dette kan også fungere på helseinstitusjoner for å hindre smitte inn til sårbare populasjoner [16]. Studier med både ag-tester og sammenslåtte nasal eller spytt til PCR tyder på at det er gjennomførbart og støtter antakelse om nytte [17].

Testing av nærkontakter: En rekke ulike modeller med ulike antakelser tyder på at testing kan brukes til å forkorte eller ta bort karantene. Testing så sjeldent som 2-3 ganger i en 10 dager periode etter eksponering, med PCR eller Ag test, vil sannsynligvis ha økt smittereduserende effekt og lang lavere byrde enn opptil 14 dagers karanteneperiode for smitteutsatte. Antakelsen støttes av en rekke observasjonsstudier og en RCT [18].

Testing på grenser: Testing på grensen mellom områder med ulike smittetrykk kan redusere sannsynligheten for at den reisende er smittet ned til - eller under insidensen i populasjonen det reises til. Slik kan man opprettholde vanlig trafikk forbi grenser uten økt smitterisiko [19].

Testing før høyrisikoarrangementer (konserter ol.): Test med Ag eller PCR kort tid før start vil redusere sannsynligheten for smitte innad på arrangementet. Støttes av RCT [20].

Referanser

1. Larremore, D.B., et al., **Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening.** *Science Advances*, 2020: p. eabd5393.
2. Killingley, B., et al., **Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults.** *Nature Medicine*, 2022.
3. Parvu, V., et al., **Factors that Influence the Reported Sensitivity of Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2.** *Frontiers in Microbiology*, 2021. 12(2611).
4. Patriquin, G., et al., **Comparison between Nasal and Nasopharyngeal Swabs for SARS-CoV-2 Rapid Antigen Detection in an Asymptomatic Population, and Direct Confirmation by RT-PCR from the Residual Buffer.** *Microbiology Spectrum*, 2022. 10(1): p. e02455-21.
5. Xie, J.-W., et al., **Diagnostic accuracy of rapid antigen test for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of 166,943 suspected COVID-19 patients.** *Microbiological Research*, 2022. 265: p. 127185.
6. Savage, H.R., et al., **A prospective diagnostic evaluation of accuracy of self-taken and healthcare worker-taken swabs for rapid COVID-19 testing.** *PLoS One*, 2022. 17(6): p. e0270715.
7. Waggoner, J.J., et al., **Concordance of SARS-CoV-2 Results in Self-collected Nasal Swabs vs Swabs Collected by Health Care Workers in Children and Adolescents.** *JAMA*, 2022. 328(10): p. 935-940.
8. Foncea, P., S. Mondschein, and M. Olivares, **Replacing quarantine of COVID-19 contacts with periodic testing is also effective in mitigating the risk of transmission.** *Scientific Reports*, 2022. 12(1): p. 3620.
9. Wells, C.R., et al., **Comparative analyses of eighteen rapid antigen tests and RT-PCR for COVID-19 quarantine and surveillance-based isolation.** *Communications Medicine*, 2022. 2(1): p. 84.
10. Denford, S., et al., **A qualitative process analysis of daily contact testing as an alternative to self-isolation following close contact with a confirmed carrier of SARS-CoV-2.** *BMC Public Health*, 2022. 22(1): p. 1373.
11. Øverbø J, K.C., Stefanoff P, Trondsen TM, Sandvei A, Andreassen T, Bjerkmann EM, Svendsen C, Løken R, Golestani KS, Feruglio S., **Jevnlig SARS-Cov-2 testing med antigenhurtigtester i utdanningsinstitusjoner våren 2021.** *Rapport Folkehelseinstituttet*, 2021.
12. Du, Z., L. Tian, and D.Y. Jin, **Understanding the impact of rapid antigen tests on SARS-CoV-2 transmission in the fifth wave of COVID-19 in Hong Kong in early 2022.** *Emerg Microbes Infect*, 2022. 11(1): p. 1394-1401.
13. Pavelka, M., et al., **The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia.** *Science*, 2021: p. eabf9648.
14. McGee, R.S., et al., **Model-driven mitigation measures for reopening schools during the COVID-19 pandemic.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021. 118(39): p. e2108909118.
15. Lyng, G.D., et al., **Identifying optimal COVID-19 testing strategies for schools and businesses: Balancing testing frequency, individual test technology, and cost.** *PLOS ONE*, 2021. 16(3): p. e0248783.
16. Maya, S., et al., **Optimal strategies to screen health care workers for COVID-19 in the US: a cost-effectiveness analysis.** *Cost Eff Resour Alloc*, 2022. 20(1): p. 2.
17. Rosella, L.C., et al., **Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces.** *Sci Adv*, 2022. 8(8): p. eabm3608.
18. Young, B.C., et al., **Daily testing for contacts of individuals with SARS-CoV-2 infection and attendance and SARS-CoV-2 transmission in English secondary schools and colleges: an open-label, cluster-randomised trial.** *Lancet*, 2021. 398(10307): p. 1217-1229.
19. Wells, C.R., et al., **Quarantine and testing strategies to ameliorate transmission due to travel during the COVID-19 pandemic: a modelling study.** *The Lancet Regional Health – Europe*, 2022. 14.
20. Delaugerre, C., et al., **Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a non-inferiority, randomised, controlled trial.** *The Lancet Infectious Diseases*.

Fortolkning og rapportering av virusfunn

Forfatter: Andreas Christensen (St. Olavs Hospital)

Forslag til anbefalinger (*rød tekst = til diskusjon*)

Anbefaling 1

RS-virus, influensa A og B, metapneumovirus OG inntil videre SARS-CoV-2 (gruppe 1-virus) påvises sjelden uten at det har klinisk betydning. Av den grunn vil smalere og mer målrettede paneler for virus i denne gruppen oftest være tilstrekkelig.

Anbefaling 2

Ved funn av virus i gruppe 2 (se nedenfor) bør man vurdere funnet semikvantitativt og sammenholde med klinikk og andre mikrobiologiske funn (Bredere paneler vil derfor gi bedre beslutningsgrunnlag ved diagnostikk av virus i denne gruppen)

Anbefaling 3

Ved anskaffelse av kommersielle NAAT-tester og paneler for luftveisvirus bør det være tilgang til Ct-verdier.

Innledning til relevante problemstillinger

Før innføring av PCR i virologisk diagnostikk var viral luftveisinfeksjon en diagnose man først og fremst stilte på klinisk grunnlag, ofte sammenholdt med en CRP-måling. Milde luftveissymptomer og lav CRP ble sett på som indikasjon på en viral infeksjon. Med lav alvorlighetsgrad som kriterium, er det klart at alvorlige virale luftveisinfeksjoner i liten grad ble registrert. Dette har gitt et betydelig bias i mange materialer. De diagnostiske metoder man hadde tilgjengelig var virusdyrking, antigenester og serologi. Metodene var forholdsvis gode for enkelte virus, men hadde ellers betydelige mangler. Mange virus var det ikke mulig å påvise i rutinesammenheng.

PCR-metodikk innført på 1990- og 2000-tallet ga helt nye muligheter. Sensitiv påvisning av alle aktuelle virus ble mulig, etter hvert til en overkommelig pris. Et nytt grunnlagsarbeid måtte gjøres, og publikasjonene begynte å komme utover 2000-tallet. Dette opplevdes nærmest som å løfte av et lokk. Det ble klart at et mylder av infeksjoner, både symptomatiske og asymptomatiske, forekom hos barn og i mindre grad hos voksne. Multiple infeksjoner var vanlig og de minste barna kunne ofte ha tre, fire eller enda flere ulike virus i luftveisprøvene sine. Når flere virus forekommer samtidig og dessuten ofte hos barn uten symptomer er det vanskelig å vurdere den kliniske relevans for de ulike funnene, men visse tommelfingerregler har etter hvert utkrystallisert seg.

De ulike luftveisvirusene kan grovt sett inndeles i to grupper:

- **Gruppe 1:** RS-virus, influensa A og B, metapneumovirus. Disse gir tydelig infeksjon og virus påvises oftest i høy mengde. Påvises sjelden hos asymptomatiske.
- (Mellomgruppe kan diskuteres): Parainfluenzavirus
- **Gruppe 2:** Adenovirus, endemiske koronavirus, humant bocavirus, rhinovirus, enterovirus og parainfluenzavirus. Disse gir ofte mildere sykdom enn virusene i gruppe 1, men alvorlige tilfeller forekommer. Påvises hyppig hos asymptomatiske og ofte samtidig med andre virus. Påvisninger av virus i lav mengde er vanlig. Det kan være at SARS-CoV-2 etter hvert vil havne her sammen

med de andre endemiske koronavirusene. Enterovirus er en stor og vanskelig gruppe, og enterovirus D68 peker seg ut som luftveispatogen.

Denne inndelingen kan benyttes for både barn og voksne, men bildet er tydeligst hos barn (1-5). PCR-diagnostikk av virusene i gruppe 1 er presis. Disse virusene påvises svært sjeldent hos friske.

Problemstilling 1 – Diagnostikk av virus i gruppe 2

Virus i gruppe 2 er derimot vanlige også hos asymptomatiske (spesielt barn). Dette kan skyldes genuint asymptomatiske eller oligosymptomatiske infeksjoner, langvarig tilstedeværelse av virusgenom i prøven etter en infeksjon eller for adenovirus sitt vedkommende også reaktivering av virus (6-9).

Langvarig tilstedeværelse av virusgenom er spesielt tydelig for DNA-virusene humant bocavirus og adenovirus. Dette fører til svært lav klinisk spesifisitet dersom utgangspunktet for beregningen er akutt infeksjon med aktuelle virus. Viruset man påviser kan med andre ord skyldes en infeksjon pasienten gjennomgikk for én eller flere måneder siden. Vi har beregnet positivt prediktive verdier i området 20 til 50 % for disse virusene (6, 7). For endemiske koronavirus er dette bildet mindre uttalt, men likevel høyst til stede (10). Vi har tilsvarende upubliserte funn for rhinovirus.

Med kvalitativ PCR gjør man med andre ord for mange irrelevante påvisninger. Hvordan skal vi løse dette? Hva forventer vi av en god test?

En god diagnostisk test bør ha:

- Høy klinisk sensitivitet og spesifisitet. Endepunktet for beregningene bør være klinisk infeksjon med det aktuelle viruset, ikke kun tilstedeværelse av virusgenom
- Testen bør bli raskt positiv etter sykdomsutbrudd (gjerne litt før)
- Den bør ikke være positiv for lenge etter gjennomgått infeksjon

Hva gjør vi:

Forslag 1: Semikvantitativ evaluering av PCR-resultat basert på Ct-verdi

For semikvantitativ evaluering kreves en terskelverdi. Denne må utarbeides for hvert enkelt virus. Her må man dessuten ta høyde for variasjoner mellom laboratoriene, og eksakt kvantitering vil derfor være en fordel. Med våre in-house-tester har vi funnet holdepunkter for Ct-verdier rundt 30 for humant bocavirus og adenovirus og rundt 32 for endemiske koronavirus som praktisk klinisk terskelverdi. Kvantitativ evaluering er dessuten en åpen tilnærming som gir bedre grunnlag for individuelle vurderinger sammenholdt med klinikk. En slik terskelverdi er ikke å anse som en skarp cut off, men brukes som hjelp i vurderingen.

Forslag 2: Tester som angir aktiv virusreplikasjon eller transkripsjon (mRNA, subgenomisk (sg) RNA)

Humant bocavirus-mRNA: Meget spesifikk. Mangler oppfølgingsstudie som kan angi sensitiveten, men vi har vist at sensitiviteten er høyere enn for antigenester. Studier på sgRNA hos SARS-CoV-2 har også gitt støtte til en slik tilnærming (11-13).

Forslag 3: Antigenester

Antigenester kan være et alternativ også ved klinisk diagnostisk testing. Er i utstrakt bruk i Finland for en rekke agens der det virologiske miljøet har støttet opp under og kvalitetssikret denne diagnostikken. Vi har beregnet en PPV for en antigenest for humant bocavirus som er betydelig bedre enn kvalitativ PCR (6).

Overdiagnostiserer vi virale luftveisinfeksjoner i dag? For virusene i gruppe 2 er svaret definitivt ja, spesielt for barn.

Referanser

1. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. **Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24(11):1158-63.
2. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. **Respiratory Viruses in Adults With Community-Acquired Pneumonia.** *Chest.* 2010;138(4):811-6.
3. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. **Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values.** *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2631-6.
4. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. **Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia.** *The Journal of Infectious Diseases.* 2015;213(4):584-91.
5. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen M-LA, Bartelds AIM, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. **A Case-Control Study of Acute Respiratory Tract Infection in General Practice Patients in The Netherlands.** *Clinical Infectious Diseases.* 2005;41(4):490-7.
6. Kols NI, Aatola H, Peltola V, Xu M, Nora-Krukke Z, Hedman K, et al. **Comparison of phenotypic and genotypic diagnosis of acute human bocavirus 1 infection in children.** *Journal of Clinical Virology.* 2019;120:17-9.
7. Schjelderup Nilsen H-J, Nordbø SA, Krokstad S, Døllner H, Christensen A. **Human adenovirus in nasopharyngeal and blood samples from children with and without respiratory tract infections.** *Journal of Clinical Virology.* 2019;111:19-23.
8. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. **Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants.** *J Infect Dis.* 2015.
9. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Nordbø SA, et al. **Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway.** *The Journal of Infectious Diseases.* 2018;219(8):1198-206.
10. Heimdal I, Lysvand H, Krokstad S, Christensen A, Døllner H, Nordbø SA. **Detection of subgenomic mRNA from endemic human coronavirus OC43 and NL63 compared to viral genomic loads, single virus detection and clinical manifestations in children with respiratory tract infections.** *Journal of Clinical Virology.* 2022;154:105247.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature.* 2020;581(7809):465-9.
12. Kim JY, Bae J-Y, Bae S, Cha HH, Kwon J-S, Suh MH, et al. **Diagnostic usefulness of subgenomic RNA detection of viable SARS-CoV-2 in patients with COVID-19.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(1):101-6.
13. Bravo MS, Berengua C, Marín P, Esteban M, Rodriguez C, Cuerpo Md, et al. **Viral Culture Confirmed SARS-CoV-2 Subgenomic RNA Value as a Good Surrogate Marker of Infectivity.** *Journal of Clinical Microbiology.* 2022;60(1):e01609-21.

Klinisk relevans av bakteriefunn og indikasjon for resistensbestemmelse

Forfatter: Arnfinn Sundsfjord (Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA), Avdeling for smittevern og mikrobiologi Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), UiT Norges Arktiske Universitet (UiT))

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefalinger foreligger (1, 7) men det er usikkert i hvilken grad de iverksettes.

- Hvordan forbedre pre-analytisk kvalitet?
- Hvordan tilstrebe harmonisering av praksis i håndtering av luftveisprøver til bakteriologisk dyrkning og resistensbestemmelse?
- Hvilke barrierer ligger til grunn for manglende implementering av anbefalinger fra Strategimøtet 2017?

Anbefaling 1

Resistensbestemmelse bør utføres og rapporteres når det vurderes som overveiende sannsynlig at isolatet er etiologisk årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling

Anbefaling 2

Dersom det utføres resistensbestemmelse av isolat av usikker klinisk betydning bør resultatet som hovedregel ikke rapporteres primært

Innledning til relevante problemstillinger

Problemstillingen er på et overordnet nivå å belyse hvilke faktorer laboratoriet bør vektlegge i vurdering av om et prøvemateriale/bakterieisolat er klinisk relevant. Deretter angi hvilken betydning vurderingen har for utførelse og rapportering av resistensbestemmelse i arbeidet mot antibiotikaresistens. Problemstillingen inkluderer ikke bakteriologisk diagnostikk ved mistanke om atypisk pneumoni. Ei heller en detaljert gjennomgang av relevante luftveispatogene bakterier, deres kliniske betydning samt indikasjon og metoder for prøvetaking. Problemstillingen diskuteres i lys av anbefalinger fra Strategimøtet 2017 (1).

Kvalitet og nytteverdi i bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner er avhengig av en rekke pre-analytiske, analytiske og post-analytiske forhold.

Problemområde 1 – Preanalytiske faktorer

Et generelt kvalitetskrav er at prøvematerialet skal være egnet for ønsket analyse med hensyn til lokalisasjon, metode for prøvetaking, oppbevaring og transport. Rekvisisjonen må inneholde informasjon om indikasjon som skal være i tråd med nasjonale retningslinjer (2, 3) og lokale kvalitetssikrede laboratoriehåndbøker. Det er grunn til å tro at mangelfulle kliniske opplysninger medfører overdiagnostikk og unødvendig bruk av antibiotika (1).

Bruk av bakteriologisk dyrkning med resistensbestemmelse med adekvat indikasjon forsterkes ved opplysninger om terapivikt/residiverende infeksjon, alvorlighetsgrad, mistanke om atypisk etiologi/multiresistens samt særskilte forhold hos pasienten (immunsuppresjon). Prøver fra sykehusrekvirent analyseres i større grad uavhengig av kliniske opplysninger da pre-test sannsynlighet for alvorlig sykdom og kompliserende faktorer er høyere enn i primærhelsetjenesten.

Fra Strategimøtet 2017 er det verdt å merke seg at: *Strategimøtet var delt på midten i synet på håndtering av prøver fra øvre luftveier uten dokumentert klinisk indikasjon. Ved votering var 47% enige og 47% uenige i forslaget «Ved usikker indikasjon bør dyrkning av prøver fra øvre luftveier som hovedregel ikke utføres». Ved mer nyansert spørsmålstilling var det imidlertid flertall for en viss tilbakeholdenhet med å utføre bakteriologisk undersøkelse i slike situasjoner. Kun 28% av laboratoriene stemte for å utføre dyrkning og rapportere resistensbestemmelse ved mottak av prøver fra øvre luftveier uten sikker indikasjon for dyrkning.*

Resultatene fra Ringtest 2019-1 (Prøve 661: 5 år gammel jente, nasofarynxprøve, febril) viser at de fleste laboratoriene gjennomførte dyrkning til tross for uklar indikasjon og at bakteriologiske prøver fra øvre luftveier er ikke av diagnostisk nytteverdi ved nedre luftveisinfeksjoner hos barn (3).

Problemområde 2 – Analytiske faktorer

Dette inkluderer en god analyse av pre-analytisk kvalitet, valg av rette dyrkningsbetingelser, tolkning av bakteriefunn og standardisert resistensbestemmelse.

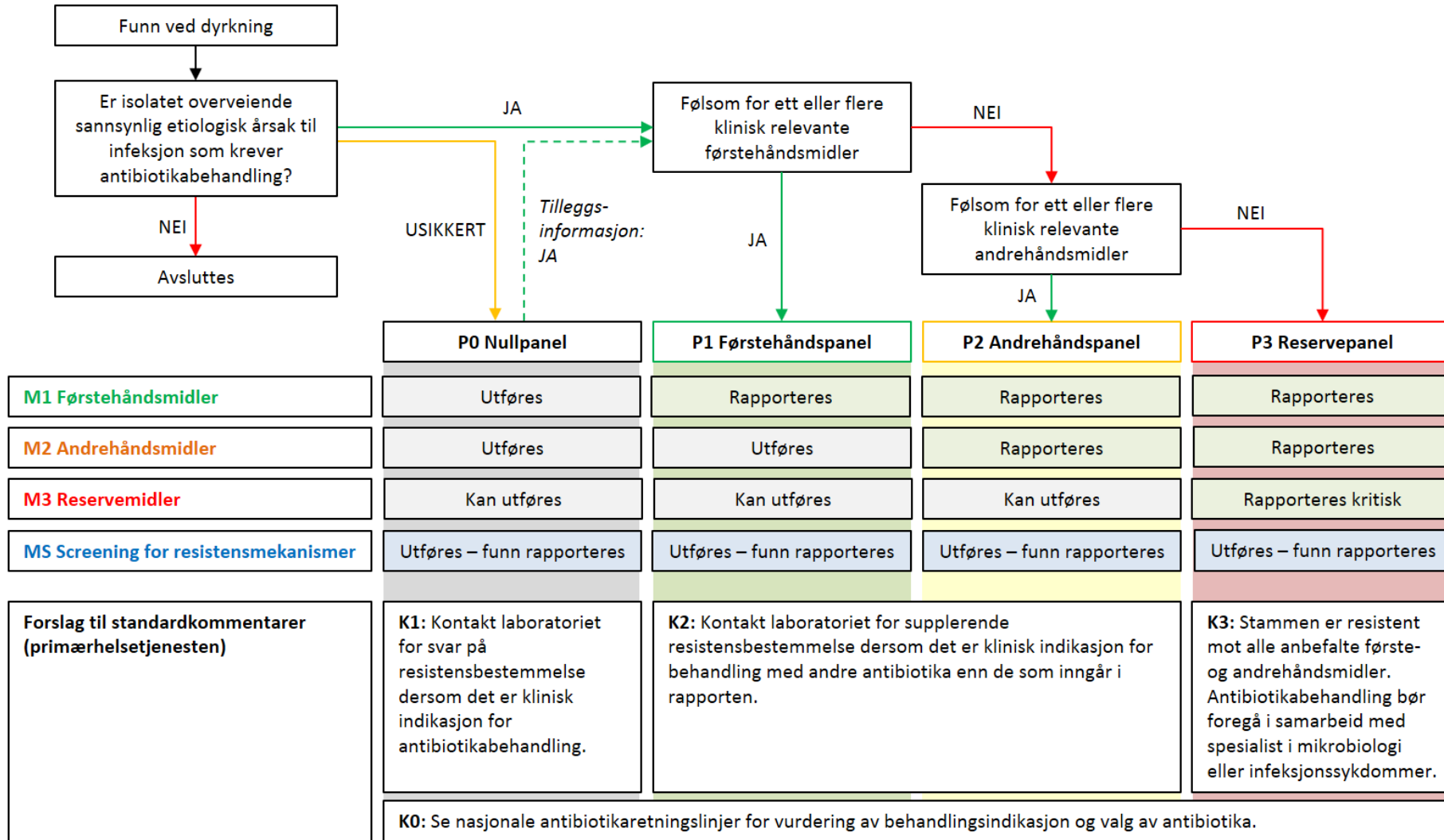
Problemområde 3 – Post-analytiske faktorer

Bruk av antibiotika er den viktigste driveren for utvikling og spredning av antibiotikaresistens (4). Tiltak mot unødvendig bruk antibiotika er det viktigste tiltak i arbeidet mot antibiotikaresistens. Mikrobiologiske avdelinger har en sentral rolle i å fremme riktig bruk av antibiotika gjennom rapportering av bakteriefunn med resistensbestemmelse.

Selektiv rapportering av bakteriefunn og resultater fra resistensbestemmelse er i dag en anerkjent metode for å minske unødvendig bruk av antibiotika generelt og bredspektrede spesielt (5, 6). Dette ligger til grunn for AFAs arbeid med kvalitetssikring av utførelse og rapportering av resistensbestemmelse gjennom anbefalte resistenspaneler (7). Se Figur 1. Dette innebærer bruk av nullpanel (P0 – resistensbestemmelse utføres, men rapporteres ikke), førstehåndspanel (P1), tilleggspanel (P2), reservepanel (P3) og standardkommentarer.

Fra Strategirapporten 2017 anbefales det som hovedregel at «*resistensbestemmelse utføres og rapporteres når det ut fra kliniske opplysninger og mikrobiologiske funn vurderes som overveiende sannsynlig at det aktuelle isolatet er etiologisk årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling. Dette forutsetter at det ved mottak av prøven er vurdert om preanalytiske kvalitetskrav er oppfylt*». Videre viste mentometer-undersøkelsen på strategimøtet 2017 at 68% var ENIGE i utsagnet «*Ved funn av usikker klinisk betydning i øvre luftveier bør resistensbestemmelse ikke rapporteres primært*». Resultatene fra Ringtest 2019-1 (Prøve 661: 5 år gammel jente, nasofarynxprøve, febril) problematiserer om denne anbefalingen praktiseres.

Figur. Algoritme for utførelse og rapportering av resistensbestemmelse. Kopiert fra AFAs anbefalte resistenspaneler versjon 4.1, 2021-02-19



Referanser

1. Strategimøte nr 31, 2017 **Selektiv resistensrapportering ved urin- og ØNH/luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten.**
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/strategirapporter/strategirapport-nr-31-selektiv-resistensrapportering_publicert.pdf
2. Helsedirektoratet. **Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten.** Available from:
<http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/>
3. **Akuttveileder i pediatri.** Norsk barnelegeforening.
www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/akuttveileder-i-pediatri/forside
4. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance.** *Lancet.* 2016;387:176-87.
5. Pulcini C, Tebano G, Muters T et al. on behalf of the EUCIC-ESGAP-EUCAST Selective Reporting Working Group. **Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey,** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017;49:162-6
6. Kahlmeter G, Thilly N, Pulcini C. **Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more.** *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):503-505.
7. **AFA anbefalte resistenspaneler. Versjon 4.1,** 2021-02-19. ISBN 978-82-92345-45-0.
<https://unn.no/fag-og-forskning/arbeidsgruppen-for-antibiotikaspor-smal-og-metoder-for-resistensbestemmelse-afa#resistenspaneler>

Øvre luftveisinfeksjoner

Forfatter: Ingvild Haugan (St. Olavs hospital)

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1 – Nasofarynksprøve til pcr og evt. dyrkning kun hos pasienter med alvorlig øvre luftveisinfeksjon

- Bakteriologisk dyrkning ved akutt otitis media (AOM) og akutt bakteriell rhinosinusitt (ABRS) bør som hovedregel avvises.
- Bakteriologisk dyrkning kan vurderes hos pasienter som legges inn på sykehus med mistenkt invasiv øvre luftveisinfeksjon eller sepsis med utgangspunkt i øvre luftveier.
- Dersom bakteriologisk dyrkning utføres:
 - Målrettet dyrkning. Så ut på blodagar med optochinlapp, sjokoladeagar (og evt blodagar med gentianaviolett), inkuber i 35°C, 5% CO₂ i to døgn.
 - Undersøk for, og besvar kun, «typiske luftveispatogene bakterier» (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) med ID og resistensbestemmelse (AST).
 - Kommentar om usikker korrelasjon med bakterier i infeksjonsfokus.
- PCR for luftveisvirus er ikke rutinemessig indisert ved øvre luftveisinfeksjon. Tilstedeværelse eller fravær av virus hverken avkrefter eller bekrefter bakteriell infeksjon. PCR for luftveisvirus kan likevel være aktuelt ved noen problemstillinger (for eksempel vurdering av smitteverntiltak ved mistanke om COVID-19, influensavirus eller RS virus).
- Dersom PCR utføres, bør man ha en standardisert pakke med PCR-undersøkelser. Kan inkludere agens med terapeutisk konsekvens (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*), smitteverkonsekvenser (influensavirus, RS virus, COVID-19) og/eller agens «som går».
- Inneliggende, alvorlig syk pasient: Vurder utvidet panel med PCR undersøkelser.

Anbefaling 2 – målrettet dyrkning av Ytre øregangssekret etter spontan trommehinneperforasjon

- Målrettet dyrkning: Så ut på blodagar med optochinlapp, sjokoladeagar (og evt blodagar med gentianaviolett), inkuber i 35°C, 5% CO₂ i to døgn.
- Undersøk for, og besvar kun, «typiske luftveispatogene bakterier» med ID og AST. Kommenter om fare for kontaminasjon fra ytre øregang.

Anbefaling 3 – ytre øregangssekret uten trommehinneperforasjon bør ikke undersøkes ved sekretorisk otitt

- Det bør ikke utføres mikrobiologiske undersøkelser ved sekretorisk otitt

Anbefaling 4 – ytre øregangssekret bør ikke undersøkes ved kronisk suppurativ otitt

- Det bør ikke rutinemessig utføres mikrobiologiske undersøkelser ved kronisk suppurativ otitt. Det vil alltid vokse bakterier i slike prøver, funnet vil være vanskelig å tolke, og AST er usikker ved lokalbehandling

Anbefaling 5 – endoskopisk prøve fra meatus nasi medius bør dyrkes

- Utvidet dyrkning: Så ut på blodagar med optochinlapp, sjokoladeagar (og evt blodagar med gentianaviolett) og MacConkey-agar, inkuber i 35°C, 5% CO₂ i to døgn. Så ut i

anaerobbuljong (thioglycolat eller tilsvarende) som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 5 dager. Så ut på anaerob agar med metronidazolapp som inkuberes i 35°C, anaerob atmosfære i 5 dager.

- Besvar «typiske luftveispatogene bakterier» med ID og AST. Besvar GAS med ID.
- Besvar *S. aureus* med ID og AST og ev. kommentar om usikker klinisk betydning/bærerskap i nese normalt.
- Besvar rik/dominant vekst av andre mikrober med ID og ev. AST og kommentar om usikker klinisk betydning/ev. bærerskap i nese normalt.
- Ev. generell kommentar om fare for kontaminasjon fra slimhinne i nese.

Anbefaling 6 – halsprøve dyrkes målrettet avhengig av indikasjon

- Målrettet dyrkning: Så ut på blodagar (og evt blodagar med gentianaviolett) inkuber i 35°C, 5% CO₂ i to døgn.
- Undersøk for GAS, GGS/GCS og *Arcanobacterium haemolyticum*
- **Besvar ut kun påvisning eller ikke påvisning av GAS/GGS/GCS**
- Besvar *A. haemolyticum* med ID
- AST normalt ikke nødvendig ved ukomplisert klinikk og erfaringsmessig følsomme mikrober
- Anaerob dyrkning ved informasjon om abscess med tanke på *Fusobacterium necrophorum*
- Bakteriologisk dyrkning ved andre indikasjoner enn faryngitt/tonsillitt, difteri og bærerskap MRSA bør som hovedregel avvises
- Prøve tatt av **ØNH-spesialist/opplysning om komplikasjoner/abscess**:
 - Utvidet dyrkning: Så ut på blodagar med optochin og sjokoladeagar (og evt blodagar med gentianaviolett) som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 48 timer, samt anaerobbuljong (thioglycolat eller tilsvarende) som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 5 dager. Så ut på anaerob agar med metronidazolapp som inkuberes i 35°C, anaerob atmosfære i 5 dager.
 - Dersom prøven er aspirat fra abscess: så også ut på MacConkey-agar som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 48 timer.
 - Besvar GAS, GGS/GCS, *F. necrophorum* og *A. haemolyticum* med ID og ev. AST. Rik/dominant vekst av annen mikrobe (med unntak av hudflora) bør besvares med ID og AST.
- **PCR undersøkelse for EBV og CMV bør unngås** pga tolkningsproblem (reakivering ved interkurrent sykdom vs primærinfeksjon). Ved positivt resultat bør dette kommenteres. Kommenter om serologisk undersøkelse.
- **Ved mistanke om halsdifteri**
 - Materiale kan håndteres i P2. Sås ut på blodagar og et difteriselektivt medium (for eksempel Tinsdale agar) som inkuberes i 35°C i 5% luft i 48 timer. Skåler forsegles med parafilm og jobbes videre med i P3. Ved forenlig vekst skal ID bekreftes (for eksempel MALDI-TOF), rekviert informeres og smittevernvakta varsles, kultur sendes til beredskapslaboratoriet ved FHI for toksinpåvisning.

Anbefaling 7 – aspirat fra abscess/vevsprøve ved mastoiditt, aspirat fra mellomøret tatt ved tympanoscentese, aspirat fra maksillær sinus dyrkes utvidet

- Gram preparat dersom abscess/vev, vurderer ø-hjelps mikroskopi.
- Utvidet dyrkning: Så ut på blodagar med optochinlapp, sjokoladeagar og MacConkey-agar (og evt blodagar med gentianaviolett) som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 48 timer, samt i anaerobbuljong (thioglycolat eller tilsvarende) som inkuberes i 35°C, 5% CO₂ i 5 dager. Så ut på anaerob agar med metronidazolapp som inkuberes i 35°C, anaerob atmosfære i 5 dager. All vekst bør identifiseres til speciesnivå og det bør utføres AST.
- Ved prøve tatt pga sinusitt eller ved mistanke om invasiv soppinfeksjon sås prøven ut på soppagar (Sabouraud) som inkuberes både i 28 og 35°C. All vekst av muggsopp identifiseres

til species nivå dersom mistanke om reell infeksjon (ikke forurensning på skål). Gjærsopp er sannsynlig kontaminasjon.

- Ved ingen vekst etter 48 timer (eller på forespørsel) i prøve tatt pga AOM bør man vurdere å inkubere blod- og/eller sjokoladeagar i 5 dager til (totalt 1 uke) med tanke på *Alloiococcus otitidis*. Ved vekst av *A. otitidis* bør man vurdere å kommentere om usikker sammenheng med mediaotitt.

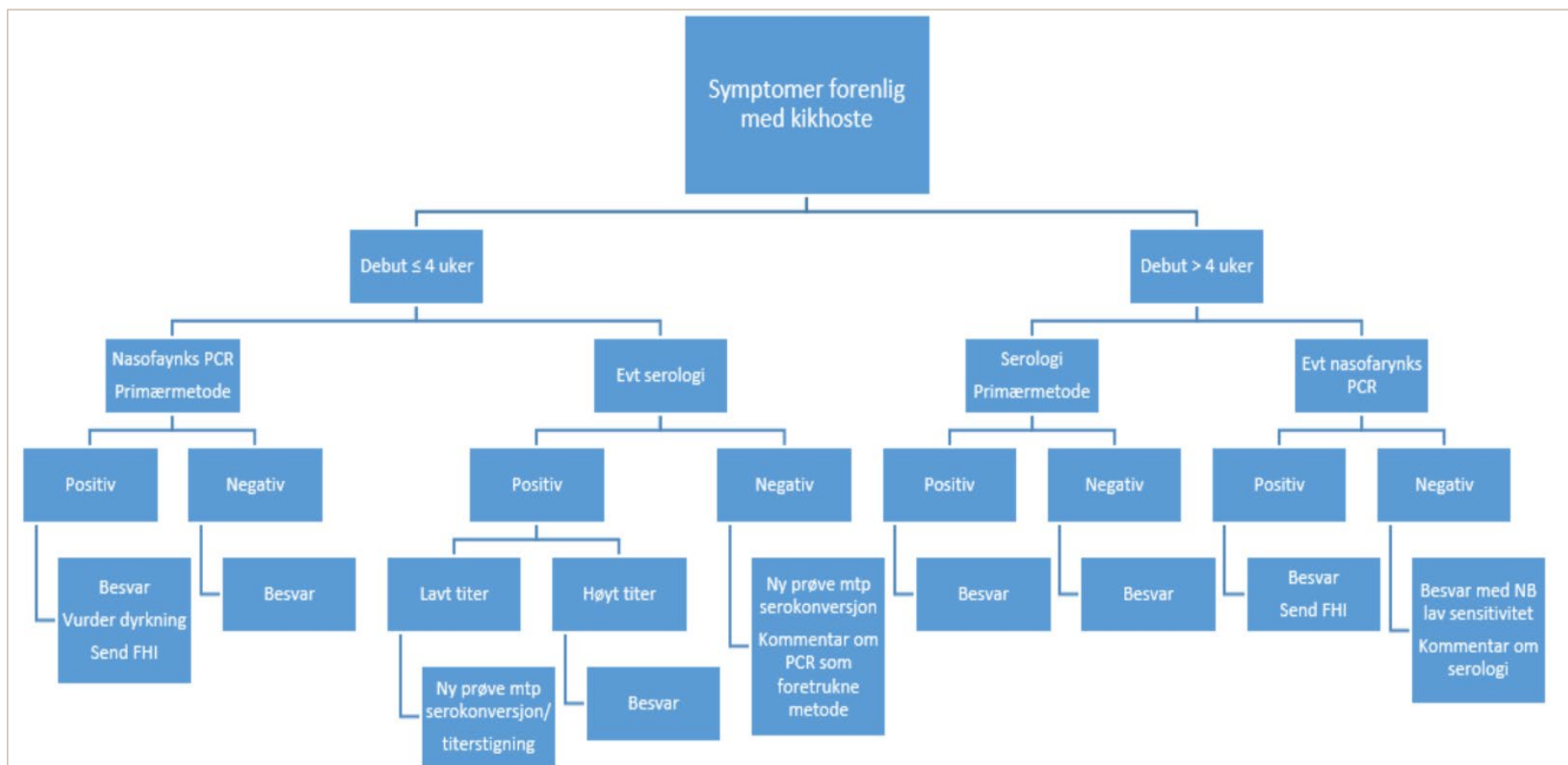
Anbefaling 8 – når ingen kliniske opplysninger

- Ved ‘øreprøve’ fra allmennpraktiker: anta ytre øregang
- Ved ‘mellomørevæske’ fra ØNH-spesialist: anta tympanocentese

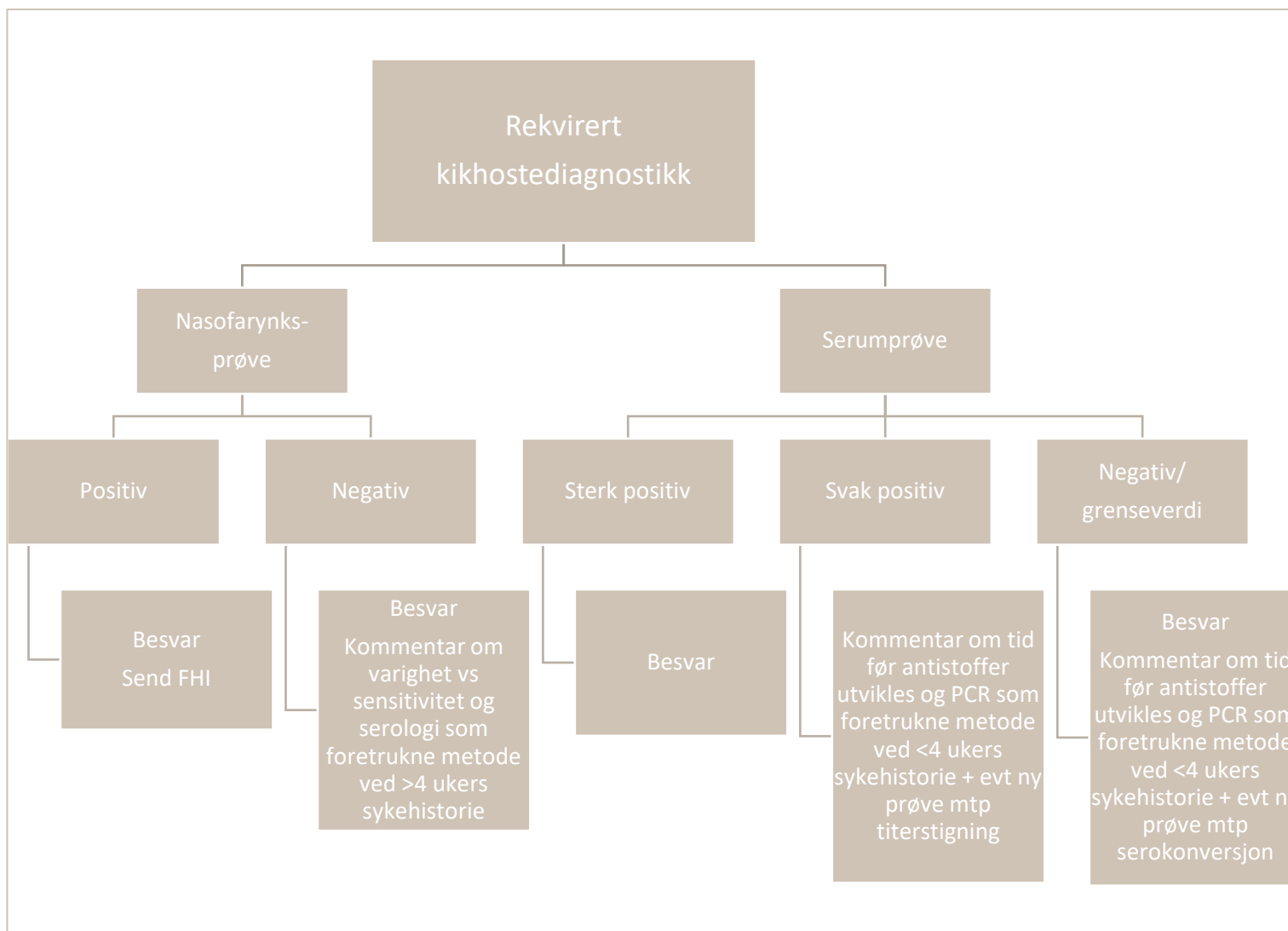
Anbefaling 9 – ved mistanke om kikhoste

Se flytskjema neste side.

- PCR av nasofarynksprøve er foretrukne analysemetode, men bør tas innen fire uker etter symptomdebut.
- Vurder å etablere multi target PCR som primærmetode samt å inkludere PCR for *B. parapertussis*.
- Ved sykehistorie >4-6 uker bør det kommenteres om nedsatt sensitivitet lang tid etter debut og det bør anbefales serologi (IgG).
- Serologi kan også utføres på prøver tatt tidligere i forløpet. Serokonversjon, høy antistofføkning og høyt antistoffnivå i enkeltprøve i fravær av nylig vaksinasjon er relevante funn.
- Dyrkning er aktuelt ved positiv PCR innen fire (helst to) uker etter symptomdebut og mistanke om utbrudd. Prøve skal da ikke tas med bomullspensel, og må fraktes i et akseptabelt bordetellamedium (for eksempel kullbasert). Det er ikke behov for dyrkningsmetode ved alle mikrobiologiske laboratorier.
- Positive dyrkningsprøver sendes FHI.



Figur kikhostediagnostikk – forlag 1



Figur kikhostediagnostikk - Alternativt flytskjema som krever mindre vurdering av hver prøve

Innledning til relevante problemstillinger

Akutt otitis media (AOM) er en vanlig infeksjonssykdom hos barn og forutgås ofte av en viral øvre luftveisinfeksjon (1). Vanligste bakteriefunn i mellomøret ved AOM hos barn er de «typiske otopatogene» *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *M. catarrhalis* (2). AOM er mye sjeldnere blant voksne og kunnskapsgrunnet mer mangelfullt, men sannsynligvis er de «typiske otopatogene» de vanligste bakterier også hos voksne (3). Komplisert AOM og mastoiditt forekommer oftere hos voksne pasienter, og da kan man finne *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* og *S. aureus* i tillegg til de typiske (4-6).

Sekretorisk otitt anses normalt som en tilstand med ikke-purulent væske i mellomøret selv om mellomøreanalyser kan detektere mikrober hos barn med sekretorisk otitt (2). Ved kronisk suppurativ otitt vil sekret alltid være kontaminert av mikrober fra ytre øregang. Det er manglende kunnskapsgrunnlag vedrørende antibiotikabehandling av tilstanden (7, 8)

Akutt rhinosinitt (ARS) skyldes oftest virus og deles gjerne inn i viral ARS (vanlig forkjølelse), post-viral ARS og bakteriell ARS (ABRS) (9). ABRS opptrer i <2% av tilfellene av ARS. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* og *M. catarrhalis* regnes som de vanligste bakteriefunn ved ABRS hos barn (10). Andre impliserte bakterier inkluderer GAS, GCS, *S. aureus*, *C. pneumoniae* og *M. pneumoniae*, men kunnskapsgrunnet er usikkert.

Kronisk rhinosinitt (CRS) anses gjerne som en multifaktoriell tilstand hvor bl.a. røyking, astma, mikrobiota og biofilm kan ha betydning (9).

Faryngitt/tonsillitt skyldes ofte virus. Gruppe A streptokokker (GAS) er vanligste bakterielle årsak. *Arcanobacterium haemolyticum* og *Neisseria gonorrhoeae* kan også forårsake faryngitt. GGS/GCS er mindre sikkert årsak, og sammenhengen mellom *Fusobacterium necrophorum* og ukomplisert sår hals er debattert. Lokale suppurative komplikasjoner som peritonsillær- og retrofaryngeal abscess oppstår i <1% av tilfeller og kan være polymikrobielle. Skarlagensfeber og ikke-suppurative komplikasjoner (revmatisk feber, glomerulonefritt, artritt) ses primært ved GAS infeksjon og forekommer i dag svært sjelden i vår del av verden (11). Lemierre syndrom er en uvanlig komplikasjon, vanligst hos ungdommer og unge voksne, og forutgås oftest av en lokal abscess. *F. necrophorum* regnes som vanligste bakteriefunn ved Lemierre syndrom, men andre bakterier (andre anaerober, *A. haemolyticum*, aerobe gram-negative staver) kan være implisert (12). *Corynebacterium diphtheriae* kan forårsake halsdifteri, men finnes i dag kun som importsykdom i Norge. *C. ulcerans* (zoonose) og *C. pseudotuberculosis* kan i sjeldne tilfeller produsere toksiner og gi et difterilignende sykdomsbilde. EBV og CMV kan gi halsinfeksjoner med eller uten ledsagende symptomer på mononukleose.

Kikhoste er en svært smittsom sykdom som forårsakes av bakterien *Bordetella pertussis* (13). *Bordetella parapertussis* og *Bordetella holmesii* gir også symptomer forenlig med kikhoste, men forekommer sjeldnere og gir ofte mildere sykdom. Zoonosen *Bordetella bronchiseptica* har blitt identifisert hos personer med langvarig hoste (14). Forekomsten av kikhoste i Norge har sunket etter kikhostevaksine ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 1952, men vi har hatt utbrudd hovedsakelig blant større barn og ungdommer siden siste del av 1990-tallet. Kikhoste hos personer som tidligere er vaksinert kan presentere med mildere og atypiske symptomer. Spedbarn er særlig utsatt for alvorlig sykdom med høy dødelighet og komplikasjonsrate, og hovedmålet med kikhostevaksine er å redusere risiko for smitte og alvorlig sykdom hos små barn (15). *B. pertussis* krever spesialmedier og vokser langsomt. Dyrkning er en spesifikk metode, men har lav sensitivitet som synker raskt i sykdomsforløpet. PCR fra nasofarynksprøve tatt innen 4 uker etter symptomdebut har høy sensitivitet ved korrekt prøvetaking- og håndtering (14).

Problemområde 1 – prøvetakingsmetode og lokalisasjon avgjør

Nasofarynksprøve

Blir brukt til både bakteriell dyrkning og molekylær diagnostikk ved ulike luftveisinfeksjoner og bærerskapsavklaring. Bærerskap av luftveispatogene mikrober i nasofarynks er vanlig(st) hos barn (16).

Kunnskapsgrunnlaget baseres i stor grad på studier utført på barn og kompliseres av ulikheter i pasientgrupper, diagnosekriterier, prøvetakingsmetoder, analysemetoder mm. Dyrkningsfunn fra nasofarynksprøve (NP) korrelerer dårlig med vekst fra infeksjonsfokus og har lav positiv prediktiv verdi ved mediaotitt og sinusitt. Sensitivitet er lav i de fleste studier (17-20).

UK Standards for Microbiology Investigations anbefaler at NP til dyrkning avvises ved AOM (21). Den Amerikanske foreningen for mikrobiologi (ASM) anbefaler å avvise NP ved sinusitt og anbefaler ikke NP ved AOM (22). Kliniske retningslinjer fra WHO, den Amerikanske pediatriforeningen, samt 17 europeiske land anbefaler kun prøvetaking ved AOM i utvalgte kliniske situasjoner, og alle anbefaler da prøvetaking ved tympanoentese (23-25). Kun tre av de nasjonale retningslinjene nevner også NP. Canada's Choosing Wisely skriver følgende: «Dont swab the nasal cavity as part of the work up for rhinosinusitis» (26).

Sekret tatt fra ytre øregang etter spontan trommehinneperforasjon

Kan brukes ved AMO, men medfører risiko for kontaminasjon av bakterier fra ytre øregang, som sannsynligvis øker med tid siden perforasjon.

Endoskopisk prøve fra meatus nasi medius

Kan brukes ved sinusitt, men medfører risiko for kontaminasjon fra slimhinne i nese. En metaanalyse fant 81% sensitivitet og 91% spesifisitet (og PPV 83% og NPV 89%) sammenlignet med dyrkningsprøve fra aspirasjon av maksillær sinus og konkluderte med at metoden kan brukes (27). I de praktiske retningslinjer fra Den Amerikanske Infeksjonsmedisinske Foreningen (IDSA) beskrives at meatus-prøve kan vurderes som et alternativ hos voksne med ABRS, men at kunnskapsgrunnlaget er for dårlig hos barn (28).

Halsprøve

Blir brukt til både bakteriell dyrkning og molekylær diagnostikk ved ulike luftveisinfeksjoner og bærerskapsavklaring. Kompliseres av bærerskap av luftveispatogene mikrober hos friske. NP er ofte foretrukket prøvemateriale for molekylærdiagnostikk, men sensitivitet ved halsprøve sammenlignet med NP kan variere mellom ulike agens (29).

Mest nyttig ved mistanke om *N. gonorrhoea*, MRSA bærerskap og enkelte tilfeller av faryngitt/tonsilitt.

Aspirat fra abscess/vevsprøve ved mastoiditt, mellomørevæske tatt ved tympanocentese, aspirat fra maksillær sinus

Invasive prøver fra infeksjonsfokus bidrar til bedre representativitet av prøvematerialet. Medfører ulik risiko av kontaminasjon, men mindre problem med tolkning av funn sammenlignet med de overfladiske prøvene. På bakgrunn av deres invasive natur er de kun aktuelle ved spesielle, kompliserte tilfeller.

Referanser

1. Wald ER. **Acute otitis media and acute bacterial sinusitis.** *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 4(Suppl 4):S277-83.
2. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. **Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review.** *PLoS One.* 2016;11(3):e0150949.
3. Celin SE, Bluestone CD, Stephenson J, Yilmaz HM, Collins JJ. **Bacteriology of acute otitis media in adults.** *Jama.* 1991;266(16):2249-52.
4. Laulajainen Hongisto A, Jero J, Markkola A, Saat R, Aarnisalo AA. **Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults.** *J Int Adv Otol.* 2016;12(3):224-30.
5. Vassbotn FS, Klausen OG, Lind O, Moller P. **Acute mastoiditis in a Norwegian population: a 20 year retrospective study.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;62(3):237-42.
6. Lin HW, Shargorodsky J, Gopen Q. **Clinical strategies for the management of acute mastoiditis in the pediatric population.** *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(2):110-5.
7. Brennan-Jones CG, Head K, Chong LY, Burton MJ, Schilder AG, Bhutta MF. **Topical antibiotics for chronic suppurative otitis media.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):Cd013051.
8. Chong LY, Head K, Webster KE, Daw J, Richmond P, Snelling T, et al. **Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):Cd013053.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.** *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
10. Leung AK, Hon KL, Chu WC. **Acute bacterial sinusitis in children: an updated review.** *Drugs Context.* 2020;9.
11. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. **Guideline for the management of acute sore throat.** *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 1:1-28.
12. Sacco C, Zane F, Granziera S, Holm K, Creemers-Schild D, Hotz MA, et al. **Lemierre Syndrome: Clinical Update and Protocol for a Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis.** *Hamostaseologie.* 2019;39(1):76-86.
13. Decker MD, Edwards KM. **Pertussis (Whooping Cough).** *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S310-s20.
14. Dudman SG, Trøseid M, Jonassen T, Steinbakk M. **[Whooping cough--an increasing problem in Norway].** *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2006;126(3):305-8.
15. **Smittevernveilederen** [nettdokument]. Oslo: *Folkehelseinstituttet*; 2019 [updated 23.02.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/kikhoste-pertussis--veileder-for-h/>.
16. van Gils EJ, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Hak E, Sanders EA. **Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in a randomized controlled trial.** *Vaccine.* 2011;29(44):7595-8.
17. Gehanno P, Lenoir G, Barry B, Bons J, Boucot I, Berche P. **Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriologic assessment of acute otitis media in children.** *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(4):329-32.
18. Kaur R, Czup K, Casey JR, Pichichero ME. **Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures.** *BMC Infect Dis.* 2014;14:640.
19. van Dongen TM, van der Heijden GJ, van Zon A, Sanders EA, Schilder AG. **Evaluation of Concordance Between the Microorganisms Detected in the Nasopharynx and Middle Ear of Children With Otitis Media.** *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):549-52.
20. Shaikh N, Hoberman A, Colborn DK, Kearney DH, Jeong JH, Kurs-Lasky M, et al. **Are nasopharyngeal cultures useful in diagnosis of acute bacterial sinusitis in children?** *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52(12):1118-21.
21. **Investigations of Ear Infections and Associated Specimens.** *UK Standards for Microbiology Investigations. B1 Issue 9.* . Public Health England; 2014.

22. **Clinical Microbiology Procedures Handbook 4ed: American Society for Microbiology; 2016.**
23. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. **Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines.** *BMJ Open.* 2020;10(5):e035343.
24. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. **The diagnosis and management of acute otitis media.** *Pediatrics.* 2013;131(3):e964-99.
25. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: **Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care.** Geneva: World Health Organization; 2012.
26. Arnstead N, Chan Y, Kilty S, Ganeshathasan R, Rahmani A, Monteiro E. **Choosing Wisely Canada rhinology recommendations.** *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):10.
27. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. **Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis.** *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(1):3-9.
28. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. **IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults.** *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
29. Hedin K, Bieber L, Lindh M, Sundqvist M. **The aetiology of pharyngotonsillitis in adolescents and adults - *Fusobacterium necrophorum* is commonly found.** *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):263.e1-7.

Luftveisinfeksjoner hos barn

Forfatter: Henrik Døllner (spesialist i pediatri, St. Olavs Hospital)

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1 – vanligste kliniske syndrom hos barn hvor mikrobiologisk undersøkelse bør gjøres eller overveies, og med hvilken diagnostik

Utredning bør gjøres ved:

1. **Halsbetennelse:** Pasientnær antigen test (Strep A test) anbefales. Virus-PCR-test med adenovirus og andre luftveisvirus (fullt luftveispanel, se senere) kan i utvalgte tilfeller være indisert. Serologiske tester (EBV, CMV) kan være aktuelle.
2. **Influensalignende sykdom:** Det er evidens for at testing for influensavirus ved legevakt og barneavdeling er til hjelp for diagnostikk og valg av behandling (lavere antibiotikaforbruk, høyere forbruk av antivirale midler) (1-3). Selv om det er svakere evidens for effekt av bredere viruspaneler, kan fullt luftveispanel bidra til diagnostikken og valg av behandling hos utvalgte pasienter på sykehus.
3. **Nedre luftveisinfeksjon (NLVI) med manifestasjoner som ved akutt bronkiolitt** og obstruktiv bronkitt er virale og diagnosen stilles klinisk. Ved ukompliserte tilfeller anbefales ikke testing for luftveisvirus i retningslinjer fra mange land (4). Dette er basert på manglende mulighet for å behandle luftveisvirus og fordi pasientene håndteres på samme måte uavhengig av etiologisk agens. Virusdiagnostikk kan dog være nyttig i forhold til isolering (5), mens det er vekslende evidens for om virusdiagnostikk bidrar til mindre antibiotikaforbruk og mindre ressursbruk (6-11). Ved usikkerhet om diagnosen og i alvorlige tilfeller anbefales fullt luftveispanel for å få en bedre forståelse av barnets tilstand. I framtiden kan rutinemessig virustesting av alle barn med bronkiolitt bli mer aktuell. For eksempel er det indikasjoner på at astmautvikling etter rhinovirus utløst bronkiolitt kan forebygges med kortikosteroider. Hvis dette bekreftes i pågående studier vil det tale for at alle barn som henvises med bronkiolitt og hvesing bør utredes bredt for etiologi.
4. **Nedre luftveisinfeksjon med presentasjon i form av pneumoni:** Ved samfunnservervet pneumoni er det indikasjon for testing av *Mykoplasma pneumoniae*, *Clamydia pneumoniae* og evt. *Bordetella pertussis* (som dog forekommer sjeldent i Norge i dag). Med minkende antall bakterielle pneumonier synes det også å være nyttig i forhold til både diagnostikk og behandling å teste for de tre hyppigste luftveisvirus (RSV, metapneumovirus og influensavirus), og evt andre luftveisvirus som sirkulerer (12). Ved komplisert pneumoni hos barn anbefales bred utredning med fullt luftveispanel, evt andre typer virus samt dyrking for *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* og andre bakterier og sopp, helst i prøvemateriale fra nedre luftveier (BAL).

Utredning bør ikke gjøres rutinemessig, men kan overveies ved:

5. **Forkjølelse/vanlig hoste/falsk krupp:** Bortsett fra ved mistanke om kikhoste, anbefales vanligvis ikke testing av luftveisagens verken i forhold til diagnostikk eller behandling. Hos innlagte nyfødte og spedbarn kan det i utvalgte tilfeller være indikasjon for fullt viruspanel f.eks. ved utredning av apnø.
6. **Mellomørebetennelse:** Mellomørebetennelse er en klinisk diagnose og rutinemessig testing for luftveisvirus og bakterier er ikke nødvendig for behandlingsvalg. Dyrking for *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* og evt andre bakterier i øresekret kan være aktuelt i enkelte tilfeller ved komplisert otitt.

Anbefaling 2 – utvidet diagnostikk som ledd i utredning ved sjeldne eller uklare tilstander

På barneavdelinger henvises en del barn med infeksjon som ikke har et av de mer vanlige og entydige syndrombilder som nevnt ovenfor. Her er det ofte aktuelt å gjøre en bred mikrobiologisk utredning for luftveisvirus og bakterier. Det kan f.eks. være

7. tidligere friske barn med en mer sjelden infeksjon (f.eks. cervikal adenitt, pleuraeksudat) eller barn som plages med hyppige luftveisinfeksjoner, eller
8. barn med forskjellige kroniske sykdommer som utvikler luftveisinfeksjon og henvises sykehus ofte.

Anbefaling 3 – ved mistanke om bakterielle luftveisinfeksjoner hos barn må det testes for utvalgte bakterier

- Pneumokokker – er nevnt ovenfor
- *Hemophilus influenzae* (otitt, pneumoni) – er nevnt ovenfor
- GAS (tonsillitt) – er nevnt ovenfor
- *Mycoplasma pneumonia* (pneumoni) - er nevnt ovenfor
- *Bordetella pertussis* (kikhoste) – er nevnt ovenfor

Anbefaling 4 – tilstand, epidemiologi og testers tilgjengelighet og kvalitet avgjør implementering av nukleinsyre-amplifiserings-tester

Ved beslutning om å ta i bruk nukleinsyrebaserte tester til å utrede barn med feber og luftveisinfeksjoner må legen utover den kliniske indikasjon (syndrom), vurdere den epidemiologiske situasjon, tilbudet av tilgjengelige tester og testenes analytiske sensitivitet og spesifisitet.

Innledning til relevante problemstillinger Luftveisinfeksjoner hos barn

Etiologi ved barns luftveisinfeksjoner: Det har vært en positiv utvikling over mange år når det gjelder barns luftveisinfeksjoner med bakgrunn i bedrede levevilkår og et effektivt vaksinasjonsprogram. Viktigst de siste 10-15 år har vært effekten etter innføring av vaksinasjon mot den viktigste luftveispatogene bakterie *Streptococcus pneumoniae*, med fallende forekomst av otitt og pneumoni. På mange måter dominerer virale luftveisinfeksjoner (LVI) idag. De to hyppigste luftveisagens før pandemiens start i 2020 var rhinovirus (30-50%), med jevnlig utbrudd av forskjellige serotyper og RSV (20-30%), vanligvis med et stort utbrudd hver vinter eller vår. Periodevis har vi derutover hatt andre, og til dels frekvente virusutbrudd, som over tid har forårsaket 5-15% av barns LVI: metapneumovirus, parainfluenzavirus (I-V), influensavirus A/B, adenovirus, endemiske coronavirus OC43, NL63, HKU og E229, og bocavirus. I tillegg har vi hatt utbrudd av forskjellige enterovirus, (bl.a. EV D68), parechovirus og andre. Covid 19-pandemien har endret forekomsten av luftveisvirus hos barn. Fra starten i 2020 og inntil høsten 2021 var det betydelig lavere forekomst av alle andre virus enn SARS-CoV-2, kanskje med unntak av rhinovirus. Høsten 2021 fikk vi et uvanlig tidlig og stort RSV utbrudd (13), og fra slutten av 2021 og utover vinteren og våren 2022 har vi foruten et økende antall SARS-CoV-2 tilfeller også hatt utbrudd av bl.a. influensavirus, metapneumovirus og parainfluenzavirus.

Når det gjelder de bakterielle luftveispatogenene utover pneumokokkene, er de mest aktuelle fortsatt *Hemophilus influenzae* (otitt, pneumoni), gruppe A-streptokokker (tonsillitt), *Mycoplasma pneumonia* (pneumoni) og *Bordetella pertussis* (kikhoste).

Notatet er et bidrag til diskusjonen om disse spørsmål: Hva er verdien av å teste barn med luftveisinfeksjon med molekylære virus tester – når vi ikke kan behandle luftveisvirus med antivirale midler? Da må vi se på indirekte forhold som f.eks. 1: bidrar det til å stille mer presise diagnoser? 2: belaster det barn med smerte og ubehag eller bidrar det til økt pasienttilfredshet? 3: fører det til mindre antibiotikabruk? 4: bidrar det til mindre ressursbruk f.eks. ved å minske hospitalsinfeksjoner gjennom bedre isolering og minsker det annen utredning?

Problemområde 1 – relevante prøvematerialer ved utredning av lvi hos barn

Direkte påvisning med nukleinsyre-amplifiserings-tester (NAAT) i relevant luftveissekret har blitt den viktigste metoden for å påvise luftveismikrober. Dertil kommer vanlig dyrking av bakterier. Vanligvis brukes sekreter fra øvre luftveier som er enkle å samle, og det foreligger en vis evidens for at viruspåvisning i øvre luftveier (nasofarynks) er representativ for virusfunn i nedre luftveier f.eks. ved RSV (14). Det må likevel trekkes fram at bakteriell kolonisering er vanlig i øvre luftveier hos barn (ref 15), og vi kan fortsatt ikke påvise bakterielt agens fra nedre luftveier på en ikke invasiv og troverdig måte, noe som er en vesentlig mangel i det kliniske arbeid med nedre luftveisinfeksjoner hos barn.

Relevante prøvematerialer (16):

- Nasofarynksprøve samlet med pinne eller aspirat. Anbefales for bred diagnostikk av luftveisvirus. Referansestandard med høyest sensitivitet ved luftveisvirus-PCR undersøkelser. Bakteriell dyrking har usikker klinisk nytteverdi. Metoden er enkel å utføre, men oppleves som ubehagelig av mange barn.
- Fremre neseprøve samlet med pinne. Noe lavere sensitivitet enn nasofarynksprøve til virus-PCR. Egnet for selvtest (foreldre) og på sykehus og legevakt hvis nasofarynksprøve er vanskelig å ta. Oppleveres som mindre ubehagelig enn nasofarynksprøve av mange barn.
- Halsprøve samlet med pinne til virus-PCR. Noe lavere sensitivitet enn nasofarynksprøve og fremre neseprøve. Oppleveres ofte som ubehagelig av mange barn.
- Halsprøve samlet med pinne til bakteriologisk dyrking. Standard for dyrking av bakterier ved tonsillitt. Upraktisk pga sent prøvesvar. Pasientnær test med Strep A test er mer praktisk til klinisk bruk.
- Kombinert halsprøve/fremre neseprøve har trolig relativ høy sensitivitet for de fleste virus. Alternativ på legevakt og sykehus hvis nasofarynksprøve blir vanskelig å gjennomføre.

I kompliserte tilfeller med behov for ytterligere utredning kan flg. materialer være aktuelle:

- Nedre luftveisprøve hos intuberte (aspirasjon)
- Bronkial lavage
- Pleuraeksudat
- Larynksaspirat
- Indusert sputum ved mistanke om tbc
- Gastrisk aspirat ved mistanke om tbc (småbarn)
- Blodkultur (aerob dyrking)
- Biopsi f.eks. fra lymfeknute og abscess

Problemområde 2 – hvilke agenspanel til hvilke settinger

Det finnes kommersielle enkelttester og paneler og noen har utviklet egne in-house metoder. De enkleste NAAT-paneler har 2-3 virus (RSV, SARS-CoV-2, influensavirus). Større paneler med 12-18 virus, *Mykoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* m.fl. analyses på laboratoriet. Dertil kommer nye pasientnære testpaneler med kort svartid på 1-2 timer hvor analysen kan gjøres på klinisk avdeling. Nedenfor har jeg listet opp hvilke behov vi har for tester innenfor pediatrien til utredning av barn med luftveisinfeksjoner.

- **Enkelt luftveispanel:** Inkluderer ofte RSV og influensavirus A/B og de siste årene SARS-CoV-2. Kunne gjerne ha med metapneumovirus. Dette er et nøkternt og relevant panel for de mest betydende luftveisvirus for de viktigste kliniske syndromer (akutt bronkiolitt og pneumoni) på barneavdelinger og i primærhelsetjenesten.
- **Fullt luftveispanel:** Rhinovirus, RSV, metapneumovirus parainfluensavirus (I-V), influensavirus A/B, enterovirus, adenovirus, coronavirus OC43, NL63, HKU, E229 og SARS-CoV-2, bocavirus, *Mykoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* og *Bordetella pertussis*. Relevant for

barneavdelinger som ønsker en bredere utredning for flere kliniske syndromer enn enkelt luftveispanel. Utdfordrende å tolke betydningen av co-deteksjoner.

- **Pneumonipanel:** *Mykoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, RSV, metapneumovirus og influensavirus A/B. Nøkternt og relevant panel for de hyppigste agens til bruk på barneavdelinger og primærhelsetjenesten.
- ***Bordetella pertussis*** alene eller inkludert i viruspanel, pneumonipanel og fullt luftveispanel. Relevant for barneavdelinger og primærhelsetjenesten.
- **Andre agens** som kan være aktuelle under utbrudd, typisk til utredning av immunsupprimerte barn, men også hos friske barn, f.eks. enterovirus D68, parechovirus, herpesvirusgruppen med CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, og HHV7, *Bordetella parapertussis*, *Francisella tularensis* samt *Pneumocystis jirovecii*. Relevant for barneavdelinger.

Problemområde 3 – aktuelle pasientnære tester (point of care tester, POCT) og serologiske undersøkelser

- **Strep A test:** Er tilstrekkelig sensitiv og spesifikk. Relevant for primærhelsetjenesten og alle barneavdelinger.
- **Antigentester (RSV, SARS-CoV-2, influensa):** Rimelige tester med kort svartid. Begrenset sensitivitet for de fleste agens, og middels til høy spesifisitet. Begrenset relevans til bruk på barneavdeling. Anvendes til screening (SARS-CoV-2).
- **PCR-multiplex:** RSV, influensavirus, SARS-CoV-2. Aktuell for barneavdelinger og akutt mottaksavdelinger hvis adekvat drift kan sikres. (3).
- **PCR-multiplex med >10 virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* + ev andre.** Aktuell for barneavdelinger og akutt mottaksavdelinger hvis adekvat drift kan sikres. Kost-nytte effekt sammenliknet med molekylært viruspanel med vanlig responstid er imidlertid ikke vist for bruk i pediatrik mottaksavdeling i 2 nye randomiserte kliniske studier (17, 18).

Serologiske undersøkelser

er mindre aktuelle idag, men noen anses fortsatt som viktige:

- *Bordetella pertussis* (indikasjon langvarig hoste/symptomer > 4 uker)
- SARS-CoV-2 (indikasjon MIS-C, long-covid)
- EBV og CMV (indikasjon langvarig feber, «mononukleose»)

Problemområde 4 – erfaringer med virologiske tester ved utredning hos barn med feber og luftveisinfeksjon

Det finnes ikke antivirale midler mot flertallet av luftveisvirus. Blant annet derfor er det utfordrende å gjøre gode studier på hvilken nytte virus testing kan ha i håndteringen av barn med luftveisinfeksjoner. Flere observasjonsstudier på barn har vist positive effekter av både antigenester og NAAT for enkeltvirus når de brukes til å screene barn med feber og luftveissymptomer, og her er det best evidens for *influensavirus* (1-3). Det er også vist positive effekter av brede pasientnære paneler med kort «turn-around-time» til testing både på legevakter og barneavdelinger (6-8). Dette gjelder bl.a. for annen utredning, som er mindre i de fleste studier, men ikke alle, antibiotikabruk, som i de fleste studier er mindre, adekvat antiviral-influensa-behandling som ofte øker, og positive effekter på for eksempel innleggelsestid og innleggelsesrate.

Derimot viser flere randomiserte studier varierende resultater. Man har ikke kunnet bekrefte positive effekter ved bruk av influensa antigenester (11) og NAAT-influensa test på pediatrike legevakter (pediatric emergency departments) (20). Randomiserte forsøk med brede viruspaneler og 1-2 døgn svartid har heller ikke vist sikre effekter på antibiotikabruk og hospitaliseringsrate fra legevakt (19). To helt nye randomiserte kliniske studier fra Colorado, USA (17) og Oulu i Finland (18) er spesielt

relevante for norske forhold. Her undersøkte man effekten av pasientnære tester med brede NAAT paneler og svartid på henholdsvis 45 minutter og 70 minutter, uten å finne effekter på antibiotikabruk, og flere sekundære utfall. Det skal dog bemerkes at i begge studier, som tok utgangspunkt i et bredt utvalg av barn henvist med feber og luftveissymptomer, fikk 1/4 i både intervensjonsgruppen og i placebogruppen antibiotika, og det er ikke en veldig høy andel. I den finske studien viste man at ca. 15% i begge grupper hadde fått adekvat antibiotikabehandling i overensstemmelse med finske retningslinjer, mens (bare) 8-10% fikk antibiotika som det ikke var indikasjon for i retningslinjene. Det skal nevnes at i den finske studien ble 40% i placebogruppen testet med begrenset pasientnær NAAT for influensavirus og RSV med superrask svartid, og 62% ble undersøkt med NAAT-panel med svartid 1 døgn, noe som ikke var tilfelle i den amerikanske studien. Og i begge studier ble litt flere i intervensjonsgruppen behandlet adekvat med antibiotika/antiviralia for mykoplasma og influensavirus. Disse studiene viser at i en populasjon med lavt og relativt sjelden feilaktig antibiotikaforbruk, medvirker ikke pasientnær og superrask multiplex PCR for luftveisvirus til å senke antibiotikabruken hos akutt syke barn med feber og luftveisinfeksjon. Kanskje antibiotikabruk ikke er relevant utkomme og at man heller skal forske på i hvilken grad informasjonen var en støtte – enten superraskt eller neste dag – når det gjelder å stille en korrekt diagnose, hvordan pasienten følges opp og noe som er viktig i dag: pasientens tilfredshet med behandlingen. Meg bekjent er det ikke gjort noen gode studier på effekten av de meget brede NAAT paneler som i tillegg til virus har et stort antall bakterier, og nyere paneler som inkluderer genmarkører for vertens immunrespons.

Oppsummerende mener jeg at NAAT har fordeler som sensitive og spesifikke metoder for rask påvisning av luftveismikrober. I en del tilfeller er det en klinisk nytte-effekt, mens den store informasjonsmengde i andre tilfeller ikke er vist å bedre klinikerens beslutningsgrunnlag, og kost-nytte effekten er usikker. Man bør se på hvilke utkommer som er klinisk relevante og så bør det gjøres gode studier av rasjonelle måter å anvende metodene i praktiske algoritmer, og slike studier bør gjøres innenfor rammene av en skandinavisk behandlingstradisjon.

Referanser

1. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. **Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection.** *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Dec;25(12):1153-7. doi: 10.1097/01.inf.0000246826.93142.b0. PMID: 17133161.
2. Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, Pavia AT, Korgenski K, Daly JA, Couturier MR, Ampofo K, Thorell EA, Doby EH, Robison JA, Blaschke AJ. **Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children.** *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jun;34(6):577-82. doi: 10.1097/INF.0000000000000703. PMID: 25973935.
3. Vecino-Ortiz AI, Goldenberg SD, Douthwaite ST, Cheng CY, Glover RE, Mak C, Adams EJ. **Impact of a multiplex PCR point-of-care test for influenza A/B and respiratory syncytial virus on an acute pediatric hospital ward.** *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Aug;91(4):331-335. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.03.013. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29706478; PMCID: PMC7125905.
4. Stuart R Dalziel, Libby Haskell, Sharon O'Brien, Meredith L Borland, Amy C Plint, Franz E Babl, Ed Oakley. **Bronchiolitis.** *The Lancet*, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01016-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01016-9).
5. CE French, BC McKenzie, C Coope, et al. **Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review.** *Influenza Other Respir Viruses*, 10 (2016), pp. 268-290
6. Subramony A, Zachariah P, Kronos A, Whittier S, Saiman L. **Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients.** *J Pediatr.* 2016 Jun;173:196-201.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.050. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27039227; PMCID: PMC5452417.
7. Lee BR, Hassan F, Jackson MA, Selvarangan R. **Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections.** *J Clin Virol.* 2019 Jan;110:11-16. doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.006. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30502640; PMCID: PMC7106386.

8. Pinsky BA, Hayden RT. **Cost-Effective Respiratory Virus Testing.** *J Clin Microbiol.* 2019 Aug 26;57(9):e00373-19. doi: 10.1128/JCM.00373-19. PMID: 31142607; PMCID: PMC6711893.
9. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, Camilloni B, Silvestri E, Principi N. **Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice?** *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jun 4;9:196. doi: 10.3389/fcimb.2019.00196. PMID: 31275863; PMCID: PMC6593267.
10. Nardi S, Carolis L, Iannini R, De Sandro MV, Solito G, Calafatti M, Gizzi C. **Usefulness of rapid molecular tests in pediatric respiratory tract infections.** *Ital J Pediatr.* 2022 Feb 3;48(1):21. doi: 10.1186/s13052-022-01200-1. PMID: 35115016; PMCID: PMC8811743.
11. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. **Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 15;2014(9):CD006452. doi: 10.1002/14651858.CD006452.pub4. PMID: 25222468; PMCID: PMC6718218.
12. Berg AS, Inchley CS, Aase A, Fjaerli HO, Bull R, Aaberge I, Leegaard TM, Nakstad B. **Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study.** *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Mar;35(3):e69-75. doi: 10.1097/INF.0000000000001009. PMID: 26599568.
13. DA Foley, DK Yeoh, CA Minney-Smith, et al. **The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019-related public health measures.** *Clin Infect Dis.* 73 (2021), pp. e2829-e2830.
14. Man WH, van Houten MA, Mérelle ME, Vlieger AM, Chu MLJN, Jansen NJG, Sanders EAM, Bogaert D. **Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study.** *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):417-426. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30449-1. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30885620; PMCID: PMC7172745.
15. Løvlie A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Steens A. **Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13.** *BMC Infect Dis.* 2020 Jan 10;20(1):29. doi: 10.1186/s12879-019-4754-0. PMID: 31924177; PMCID: PMC6954625.
16. Tsang, N. N. Y., et al. **"Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis."** *The Lancet Infectious Diseases.* 2021 Sep;21(9):1233-1245. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00146-8. Epub 2021 Apr 12.
17. Rao S, Lamb MM, Moss A, Mistry RD, Grice K, Ahmed W, Santos-Cantu D, Kitchen E, Patel C, Ferrari I, Dominguez SR. **Effect of Rapid Respiratory Virus Testing on Antibiotic Prescribing Among Children Presenting to the Emergency Department With Acute Respiratory Illness: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2111836. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11836. PMID: 34086034; PMCID: PMC8178728.
18. Mattila S, Paalanne N, Honkila M, Pokka T, Tapiainen T. **Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2216162. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16162. PMID: 35679047; PMCID: PMC9185185.
19. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. **Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial.** *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1113-20. doi: 10.1542/peds.2010-2779. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987698.
20. Schechter-Perkins EM, Mitchell PM, Nelson KP, Liu JH, Shannon A, Ahern J, Orr B, Miller NS. **Point-of-care influenza testing does not significantly shorten time to disposition among patients with an influenza-like illness.** *Am J Emerg Med.* 2019 May;37(5):873-878. doi: 10.1016/j.ajem.2018.08.005. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30107967.

KOLS-forverring

Forfatter: Dagfinn Skaare (Sykehuset i Vestfold)

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Laboratoriet bør veilede rekvirentene i korrekt prøvetaking, rekvirering og formidling av kliniske opplysninger.

Rutinemessig mikrobiologisk diagnostikk ved KOLS-forverring bør minimum omfatte (1-4):

- A. *Dyrkning av bakterier* i egnet prøve fra nedre luftveier; det vil si bronkoalveolær lavage, bronkialskyllvæske, beskyttet børste (bronkoskopisk eller blind), endotrakeal aspirat, indusert sputum eller ekspektorat (etter mikroskopisk representativitetsvurdering) (5). **Dyrkning av sekret fra nasofarynks anbefales ikke.** Det bør benyttes kvantitativ eller semi-kvantitativ metode. Ved påvisning av relevante bakterielle patogener (listet nedenfor) bør resistensbestemmelse utføres og rapporteres i tråd med AFAs anbefalinger (6)
- B. *Nukleinsyre amplifikasjonstest* for påvisning av respiratoriske virus i prøve fra nasofarynks (eller annet materiale som aksepteres av lokalt mikrobiologisk laboratorium); panelet bør **minimum** omfatte virus av terapeutisk og/eller smittevernmessig betydning (influenza A og B, SARS-CoV-2, RS-virus og humant metapneumovirus)

Dersom den epidemiologiske situasjonen tilsier det bør det i tillegg utføres (3, 7-8):

- C. *Nukleinsyre amplifikasjonstest* for påvisning av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og *Bordetella pertussis* i prøve fra nasofarynks (eller annet akseptabelt materiale)
- D. *Serologisk diagnostikk* for påvisning av antistoffer som tegn på infeksjon med *Bordetella pertussis*

I hovedsak gjelder samme anbefalinger ved KOLS-forverring i og utenfor sykehus, men **dyrkning av bakterier kan utelates hos ikke-innlagte uten klinisk mistanke om bakteriell etiologi (purulent ekspektorat).** Ved indikasjon for dyrkning er ekspektorat foretrukket materiale.

Innledning til relevante problemstillinger

Antibiotikabehandling anbefales ved KOLS-forverring med kliniske infeksjonstegn (purulent ekspektorat i kombinasjon med økt dyspne og/eller ekspektorasjon) (1-2, 9-10). Valg av antibiotikum og administrasjonsvei avhenger av alvorlighetsgrad av grunnsykdom, grad av respirasjonssvikt og kjente risikofaktorer for infeksjon med bakterier som ikke dekkes av anbefalt empirisk behandling. Antiviral behandling anbefales ved influensa (1-2, 9).

Det antas at fordelingen av virus og bakterier som etiologisk årsak til KOLS-forverring er ca 50/50 (1-4, 10). De vanligste etiologiske agens er *Haemophilus influenzae* (20-30%) og rhinovirus (15-20%). Andre viktige etiologiske agens inkluderer et bredt spekter av respiratoriske virus (influenza, parainfluenza, RS-virus, metapneumovirus, koronavirus) og bakterier, både hurtigvoksende (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, Gram-negative enterobakterier, *Pseudomonas aeruginosa*) og 'atypiske' (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og *Bordetella pertussis*) (7-8). Ervervelse av ny stamme av *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* eller *P. aeruginosa* er assosiert med KOLS-forverring (2-4). Gram-negative enterobakterier, *P. aeruginosa* og muggsopp, spesielt *Aspergillus*, forekommer særlig ved alvorlig grunnsykdom og hyppig behandling med bredspektrede antibiotika og steroider (3-4, 10). Fordi lavgradig kolonisering av nedre luftveier med patogene bakterier er svært vanlig hos pasienter med KOLS i stabil fase er representativt prøvemateriale og bruk av kvantitative metoder særlig avgjørende for å oppnå akseptable prediktive verdier ved dyrkningsbasert diagnostikk (eller

nukleinsyre påvisning) hos denne pasientgruppen. Øvre luftveier hos voksne er ofte kolonisert med patogene bakterier (11-12) og dyrkning av sekret fra nasofarynks anbefales derfor ikke.

Problemområde 1 – Preanalytiske vurderinger ved dyrkning

- Hvilke prøvematerialer er egnet for dyrkning (diagnostisk nytteverdi)?
- Bør laboratoriene utføre dyrkning av ikke-anbefalte prøvematerialer?
- Bør det alltid gjøres representativitetsvurdering før dyrkning av ekspektorat?

Problemområde 2 – Innhold i PCR-pakken

- Hvilke virus bør testes rutinemessig?
- Bør det utføres rutinemessig testing for atypiske bakterier?

Problemområde 3 – Vurdering av funn ved dyrkning

- Bør funn ved dyrkning av bakterier vurderes kvantitativt?

Referanser

1. BMJ Best practice. [Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease](#) (oppdatert 2. august 2022)
2. UpToDate. [COPD exacerbations: Management](#) (oppdatert 8. august 2022)
3. Woodhead M et al. **Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.** *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
4. Woodhead M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–1180 <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00055705>
5. Mæland J, Hjetland R, Lassen J, Sandven P (red). [Strategirapport nr 9, 1995: Bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner.](#) Folkehelseinstituttet, 1996
6. Helsedirektoratet. [AFAs anbefalte resistenspaneler v. 4.1](#) (oppdatert 19. februar 2021)
7. Wilkinson TMA et al. **Seroprevalence of Bordetella pertussis infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in England: Analysis of the AERIS Cohort.** *COPD* 2021; 18(3):341-348 <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1920904>
8. Aris E et al. **Burden of pertussis in COPD: A retrospective database study in England.** *COPD* 2021; 18(2):157-169 <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1899155>
9. Helsedirektoratet. [Antibiotika i sykehus. KOLS-forverring](#) (oppdatert 15. mars 2022)
10. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 GOLD Report**
11. Sutcliffe CG et al. **Association of laboratory methods, colonization density, and age with detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx.** *Am J Epidemiol.* 2019; 188(12):2110-2119. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz191>
12. Rawlings BA et al. **Bacterial pathogens in the nasopharynx, nasal cavity, and osteomeatal complex during wellness and viral infection.** *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(1):39-42. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3835>

Samfunnservervet pneumoni

Forfatter: Jan Cato Holter (Oslo universitetssykehus, Ullevål)

Forslag til anbefalinger (rød tekst = til diskusjon)

Anbefaling 1

De nasjonale faglige retningslinjene for antibiotika i sykehus ved samfunnservervet pneumoni hos voksne bør ledsages av en harmonisert anbefaling om mikrobiologiske undersøkelser.

Anbefaling 2

Nasopharynx (NP) dyrkning er et supplement og ikke erstatning for ekspektorat dyrkning som standard ved sykehusinnleggelse. For NP bør laboratoriet kun rapportere funn av pneumokokker og *Haemophilus influenzae*. For ekspektorat bør laboratoriet gjøre representativitetsvurdering (mikroskopi), evt. vask (i henhold til strategirapport 1995), og kvantitativ dyrkning/ svarrapportering.

Anbefaling 3

BAL og bronkial skyllevæske bør håndteres ulikt i laboratoriet, som også må sørge for å øke kunnskapen om disse to materialene blant rekvirentene. BAL bør sås ut og rapporteres kvantitativt. Bronkial skyllevæske bør avvises for FilmArray med mindre det er mistanke om atypiske agens og/eller virus.

Anbefaling 4

Ved mistanke om infisert pleuraeffusjon bør pleuravæske, i tillegg til transport på sterilt glass, rutinemessig deponeres på aerob og anaerob blodkulturflaske.

Anbefaling 5

Blodkultur, antigenpåvisningstester, og PCR-diagnostikk av atypiske bakterier og luftveisvirus i ulike luftveismaterialer anbefales tatt i henhold til Tabell 2. Indikasjon i henhold til alvorlighets grad og omfanget av virustesting bør diskuteres.

Innledning til relevante problemstillinger

Bakgrunn

Samfunnservervet pneumoni (eng.: community-acquired pneumonia, CAP) er pneumoni oppstått utenfor helseinstitusjon eller inntil 2 døgn etter innleggelse. Vanligste sykdomsfremkallende agens er: (1) «typiske» bakterier (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*); (2) «atypiske» bakterier (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*); og (3) respiratoriske virus (influenza virus A/B, rhinovirus, parainfluenza virus 1–4, respiratorisk syncytial virus, metapneumovirus, enterovirus, adenovirus, coronavirus 229E/OC43/NL63/HKU1, SARS-CoV-2) [1-3]. Anaerobe bakterier, mykobakterier, og sopp er sjeldnere årsaker til CAP, men forekommer hos immunsupprimerte (opportunistiske agens) eller i spesielle settinger som aspirasjon og utenlandsopphold. Noen eksempler er *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis), *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis), og *Coccidioides* spp. (coccidioidomycosis).

Forekomsten av agens som rapporteres i studier varierer betydelig grunnet flere faktorer som geografi, klima/sesong, klinisk setting (ambulant, innlagt, intensiv), alvorlighetsgrad ved diagnose, antibiotikabruk, studiepopulasjon (alder, komorbiditet, immunsuppresjon, alkohol, reise), og utbruddssituasjon. Det er også verdt å merke at immunsupprimerte som gruppe av høyrisikopasienter ofte ekskluderes fra CAP-studier fordi de skiller seg vesentlig fra immunkompetente. Likevel er *omfang* av det mikrobiologiske test repertoaret kanskje den viktigste faktoren, og som kan forklare at etiologien ofte forblir ukjent i ca. 50% av tilfellene.

Tidlig adekvat antibiotikabehandling bedrer overlevelsen, men må gis empirisk i påvente av mikrobiologisk diagnose. Kontinuerlig overvåkning av agens og resistensforhold er derfor nødvendig. Måltrett antibiotikabehandling forutsetter rask og presis mikrobiologisk diagnostikk. Dette er viktig når sykdommen er fremkalt av uvanlig eller uventet mikrobe som ikke dekkes av empirisk antibiotikaregime, ved terapivikt (f.eks. på grunn av antibiotikaresistens), eller ved medikament allergi. De-eskalering til måltrett antibiotikabehandling bidrar dessuten til å forebygge antibiotikaresistens, komplikasjoner som følge av bredspektret behandling (f.eks. *Clostridium difficile*), og unødvendige kostnader.

De senere år har insidensen av pneumonier forårsaket av *S. pneumoniae* og *H. influenzae* falt i USA, men ikke i Europa, sannsynligvis på grunn av ulikheter i vaksinestrategier og røykeprevalens [3]. Dessuten har utviklingen av molekylær diagnostikk gjort at vi i dag raskt og sikkert kan identifisere de fleste virus og bakterier som gir luftveisinfeksjoner. På tross av at denne diagnostikken har gitt oss bedre kunnskap om en større rolle for kjente virus og bidratt til oppdagelsen av nye (f.eks. SARS-CoV-2), og polymikrobiell etiologi som årsak til CAP, står fortsatt mange spørsmål ubesvart knyttet til sensitivitet og spesifisitet, diagnostisk gevinst, optimal prøvetaking, fenotypisk versus genotypisk identifikasjon og resistenspåvisning, kostnad-nytte, mv.

Indikasjon for prøvetaking

Generelt bør mikrobiologisk testing føre til behandlingsmessige og/eller strategiske tiltak (f.eks. valg av antibiotika, omsorgsnivå, smitteverntiltak, eller overvåkning). Omfanget av testingen bør tilpasses tilstandens alvorlighetsgrad. **CRB-65** (Mental endring (Confusion), Respirasjonsfrekvens ≥ 30 /min, Blodtrykk (systolisk ≤ 90 eller diastolisk < 60 mmHg), Alder ≥ 65 år) er et validert skåringssystem for vurdering av alvorlighetsgrad av pneumoni, mens omsorgsnivå tradisjonelt er surrogatmarkør. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotika i sykehus (mars 2022) [4] anbefaler en kombinasjon av generell klinisk evaluering, CRB-65, og omsorgsnivå som grunnlag for valg av antibiotika regime og varighet.

Valg av prøvemateriale og metode

Valg av prøvemateriale og metode vil avhenge av hvor viktig resultatet er for kunne gi optimal behandling. Et valid resultat er avhengig av robuste preanalytiske forhold som, ved «avvik» eller «suboptimalt tatt» prøve, gjør at prøven best bør avvises [5]. For best mulig sensitivitet skal, hvis mulig, dyrkningsbasert diagnostikk sikres før oppstart av antibiotika.

Den diagnostiske strategien, basert på tilstandens alvorlighetsgrad, bør inkludere en kombinasjon av tester med tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet for de mistenkte agens på bakgrunn av kliniske og epidemiologiske opplysninger. I retningslinjene til svensk infeksjonsmedisinsk forening finnes en lagdelt («tiered») tilnærming basert bl.a. på CRB-65 som kan være til hjelp [6]. Det er i denne sammenheng verdt å merke seg de oppdaterte nasjonale faglige retningslinjene for antibiotika i sykehus (nevnt over), der *omsorgsnivå* er inkludert i alvorlighetsvurderingen, og det «særnorske» antibiotikaregimet (penicillin + gentamicin) ved alvorlig pneumoni. Kombinert mikrobiologisk rutinediagnostikk ved CAP i sykehus har vist seg å bidra til deeskalering av antibiotika uten økt mortalitet, komplikasjonsrisiko, eller liggetid [7].

Diagnostikk – “Definite, probable and possible” etiologisk diagnose

Når en test er positiv, er det viktig å stille spørsmål ved påliteligheten av resultatet. Avhengig av testens spesifisitet, kan positive resultater av ulike tester kategoriseres til å representere definitivt, sannsynlig, eller mulig årsak til pneumoni (Tabell 1) [8, 9].

Tabell 1. Kategorisering av positivt testresultat i definitivt, sannsynlig, og mulig etiologi ved samfunnservervet pneumoni. Modifisert etter [8, 9]	
<p>Definitiv etiologi</p> <p>Isolering av bakterie i kultur fra blod eller pleuravæske</p> <p>Påvisning av pneumokokk antigen i urin</p> <p>Påvisning av <i>Legionella</i> antigen i urin</p> <p>Påvisning av <i>Legionella</i> DNA i nedre luftveismateriale</p> <p>Isolering av <i>Legionella</i> spp. i kultur fra nedre luftveismateriale</p> <p>Isolering av bakterie i kultur fra bronkoskopi m/beskyttet børste (cutoff, $\geq 10^3$ cfu/ml) eller BAL (cutoff, $\geq 10^4$ cfu/ml)</p> <p>4-fold økning i antistoff titer for <i>Legionella</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, eller <i>Chlamydia psittaci</i></p>	<p>Kommentar</p> <p><i>L. pneumophila</i> serotype 1</p> <p>*</p>
<p>Sannsynlig etiologi</p> <p>Isolering av pneumokokker i kultur fra sputum eller nasopharynx (cutoff, $\geq 10^5$ cfu/ml)</p> <p>For andre bakterier i kultur fra sputum: cutoff, $\geq 10^6$ cfu/ml</p> <p>Påvisning av pneumokokk-DNA i sputum ved RQ-PCR (cutoff korresponderende med $\geq 10^5$ cfu/ml)</p> <p>Påvisning av <i>Haemophilus influenzae</i> eller <i>Moraxella catarrhalis</i> DNA i sputum ved RQ-PCR (cutoff korresponderende med $\geq 10^6$ cfu/ml)</p> <p>Påvisning av <i>Mycoplasma pneumoniae</i> DNA eller <i>Chlamydia pneumoniae</i> DNA i luftveismateriale</p> <p>Påvisning av virus RNA eller DNA i luftveismateriale ved PCR</p> <p>Moderat til rik mengde av Gram positive diplokokker i Gram preparat fra purulent sputum</p> <p>Isolering av virus i luftveismateriale (virus dyrkning)</p> <p>Høy <i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM; forhøyet <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM; forhøyet <i>Chlamydia psittaci</i> IgM; 2-fold økning i IgG mellom akutt og rekonvalesens prøve</p> <p>10-fold økning i virus IgG titer mellom akutt- og rekonvalesens prøve</p>	<p>Kommentar</p> <p>Definitiv, hvis utført med validert PCR test som har høy deteksjonsgrense</p> <p>Ikke aktuelt</p> <p>Ikke aktuelt</p> <p>*</p> <p>*</p>
<p>Mulig etiologi</p> <p>Predominans av bakterier andre enn diplokokker i Gram-preparat av sputum</p> <p>Isolering av pneumokokk eller <i>Haemophilus influenzae</i> i kultur fra nasopharynxprøve eller ikke-purulent sputum</p>	<p>Kommentar</p> <p>Ikke aktuelt</p>

Nedre luftveismateriale: BAL, bronkial skyllevæske, trachealsekret, indusert sputum, ekspektorat; cfu/ml: colony forming units per milliliter

*Serologi for å etablere etiologi er ikke lenger aktuelt i akuttfasen av samfunnservervet pneumoni, bortsett fra *Bordetella pertussis* toksin IgG ved mistanke om kikhoste og sykdomsvarighet >2 uker.

Utvalg av tester

Blodkultur

Blodkultur har lav sensitivitet og høy spesifisitet, og etablerer dermed en definitiv etiologi. Flere internasjonale retningslinjer, men ikke alle (f.eks. ATS/IDSA 2019) [10], anbefaler rutinemessig blodkultur av alle sykehusinnlagte pasienter med pneumoni. Dette er også godt innarbeidet i Norge. Positiv rate hos innlagte pasienter er lav (7–16%), men noe høyere hos pasienter med *S. pneumoniae* eller *S. aureus*. Falske positive er relativt vanlig (opp mot 10 % i en studie). Blodkulturer er uegnet for å identifisere atypiske bakterier.

Gramfarging og dyrkning av luftveisprøver

Akilleshælen for analyse av luftveisprøver er forurensning fra øvre luftveisflora. Flere metoder for prøveinnsamling og prosessering er gjennom tidene blitt utviklet i forsøk på å overkomme dette problemet.

Gram-preparat: Studier har vist svært varierende sensitivitet og spesifisitet, som dessuten varierer med oppstart av antibiotika før prøvetaking, agens, og setting. Følgelig kan metoden gi misledende resultater og er derfor blitt avvirket i mange laboratorier. Gram preparat sammenholdt med dyrkning av sputum prøve anbefales fortsatt av ATS/IDSA 2019, spesielt hos alvorlig syke og ved risiko for *Pseudomonas* spp. og MRSA, dog med «very low quality of evidence» [10].

Sputum (ekspektorat): De fleste internasjonale retningslinjene som er relevante hos oss anbefaler en purulent sputum prøve av god kvalitet, tatt ved «dyp hoste». Med god kvalitet menes at prøven er representativ for nedre luftveier med minimal kontaminering av orofaryngeal flora. Dette evalueres ved cytologisk screening (mikroskopi), vanligvis i henhold til følgende kriterier: >25 polymorfonukleære celler og <10 plateepitelceller per 100 × felt i Gram preparat. Imidlertid er bare 60–70 % av pasientene i stand til å produsere oppspytt, og av disse vil bare 40–80 % produsere prøver av god kvalitet. Positivitetsrater for «typiske bakterier» i sputumkultur varierer betydelig, mellom 29 % og 94 % blant pasienter med bakteriemisk pneumokokk-lungebetennelse, og mellom 35 % og 73 % blant pasienter med påvist *H. influenzae* lungebetennelse. Tolkningen (forstås på bakgrunn av metodens *diagnostiske* og ikke *analytiske* sensitivitet og spesifisitet) forbedres med semi-kvantitative kulturer, men er best ved kvantitative kulturer der en krever høy grenseverdi (cutoff) på 10⁶ cfu/ml (colony forming units per milliliter), eller 10⁵ cfu/ml for tilfeller med *S. pneumoniae* [11]. Strategier for kvalitetsvurdering (makroskopisk vurdering), prøvebehandling (pipette og saks alternativt pancreatin), og utsæd/rapportering (kvalitativt vs kvantitativt) er utfyllende beskrevet i tidligere strategirapport (1995) [12].

Indusert sputum: Indusert sputum forbedrer hverken sputum kvaliteten eller det diagnostiske utbyttet ved CAP. Nyten av denne metoden for påvisning av andre patogene mikrober enn *P. jirovecii* og *M. tuberculosis* er dårlig etablert [13, 14], men kan være nyttig hos pasienter som ikke klarer å mobilisere ekspektorat.

Nasopharynx-prøve: Dyrkning av nasopharynx prøve (NP) har sitt opphav i svenske studier fra begynnelsen 1980 tallet og er anbefalt (swabs eller aspirat) av den svenske foreningen for infeksjonssykdommer (2017) [6]. Men om funn av en patogen bakterie i denne typen prøver kan være relatert til årsaken til CAP er fortsatt usikker og metoden har ikke vunnet gjennomslag internasjonalt. Kolonisering av nasopharynx av potensielt patogene bakterier som *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *M. catarrhalis* er (vanligvis) en forutsetning for å utvikle lungebetennelse; men samtidig, i de fleste tilfeller, bæres disse bakteriene uten å gi kliniske symptomer. I en nordisk setting kan bruken av disse testene kanskje i større grad rettferdiggjøres hos voksne enn hos barn siden bærerater hos friske voksne (1–3 %) er lavere enn hos barn (>60 %), selv om mange faktorer kan bidra til høyere rater hos voksne: kronisk lungesykdom, fedme, allergi osv. Studier fra Sverige tyder på at funn av *S. pneumoniae* og *H. influenzae* kan indikere etiologi [15-17].

Transtorakalt nål aspirat, transtrakealt aspirat, endotrakealt aspirat, og prøver via bronkoskop: Utbyttet av dyrkningsbaserte metoder er betydelig høyere med transtorakal nål aspirasjon (TNA), transtrakeal

aspirasjon (TTA), endotrakeal aspirasjon (EA), bronchoalveolar lavage (BAL), og beskyttet børste (PB), selv om prøver tatt etter oppstart av antibiotika er upålitelige og må tolkes med forsiktighet. Basert på risiko for komplikasjoner kan TNA vurderes på individuell basis på spesifikke indikasjoner, mens TTA ikke lenger er i bruk. EA, BAL og PB (er i praksis avvirket) er i stor grad begrenset til pasienter med sykehus- og ventilatorassosiert pneumoni; de brukes sjelden ved CAP. Imidlertid bør EA, BAL og PB fortrinnsvis dyrkes kvantitativt. Vanlig brukte cutoffs for positive resultater er 10^6 cfu/mL for EA, 10^4 cfu/mL for BAL, og 10^3 cfu/mL for PB [11, 18, 19]. Tolkningen er også forbedret med semi-kvantitativ rapportering [11]. For bronkial skyllevæske er det ikke etablert tilsvarende cutoffs for å skille infeksjon fra kolonisering, kontaminasjonsfaren er dessuten høyere enn ved BAL.

BAL vs Bronkial skyllevæske: Forenklet kan man si at BAL gjøres med (1) større volum, (2) innkilt, og er derfor (3) beheftet med større komplikasjonsrisiko (f.eks. feber, hypoxemi) enn bronkial skylling, og er dessuten (4) mer ressurskrevende. Indikasjonen for bronkial skylling er dermed i praksis mindre «streng» enn for BAL, som i hovedsak utføres i lungeutrednings-øyemed på annen indikasjonsstilling enn CAP, sykehuservervede-, og ventilator-assosierte pneumonier, f.eks. utredning av interstitiell lungesykdom og sarkoidose, evt. ved vanskelige infeksjonsproblemstillinger der man ikke har kommet i mål («pneumoni med ukjent agens», tuberkulose, sopp). Fravær av universell prosedyrestandard/definisjoner, utøvelse, og begreps bruk – i rutinen såvel som i litteraturen – gjør det ofte til en krevende øvelse å tolke disse to materialene kvalitativt. Dessuten, i klinisk rutine brukes erfaringsmessig de to begrepene ofte om hverandre, mens rutine lab uansett vil prosessere, tolke, og rapportere begge materialer likt (semikvantitativ utsæd og rapportering), noe som kan lede til tap av informasjon og unødvendig ressursbruk. Problemet er blitt aktualisert ved introduksjon av FilmArray Pneumonia Plus Panel (FAPPP) (BioFire Diagnostics), som er validert for BAL, men ikke bronkial skyllevæske.

Antigenpåvisningstester

Legionella og pneumokokk: Immunokromatografiske pneumokokk- og legionella-urin antigenester har flere fordeler, inkludert bedre sensitivitet enn sputum og blodkultur, enkel tilgang til urin hos pasienter som ikke klarer å produsere sputum, raskt resultat og god pålitelighet selv oppstart med antibiotika. Ulempen er fravær av informasjon om resistens. I tillegg kan antigenuri vedvare i flere måneder etter infeksjon og dermed føre til feildiagnose under senere episode forårsaket av andre agens. Begge testene er anbefalt av ATS/IDSA 2019 (ved alvorlig sykdom) og svensk infeksjonsmedisinsk forening 2012 (som standard ved innleggelse) [6, 11]. Pneumokokk urinantigen test påviser C-polysakkarid-cellevegg-antigenet som er til stede i alle *S. pneumoniae* serotyper. Metaanalyse har rapportert sensitivitet 74% og spesifisitet 97% for Binax NOW [20]. Følgelig utelukker ikke et negativt resultat pneumokokk pneumoni. Sensitiviteten kan muligens økes ved å konsentrere urinprøven og forlenge inkubasjonstiden uten tap av spesifisitet. *Legionella* urinantigen test påviser bare *L. pneumophila* serogruppe 1, som igjen er ansvarlig for omtrent 80% av legionella tilfeller ervervet i samfunnet. I en metaanalyse (30 studier, 6 ulike testleverandører) var samlet sensitivitet 74% og spesifisitet 99% [21]. Sensitiviteten har vist å øke med alvorlighetsgraden av sykdommen, fra 38% ved mild sykdom vs 86% ved alvorlig sykdom [22]. I to randomiserte kontrollerte studier av sykehuspasienter med stabil sykdom, var det ingen forskjeller i død, terapivikt, intensivbehandling, innleggelses- eller antibiotika varighet mellom empirisk versus målrettet antibiotikabehandling basert på urinantigen testing [23, 24].

Respiratoriske virus: Kommersielle hurtigtester kan påvise respiratoriske virale antigener direkte i luftveisprøver og har blitt mye brukt for påvisning av influensavirus, RSV, og i senere tid SARS-CoV-2. Hurtigtester for RSV er generelt pålitelige hos barn, men er mindre nyttige hos voksne. Hurtigtester for influensavirus har høy spesifisitet (90–100 %), men sensitiviteten er generelt lavere enn PCR og varierer mye, mellom 10 % og 75 %, avhengig av virus subtype, tidspunkt for prøvetaking, prøvetype, pasientalder osv. I en metaanalyse av 159 studier som evaluerte hurtigtester for influensa, var samlet sensitivitet og spesifisitet henholdsvis 62 % og 98 % [25]; influensa kan derfor bekreftes, men ikke utelukkes ved slike tester. Dette er imidlertid et felt i rask endring med kontinuerlig utvikling av nye tester.

Pleuravæskeanalyse

Mellom 20 % og 57 % av pasienter innlagt på sykehus med CAP utvikler parapneumoniske effusjoner (dvs. pleuravæske forårsaket av lungebetennelse), som i noen tilfeller (5–10 %) kan bli komplisert eller utvikle seg til empyem. Retningslinjer anbefaler tidlig diagnostisk thoracentese når det påvises betydelig pleuravæske. Rutineprøver av aspirert væske inkluderer vanligvis biokjemi (celletall, pH, protein, laktatdehydrogenase, glukose), mikrobiologi, og cytologi. Pleuravæske pH <7,2 predikerer infeksjon og behov for drenering.

Mikrobiell diagnostisk gevinst av rutinemessige pleuravæskeskulturer er kun ca. 20%, men kan økes hos utvalgte pasienter, f.eks. når biokjemisk evaluering av pleuravæske tyder på infisert effusjon. En studie har vist at inokulering av infisert pleuravæske i blodkultur flasker i tillegg til standardkultur økte diagnostisk gevinst betydelig, fra 38 % til 59 % (forskjell 21 %, 95% CI 9%–21%) [26], noe som tyder på at denne metoden bør være del av rutine. Positiv dyrkning av pleuravæske gir definitiv etiologisk diagnose. BinaxNOW har vist seg å være nyttig for raskt å oppdage *S. pneumoniae* i pleuravæske, med 79 % sensitivitet og 94 % spesifisitet sammenlignet med Gram-farging og kultur; en prosedyre som derfor er blitt anbefalt i noen retningslinjer [27].

Nukleinsyreamplifikasjonstester

Nukleinsyreamplifikasjonstester (NAT), som PCR, er raske, nøyaktige og kan oppdage nukleinsyre fra potensielt alle respiratoriske patogener, inkludert de som er fastidiøse, til stede i små mengder, eller ikke lenger er viable; dermed er de mindre påvirket av tidligere antibiotikabehandling. NAT kan også gi informasjon om subtyper, potensielle virulensfaktorer og antibiotikaresistensgener. En utfordring med å fastslå sensitiviteten og spesifisiteten til disse testene er imidlertid at de ofte er mer sensitive enn komparator referansestandardene. PCR-formaten som har vært mest relevante for respiratorisk diagnostikk er klassifisert i konvensjonelle, sanntids- og multiplexplattformer.

Sanntids PCR gir, ved å kombinere amplifikasjon og deteksjon i ett reaksjonsrør, flere fordeler i forhold til konvensjonell PCR, inkludert økt hastighet på testing, redusert risiko for kontaminering, forbedrede muligheter for automatisering og kvantifisering av start mengden nukleinsyre i materialet. Multiplex PCR (kommersielle eller in-house) tillater påvisning av mange ulike respiratoriske patogener samtidig i en og samme prøve, og gir verdifull hjelp til diagnostisering av uspesifikke respiratoriske syndromer (f.eks. ved utbrudd), og ko-infeksjoner, uten ekstra kostnader eller prosessering. FAPPP er ett eksempel på slik syndrombasert testing; simultan testing av 18 bakterier (11 Gram negative, 4 Gram positive, 3 «atypiske»), 7 resistensmarkører, og 9 respiratoriske virus innen ca. 1 time. Teknologien kan dessuten rask tilpasses for å oppdage nye («emerging») patogener og samtidig mulighet for automatisering av mange prøver samtidig («high-throughput»).

Historisk har gullstandarden for virusidentifikasjon vært virusisolering i cellekultur. PCR er nå den mest sensitive og spesifikke diagnostiske tilnærmingen, og multiplex analyser er tilgjengelig som dekker de fleste klinisk viktige respiratoriske virus, selv om det kan være vanskelig å skille mellom mulig langvarig virus utskillelse og kolonisering fra akutt infeksjon.

Både øvre (f.eks. NP og orofaryngeal (OP) swab) og nedre (sputum, EA, BAL) luftveisprøver er egnet for PCR-testing. Det er imidlertid viktig å merke seg at virus kinetikk spiller inn når det gjelder prøvetakingssted (compartment). F.eks. for innlagte pasienter med pneumoni der det er sterk mistanke om influensa og som har testet negativt ved PCR i en prøve fra øvre luftveier, bør en tilstrebe ny prøve fra nedre luftveier (EA eller BAL) fordi virus utskillelsen i nedre luftveier kan være påviselige i en lengre periode enn i øvre luftveier.

Diagnosene *M. pneumoniae* og *C. pneumoniae* pneumoni har tradisjonelt vært basert på serologi, mens kultur har blitt ansett som gullstandard. I dag er PCR for lengst blitt den nye gullstandarden for påvisning av disse organismene og et nyttig tillegg til antigenesting for *Legionella* spp. Både øvre og nedre luftveisprøver er egnet for PCR-testing av *M. pneumoniae* og *C. pneumoniae*. For *Legionella* spp. bør en kreve prøver fra nedre luftveier. For rask påvisning av *B. pertussis* er PCR mest sensitive metoden, selv om kultur fortsatt regnes som gullstandard. Den optimale prøven er NP (flocked) swab

fordi den sikrer de cilierte respiratoriske epitelcellen som denne organismen har en affinitet for, selv om tilsvarende god sensitivitet har blitt rapportert for OP (flocked) swab [28].

Kvantitativ PCR av «typiske» luftveisbakterier

En stor utfordring med PCR av luftveisprøver for å diagnostisere CAP forårsaket av «typiske» bakterier som *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *M. catarrhalis*, har vært å skille kolonisering fra infeksjon. For å løse dette problemet knyttet til disse organismene, har sanntids kvantitativ PCR (qPCR) analyser blitt evaluert ved å bruke cutoffs for DNA load («density») som korresponderer med cfu/ml, for å skille kolonisering fra infeksjon. Det meste av dette arbeidet, før introduksjonen av multiplexbaserte syndrompaneler, fokuserte på *S. pneumoniae* i forskjellige luftveisprøver, inkludert sputum, NP, og OP, med PCR rettet mot artsspesifikke gener som er betraktet som unike for pneumokokker, slik som pneumolysin (*ply*), autolysin (*lytA*), pneumokokk- overflateadhesjons gen (*psaA*), og Spn9802 gen fragmentet.

Mens tidlige studier fant at *ply* var svært spesifikk, har nyere studier vist at det kan påvises i noen arter av *Streptococcus* i munnflora, som *Streptococcus mitis*, og at *lytA* og *Spn9802* er mer spesifikke. I disse studiene er imidlertid en cutoff på 10^5 cfu/mL pneumokokk DNA i sputum eller NP blitt foreslått for å skille mellom infeksjon og kolonisering, og sammenlignbare resultater er også rapportert for OP swabs [29, 30]. Noen få tilsvarende studier eksisterer også for påvisning av *H. influenzae* og *M. catharralis* i sputum, der en anbefaler litt høyere cutoff, 10^6 cfu/ml. Samlet sett tyder disse begrensede antall studiene [31] på at det å skille infeksjon med «typiske» luftveisbakterier fra kolonisering ved hjelp av qPCR beror på mer enn selve *assayet*, dvs. (1) type prøvemateriale, (2) materialets kvalitet, (3) type agens, (4) målgenets spesifisitet for det aktuelle agens, (5) forekomsten av agens som koloniseringsmikrobe og load i ulike compartments i testpopulasjonen, og (6) prøve preparering.

I dag, som kontrast, rapporterer FAPPP semi-kvantitativ overflod («abundance») av nukleinsyre fra en rekke «typiske» bakterier i en nedre luftveis prøve (i «bins» som representerer omtrent 10^4 , 10^5 , 10^6 eller $\geq 10^7$ gen kopier av bakteriell nukleinsyre per milliliter av prøve), men der data grunnlaget for å skille kolonisering fra infeksjon fortsatt er sparsomt (leverandør oppgir heller ingen cutoff). Dessuten, en nedre luftveisprøve i dette panelet - «sputum-like», og «BAL-like» - er heller ikke vel definert hos leverandøren (BioFire Diagnostics). En valideringsstudie ved OUS (2019) sammenlignet FAPPP med standard metoder (pluss pneumokokk og *H. Influenzae* PCR) for påvisning av luftveisagens i ulike prøvematerialer (n=60), inkludert sputum, indusert sputum, trakealasekret, BAL, og («off-label») bronkial skyllevæske, og fant for de «typiske» bakterieriene: (1) generelt god spesifisitet og varierende sensitivitet for hvert målgen, (2) svak-moderat positiv korrelasjon mellom semi-kvantitative mengdeangivelser, (3) bedre diagnostisk gevinst i sputum vs BAL/bronkial skyllevæske (ikke-signifikant), (4) omtrent lik gevinst i sputum av god vs dårlig kvalitet bedømt ved mikroskopi.

Oppsummert, 10 år etter det første FDA godkjente syndrompanelet for respiratoriske agens, er disse panelene ansett som et nyttig tilskudd i diagnostikken, både blant klinkere (hurtig svar, mange målgener) og i lab (kort «hands-on» tid, integrert arbeidsflyt). Likevel, flere begrensninger er identifisert, som: (1) høye kostnader, (2) overtesting, (3) PCR påviser nukleinsyre og ikke viable organismer, (4) vanskelig å tolke resultatene i forhold til klinisk signifikans, og (5) mange pasienter tester positivt for multiple organismer – hva er betydning av disse? Value- Dx er et større EU-prosjekt med industrielle og ikke-kommersielle partnere som blant annet skal se på nytte og helse-økonomiske aspekter ved denne type teknologi.

Nylig har testing av fullblod for *S. pneumoniae* ved PCR blitt fremmet som en alternativ tilnærming som potensielt kan unngå problemet med kontaminering. Det er videre noe bevis på at kvantitering kan gi verdifull prognostisk informasjon, men dette er ennå ikke innført i klinisk praksis.

Serologi

Generelt er serologi for å etablere etiologi ikke lenger aktuelt i akutfasen av CAP. *Bordetella pertussis* toksin (PT) IgG kan analyseres der det er mistanke om luftveisinfeksjon av mer enn 2 ukers varighet.

Problemområde 1 – Mikrobiologiske undersøkelser hos voksne innlagt på sykehus med samfunnservervet pneumoni

De nasjonale faglige retningslinjene for antibiotika i sykehus (mars 2022) [4] anbefaler en kombinasjon av generell klinisk evaluering, CRB-65, og omsorgsnivå som grunnlag for valg av antibiotika regime og varighet ved samfunnservervet pneumoni. I mangel på norske behandlingsretningslinjer for denne store pasientgruppen, henvises det til diverse metodebøker for mikrobiologisk diagnostikk, med valg basert på klinikers skjønn og kunnskap om mikrobiologiske tester. Det er derfor behov for en systematisk teststrategi anbefaling som korresponderer med de nye retningslinjene, helst i form av en tabell. I Tabell 2 presenteres et forslag til diskusjon (omfanget av tester i hver kategori av alvorlighetsgrad).

Problemområde 2 – Ekspektorat og NP dyrkning som standard

Hos denne pasientgruppen bør NP dyrkning tas som supplement til ekspektorat dyrkning, ikke i stedet for, og da kun for å påvise pneumokokker og *H. influenzae*. Et ekspektorat av god kvalitet tatt ved dyp hoste står sterkt i internasjonal litteratur, men er krevende både for pasient, lege, og mikrobiologisk lab. Preanalytisk vurdering og prøvebehandling er diskutert tidligere (Strategirapport 1995) [12]. Måltrettet vurdering og rapportering av NP prøver og streng avvisningspraksis av dårlige ekspektoratprøver ved representativitetsvurdering (mikroskopi) kan imidlertid totalt sett veie opp for noe av ekstrabelastningen på lab, og samtidig resultere i bedre kvalitet og økt diagnostisk gevinst. Vår erfaring med FilmArray panelet er også at klinikerne er blitt mer motiverte enn tidligere for å sikre et godt tatt ekspektorat. Et dilemma ved å begrense betydningen av NP til pneumokokker og *H. influenzae*, er at det på bakgrunn av klinisk erfaring og tradisjon oppleves meningsfylt å rapportere f.eks. rik vekst og/eller renkultur av *S. aureus* eller *P. aeruginosa* hos risikopasienter. Et dilemma ved å tillegge ekspektorat økt betydning er at det på tross av «sterk anbefaling» i toneangivende retningslinjer foreligger «lav grad av evidens» på at rutinemessig testing forbedrer pasientutkomme. På tide med ny revurdering – NP + ekspektorat som standard?

Problemområde 3 – BAL versus Bronkial skyllevæske

I den grad «ekte» BAL tas ved denne tilstanden, bør dette prøvematerialet sås ut og rapporteres kvantitativt for å kunne etablere «definitiv» etiologi (cutoff 10^4 cfu/mL).

Bronkial skyllevæske, i motsetning til BAL, er ikke validert materiale for FilmArray og bør derfor i prinsippet avvises. Et unntak, basert på «fornuft», kan være der det er mistanke om agens som panelet rapporterer kvalitativt (atypiske bakterier og virus).

Problemområde 4 – Pleuravæske

Ved mistanke om infisert effusjon bør pleuravæske, i tillegg til transport på sterilt glass, rutinemessig deponeres på aerob og anaerob blodkulturflaske for å øke den diagnostiske gevinsten; funn i pleuravæske kvalifiserer dessuten for «definitiv» etiologi.

Tabell 2. Forslag til anbefalte mikrobiologiske undersøkelser hos voksne innlagt i sykehus med samfunnservivet pneumoni av ulik alvorlighetsgrad			
Mikrobiologiske undersøkelser	Mild/moderat CRB-65: 0-2	Alvorlig CRB.65: 3-4 Sengepost	Svært alvorlig CRB-65: 3-4 Intermediær- eller intensivhet
Blodkultur, 2 sett	X	X	X
Ekspektorat dyrkning	X	X	X
Nasopharynx dyrkning ^a	X	X	X
Pneumokokk-Ag i urin	X	X	X
Legionella-Ag i urin		X	X
PCR Legionella DNA ^b		X	X
PCR Mycoplasma DNA, Chlamydia DNA ^c		X	X
PCR Bordetella pertussis DNA ^c		Vurder	X
Antigen Influenza virus A/B hurtigtest ^d	Vurder	Vurder	Vurder
PCR Influenza virus A/B RNA ^c	X	Inngår i luftveivirus RNA	Inngår i luftveivirus RNA
PCR Luftveivirus RNA og DNA ^c	Vurder	X	X
PCR Pneumoni syndrompanel ^e		Vurder	X
Diagnostisk bronkoskopi		Vurder	X
Pleuravæskeanalyse ^f	Vurder	Vurder	Vurder

Kategorisering av alvorlighet er adaptert fra de nasjonale faglige retningslinjene for antibiotika i sykehus ved samfunnservivet pneumoni hos voksne, som kombinerer CRB-65 med omsorgsnivå

Luftveivirus: Influenza type A og B, RS-virus, hMPV, Adenovirus, Rhinovirus, Parainfluenzavirus type 1-4, Enterovirus D68, SARS-CoV-2

(a) Supplement og ikke erstatning for ekspektorat dyrkning

(b) BAL, bronkial skyllevæske, trachealsekret, indusert sputum, sputum

(c) BAL, bronkial skyllevæske, trachealsekret, indusert sputum, sputum, nasopharynx, oropharynx

(d) Kun der raskt svar har direkte konsekvens for isolasjon/pasientlogistikk, valg av behandling, videre utredning

(e) For eksempel FilmArray Pneumonia *Plus* Panel (BioFire Diagnostics): BAL, trachealsekret, indusert sputum, ekspektorat; ikke validert for bronkial skyllevæske

(f) Ved mistanke om infisert effusjon: på sterilt glass, og aerob og anaerob blodkulturflaske

Referanser

1. Holter JC, Muller F, Bjorang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. **Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway.** *BMC infectious diseases.* 2015;15:64. Epub 2015/04/19. doi: 10.1186/s12879-015-0803-5.
2. Welte T, Torres A, Nathwani D. **Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe.** *Thorax.* 2012;67(1):71-9. Epub 2010/08/24. doi: 10.1136/thx.2009.129502.
3. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. **Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2017;65(10):1736-44. doi: 10.1093/cid/cix549.
4. Helsedirektoratet. **Nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus. Pneumoni, samfunnservivet** 2022. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/luftveisinfeksjoner-nedre/pneumoni-samfunnservivet> .
5. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. **A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2018;67(6):e1-e94. doi: 10.1093/cid/ciy381.
6. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A et al. **Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines.** *Infectious Diseases,* 2017. doi: 10.1080/23744235.2017.1399316.
7. Abেলা-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, García-Lerma E, Pallarés N, Ardanuy C, et al. **Effect of positive microbiological testing on antibiotic de-escalation and outcomes in community-acquired pneumonia: a propensity score analysis.** *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2022. Epub 2022/07/07. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.021.
8. Stralin K, Olcen P, Tornqvist E, Holmberg H. **Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores.** *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2010;42(6-7):426-34. Epub 2010/02/10. doi: 10.3109/00365540903552353.
9. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. **Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2010;50(2):202-9. Epub 2009/12/18. doi: 10.1086/648678. PubMed PMID: 20014950.
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. **Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44 Suppl 2:S27-72. Epub 2007/02/06. doi: 10.1086/511159. PubMed PMID: 17278083.
12. Mæland JH, R.; Lassen, J.; Sandveen, P. **Bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner (FHI strategirapport).** *FHI,* 1995 0804-8444.
13. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. **Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than Pneumocystis carinii.** *Journal of clinical microbiology.* 1994;32(1):131-4. Epub 1994/01/01. PubMed PMID: 8126167; PubMed Central PMCID: PMCPMC262982.
14. Chuard C, Fracheboud D, Regamey C. **Effect of sputum induction by hypertonic saline on specimen quality.** *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2001;39(4):211-4. Epub 2001/06/19.
15. Hedlund J, Ortqvist A, Kalin M. **Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis.** *Infection.* 1990;18(5):283-5. Epub 1990/09/01. PubMed PMID: 2276821.
16. Kalin M. **Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens.** *European journal of clinical microbiology.* 1982;1(6):394-6. Epub 1982/12/01. PubMed PMID: 7160371.

17. Stralin K, Tornqvist E, Kaltoft MS, Olcen P, Holmberg H. **Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples.** *Journal of clinical microbiology.* 2006;44(2):643-5. Epub 2006/02/04. doi: 10.1128/jcm.44.2.643-645.2006.
18. Bartlett JG. **Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52 Suppl 4:S296-304. Epub 2011/04/06. doi: 10.1093/cid/cir045. PubMed PMID: 21460288.
19. El Solh AA, Akinnusi ME, Pineda LA, Mankowski CR. **Diagnostic yield of quantitative endotracheal aspirates in patients with severe nursing home-acquired pneumonia.** *Critical care (London, England).* 2007;11(3):R57. Epub 2007/05/19. doi: 10.1186/cc5917.
20. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. **Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae.** *Journal of clinical microbiology.* 2013;51(7):2303-10. Epub 2013/05/17. doi: 10.1128/jcm.00137-13.
21. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. **Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis.** *Chest.* 2009;136(6):1576-85. Epub 2009/03/26. doi: 10.1378/chest.08-2602. PubMed PMID: 19318671.
22. Blazquez RM, Espinosa FJ, Martinez-Toldos CM, Alemany L, Garcia-Orenes MC, Segovia M. **Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of Legionella pneumonia in Spain.** *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2005;24(7):488-91. Epub 2005/07/06. doi: 10.1007/s10096-005-1361-3. PubMed PMID: 15997369.
23. van der Eerden MM, Vlaspolter F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. **Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study.** *Thorax.* 2005;60(8):672-8. Epub 2005/08/03. doi: 10.1136/thx.2004.030411. PubMed PMID: 16061709; PubMed Central PMCID: PMC1747487.
24. Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, et al. **Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia.** *Thorax.* 2010;65(2):101-6. Epub 2009/08/26. doi: 10.1136/thx.2009.118588. PubMed PMID: 19703825.
25. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. **Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis.** *Annals of internal medicine.* 2012;156(7):500-11. Epub 2012/03/01. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403. PubMed PMID: 22371850.
26. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. **Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection.** *Thorax.* 2011;66(8):658-62. Epub 2011/04/05. doi: 10.1136/thx.2010.157842. PubMed PMID: 21459855.
27. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. **Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version.** *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2011;17 Suppl 6:E1-59. Epub 2011/11/02. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
28. Holberg-Petersen M, Jenum PA, Mannsaker T, Melby KK. **Comparison of PCR with culture applied on nasopharyngeal and throat swab specimens for the detection of Bordetella pertussis.** *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2011;43(3):221-4. Epub 2010/11/27. doi: 10.3109/00365548.2010.538855. PubMed PMID: 21108541.
29. Albrich WC, Madhi SA, Adrian PV, van Niekerk N, Mareletsi T, Cutland C, et al. **Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(5):601-9. Epub 2011/12/14. doi: 10.1093/cid/cir859.
30. Bjarnason A, Lindh M, Westin J, Andersson LM, Baldursson O, Kristinsson KG, et al. **Utility of oropharyngeal real-time PCR for S. pneumoniae and H. influenzae for diagnosis of pneumonia in adults.** *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2016. Epub 2016/11/09. doi: 10.1007/s10096-016-2829-z. PubMed PMID: 27822652.
31. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M. **Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age.** *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2016;48(6):1764-78. Epub 2016/11/05. doi: 10.1183/13993003.01144-2016. PubMed PMID: 27811073.

Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner

Forfattere: Kirsten Bjerkreim Strand (Ahus) og Mireille W. H. Wulf (Ahus)

Forslag til anbefalinger (rød skrift = til diskusjon)

Anbefaling 1 - Aktuelle prøvematerialer og testrepertoar

- Prøver tatt fra nasofarynx er ikke egnet for dyrkning ved diagnostikk av kompliserte nedre luftveisinfeksjoner. Distal prøvetaking er å foretrekke hos pasienter hvor det er mulig.
- Flere potensielt patogene mikrober er til stede i luftveiene til både friske og syke pasienter. Dette understreker viktigheten av at aktuelle analyser og tolkning av funn gjøres ut fra klinisk problemstilling og en samlet risikovurdering i samarbeid med kliniker (foreligger det immunsvekkelse og i hvilken grad?).

Anbefaling 2 - Mikrobiologisk diagnostikk ved mistanke om ulike «kompliserte» nedre luftveisinfeksjoner

Tabell 1. Diagnostikk ved mistanke om spesifiserte agens (se særskilte avsnitt for detaljer)			
Klinisk mistanke om	Egnede prøve-materialer	Anbefalinger	Utfordringer
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PJP)	BAL, indusert sputum, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret	<ul style="list-style-type: none"> • PCR positive prøver: Vurder behov for immunfluorescens-testing 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolonisering vs infeksjon
<i>Nocardia</i> og <i>Actinomyces</i>	BAL, mini-BAL, beskyttet børste Bronkial biopsi/ biopsi fra suspekt glandel/lesjon foretrekkes når mulig	<ul style="list-style-type: none"> • Forlenget + anaerob dyrkning • Vurder behov for selektive medier • Prøven bør også dyrkes mtp mykobakterier • Vurder behov for ny prøve – biopsi 	<ul style="list-style-type: none"> • Krever spesielle dyrkingsforhold • Mulighet for forurensning fra øvre luftveier • Kolonisering av dødt vev • Endringer i taksonomi
<i>Legionella</i>	BAL, mini-BAL, (indusert sputum, ekspektorat) Urin – Legionella antigen	<ul style="list-style-type: none"> • PCR for <i>Legionella pneumophila</i> og <i>Legionella species</i> • Dyrkning på selektive medier (<i>Legionella</i>-BCYE-agar) 	

Muggsopp hos immun-supprimerte <i>Se strategirapport om soppdiagnostikk fra 2013 [1]</i>	BAL, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret	<ul style="list-style-type: none"> • Soppmikroskopi samme dag ved suspekt klinikk • Dyrkning av BAL, trakealsekret eller beskyttet børste for muggsopp • Galactomannan (serum og BAL) • <i>Aspergillus</i> PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolonisering eller reell infeksjon?
Muggsopp hos pasienter med viral pneumoni (influenza, COVID-19) <i>Se strategirapport om soppdiagnostikk fra 2013 [1]</i>	BAL, mini-BAL, beskyttet børste, trakealsekret	<ul style="list-style-type: none"> • Soppmikroskopi hos alvorlig syke pasienter m/ suspekt klinikk/radiologi • Dyrkning av BAL, trakealsekret eller beskyttet børste for muggsopp • Galactomannan (serum og BAL) • <i>Aspergillus</i> PCR kun i utvalgte tilfeller f. eks alvorlig immunsuppresjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolonisering eller reell infeksjon?
Empyem	Pleuravæske	<ul style="list-style-type: none"> • Dyrkning aerobt og anaerobt (blod, sjokolade skåler for aerob dyrkning, uselektiv anaerobt medium med MTZ lapp, tillegg av chrom-candida skål ved mistanke om gjærsopp) • (Anrikning i buljong ved antibiotika før prøvetaking) • (Molekylærttesting, f.eks 16S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hva er betydningen ved funn av få mikrober ved empyem?
Lungeabscess	BAL	<ul style="list-style-type: none"> • Prøvematerialet bør sikres så nært som mulig infeksjonsfokus • Dyrkning aerobt og anaerobt, vurder diagnostikk for sopp 	<ul style="list-style-type: none"> • Er prøven representativ? • Betydningen ved funn av flere mikrober?
	Transtorakal aspirasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Dyrkning aerobt og anaerobt • (Anrikning i buljong) • (Molekylærttesting, f.eks 16S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vanskelig tilgjengelig prøvemateriale • Risiko for fistulering og pneumothorax

Innledning til relevante problemstillinger

Hva definerer vi som «kompliserte» nedre luftveisinfeksjoner?

- Pasienter med en «normal» pneumoni, men som utvikler komplikasjoner. Denne kategorien inkluderer kliniske tilstander som empyem, lungeabscesser eller fistuleringer.
- Pasienter som ikke responderer på empirisk behandling. Denne kategorien inkluderer infeksjoner med atypiske agens hos immunsvekkede pasienter.

Den diagnostiske tilnærmingen vil variere avhengig av hvilken type «komplisert» pasient vi utreder. Eksempelvis vil utviklingen av empyem i kjølvanet av en pneumokokkpneumoni kreve en annen diagnostisk tilnærming enn en immunsvekket pasient som raskt faller til tross for bred antibiotikadekning.

Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner er et stort tema. I denne presentasjonen vil vi derfor fokusere på et lite utvalg av infeksjoner som kan by på diagnostiske utfordringer og hvor optimal diagnostikk kan bidra til økt pasientoverlevelse.

Problemområde 1 – Representativt prøvemateriale

Et viktig dilemma ved diagnostikk av kompliserte nedre luftveisinfeksjoner er å sikre et representativt prøvemateriale. Det optimale prøvemateriale er vanskelig tilgjengelig og prosedyrene kan medføre risiko for alvorlige komplikasjoner, eksempelvis respiratorisk forverring, aspirasjon eller blødning. Det krever tett dialog med kliniker rundt nødvendigheten, potensielle konsekvenser og forventet diagnostisk nytteverdi av å sikre slike prøver. Det er pågående debatt angående hva som er best diagnostisk prøvetaking ved alvorlige nedre luftveisinfeksjoner i sykehus. Amerikanske retningslinjer anbefaler mer tilbakeholdne med å utføre bronkioalvolær lavage (BAL) på grunn av risiko for komplikasjoner, mens det europeiske retningslinjer i større grad oppfordrer til distal prøvetaking hos alvorlig syke for best diagnostikk og muligheten for god antibiotikastyring [2, 3].

Det ble tidligere antatt at nedre luftveier er sterile, men mikrobiomstudier anslår at samfunn av mikroorganismer er tilstede i lungene både hos friske og syke mennesker, selv om antallet mikrober er mye lavere enn i øvre luftveier [4]. Asymptomatisk bærerskap av potensielt patogene mikrober som *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Stafylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae* kan inngå som en del av floraen i både øvre og nedre luftveier, med høyest andel hos barn. Tolkning av dyrkningsprøver tatt fra øvre luftveier ved diagnostikk av nedre luftveisinfeksjoner er vanskelig og kan potensielt villedde kliniker med tanke på etiologi og valg av behandling.

I tidligere strategirapporter har makroskopisk og mikroskopisk vurdering av ekspektorat og prøver fra nedre luftveier vært sentralt, blant annet for å bedre spesifisiteten av dyrkningen ved å avvise prøver som tydelig er forurenset fra øvre luftveier. Kvantitativ dyrkning av prøver fra nedre luftveier har som premiss at prøven er representativ, der 10^4 cfu/ml ofte anses som signifikant vekst (terskelverdi er materiale- og mikrobeavhengig) [5, 6]. Dersom prøven ikke først mikroskoperes, vil nytten av kvantitativ utsæd versus semi-kvantitativ utsæd med tanke på å øke spesifisiteten antas å avta.

Tolkningen av analyseresultatene må ses i lys av blant annet klinisk tilstand, pasientens immunstatus, forhold ved prøvetaking og eksponering til antimikrobielle medikamenter før prøvetaking. Innlagte pasienter med kompliserte nedre luftveisinfeksjoner vil ofte være eksponert for antimikrobielle midler i forkant av prøvetaking. Dette vil påvirke vekstvilkårene for mikrober og kan redusere sensitiviteten av undersøkelsene, det kan også gi oss utfordringer ved tolkning av betydningen av funn av få mikrober.

Den diagnostiske tilnærmingen vil avhenge av pasientens immunstatus. Immunsupprimerte pasienter er heterogen gruppe og kan i ulik grad påvirker det adaptive og/eller det medfødte immunforsvaret. Årsaken til immunsvikt kan være genetisk eller som følge av eksponering til ulike faktorer, som for

eksempel infeksjonssykdommer (hiv) eller medikamenter. De siste årene har antallet pasienter som behandles med nyere immunmodulerende midler vært økende i Norge. Enkelte av disse medikamentene (eks Rituximab) kan ha en immunmodulerende effekt som varer i lang tid. En slik langtidseffekt på immunforsvaret gir utfordringer ved både diagnostikk og ved forebygging og behandling av ulike infeksjonssykdommer.

Hos immunsupprimerte pasienter med progressiv nedre luftveisinfeksjon bør den diagnostiske strategien inkludere undersøkelser for mikrober som ikke er dekket av standard antibiotikaregime. Disse pasientene har større risiko for å rammes av ulike pulmonale infeksjoner; pågående virale infeksjoner, manglende respons på standard behandling på grunn av immunstatus, men de er også ekstra utsatt for atypiske patogener som blant annet *Legionella* spp, muggsopp og *Pneumocystis jirovecii*.

Problemområde 2 – Nedre luftveisinfeksjoner med muggsopp

Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner med sopp forekommer spesielt hos immunsvekkede pasienter. Invasive soppinfeksjoner gir høy mortalitet og kan være vanskelig å diagnostisere. EORTC/MSGERC (European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium) har publisert et omfattende dokument for invasive muggsoppinfeksjoner [7] med en kombinasjon av risiko vurdering (pasientkategori), radiologiske funn og mikrobiologisk diagnostikk. Dokumentet er sist oppdatert i 2019 og inneholder anbefalinger om mikroskopi, forlenget inkubasjon for filamentøse sopper, galactomannan testing og *Aspergillus* PCR ved utvalgte pasientkategorier. Formålet med disse retningslinjene er ikke individuell pasientdiagnostikk, men å følge retningslinjene kan likevel gi en solid basis for å evaluere diagnostikk og kan i tillegg bli rekvirert av klinikere som deltar i studier. For eksempel indikerte en retrospektiv studie utført på høyrisiko pasienter at de oppdaterte retningslinjene ga en økning på 11% av sannsynlige aspergillose tilfeller, hovedsakelig grunnet økt bruk av PCR testing [8].

Det er viktig å være klar over at kolonisering med *Aspergillus* også forekommer. Ved diagnostikk av muggsopp er det flere muligheter for kontaminasjon av prøvene; fra munnen til pasienten til skålene på benken. Risikoen øker ved langvarig inkubasjon. Tolkning av de mikrobiologiske resultater er avhengig av flere pasientfaktorer (deriblant pasientens immunforsvar) og bør derfor gjøres i nær kommunikasjon med behandlende lege.

Det er høy risiko for pasienter med influensapneumoni for å utvikle sekundær bakteriell pneumoni, hovedsakelig forårsaket av *S. pneumoniae* og *S. aureus*. De siste årene har også invasiv aspergillose blitt rapportert hos pasienter innlagt på intensivavdelinger med viral pneumoni forårsaket av influensavirus, med varierende prevalens i ulike deler av verden.

Blot et al foreslår i 2012 en definisjon for influensa assosiert med invasiv aspergillose (IAPA) [9], og avviker fra guidelines for diagnostikk av utredningen av mulig invasiv aspergillus infeksjon beskrevet EORTC/MSGERC kriteriene hvor risikofaktorer hos pasienten må vurderes [7]. En risikostratifisering gjøres for å redusere risiko for falske positive *Aspergillus*-tester. Men hos pasienter med IAPA er pasientkategorier mye vanskeligere å definere, i tillegg til at forekomsten av invasiv *Aspergillus*-infeksjon hos denne pasientgruppen er tett knyttet til en annen akutt infeksjons tilstand.

Insidensen av sekundær bakteriell eller soppinfeksjon i kjølvannet av SARS-CoV 2 infeksjon er ikke helt entydig. En foreløpig upublisert studie fra Nederland og Belgia rapporterer en prevalens av soppinfeksjon hos covid-19 pasienter på ca 8% [10]. I 2021 har European Confederation for Medical Mycology (ECMM) og International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) publisert anbefalinger for diagnostikk og behandling av Covid-19 assosiert lungeaspergillose [11], for vurdering av pasienter som ikke inkluderes av risikokriteriene definert fra EORTC/MSGERC [8], men som likevel har en risiko for *Aspergillus*-infeksjon. Prevalensen av invasiv sopp infeksjon hos pasienter med viral pneumoni i Norge er fortsatt lav. På bakgrunn av lav pre-test sannsynlighet og dermed risiko for falske positive anbefaler vi ikke rutinemessig screening av influensa eller COVID-19-pasienter innlagt ved

intensiv avdeling, men vi anbefaler testing for muggsopp (i tillegg til vanlig bakteriell dyrkning) hos influensa- og COVID-19-pasienter på intensiv som får klinisk forverring. Se **Tabell 1**.

Problemområde 3 – Diagnostikk av *Pneumocystis jirovecii* ved mistanke om *Pneumocystis pneumonia* (PCP)

Pneumocystis jirovecii er en opportunistisk sopp som kan gi pneumoni i ulike pasientgrupper, spesielt hos immunsupprimerte. Det er variasjoner i det kliniske bildet mellom ulike pasientgrupper. Kolonisering i nedre luftveier er antatt å være vanlig (med varierende prosentandel fra 6-69%), men hvilken betydning kolonisering hos enkelte pasientgrupper har for utvikling av lungeinfeksjon er enda ikke etablert. Andelen som er kolonisert er høyere blant pasienter som er immunsvekket, men også hos pasienter med KOLS forverring [9].

Gullstandarden for diagnostikk av PCP er fremdeles immunfluorescens mikroskopering av BAL væske. PCR testing har høyere sensitivitet enn mikroskopi, men betydningene av positive analyseresultater kan være diskutabel spesielt hos pasienter med atypisk klinikk.

Indusert sputum og mini-BAL kan være gode alternative diagnostiske prøvematerialer ved undersøkelse for *Pneumocystis jirovecii* ved bruk av PCR testing [7]. Det vil kunne ha god positiv-prediktiv verdi hos pasienter med klinisk mistanke om PCP. Det kan være utfordrende å benytte Ct verdier for å skille mellom infeksjon og kolonisering. Erfaring fra Ahus er at pasienter med klinisk bilde som passer PCP, også kan ha høye Ct-verdier. En mulig forklaring er at vi benytter en single gene PCR. Nivå av immunsvekkelse kan også spille en rolle.

PCR-positive prøver kan vurderes bekreftet med immunfluorescens testing. Dette er imidlertid arbeidskrevende, og påliteligheten er avhengig av laboratoriepersonalets tekniske ferdigheter. Dette kan være vanskelig å opprettholde i lavprevalente settinger. Å teste 1,3 Beta D glukane i serumprøver er ikke et alternativ. I en metaanalyse av Del Carpo et al finner en samlet sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 91% (95% KI 87-94%) og 79% (95% KI 72-84%) av 1,3 Beta D glukane i serum. Sensitiviteten var bedre hos hiv-positive pasienter enn andre pasientgrupper [12]. Ettersom de fleste av pasientene med mistanke om *Pneumocystis pneumonia* i Norge er hiv-negative er det usikkert testen er god nok til dette formålet å skille kolonisering fra infeksjon.

Problemområde 4 – Bakterier som krever spesielle dyrkningsforhold

I dette avsnittet vil vi fokusere på bakterielle agens som kan gi kronisk pneumoni og som krever spesiell håndtering i laboratoriet for påvisning. Både *Nocardia* spp og *Actinomyces* spp kan gi sykdom i nedre luftveier og bør alltid vurderes som en differensial diagnose ved indolent lungesykdom, spesielt hos pasienter med redusert cellulær immunitet. Klinisk kan slik infeksjon minne om malignitet eller tuberkulose. Infeksjonen sprer seg progressivt og aksepterer ikke vevsgrenser.

Pulmonal aktinomykose er sjelden, men er rapportert å være tredje vanligste type av aktinomykose. Prevalensen er høyere i pasienter med immunsuppresjon, men muligens også i pasienter med underliggende lungesykdommer. Samtidig vekst av andre (patogene) mikrober kan fremme en *Actinomyces*-infeksjon, ettersom det skaper anaerobe forhold på infeksjonsstedet (f.eks. *S. pneumoniae* og *H. influenzae*) [13].

Tabell 2. Species som er assosiert med pulmonal actinomycosis [14]	
Gammelt navn	Nytt navn
<i>Actinomyces israelii</i>	Ingen endring
<i>Actinomyces graevenitzi</i>	Ingen endring
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Schaalia meyeri</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Schaalia odontolytica</i>

Alle disse species tilhører munn / halsflora så det kan være vanskelig å skille mellom infeksjon og kontaminering av prøven med halsflora. Ved funn av *Actinomyces* spp ved malignitets-utredning, bør funnet bekreftes med biopsi for å stille diagnosen 'aktinomykose' [14].

For påvisning av *Nocardia* spp og *Actinomyces* spp i laboratoriet kreves spesiell håndtering av prøvene. Det er nødvendig med forlenget inkubasjon og bør kun gjøres i tilfeller hvor det er klinisk mistanke om slik infeksjon.

Tabell 3. Påvisning av <i>Nocardia</i> og <i>Actinomyces</i>		
	<i>Nocardia</i> spp	<i>Actinomyces</i> spp
Aktuelle prøvematerialer	Biopsi, BAL, trakealsekret, mini-BAL	Biopsi, BAL, trakealsekret, mini-BAL
Aktuelle dyrkingsmedier	Blod, sjokolade, Saboraud (uten kloramfenikol) eller Löwenstein-Jenssen agar.	Uselektiv anaerob dyrkingsagar skål med Metronidazol lapp
Optimal atmosfære og temperatur	Aerob 25-30 °C	Anaerob (35-37 °C)
Inkubasjonstid	14-21 dager	14 dager

Referanser

- Sandven, P., et al., **Strategimøtet nr 27, 2013: Soppinfeksjoner.** 2013.
- Torres, A., et al., **International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT).** *Eur Respir J*, 2017. 50(3).
- Kalil, A.C., et al., **Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.** *Clin Infect Dis*, 2016. 63(5): p. e61-e111.
- Man, W.H., W.A. de Steenhuisen Pijters, and D. Bogaert, **The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health.** *Nat Rev Microbiol*, 2017. 15(5): p. 259-270.
- Lassen, J., et al., **Strategimøtet nr 17: Nedre luftveisinfeksjoner.** 2003.
- Mæland, J., et al., **Konsensusmøte nr 9: Bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner.** 1995.
- Donnelly, J.P., et al., **Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.** *Clin Infect Dis*, 2020. 71(6): p. 1367-1376.
- Lamberink, H., et al., **The impact of the updated EORTC/MSG criteria on the classification of hematological patients with suspected invasive pulmonary aspergillosis.** *Clin Microbiol Infect*, 2022. 28(8): p. 1120-1125.
- Bateman, M., R. Oladele, and J.K. Kolls, **Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches.** *Med Mycol*, 2020. 58(8): p. 1015-1028.
- Blijlevens, N.M.A., et al., **The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) recommendations for the diagnosis and management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA).** 2021.
- Koehler, P., et al., **Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance.** *Lancet Infect Dis*, 2021. 21(6): p. e149-e162.
- Del Corpo, O., et al., **Diagnostic accuracy of serum (1-3)-beta-D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis.** *Clin Microbiol Infect*, 2020. 26(9): p. 1137-1143.
- Valour, F., et al., **Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management.** *Infect Drug Resist*, 2014. 7: p. 183-97.
- Kononen, E. and W.G. Wade, **Actinomyces and related organisms in human infections.** *Clin Microbiol Rev*, 2015. 28(2): p. 419-42.

Cystisk fibrose

Forfatter: Nils O. Hermansen (OUS Ullevål)

Forslag til anbefalinger (**Rød tekst = til diskusjon**)

Anbefaling 1 – prøvetaking, prøvemateriale

- Prøvetakingshyppighet
 - Barn: prøvetaking hver 4-6 uke
 - Voksne: prøvetaking minst hver 3 måned
 - Ved pulmonale eksacerbasjoner
 - Muggsoppundersøkelse ved hver prøvetaking.
 - Mykobakterieundersøkelse 2 ganger i året.
- Prøvemateriale
 - Larynxaspirat hos barn
 - Ekspektorat hos voksne

Anbefaling 2 – mikroskopi og dyrkningsforhold

Gramfarging av ekspektorat kan avklare om materialet er representativt. Studier har imidlertid tonet ned betydning av mikroskopi.

Forslag til anbefalte dyrkningsmedier er angitt i tabellen nedenfor.

DYRKNINGSMEDIUM	TEMPERATUR	ATMOSFÆRE	INKUBERINGSTID
SJOKOLADE-AGAR	35° C	CO ²	Min. 2 døgn
BLOD-AGAR	35° C	CO ²	Min. 2 døgn
LAKTOSE-AGAR	35° C	CO ²	Min. 3 døgn
Salt-mannitol-agar	35° C	CO ²	Min. 2 døgn
Selektiv Burkholderia agar ¹⁹	35° C	AER	Min. 3 døgn
Selektiv Pseudomonas-skål	35°C	AER	Min. 3 døgn

Det kan være aktuelt å legge på en bacitracin-tablett på sjokoladeagar skålen og en optochin-tablett på blodskålen. Selektivt medium for *Ps. aeruginosa* er ikke anbefalt.

Anbefaling 3 – identifikasjon av bakterier

- MALDI-TOF MS: MALDI-TOF MS er en rask og presis metode for identifikasjon av bakterier.
- Førstegangsfunn av *Burkholderia species* sendes til helgenomsekvensering ved regionalt laboratorium som har kompetanse, det samme med antatt ny *Burkholderia*-stamme.
- Sannsynlig klinisk relevant gram negativ stav med usikker MALDI-TOF MS identifikasjon: **Vurder 16S rDNA undersøkelse.**
- Identifikasjon og resistenstesting av ulike morfologier av sannsynlig *S. aureus* small-coloni variants.

¹⁹ BCSA medium og MAST medium mest sensitive og spesifikke medier. Alternativt OFPBL medium.

Anbefaling 4 – resistenstesting

- Resistensbestemmelse etter EUCAST/AFA sine anbefalinger
- Resistensbestemmelse bør utføres **hver 3 måned eller minst 1 gang i året**, samt ved funn av nytt CF patogen og ved eksacerbasjon.

Anbefaling 5 – genteknologiske metoder

Rollen til ikke-dyrkningsbaserte metoder på luftveismateriale fra CF pasienter uavklart, og kan derfor ikke anbefales som del av rutine.

Innledning til relevante problemstillinger

Cystisk fibrose (CF) er en autosomal recessivt arvelig sykdom. Den skyldes ulike mutasjoner på CF transmembran conductance regulator (CFTR) genet på kromosom 7, som koder for CFTR protein. Sykdommen rammer alle kroppens eksokrine kjertler, viktigst er slimkjertler i luftveier, pancreas og tarm, samt svettekjertler. Pasienter med denne sykdommen blir ofte kronisk kolonisert med bakterier i nedre luftveier, og utvikler kronisk infeksjon.

De viktigste patogener som forårsaker CF lungesykdom inkluderer *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), *Staphylococcus aureus* (SA), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter species* og *Burkholderia gladioli*. Andre ulike nonfermentative og fermentative gram negative staver finnes også i luftveiene hos CF pasienter og den kliniske betydning av disse mikrober må kartlegges nærmere.

Mykobakterie-, sopp-, og virus-diagnostikk vil ikke bli omtalt i denne presentasjonen. For rutine vedrørende prøvetaking til soppdiagnostikk og Tb-diagnostikk, henvises til relevante strategirapporter.

I 2022 har mange CF pasienter eldre enn 6 år startet med CFTR korrigerende medikamenter. (Kaftrio og Kalydeco). Denne behandlingen gir økt FEV1, BMI, forlenger tiden til pulmonale eksacerbasjoner og luftveiene blir «tørre». CFTR korrigerende medikamenters betydning for prøvetaking, lunge infeksjoner/inflammasjon og CF lunge mikrobiom er uavklart.

Problemområde 1 – prøvetaking og prøvemateriale

Det bør tas prøve av pasienter der mikrobiologisk diagnostikk kan tenkes å ha terapeutisk konsekvens eller kan tenkes å påvirke generell terapeutisk strategi. Fagrådet / Norsk forening for cystisk fibrose anbefaler hyppig bakteriologisk dyrkning av luftveismateriale.

Annet luftveismateriale enn larynxaspirat (barn) og ekspektorat (voksne) som sendes til dyrkning er bihulesekret, BAL, mellomøresekret og annet materiale som tas i forbindelse med diagnostiske eller terapeutiske inngrep. Nye CFTR korrigerende medikamenter gjør at mange CF pasienter produserer mindre luftveissekret. Hvordan dette vil påvirke fremtidig prøvetaking er uavklart.

Problemområde 2 – identifikasjon av spesifiserte bakterier

Pseudomonas aeruginosa

Andel av CF pasienter kolonisert med PA øker med økende alder. PA dyrket fra luftveismateriale hos CF pasienter kan ha mange ulike morfologiske typer. Ulike former for mukoide og ikke mukoide varianter kan finnes i prøvematerialet. Noen stammer vokser etter 24 timers inkubering, mens andre stammer krever lenger inkuberingstid.

Selektivt medium for *Ps. aeruginosa* er ikke anbefalt.

Burkholderia cepacia komplekset (BCC)

Bcc består av minst 22 ulike genomvarianter. Hos CF pasienter har funn av bakterier som tilhører Bcc viktige behandlings- og sykehushygieniske konsekvenser. Noen CF-pasienter som får Bcc i sine luftveier får en alvorlig sykdomsutvikling og tidlig død, men andre får en mildere sykdomsutvikling. Bcc kan spres mellom CF pasienter på sykehus eller ved sosial kontakt utenfor sykehus.

- Selektivt Burkholderia medium anbefales.

BCSA medium og MAST medium mest sensitive og spesifikke medier. Alternativt OFPBL medium.

Både *B. cenocepacia*- og *B. gladioli* - infeksjon (samt *Mycobacterium abscessus*-infeksjon) er klassifisert med høy eller betydelig forhøyet risiko ved en evt. lungetransplantasjon. Det er særlig *B. cenocepacia* som er blitt assosiert med infeksjoner etter transplantasjon, med økt mortalitet, spesielt de første 6-12 måneder.

Staphylococcus aureus

- Selektiv skål anbefales. CHROMagar *S. aureus* eller mannitol salt agar.

S. aureus small colony variant (SCV) er assosiert med dårligere behandlingsrespons i barnepopulasjonen. SCV vokser langsomt på dyrkningsmedier og krever forlenget inkubering, ofte non-haemolytisk og mangler pigmentering. Resistenstesting bør utføres på ulike morfologiske typer.

Problemområde 3 - resistensbestemmelse

CF pasienter får langvarige, bredspektrede antibiotikakurer, ofte hver 3 måned. Bakterier som koloniserer luftveiene til disse pasientene, får endret vekstmønster og morfologi.

Resistensbestemmelse av bakterier er en hjørnestein i beslutningsgrunnlaget for behandling av infeksjoner. Det er lite evidens for at resistensbestemmelsen kan forutsi den kliniske effekten av antibiotikabehandling CF pasienten får for sin lungeinfeksjon. Valg av antibiotika til CF pasienter baseres mye på funn av bakteriespecies og tidligere erfaring med ulike antibiotika-regimer. Endring av antibiotikabehandling baseres på klinisk respons på behandlingen og informasjon fra resistensbestemmelsen.

- Resistensbestemmelse etter EUCAST/AFA sine anbefalinger
- Resistensbestemmelse bør utføres hver 3 måned (eller minst 1 gang i året??), ved funn av ny CF patogen og ved eksacerbasjon.

Problemområde 4 - nye genteknologiske metoder

Nye genteknologiske metoder har vist at CF luftveis-mikrobiom viser større diversitet enn konvensjonell dyrkning. Det er begrenset kunnskap om klinisk betydning av mange mikroorganismer som i dag kan påvises i et CF-mikrobiom. I dag er rollen til ikke-dyrkningsbaserte metoder på luftveismateriale fra CF pasienter uavklart.

Referanser

1. Blanchard A. et al. **Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease.** *Semin Respir crit care med* 2019; 40: 727-736
2. Simon R. et al. **Cystic Fibrosis. Treatment of acute pulmonary exacerbations.** *Up To Date* 2022
3. Zemanick E. **Antimicrobial resistance in cystic fibrosis: A Delphi approach to defining best practices.** *J. Cyst. Fibrosis* 2020; 19: 371
4. Døring G. et al. **Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis.** *Eur. Respir. Journal* 2000; 16: 749

5. Burns J.L. **Culture based diagnostic microbiology in cystic fibrosis; can we simplify the complexity?** *J. Cystic Fibrosis* 2014; 13: 1-9
6. Somayaji R. et al. **Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis;** *J. Cyst Fibrosis* 2019; 53: 3650
7. Lorriana E.L. et al. **Consensus document for selection of lung transplant candidates;** *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; Vol 40, No 11, Nov 2021
8. Morrell M. R. et al. **Organ Transplantation for Cystic Fibrosis.** *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* Vol 40; No 6/2019
9. Moser C et al. **Next generation microbiology and cystic fibrosis diagnostics: are we there yet?** *Curr Opin Pulm Medicine* 2018; 24: 599-605
10. Sherrard L. J. et al. **The role of anaerobic bacteria in the cystic fibrosis airway.** *Curr Opin Pulm Medicine* 2016; 22: 637-643
11. Durfey S. L. et al. **Combining Ivacaftor and Intensive Antibiotics achieves limited clearance of Cystic Fibrosis Infections.** *Mbit.asm.org*; Nov/Des 2021 Vol 12 Issue 6

Importerte luftveisinfeksjoner

Forfatter: Frank O. D. Pettersen (Regional kompetansetjeneste for import- og tropesykdommer, OUS)

Anbefaling 1 – ved sparsomt materiale og uklart sykdomsbilde prioriter vanlig dyrkning og brede PCR-analyser

Ved sparsomt materiale og i fravær av en meget sannsynlig tentativ diagnose bør man prioritere generell bakteriell dyrkning, evt. med anrikning og en sopp-skål, generell bakteriell PCR og ITS2-PCR framfor spesifikke PCR-analyser og spesial-dyrkningsmetoder. Mikroskopi kan være til god hjelp før valg av videre analysemetoder, f.eks. Calcofluorourowhite mtp. sopp-diagnostikk. Mykobakteriediagnostikk krever eget prøvemateriale og bør avklares før prøvetaking. Andre materialer enn vevsbiopsier og abscessmaterialer (eks. blod, urin, faeces) er lett tilgjengelige og kan suppleres.

Anbefaling 2 – nøkkelinformasjon hvor laboratoriet bør vurdere undersøke for importagens (hvis ikke allerede bedt om fra kliniker)

- Reiseanamnese
- Opplysninger om spesielle aktiviteter (grottebesøk, fuktig skog, tørre områder), yrke (veterinærer) eller dyrekontakt
- Opplysning om behandlingssvikt
- Laboratoriet bør ringe rekvirenten ved mistanke for eksempel. Basert på punktene ovenfor.

Anbefaling 3 - diagnostikk av importagens som årsak til luftveisinfeksjon fordrer bred tilnærming

Diagnostikk av sjeldne importagens som årsak til luftveisinfeksjoner blir best med god reiseanamnese, sykehistorie, resultater av supplerende (radiologiske) undersøkelser og god dialog mellom kliniker og mikrobiolog før en evt. invasiv prøvetaking gjøres.

Sykehistorien ved mistenkt importinfeksjon bør inneholde en detaljert reiseanamnese, vaksinasjonsanamnese, opplysninger om fritidsaktiviteter og kontakt med tamme og ville dyr eller fugler, arbeid med jord eller på gårdsbruk kan bidra til å begrense antallet sannsynlige utløsende agens.

Anbefaling 4 – situasjoner hvor laboratoriet bør vurdere å ikke undersøke for importagens selv om det er bedt om?

- Hvis man påviser et klassisk sykdomsframkallende agens ved mikroskopi av luftveisprøven, kan man avvente svar på dyrkningsprøven før man setter opp utvidet diagnostikk annet enn konvensjonell multiplex-PCR for luftveisvirus.
- Hvis man påviser et kosmopolitisk forekommende virus ved multiplex-PCR som f.eks. influensa, bør man likevel gjøre konvensjonell bakteriell dyrkning, men annen utvidet diagnostikk kan avventes.
- Begrensningen i rekvirerte analyser gjelder ikke hvis pasienten er immunsvekket eller alvorlig syk.
- Ikke kast nedre luftveisprøver fra pasienter med importsykdom eller immunsvikt uten å ha diskutert med rekvirenten i tilfelle det dukker opp behov for utvidet diagnostikk.

Anbefaling 4 – lav terskel for å kontakte norske kompetansetjenester for import- og tropemedisin

- **Regional kompetansetjeneste for import- og tropesykdommer**, HSØ-RHF, Oslo universitetssykehus, Ullevål, Frank O. Pettersen, uxpfra@ous-hf.no
- **Nasjonal kompetansetjeneste i importerte infeksjonssykdommer**, Haukeland universitetssykehus, Kristine Mørch, kristine.morc@helse-bergen.no

Anbefaling 6 – sjekk relevante hjemmesider

Brukerhåndbøker til nasjonale referanselaboratorier for spesifikke agens, større mikrobiologiske laboratorier med utvidet diagnostikk (eks. www.medisinous.no) og Folkehelseinstituttet (www.fhi.no)

Referanselaboratoriene i parasittologisk diagnostikk: www.parasittdiagnostikk.no

Folkhälsomyndigheten (FHM): www.folkalsomyndigheten.se

Statens seruminstitut (SSI): www.ssi.dk

Innledning til relevante problemstillinger

Importerte luftveisinfeksjoner kan være forårsaket av mikrober som vanligvis ikke forekommer i vårt klima og/eller de kan ha et mer problematisk resistensmønster enn tilsvarende mikrober ervervet i Norge. I hovedsak kan importagens påvises på samme måte som andre agens ved hjelp av adekvat prøvetaking og -håndtering og vanlig tilgjengelige mikrobiologiske undersøkelser i form av en kombinasjon av mikroskopi, dyrkning og molekylærgenetiske metoder, evt. med tillegg av serologiske undersøkelser for enkelte agens.

Aktuelle prøvematerialer kan i prinsippet høstes hvor som helst i luftveiene og/eller nærliggende strukturer. Luftveisinfeksjoner kan spre seg til nærliggende strukturer slik at prøver fra mellomøret ved perforert trommehinne, mastoidceller, tannrøtter, hode-/ansiktsskjelett, abscesser, tårekanaler/øyne og spinalvæske kan være aktuelt, samt blodkulturer ved mistanke om sepsis. Det finnes også antigenester for påvisning av enkelte agens i urin. De øvre luftveiene har en rik normalflora, og prøver som tas via de øvre luftveiene, kan kontamineres med disse og forkludre diagnostikken, f.eks. ved bronkoskopi, men prøver fra nedre luftveier regnes som bedre enn fra øvre luftveier ved pneumonier. Histologiske undersøkelser av biopsier fra øvre luftveier, transbronkiale biopsier og lymfeknuter som drenerer luftveiene kan også gi nyttig informasjon mtp. differensialdiagnostikk, mens åpen lungebiopsi gjøres veldig sjelden.

Selv om mikrobiologiske prøver er tatt etter alle kunstens regler, vil man i en ikke ubetydelig andel, ikke klare å påvise det utløsende agens ved nedre luftveisinfeksjoner.

Såkalte kosmopolitiske infeksjoner forekommer over hele verden. Reisende kan derfor vel så gjerne pådra seg en vanlig forekommende luftveisinfeksjon som en sjelden klassisk tropesykdom, men kanskje til andre tider på året enn vanlig er her hos oss, f.eks. influensa ervervet på den sydlige halvkule.

Dyp neseprøve/nasofarynx-prøve til undersøkelse for luftveivirus, atypiske agens og bakterier gjøres nå så å si av alle som legges inn akutt på medisinske avdelinger, også der infeksjonsmistanken er lav. Covid-pandemien har antakelig bidratt til ytterlige (over)forbruk av disse testene på tvilsom klinisk indikasjon, men av smittevern hensyn. Hvilke agens som det rutinemessig undersøkes for, vil variere mellom laboratoriene og pasientens alder. Luftveianalyser kan også gjøres på ekspektorat, indusert sputum, trakealsekret og bronkialskyllvæske/BAL, evt. biopsier.

Problemområde 1 – importerte bakterielle luftveisinfectionsjoner

Man kan komme i mål ved rutinediagnostikk fra luftveiene, men hvis man leter etter agens utenom det vanlige, bør det presiseres på rekvisisjonen pga. ev. behov for forlenget inkubasjon, spesialsåler, strengere smitteverntiltak i laboratoriet, eller spesielle analyser. Man bør etterstrebe best mulig prøvemateriale, dvs. ekspektorat, indusert sputum, trakealinspirat eller BAL.

For kosmopolitisk forekommende bakterier som f.eks. pneumokokker og *Klebsiella pneumoniae*, er det viktig å være obs på muligheten for et annet og mer komplisert resistensmønster enn vi vanligvis ser med påfølgende utfordrende behandling og isolasjonsbehov. Personer med økt risiko for alvorlig pneumokokksykdom bør vurderes for vaksinasjon før utreise. *Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydia pneumoniae* inkluderes i multiplex-luftveis-panelene på indikasjon, samt *Bordetella pertussis* etter forespørsel fra rekvirenten eller kliniske opplysninger som gir mistanke om dette. Det anbefales nå at voksne bør boostres med pertussis-vaksine.

Andre aktuelle bakterielle agens enn de som er nevnt i tabell 1, omtales enkeltvis nedenfor.

Tabell 1. Importerte bakterielle infeksjoner i luftveiene			
Importerte, bakterielle infeksjoner i luftveiene	Smittorisikogruppe	Potensiell biotrusse	Utbredelse
<i>Legionella spp.</i>	2		Globalt
<i>Francisella tularensis subsp. holartica</i> (type B)	2	x	Europa, Midøsten, Nord-Afrika, Nord-Amerika, ++
<i>Coxiella burnetii</i>	3	x	Globalt (ekskl. New Zealand, Norge)
<i>Leptospira</i>	2	-	Globalt (inkl. Europa)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	3	x	SØ-Asia, ++
<i>Nocardia spp.</i>	2	-	Globalt
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2	-	Øst-Europa, Asia, Afrika, Haiti/Dom rep., Oceania
<i>Bacillus anthracis</i>	3	x	Afrika og Asia
<i>Yersinia pestis</i>	3	x	Afrika, Asia og Amerika
<i>Chlamydia psittaci</i>	3*	-	

*Aviære stammer

Legionellose forekommer i Norge, men er ofte importert, og bør mistenkes ved manglende respons på standard antibiotikabehandling med betalaktamer mot bakteriell pneumoni hos reisende eller ved lokale utbrudd i Norge. *Legionella spp.* kan dyrkes, men helst på spesifikke legionella-skåler og under spesielle inkubasjonsforhold fra gode luftveisprøver (ekspektorat, indusert sputum, trakealsekret eller BAL). Det finnes også en immunkromatografisk antigen-hurtigtest i urin som kan være nyttig. Den påviser imidlertid kun *L. pneumophila* serotype 1. I tillegg kan mikroben identifiseres vha. multiplex-PCR-paneler beregnet på luftveisprøver (A) eller spesifikke PCR-analyser for *Legionella pneumophila* eller *Legionella genus*-PCR med sekvensering av PCR-produktet hvis ikke *L. pneumophila*. Andre species enn *Legionella pneumophila* påvises i ca. 15% av tilfellene iflg. Brukerhåndboka til Mikrobiologisk avd., OUS. Mikrobiologisk laboratorium, Stavanger universitetssykehus, har nasjonal referansefunksjon for diagnostikk av *Legionella*.

Francisella tularensis som forårsaker harepest finnes i Norge, men kan også opptre som importinfeksjon fra hele verden med bl.a. affeksjon av luftveiene. Det finnes to ulike subspecies med ulik geografisk utbredelse og sykdomsbilde. I Europa, Asia og Nord-Amerika finnes *F. tularensis*

subsp. holarctica (type B), og i Nord-Amerika finnes også *F. tularensis subsp. tularensis* (type A) som kan gi mer alvorlig sykdom med opptil 20% dødelighet. Sykdomsbildet varierer med smitte måte, og pneumonisk tularemi oppstår etter innånding av aerosoler fra tørkede ekskrementer fra syke gnagere. Bakterien kan dyrkes, men krever forhøyet inneslutningsnivå pga. risiko for laboratoriesmitte. Serologi utføres ved enkelte laboratorier (Sykehuset Innlandet og St. Olavs hospital som har nasjonal referansefunksjon). Spesifikk PCR av biopsier eller luftveisprøver utføres ved bl.a. St Olavs hospital og Haukeland universitetssykehus, sekundært 16S DNA PCR lokalt. Den er inkludert i multiplex-PCR-paneler som beredskapslaboratoriet ved FHI (B) har og som kan bli tilgjengelig ved flere laboratorier enn FHI (C). Bakterien kan brukes som biologisk strids- eller terrormiddel ved f.eks. spredning av aerosoler eller forurensning av drikkevann.

Leptospira-serologi i serum/plasma utføres ved FHI (nasjonal referansefunksjon), men er også inkludert i enkelte multiplex-PCR-paneler (C) som er tilgjengelig ved FHI (og under etablering ved OUS). *Leptospira* kan også påvises ved spesifikke-PCR-oppsett i urin, puss eller biopsier, og muligens EDTA-blod, (Haukeland universitetssykehus, Statens Serum institutt eller Folkhälsomyndigheten) eller evt. ved 16S DNA PCR. Generell bakteriell PCR er mindre nyttig fra luftveiene med rik normalflora. Dyrkning er vanskelig og gjøres ikke rutinemessig. Risikofaktorer for å pådra seg leptospirose er direkte kontakt med vann/jord/søle/kloakk kontaminert med urin fra infiserte dyr (gnagere, men også hunder, gris, storfe, hest og pinnsvin), dvs. personer som jobber med vann/avløp og dyr er mest utsatt. *Leptospira* finnes i norsk fauna. Importerte tilfeller til Norge har som oftest skjedd hos reisende som har badet, dykket og/eller padlet eller vært i kontakt med forurenset vann på annen måte. Det finnes flere serotyper med ulik utbredelse og ulike dyreservoar. *Leptospira* kan gi alvorlig sykdom hos hund og er påvist hos hunder i Norge, spesielt importerte hunder. Hunder som tas med på reiser utenlands, kan bli vaksinert mot leptospirose.

Coxiella-serologi og qPCR utføres ved FHI. Det analyseres for tidlig og sene antistoff (IgM og IgG mot fase I og fase II antigen) som kan si noe om det foreligger aktuell eller kronisk sykdom, og som kan brukes som mål på behandlingsrespons. Akutt Q-feber gir stigning i antistoff mot fase II-antigen – IgM innen 2 uker. Før 2 uker kan bakterien påvises ved spesifikk PCR i EDTA-blod. Det er mulig å knipe en *Coxiella*-infeksjon ved 16S DNA PCR fra biopsier, men spesifikk PCR har høyere sensitivitet og utføres ved FHI, St. Olavs hospital eller SSI/FHM. Ved kronisk sykdom (>6 mndr.) sees en forskyvning av antistoffverdiene mot at fase I-antistoffene blir høyere enn fase II-antistoffene. Antistoffverdiene følges regelmessig (månedlig) ved kronisk sykdom, og ved mistanke om endokarditt og/eller infiserte graft anbefales også regelmessig måling av antifosfolipid-antistoffer. *Coxiella burnetii* gir Q-feber (query fever) og er en zoonose som rammer drøvtyggere, men også kjæledyr. Mennesker smittes ved inhalasjon av støv og aerosoler (eks. fra fostervann, placentavev, ull, urin/avføring), og bakterien overlever lenge i miljøet. Smitte via upasteuriserte melkeprodukter er også mulig. Det har vært utbrudd av Q-feber i Europa, sist i Nederland i 2007-10 med over 3700 registrerte tilfeller, hvorav en del utviklet kronisk Q-feber eller vedvarende postinfeksiøst tretthetssyndrom i etterkant. Q-feber er påvist hos produksjonsdyr i Danmark, Sverige og Finland. Risikofaktorer for å pådra seg Q-feber er kontakt med produksjonsdyr/opphold på gård. Sykdommen har potensiale som biologisk stridsmiddel.

Burkholderia spp. kan dyrkes, og noen laboratorier har egne skåler for dyrkning av *Burkholderia* (mtp. påvisning av andre *Burkholderia* species) pga. diagnostikk av lungeinfeksjoner hos CF-pasienter, men *Burkholderia* vokser også på vanlige skåler. De bør inkuberes i 3 dager. FHI har nasjonal referansefunksjon for diagnostikk av *B. pseudomallei* og *mallei* og utfører dyrkning, sanntids-PCR og resistenstesting. *B. pseudomallei/mallei* er inkludert i multiplex-PCR-panelet for potensielle bioterror-agens (B) da bakterien kan tenkes brukt som biologisk våpen. *B. pseudomallei* finnes i jordsmonn og forurenset vann i tropiske strøk i Sørøst-Asia og Nord-Australia og kan gi såkalt melioidose. Det er rapportert om tilfeller av melioidose fra Midt-Østen, deler av Afrika og Latin-Amerika. *B. pseudomallei* er også funnet i USA i stater langs den meksikanske gulf. Bakterien kan gi lokal infeksjon i hud, pneumoni, sepsis og systemisk infeksjon med affeksjon av f.eks. CNS.

B. mallei er en zoonose hos hester, esler og muldyr, men enkelte andre dyr kan også rammes. Sykdom hos husdyr sees i Øst-Europa, Midtøsten, Asia, Afrika og Sør- og Mellom-Amerika. Infiserte dyr får tuberkulose-lignende knuter og ulcerasjoner i neseslimhinner og luftveier og derav snue. Mennesker kan bli smittet, oftest etter kontakt med syke hester.

Nocardia spp. er bakterier som kan gi pneumoni fortrinnsvis hos personer med svekket immunforsvar. Bakterien kan også forårsake systemisk infeksjon, hjerneabscess og hudinfeksjon. Dødeligheten er iflg. CDC opptil 40% ved CNS-infeksjon. Det finnes minst 40 ulike species som kan gi human sykdom. Den finnes typisk i stillestående vann, råtnende planter og jordsmonn. Bakterien trenger forlenget inkubering for å vokse (2-4 uker) og lukter «kjeller». Den er en aerob, grampositiv stav og delvis syrefast og kan danne forgrenede filamenter. Bakterien kan identifiseres vha. Maldi-TOF fra koloni og molekylærgenetiske tester av biopsimateriale (16S rDNA PCR). Kombinasjonsbehandling i mange måneder er ofte nødvendig for kurasjon.

Corynebacterium diphtheriae gir difteri og sees nå så å si aldri i Norge pga. god vaksinasjonsdekning gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (innført i 1952), men kan forekomme hos uvaksinerte innvandrere. Difteri regnes som endemisk i flere land i Asia, Afrika, sør i Stillehavet, Midtøsten, Øst-Europa, Haiti og Den dominikanske republikk. Det er toksinproduserende stammer som gir alvorlig sykdom i luftveiene eller hud. Det dannes membraner på slimhinnene i luftveiene som kan gi tilstopping av luftveiene og ekte krupp. Sår difteri gir kroniske sår som kan spres videre og gi både luftveissykdom og hudsykdom.

Bakterieprøven fra luftveiene eller sår bør ankomme laboratoriet samme dag og er da lett å dyrke, fortrinnsvis på selektive skåler som Tinsdale agar. De ser ut som apatogene difteroider (korynebakterier) på skål og i mikroskop. Bakterieisolat (gjerne på flytende medium) videresendes FHI for toksinpåvisning. Antistoff mot toksin kan måles i serum. Toksinproduserende *C. ulcerans* og *C. pseudotuberculosis* kan gi et difterilignende sykdomsbilde. Behandles med antibiotika og anti-toksin som skaffes fra FHI. Syke personer anbefales også vaksine da naturlig infeksjon ikke gir fullgod immunitet. Nærkontakter tilbys prøvetaking fra hals eller sår, posteksponeringsbehandling, vaksine hvis uvaksinerte og klinisk oppfølging.

Ornitose (papegøyesyke) forårsakes av *Chlamydia psittaci* og er en global zoonose primært hos fugl, både selskapsfugl og ville fugler, men kan også forekomme hos produksjonsdyr og kjæledyr (katt). Tidligere ble antakelig en del tilfeller av atypisk pneumoni forårsaket av *C. pneumoniae* feildiagnostisert som ornitose. Importerte selskapsfugler kan være bærere av bakterien og har forårsaket humane tilfeller i Norge. Anamnesticke fuglekontakt og mistanke om atypisk pneumoni bør lede til antistoffundersøkelse av par-sera eller helst molekylærgenetisk påvisning i luftveisprøve. St. Olavs hospital har in-house PCR for *C. psittaci*. Mattilsynet skal varsles ved mistanke om smitte fra utbrudd hos fjørfe eller selskapsfugl.

Lungemiltbrann (inhalasjonsanthrax) er en usannsynlig importsykdom, men den sporulerende bakterien *Bacillus anthracis* har potensiale som biologisk stridsmiddel. Flere stormakter, noen europeiske land og et ukjent antall andre land har produsert miltbrannbakterie mtp. biologisk krigføring. I det tidligere Sovjetunionen førte et uhell ved en biovåpenfabrikk til et luftbåret utbrudd med 66 døde. I USA i 2001 ble 22 syke hvorav 5 døde etter spredning av sk. miltbrannbrev. Bakterien er fortsatt enzootisk i flere afrikanske og asiatiske land og et problem for planteetere som storfe, sau, geit og hest. Siste utbrudd i Norge var i 1937. Sverige hadde et utbrudd blant dyr i 2016. Humane tilfeller er påvist blant injiserende rusbrukere pga. kontaminert heroin – i Norge var det ett tilfelle i 2000 og flere land rapporterte om tilfeller mellom 2009-13. Det finnes en vaksine til dyr og en til mennesker (Anthrax Vaccine[®]) som kan brukes både som pre-eksponeringsprofylakse (PrEP) og post-eksponeringsprofylakse (PEP). Det gis 4 doser ila. 6 mndr. og årlig booster.

Bakterien (gram positiv stav) er lett å dyrke og er tradisjonelt penicillin-følsom, non-hemolytisk og ubevegelig til forskjell fra mer vanlig forekommende arter som *B. cereus*. Ved klinisk mistanke, bør ikke skålene åpnes på benk, men sendes FHI for identifikasjon, eller ved lav/manglende klinisk mistanke gjøre identifikasjon lokalt etter inaktivering av koloniene under P3-forhold. Mikroben er

kategorisert som smittestoff i smitterisikogruppe 3 iflg. Arbeidstilsynet. Ved OUS er agens i smitterisikogruppe 3 delt i to avhengig av potensialet for luftsmitte eller ikke, og *B. anthracis* er inkludert i gruppen der luftbåren smitte ikke kan utelukkes og krever dermed forhøyet inneslutningsnivå i laboratoriet. Beredskapslaboratoriet ved FHI har nasjonal referansefunksjon for *B. anthracis* og utfører dyrkning, qPCR og resistenstesting, samt påvisning vha. multiplex-PCR-panel (B), men *B. anthracis* er også inkludert i andre slike multiplex-PCR-paneler (C). Miltbrann har høy dødelighet selv med adekvat antibiotikabehandling (45% for lungemiltbrann). FHI har et antitoksinpreparat (Rabixacumab[®]) som har vist å redusere dødeligheten i dyreforsøk. Preparatet kan også brukes som post-eksponeringsprofylakse. Antibiotika er anbefalt som PEP.

Lungepest (selveste *Yersinia pestis*) er en svært usannsynlig importsykdom, og lungepest har vanligvis så kort inkubasjonstid at pasienten neppe rekker å komme hjem før innsykning. I dag forekommer kjente tilfeller av pest hovedsakelig i form av byllepest i deler av Afrika (Madagaskar og DR Congo), Asia, Sør-Amerika (Peru) og sørvestre fjellområder i USA. I 2017 var det et større utbrudd med lungepest i Madagaskar, men ingen meldte tilfeller blant reisende fra Madagaskar. Bakterien har et potensial som biologisk stridsmiddel. Bakterien kan spres med aerosoler der den kan forbli viabel i ca. 1 time og forårsake lungepest. Pest har gnagere som reservoar og lopper som vektor. Lungepest, men ikke byllepest kan smitte overføres mellom mennesker. Bakterien kan dyrkes fra affisert ved, luftveier eller blod og påvises med PCR. Den er inkludert i FilmArray[®] BioThreat Panel med to targets og FilmArray[®] Global Fever Panel.

Problemområde 2 – importerte Mykobakterieinfeksjoner i luftveiene

Luftveisprøver for undersøkelse for mykobakterier håndteres likt uavhengig av hvor de er ervervet, og det henvises til strategimøte nr. 30, 2016, om mykobakteriediagnostikk for detaljer.

Tuberkulose forekommer nå omtrent utelukkende som importinfeksjon, og de fleste (2/3) er lungetuberkulose. Personer med risiko for å være smittet med tuberkulose, screenes for tuberkulose, og behandling for latent TB er aktuelt og da særlig for immunsvekkede personer. Det er viktig å reservere en egen luftveisprøve til mykobakteriepåvisning - i tillegg til evt. prøver til differensialdiagnostikk - siden prøver til undersøkelse for mykobakterier NALC-behandles i laboratoriet for å drepe normalfloraen (men da også evt. sykdomsfremkallende bakterier). Vevsprøven sendes på steril beholder uten tilsetning, evt. med litt fysiologisk saltvann, for mikroskopi (Auramin-Rhodamin- eller Ziehl-Neelsen-farging), dyrkning og spesifikk Mtb-PCR. Hvis denne er positiv gjøres også PCR for påvisning av rifampicinresistensen. Mikroskopi gjøres ved de fleste mikrobiologiske laboratoriene, mens dyrkning og resistenstesting er sentralisert til større laboratorier. Stammer videresendes referanselaboratoriet ved FHI for verifisering, utvidet resistenstesting og karakterisering av stammen.

Lungeinfeksjoner med non-tuberkuløse mykobakterier (NTM) er sjeldnere enn Mtb og ikke alltid sikkert sykdomsframkallende ved påvisning i luftveiene. NTM dyrkes på flytende vekstmedium i seks uker og fast medium (Løvenstein-Jensen-medium) i åtte uker – i begge tilfeller ved 30 og 36°C. *M. ulcerans*, *M. chelonae*, *M. haemophilum* og *M. marimum* (f.eks.) vokser best ved 30°C. Hvis pasienten er immunsvekket, dyrkes i tillegg på buljong tilsatt jern ved 30°C for optimalisert vekst av *M. haemophilum* og *M. genavese*. Spesifikk PCR-diagnostikk for enkelte NTM har vært prøvd ut, men er ikke ennå tilgjengelig i Norge. I tillegg tas TB-Igra i perifert blod på spesialglass, evt. TB-spot ved FHI etter nærmere avtale ved inkonklusiv TB-Igra.

For all mikrobiologisk påvisning av mykobakterier gjelder prinsippet om jo mer materiale, jo bedre, og helst i egen beholder i tillegg til luftveisprøver tiltenkt andre mikrobiologiske undersøkelser.

Problemområde 3 – Importerte virale luftveisinfeksjoner

Hos voksne gjøres som regel en multiplex-PCR analyse for aktuelle luftveisvirus, alle eller enkelte av influensa A og B, SARS-CoV-2, parainfluensa type 1-4, adenovirus, metapneumovirus, RS-virus, enterovirus og evt. rhinovirus. Hos immunsupprimerte pasienter, kan det være indikasjon for CMV-PCR. Ved primær CMV- eller EBV-infeksjon har man virus i øvre luftveier slik at virusene kan spres ved deling av drikkebeholdere og kyssing.

Virale luftveisinfeksjoner som kun forekommer som import er veldig sjelden, men **fugleinfluensa** eller en annen ny influensavariant med pandemipotensiale kan dukke opp. I tillegg forekommer det fortsatt tilfeller med **MERS-CoV** på den arabiske halvøy. Det har også forekommet større utbrudd utenfor endemisk område med utgangspunkt i et enkelt importtilfelle. Viruset synes ikke å ha det samme smittepotensiale mellom mennesker som SARS-CoV-2. St. Olavs hospital og FHI har spesifikk PCR for påvisning i luftveisprøver.

Arbovirus som er de vanligste importerte virusinfeksjonene utenom kosmopolitiske virus, er sjelden årsak til nedre luftveisinfeksjoner, men som for mange virusykdommer er vondt i halsen og katarralia ikke uvanlig, og man påvise noen virus i prøver fra de øvre luftveiene. For eksempel kan apekoppevirus som primært ikke gir luftveisinfeksjon, påvises i øvre luftveier, og i enkelte tilfelle kan man se pneumonitt som komplikasjon. Lassafeber skal også kunne overføres mellom mennesker via halssekret og aerosoler, men gir ikke primært luftveissykdom.

Andre aktuelle importerte virale luftveisinfeksjoner: Uvaksinerte flyktninger og reisende kan ha med seg en av **de virale barnesykdommene** ved ankomst Norge eller at disse kan spres i miljøer med lav vaksinasjonsdekning, dvs. meslinger, røde hunder og kuma. Immunstatus for disse kan testes ved serologi, mens spesifikk PCR av øvre luftveisprøver eller andre materialer for det meste er sentralisert til FHI.

Problemområde 4 – importerte soppinfeksjoner i lungene

«Strategirapport om soppinfeksjoner 2013» beskriver i detalj valg av dyrkningsmedier, inkubasjonstider og –temperatur, samt valg av serologiske og molekylærgenetiske tester. Smitterisiko og laboratoriesikkerhet diskuteres i et eget avsnitt i rapporten. Det henvises primært til denne for beskrivelse av dyrkningsmetoder og behov for ekstra smitteverntiltak i laboratoriet. Man kan også konsultere referanselaboratorium for soppdiagnostikk, OUS.

Soppinfeksjoner i lungene er sjelden. Immunsupprimerte pasienter er som hovedregel mer utsatt enn immunfriske. ***Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP)** er et eksempel på soppinfeksjon i lungene hos immunsvekkede og antakelig i hovedsak ervervet innenlands. PCP er ikke så sjelden og trolig økende i takt med en økende andel av befolkningen på kjemoterapi for kreft eller annen immunmodulerende behandling. PCP sees nå sjelden hos personer som lever med hiv grunnet høy dekning av antiviral behandling. Soppen påvises ved PCR i dype luftveisprøver og evt. mikroskopi. Sistnevnte er i stadig mindre bruk pga. lavere sensitivitet enn PCR fordi hovedbolken av personer som får PCP i dag pga. iatrogen immunsuppresjon ofte har lavere infeksjonsintensitet enn tidligere aids-syke.

Ved oppgitt reiseanamnese og immunstatus kan man få mistanke om andre mer klassisk tropiske sopp som kan kreve spesifikke dyrkningsmetoder mtp. valg av medium, inkubasjonstid og –lengde, supplerende serologiske analyser og inneslutningsnivå i laboratoriet. Generelt bør man åpne prøver til sopp-undersøkelser og sopp-kulturer i BSL2-skap for å unngå kontaminasjon i laboratoriet og begrense risikoen for laboratoriesmitte.

Generelt om soppdiagnostikk

Mikroskopi, soppdyrking (mtp. gjær- og muggsopp), massespektrometri fra kultur, spesifikk eller generell sopp-PCR og serologiske tester bør utføres ved mistanke om soppinfeksjon. Det er bedre med for mye materiale enn for lite, særlig om man har en bred tilnærming pga. usikker utløsning av agens eller immunsvekket pasient. Pasientens immunstatus bør sjekkes med minimum en hiv-test.

Enkelte sopp (dimorfe sopp) krever håndtering i inneslutningsnivå 3 i laboratoriet for å beskytte mot laboratoriesmitte fra kultur (men ikke fra menneske til menneske, dvs. heller ikke direkte fra prøvematerialet).

Calcofluorowhite-farging av fiksert (tøking og metanolfiksering) prøvemateriale er enkelt og kan gi nyttig informasjon om type sopp og valg av dyrkningsmetodikk, eks. behov for spesialskåler og/eller tilsetninger.

Klassisk velges utsæd på en Sabouraud-skål som kan inkuberes ved to ulike temperaturer 25-30°C og 37°C. Gjærsopp vokser ofte innen et par dager, mens muggsopp trenger lengre tid. Ved dyrkning av dimorfe sopp bør inkubasjonstiden forlenges til 4-6, det kan være behov for utsæd på spesial-/tilleggsskåler (eks. BHI-agar eller sjokoladeagar), se Strategirapport for sopppiagnostikk 2013. Fra kultur kan en også komme i mål ved hjelp av massespektrometri (Maldi-TOF) gitt adekvat ekstraksjon og oppdaterte databaser eller ITS-PCR og sekvensering. Ved vekst av mistenkt dimorfe sopp er det ønskelig å ta av materiale til Maldi-TOF eller PCR fra fersk kultur før konidier har utviklet seg for å begrense smitterisikoen, men man bør likevel håndtere prøven på P3-lab og inaktivere den før den tas ut til andre analyser.

Serologisk diagnostikk er aktuelt for *Aspergillus* og dimorfe sopp (koksidiodiomykose, blastomykose og histoplamose). Det tar 3-6 uker før serologien for dimorfe sopp blir positiv, og immunsupprimerte klarer kanskje aldri å etablere en antistoffrespons. Kryptokokk-antigen kan påvises i serum og spinalvæske ved invasiv sykdom. *Aspergillus*-galaktomannan kan påvises i serum ved invasiv aspergillose og i dype luftveisprøver ved lunge-aspergillose, og (1,3)- β -D-glukan kan påvises i serum ved de fleste invasive soppiinfeksjoner unntatt ved kryptokokkinfeksjon eller mucorales-infeksjoner. Mannan og anti-mannan kan benyttes ved invasive candida-infeksjoner.

Molekylærgenetiske metoder kan deles inn i sanntids-PCR med spesifikke primere, eks. *Aspergillus*-PCR og kryptokokk-PCR, og molekylærgenetisk påvisning av konserverte regioner i et 18SDNA/ITS2-område til soppen med påfølgende sekvensering (ITS-PCR). Spesifikk PCR eller 18S DNA/ITS2-PCR med påfølgende sekvensering kan være til god hjelp for agensdiagnostikk på species-nivå.

Radiologiske og histologiske undersøkelser kan i noen tilfeller gi en pekepinn om at det foreligger en soppiinfeksjon.

Det kan være vanskelig å skille mellom kontaminering, kolonisering og faktisk infeksjon, og resultatet må alltid sammenholdes med klinikken. Uvanlige funn ved invasive infeksjoner skal sendes referanselaboratoriet for sopppiagnostikk, OUS, Rikshospitalet, for konfirmasjon.

Gjærsopp

Candida spp. gir vanligvis ikke pneumoni, men kan opptre sammen med hepatosplenisk candidiasis, og som abscesser.

Cryptococcus spp. kan være årsak til importpneumoni, men er sjelden. Det er særlig *C. gattii* og *neoformans* som gir sykdom hos mennesker og da som regel, men ikke alltid, hos immunsvekkede personer. *C. neoformans* er vanligst og deles inn i 4 serotyper hvorav type A og D finnes over hele verden, mens B og C fortrinnsvis forekommer i tropiske strøk. *C. gattii* ser ut til å bli mer vanlig utenfor kjerneområdene i Oceania og er bl.a. påvist i Nord-Amerika med flere alvorlige tilfeller også hos immunkompetente personer. Soppen er utbredt i natur og jordsmonn og hos fugler, og personer kan bli smittet ved inhalasjon av aerosoler som inneholder tørkede fuglelekkremer, spesielt fra duer.

Soppen kan mikroskoperes, dyrkes og påvises ved molekylærgenetiske metoder og aktuell sykdom kan påvises helst ved en antigen- test i serum, BAL eller spinalvæske. Kryptokokker er inkludert i tilgjengelige multiplex-PCR-paneler for CNS-agens (D), men testen har lavere sensitivitet enn antigen-testen.

Dimorfe sopp

Dimorfe sopp opptrer både som muggsopp og gjærsopp avhengig av vekstvilkårene. Ved 37°C vokser de vanligvis som gjærsopp, dvs. i kroppen og på skål som inkuberes ved 37°C, mens de vokser (raskere) som muggsopp ved lavere temperaturen i naturen eller inkubering ved 25°C og utgjør da en risiko for laboratoriesmitte når konidieproduksjonen har kommet i gang. Infeksjoner med dimorfe sopp kan ses hos immunkompetente personer og ikke bare immunsvekkede, men er svært sjeldne i Norge. Ved mistanke om dimorfe sopp er det viktig å merke rekvisisjonen tydelig om dette pga. potensiale for laboratoriesmitte fra kultur, mens smitte fra person til person ikke er kjent. Alle kan påvises ved mikroskopi, dyrkning, Maldi-TOF og molekylærgenetiske tester. Mikrobiologisk avdeling, RH, OUS, har tilgjengelig serologi for *Coccidioides*, *Blastomyces* og *Histoplasma*. Mikrobiologisk avdeling, Rikshospitalet, OUS, har referansefunksjon for soppdiagnostikk.

Histoplasmose forårsakes av *Histoplasma capsulatum* som finnes i Amerika og Asia, men ikke i Europa. Den gir sjelden sykdom hos immunfriske personer, men rammer primært immunsvekkede. Man smittes ved å inhalere aerosoler som inneholder sopp sporer fra dyreekskrementer fra fugler og flaggermus. Man ser sjelden soppen i luftveisprøver, og serologisk diagnostikk er førstevalg.

Koksidiodose forårsakes av *Coccidioides immitis* eller *C. posadasii* og kan opptre som pneumoni eller influensaliknende sykdom etter inhalasjon av sopp sporer i tørre områder i sørvestre USA, Sør- og Mellom-Amerika. Risikofaktorer inkluderer inhalasjon av støv med sporer i yrkes- eller fritidssammenheng. Immunsvekkede som har vært smittet tidligere kan utvikle et mer alvorlig forløp med generalisert sykdom og affeksjon av flere organer, f.eks. huden.

Blastomykose skyldes en sopp (*Blastomyces dermatitidis* og kanskje *B. gilchristii*) som finnes i fuktig jordsmonn og organisk plantemateriale under nedbrytning. I naturen opptrer den som muggsopp. Sykdommen opptrer i Nord-Amerika, men også i Afrika og Asia. Sporene kan spres gjennom luften og inhaleres der den transformeres til gjærsopp. CDC anslår at ca. halvparten utvikler symptomer fra 3 uker til 3 måneder etter inhalasjon av sporene, og immunsvekkede personer er mer utsatt for å bli syke og utvikle sykdom utenom lungene, typisk i hud, bein og ledd, urinveier, genitalia eller CNS. I USA brukes antigen-tester i serum og urin, evt. CNS, men disse er ikke tilgjengelige i Norge. Serologi sies å ha lav sensitivitet. Gjærsopp kan sees ved mikroskopi, men dyrkning fra affisert lokalisasjon (helst biopsi) er sk. gullstandard. Maldi-TOF av koloni og evt. ITS2-PCR eller spesifikk PCR anbefales for bekreftelse.

Paracoccidioides finnes særlig i Sentral- og Sør-Amerika og kan typisk gi sykdom i hud eller lunger hos menn som arbeider utendørs i rurale strøk, eller barn som leker ute i disse områdene. Både immunkompetente og personer med immunsvikt kan bli syke, men immunsvekkede har høyere risiko for alvorlig sykdom.

Talaromyces marneffeii, tidl. *Penicillium marneffeii*, er bare påvist i SØ-Asia, sørlige Kina og nordøstre India og kan gi sykdom hos immunsvekkede personer som har inhalert sporer fra miljøet. Antatt dyreresservoar er bambus-rotter. Immunsvekkede kan utvikle disseminert sykdom, og lungeaffeksjon er vanlig. Etter hvert som hivpasienter i endemisk område får tilgang til adekvat medisinerings for hiv, har antall tilfeller falt.

Emergomyces spp. er en dimorf sopp som man antar finnes over hele verden og er identifisert som sykdomsframkallende agens blant immunsupprimerte personer. Klinisk og histologisk ses overlapp med *Histoplasma*. Det er identifisert fem species med noe ulike sykdomsbilder inkludert granulomatøs lungesykdom, sk. adiaspiromycosis. Diagnostikk er utfordrende iom. mulighet for kryssreakasjon med *Histoplasma*-serologi. ITS2-PCR med sekvensering kan avklare diagnosen.

Muggsopp

Flere muggsopper kan opptre som årsak til importerte luftveisinfeksjoner. Mange vil like gjerne kunne erverves i Norge, se strategirapporten om soppdiagnostikk for utdypende informasjon.

Aspergillose kan erverves over hele verden og den vanligste muggsoppinfeksjonen hos mennesket. Det er flere potensielt sykdomsfremkallende species hvorav *Aspergillus fumigatus* er vanligst. *Aspergillus* bør mistenkes hos pasienter med kroniske/nyoppståtte radiologiske lungeforandringer hos tidligere TB-behandlede pasienter eller pasienter med mistanke om TB og negativ dyrkning. *Aspergillus*-artene kan skilles fra hverandre ved utseende på skål og ved mikroskopi. Maldi-TOF fra kultur gir ofte god identifikasjon. Det finnes spesifikk *Aspergillus*-PCR ved enkelte laboratorier, men man vil kunne bekrefte species ved ITS2-PCR og sekvensering. *Aspergillus*-galaktomannan kan påvises i dype luftveisprøver og serum.

Mucormycose oppfattes som meget sjelden, men påvises hyppigere i Norge enn infeksjoner med dimorfe sopp. Mucormycose kan gi infeksjon i øvre luftveier og evt. CNS (rhinocerebral mucormycose), men kan også gi infeksjon i nedre luftveier (pulmonal mucormycose), og i grunn hvor som helst. Det er særlig personer med nedsatt immunforsvar (benmargs- eller organtransplanterte, hematologiske maligniteter, ukontrollert diabetes mellitus, premature, underernærte, langvarig kortisonbehandling, vedvarende nøytropeni) som pådrar seg mucormycose og kan utvikle dissimintert sykdom.

Flere agens er inkludert i gruppen *Mucorales*: *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, m.fl. Man smittes ved inhalasjon, inokulasjon eller inntak av sporer fra miljøet. Samfunnsutbrudd etter naturkatastrofer har forekommet. Det har også forekommet utbrudd i helseinstitusjoner med spredning via kontaminert utstyr, luftsmitterom med undertrykk, vannlekkasjer, dårlig luftkvalitet og bygningsarbeid.

Mikroskopi og dyrkning med påfølgende Maldi-TOF og ITS2-PCR fra antatt sterile områder anbefales. Beta-D-glucan eller *Aspergillus*-galaktomannan påvises ikke ved mucormycetes.

Problemområde 5 - Importerte parasittinfeksjoner i luftveiene

Parasittær årsak til luftveisinfeksjoner er svært uvanlig. Noen parasitter har en lungefase i sin vandrings- og modningsfase og mistanken bør vekkes av nytilkommet eosinofili. Man kan da utvikle eosinofil astma eller sk. Löfflers syndrom. Ved *Ascaris* kan lungefasen vare i inntil 2-3 uker etter smitten. Ved *Schistosoma*-infeksjon har man også en lungefase som kan utløse feber, luftveissymptomer og eosinofili, noe som da kalles Katayama feber. På dette tidspunktet har man ikke nødvendigvis serokonvertert som kan ta inntil 8 uker. Det kan ta inntil 12 uker før eggproduksjonen har kommet i gang.

Av rene lungeparasitter er det få, og den vanligste er lungeikten *Paragonimus* som det er flere species av, og som primært forekommer i Sørøst-Asia. Det finnes også noen arter som er påvist i Amerika og Vest-Afrika. Ved paragonimiasis har man lungefortetninger som kan forveksles med tuberkulose, kronisk hoste, rustfarget sputum, evt hemotyse, eosinofil pleuraeffusjon og pleuritt. Ektopisk paragonimiasis forekommer også som eosinofil meningitt (visceral larva migrans) eller kutan larva migrans. De karakteristiske eggene påvises i prøver fra nedre luftveier, men eggene kan også svelges og sees i avføring. Det er ingen serologisk test eller molekylærgenetisk test tilgjengelig i Norge, men man kan sende ufiksert materiale til Statens seruminstitut for pan-parasitt-PCR (basert på 18s DNA).

Ved **ekinokokkose** er lungecyster nest vanligst etter levercyster. Ekinokokk-serologi har lavere sensitivitet ved lungecyster enn levercyster, og de må fjernes in toto ved kirurgi. Antiparasittærbehandling skal ikke startes før dagen før kirurgi for å redusere risikoen for peroperativ perforasjon da cysteveggen blir «bløt» av den anti-parasittære behandlingen. Peroperative prøver bør

sendes både til histologisk undersøkelse og uten tilsetning til mikrobiologisk undersøkelse i form av mikroskopi og spesifikk PCR (via Referanselaboratoriet for molekylærgenetisk parasittdiagnostikk ved OUS-Ullevål).

Amøbe-pseudocyster forårsaket av *Entamoeba histolytica* i lever kan penetrere til pleura og lungene. Amøber kan da detekteres med PCR, antigenester eller mikroskopi i luftveisprøver. Parasittinfeksjoner diagnostiseres mikroskopisk, serologisk og/eller molekylærgenetisk, evt. histologisk. Vevsprøver sendes ufiksert på litt saltvann til mikroskopi. Ufikserte vevsprøver kan undersøkes molekylærgenetisk med spesifikke PCR-analyser (*Schistosoma*-PCR og -serologi ved OUS). OUS videresender prøver ved behov til Statens seruminstitut som tilbyr spesifikk PCR for *Echinococcus*, samt pan-parasitt-PCR, eller til andre utenlandske laboratorier. Serum for påvisning av antistoffer mot *Echinococcus* sendes Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og *Schistosoma* sendes UNN eller OUS-Ullevål. Det finnes også en antigenest i serum (CAA) for *Schistosoma spp.* som kan brukes som mål for behandlingsrespons; denne videresendes fra UNN til Leyden University Medical Center i Nederland

Referanselaboratoriene for henholdsvis serologisk parasitt-diagnostikk ved UNN og molekylærgenetisk parasitt-diagnostikk ved OUS og kompetansetjenestene for import- og tropesykdommer ved Infeksjonsmedisinsk seksjon, Haukeland universitetssykehus og Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, kan kontaktes for råd om prøvetaking og forsendelse i forkant av prøvetaking. Referanselaboratoriene i parasittologisk diagnostikk på hhv. UNN og OUS er hjelpelige med videresending til aktuelle institusjoner utenfor Norge og sammen med og kompetansetjenestene i import- og tropesykdommer på hhv. HUS og OUS holder de seg oppdatert på hvilke laboratorier som tilbyr de ulike analysene.

Eksempler på multiplex-PCR-paneler:

- A: FilmArray Penumoni Panel
- B: FilmArray® BioThreat Panel
- C: FilmArray® Global Fever Panel
- D: FilmArray® Meningitis/encephalitis (ME) panel

Referanser

1. **Manson's Tropical Diseases, 23rd Edition**, eBook ISBN 9780702053061 eller Hardcover ISBN 9780702051012
2. **Medisinsk mikrobiologi, 4. utgave**, Rollag H, et al. Gyldendal norsk forlag 2019. ISBN 978-82-05-50098-3
3. CDC – www.cdc.gov
4. **Håndbok Infeksjonsmedisin (OUS)**, 2022, elektronisk tilgjengelig på www.medisinous.no eller via app Metodebok
5. **Brukerhåndbok i mikrobiologi (OUS)**, 2022, elektronisk tilgjengelig på www.medisinous.no
6. **Strategimøte nr 27 - 2013 – Soppinfeksjoner**
<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/strategirapporter/soppinfeksjoner-pdf.pdf>
7. **Strategimøte nr. 30 – 2016 – Mykobakterieinfeksjoner** Microsoft Word - Rapport Strategimøte nr 30 Mykobakteriediagnostikk.docx (fhi.no)
8. **Forskrift om vern mot eksponering for biologiske faktorer (bakterier, virus, sopp m.m.) på arbeidsplassen** - Lovdata, https://lovdata.no/dokument/SFO/forskrift/1997-12-19-1322#KAPITTEL_8
9. **Prosedyre for «Avlesning av mykobakterier»**, Mikrobiologisk avdeling, Ullevål, OUS
10. FHI – Smittsomme sykdommer A-Å og **Veileder for mikrobiologiske laboratorieanalyser**.
11. Hesstvedt L, et al, **Two Norwegian Patients With Melioidosis Presenting With Bacteraemia and Splenic and Prostatic Abscesses**, *J Trav Med* 2011; 18(6), 418-21
12. Samaddar A and Sharma A, **Emergomycosis, an Emerging Systemic Mycosis in Immunocompromised Patients: Current Trends and Future Prospects**, *Front Med* 23. April 2022, <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670731>
13. Arbeidstilsynet – smitterisikogrupper

VEDLEGG 1. Program

Referansegruppene for ekstern kvalitetssikring i medisinsk mikrobiologi* inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om

Diagnostikk av luftveisinfeksjoner

Møtedato: 26.-27. okt. 2022

Møtested: Radisson RED Oslo Airport

PROGRAMKOMITÉ:

Andreas Christensen (leder), Eivor J.N. Jacobsen, Maria Mathisen, Dagfinn Skaare, Astrid L. Wester

Dag 1 – onsdag 26.oktober

Tidspunkt	Tid	Tittel	Innleder
09.30 -10.00	30 min	Frukt og kaffe	
10.00		Logistikk jfr. digitale deltakere mv. (Arbeidsgruppene v/Astrid L. Wester)	
10.01 -10.05		Velkommen Innledning ved ledere for referansegruppene, Grete Birkeland Kro og Ståle Tofteland	
10.05-10.15	10 min	Gjennomgang spørreundersøkelsen	Eivor Jacobsen
		Del I: Diagnostikk ved kliniske tilstander	Møteleder: Einar T. Weme
10.15 – 10.35	15+5 min	Øvre luftveisinfeksjoner	Ingvild Haugan
10.35 – 10.55	15+5 min	Luftveisinfeksjoner hos barn	Henrik Døllner
10.55 – 11.15	15+5 min	KOLS-forverring	Dagfinn Skaare
11.15 – 11.35	20 min	Diskusjon uavklarte problemstillinger	
11.35 - 12.30	55 min	Lunch	
12.30 – 12.50	15+5 min	Samfunnservivet pneumoni og kvantitativ PCR	Jan Cato Holter
12.50 – 13.10	15+5 min	Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner	Kirsten B. Strand Mireille W. H. Wulf
13.10-13.40	20 min	Diskusjon uavklarte problemstillinger	
13.40 – 13.55	15 min	Benstrekk	
		Del II: Testmodeller og ny metodikk	Møteleder: Dagfinn Skaare
13.55 – 14.15	15+5 min	Restriktiv vs. liberal testmodell for luftveisagens	Fabian Åhrberg
14.15 – 14.30	10+5 min	Syndrombasert testing	Siri Tandberg Knoop
14.30 – 14.50	20 min	Diskusjon uavklarte problemstillinger	
14.50 – 15.20	20 min	Kaffepause	

* Referansegruppene for ekstern kvalitetskontroll i virologi/serologi og bakteriologi/mykologi/parasittologi velges i årsmøtet til Forum for medisinsk mikrobiologi. Dette forumet er et frittstående, kollegialt forum med det formål å sikre god kvalitet og gode faglige tjenester innen medisinsk mikrobiologi i Norge. Forumet er forankret i samarbeidsavtaler mellom de enkelte laboratorier og Folkehelseinstituttet, hvor også strategimøter og ringtestprogrammer beskrives.

	Del III: Spesielle temaer		Møteleder: Dagfinn Skaare
15.20 – 15.40	15+5 min	Cystisk fibrose	Nils O. Hermansen
15.40 – 16.00	15+5 min	Importerte luftveisinfeksjoner	Frank O. D. Pettersen
16.00 – 16.30	30 min	Diskusjon uavklarte problemstillinger	

Dag 2 – torsdag 27.oktober

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.30 -10.00	30 min	Frukt og kaffe	
	Del IV: Klinisk vurdering		Møteleder: Maria Mathisen
10.00 – 10.20	15+5 min	Klinisk relevans og fortolkning av bakteriefunn	AFA v/Arnfinn Sundsfjord
10.20 – 10.40	15+5 min	Klinisk relevans og fortolkning av virusfunn	Andreas Christensen
10.40 – 11.00	15+5 min	Populasjonsfokuset testing	Joakim Øverbø
11.00 – 11.30	30 min	Diskusjon uavklarte problemstillinger	
11.30 – 12.25	55 min	Lunch	
	Del V: Organisering i laboratoriet		Møteleder: Dagfinn Skaare
12.25 – 12.45	15+5 min	Pasientnær analyse ved luftveissymptomer - erfaringer fra et norsk universitetssykehus	Iren Løhr
12.45 – 13.05	15+5 min	Konsekvenser av pandemien	Fredrik Müller
13.05 – 13.15	15 min	Benstrekk	
13.15 – 14.00	45 min	Oppsummerende diskusjon	Møteledere: Grete B. Kro og Dagfinn Skaare

* Referansegruppene for ekstern kvalitetskontroll i virologi/serologi og bakteriologi/mykologi/parasittologi velges i årsmøtet til Forum for medisinsk mikrobiologi. Dette forumet er et frittstående, kollegialt forum med det formål å sikre god kvalitet og gode faglige tjenester innen medisinsk mikrobiologi i Norge. Forumet er forankret i samarbeidsavtaler mellom de enkelte laboratorier og Folkehelseinstituttet, hvor også strategimøter og ringtestprogrammer beskrives.

VEDLEGG 2: Spørreundersøkelse før møtet – resultater

SPØRREUNDERSØKELSE

Strategimøtet 26-27 oktober 2023

Luftveisinfeksjoner

BAKGRUNNSTALL

- Respons fra 18 laboratorier
- 2 har ikke primærdiagnostikk av luftveisprøver
- 16 svar, hvorav 5 universitetssykehus
- Forskjellig struktur

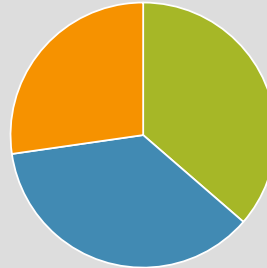
IN-HOUSE ELLER KOMMERSIELT PANEL TIL DIAGNOSTIKK AV LUFTVEISINFEKSJONER

Universitetssykehus



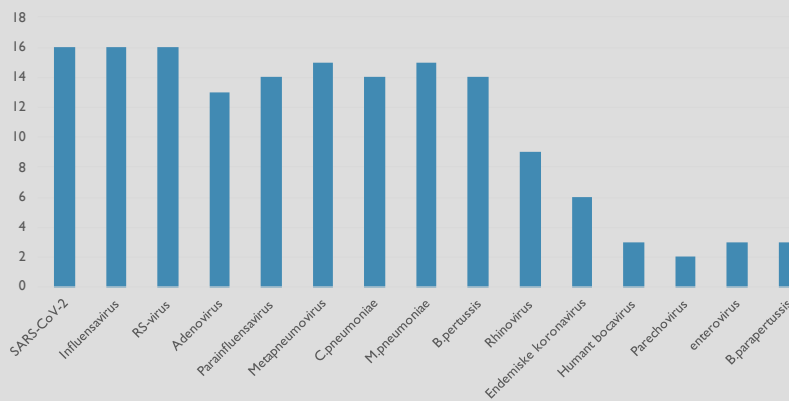
■ In-house ■ Kommersielt panel ■ Blanding

Andre

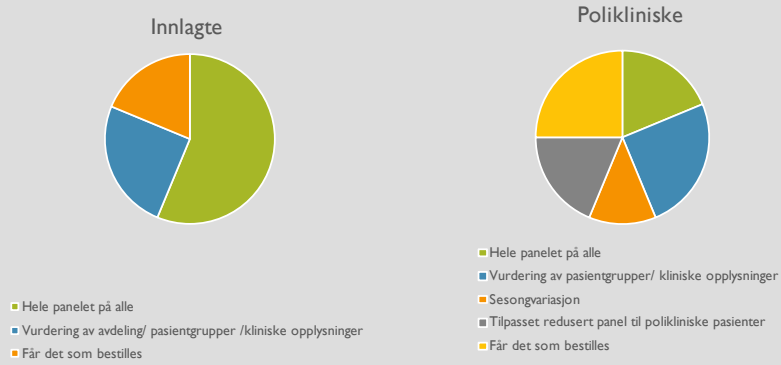


■ In-house ■ Kommersielt panel ■ Blanding

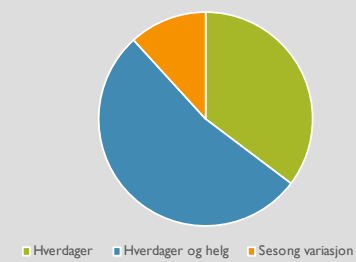
HVILKE AGENS OMFATTER HELE PANELET



HVILKEN TESTSTRATEGI BENYTTES?



KJØRES PANELET DAGLIG KUN PÅ HVERDAGER ELLER OGSÅ I HELGENE?

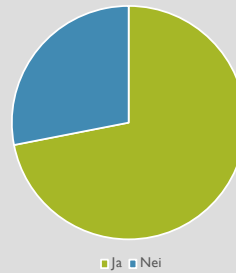


BLIR LOKAL STATISTIKK FORMIDLET TIL REKVIRENTENE?

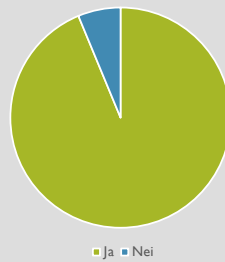
Universitetssykehus



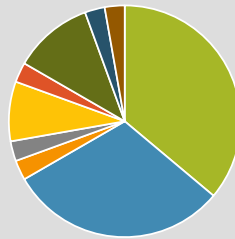
Andre



TILBYR AVDELINGEN/SYKEHUSET HURTIG PCR SOM ØYEBLIKKELIG HJELP-UNDERSØKELSE?



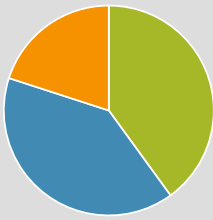
HVILKE PRODUKT BENYTTES?



■ GenXpert ■ Cobas Liat ■ Geenius ■ Qiasat ■ Alinity M ■ e-plex ■ Film-array ■ Ingen ■ Panther

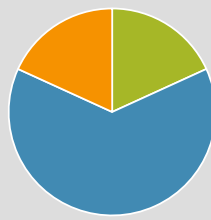
HVOR ER UTSTYRET Plassert?

Universitetssykehus



■ Laboratoriet ■ Akuttmottaket ■ Annet ■

Andre



■ Laboratoriet ■ Akuttmottaket ■ Annet ■



VEDLEGG 3. Mentimeter-resultater


Oversikt

Programpost	Mentimeterfigur
Praktisk informasjon og opplysninger om deltagerne	1a,b,c
Konsekvenser av pandemien	2a,b
Restriktiv vs. liberal testmodell for luftveisagens	3a,b
Pasientnær analyse ved luftveissymptomer – erfaringer	4a,b
Syndrombasert testing	5
Populasjonsfokusert testing	6a,b
Klinisk relevans, fortolkning og resistensbestemmelse av bakteriefunn	7a,b
Klinisk relevans og fortolkning av virusfunn	8
Øvre luftveisinfeksjoner	9a,b
Luftveisinfeksjoner hos barn	10a,b
KOLS-forverring	11a,b
Samfunnservervet pneumoni	12a,b
Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner	13a,b
Cystisk fibrose	14a,b
Importerte luftveisinfeksjoner	15a,b
Evaluering av møtet	16

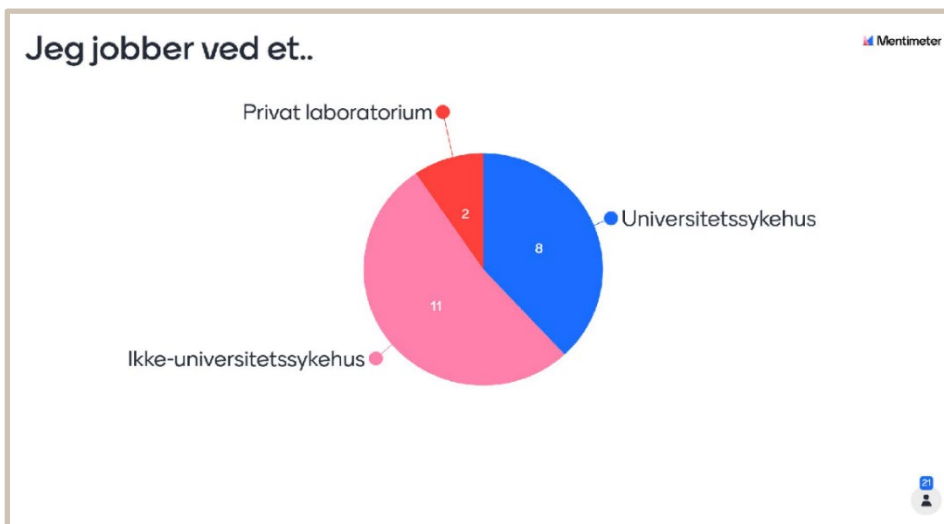
Praktisk informasjon og opplysninger om deltagerne

Praktisk informasjon

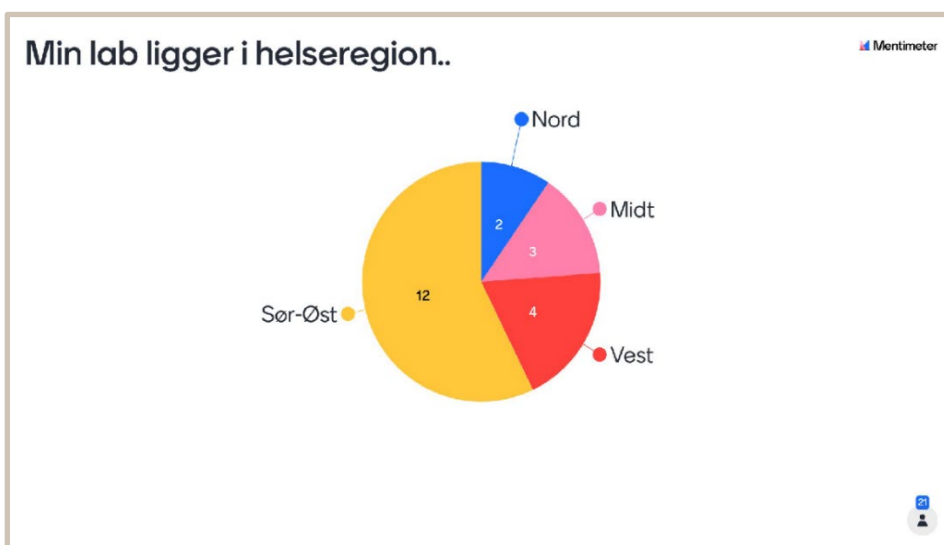
- Kun 1 stemme per lab / avdeling / helseforetak
- Avstemningen er anonym (tillitsbasert)
- Resultatene inngår i strategirapporten
-
- Spørsmål merket ** er multiple choice med mulighet for flere svar



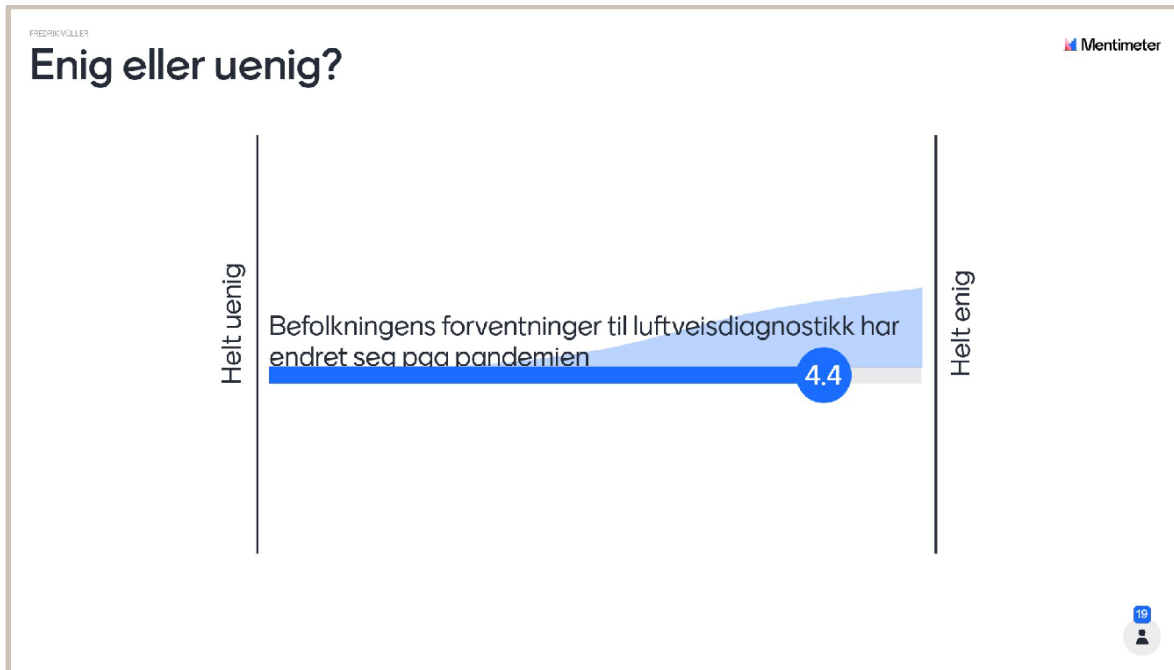
Mentimeterfigur 1a. Praktisk informasjon til møtet.



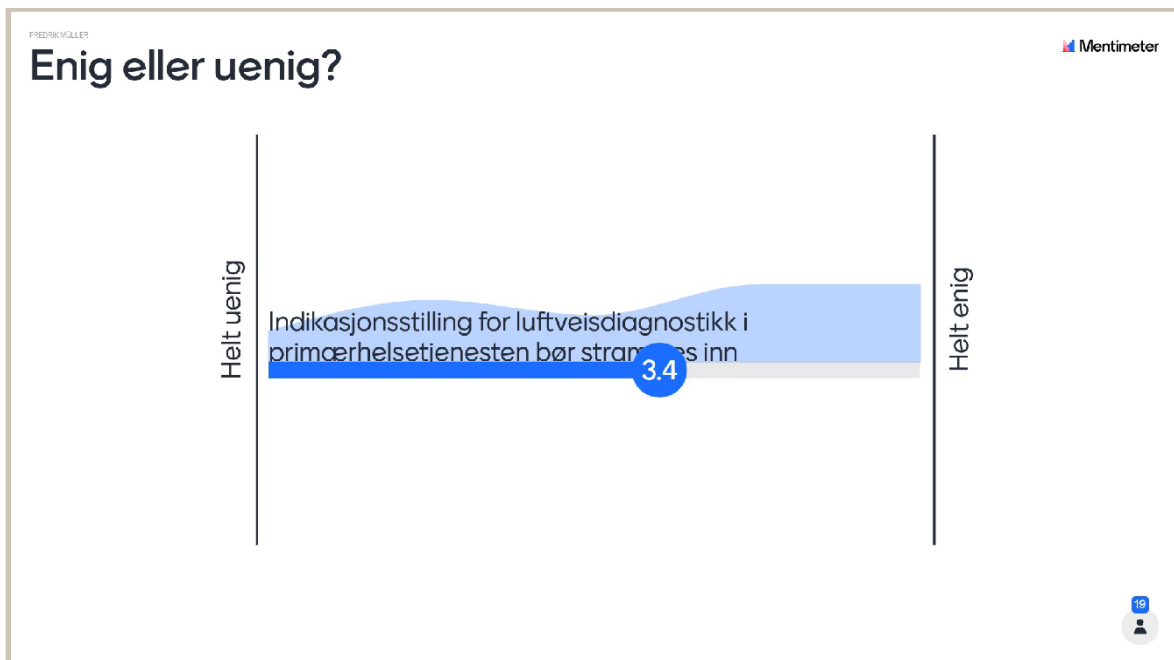
Mentimeterfigur 1b. Type laboratorium.



Mentimeterfigur 1c. Helseregiontilhørighet

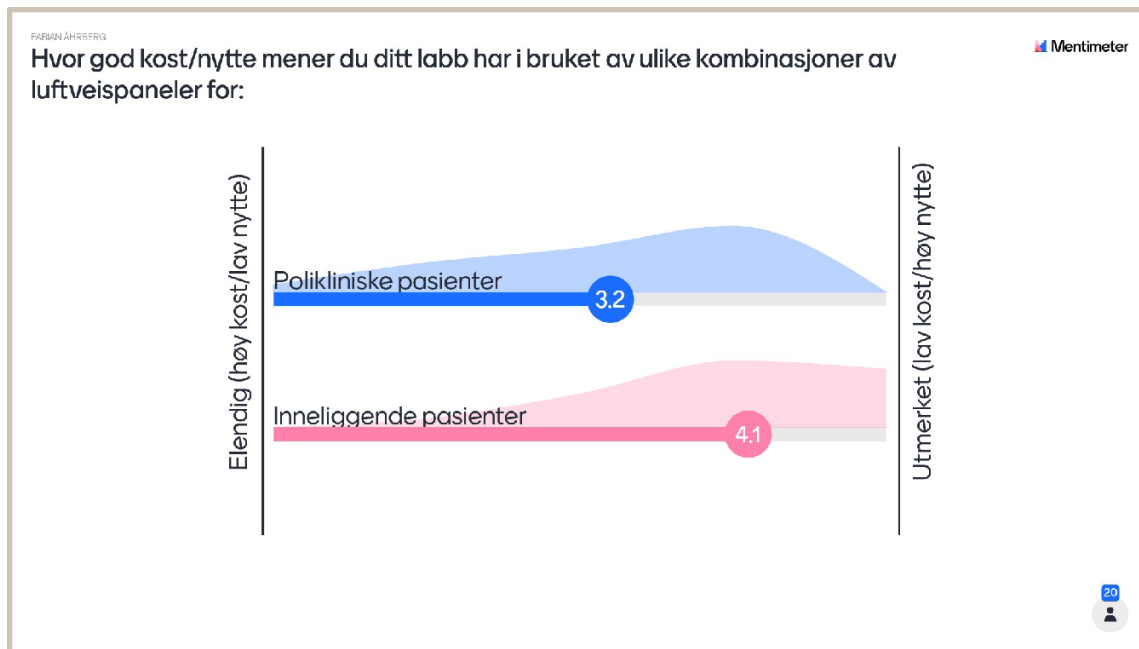
Konsekvenser av pandemien

Mentimeterfigur 2a. Endrete forventninger til luftveisdiagnostikk i befolkningen etter pandemien

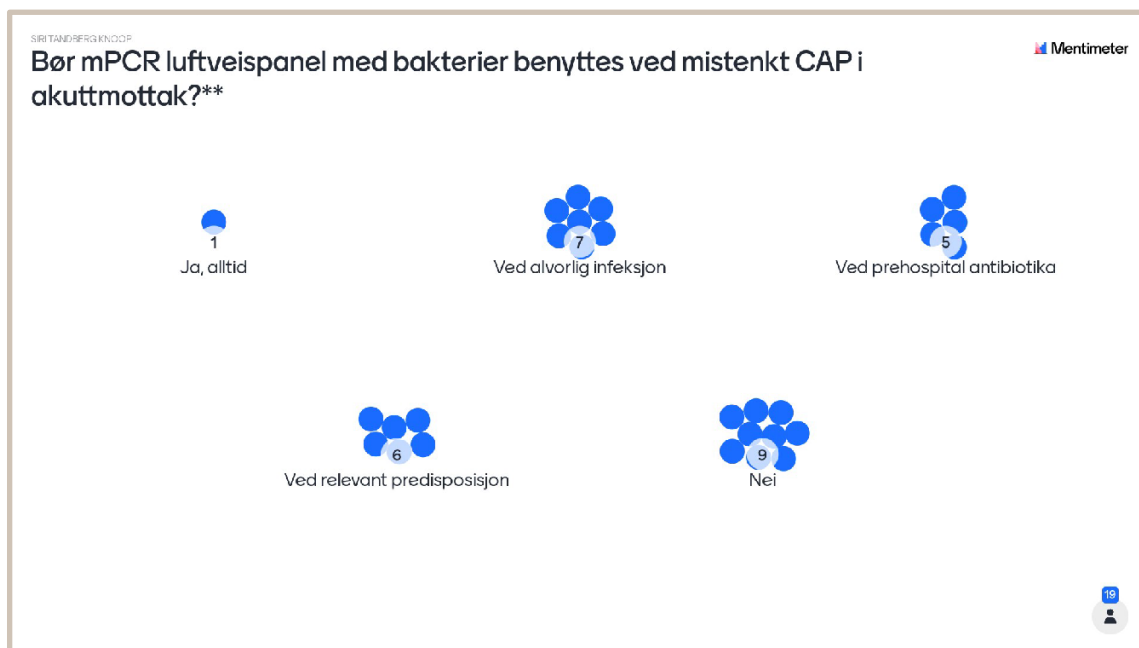


Mentimeterfigur 2b. Behov for innstramning av indikasjon for luftveisdiagnostikk i primærhelsetjenesten.

Restriktiv vs. Liberal testmodell for luftveisagens

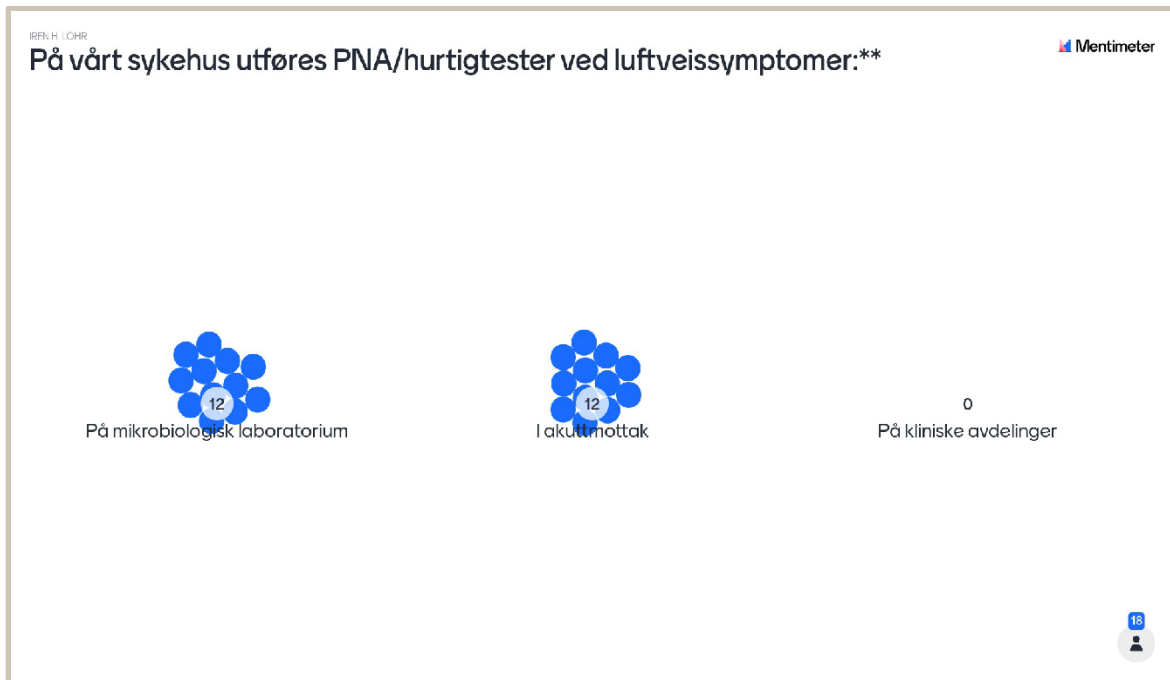


Mentimeterfigur 3a. Kost/nytte luftveispaneler.

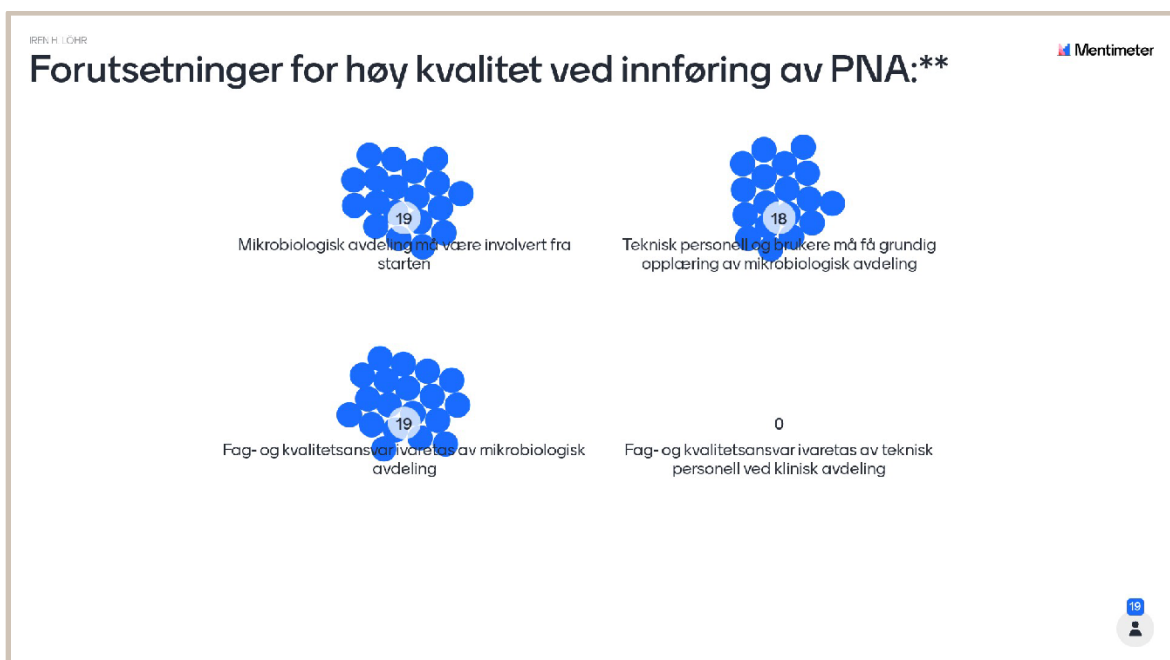


Mentimeterfigur 3b. Luftveispanel ved mistenkt samfunnservert pneumoni (CAP) i akuttmottak.

Pasientnær analyse ved luftveissymptomer – erfaringer



Mentimeterfigur 4a. Lokal praksis for bruk av pasientnære analyser (PNA) ved luftveissymptomer

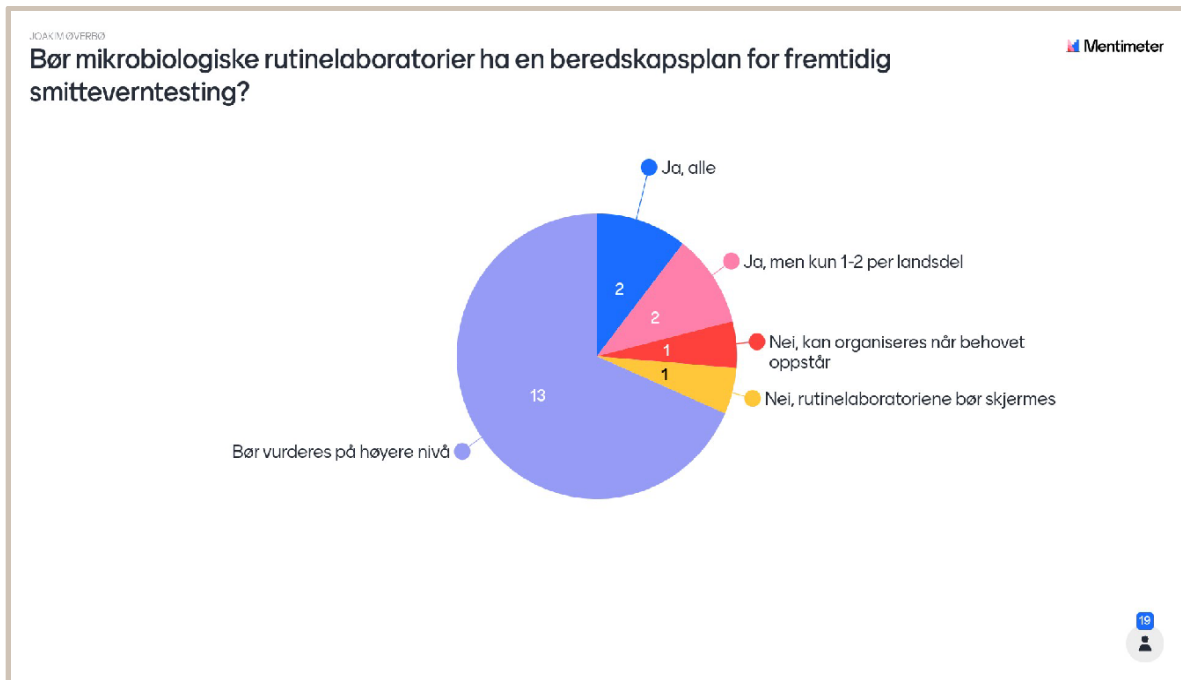


Mentimeterfigur 4b. Involvering av mikrobiologisk avdeling for høy kvalitet ved innføring av pasientnære analyser (PNA).

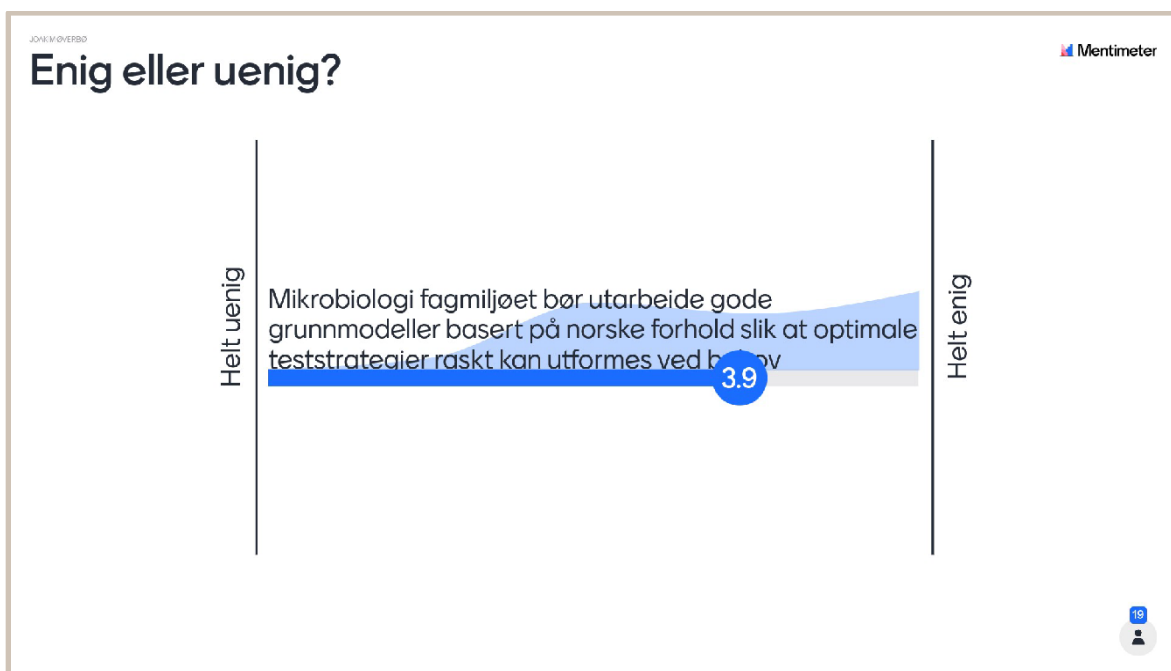
Syndrombasert testing

Mentimeterfigur 5. Luftveispanel ved mistanke om sykehuservet pneumoni.

Populasjonsfokusert testing



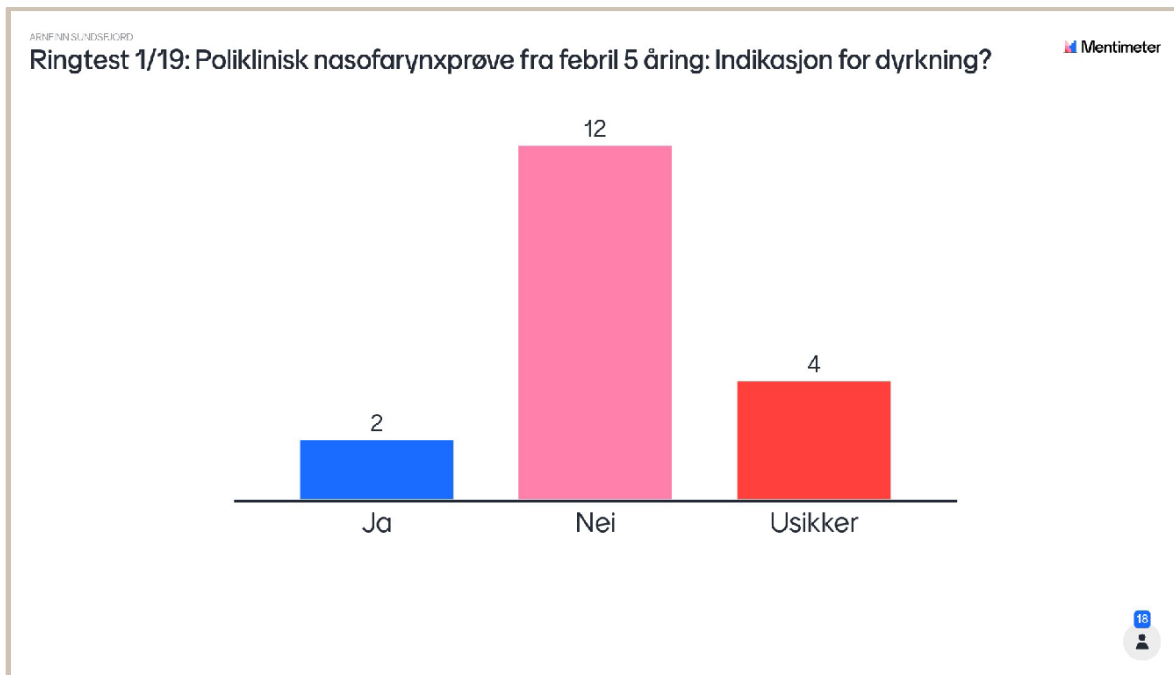
Mentimeterfigur 6a. Beredskapsplan for smitteverntesting ved enkeltlaboratorier.



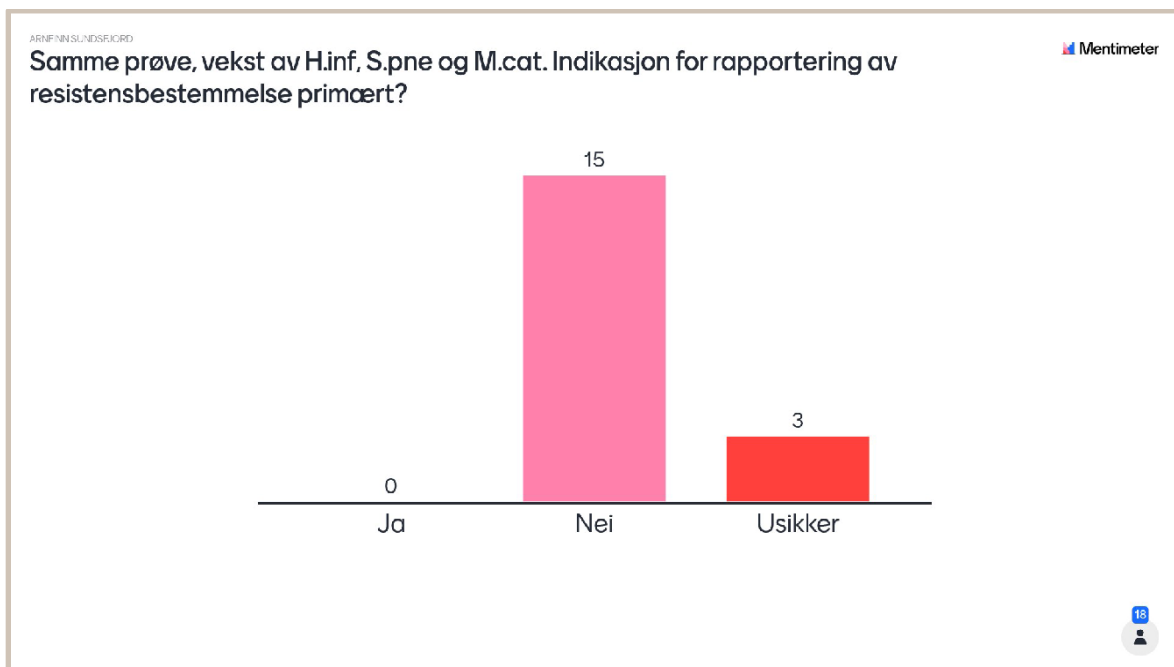
Mentimeterfigur 6b. Mikrobiologimiljøet bør utarbeide grunnmodeller for smitteverntesting

Klinisk relevans og fortolkning av virusfunn

Mentimeterfigur 7. Klinisk relevans av funn av virus gruppe 2 (adenovirus, endemiske koronavirus, humant bocavirus, rhinovirus, enterovirus EV D68 og parainfluenzavirus).

Klinisk relevans, fortolkning og resistensbestemmelse av bakteriefunn

Mentimeterfigur 8a. Klinisk relevans av dyrkning nasopharynx hos barn med feber.

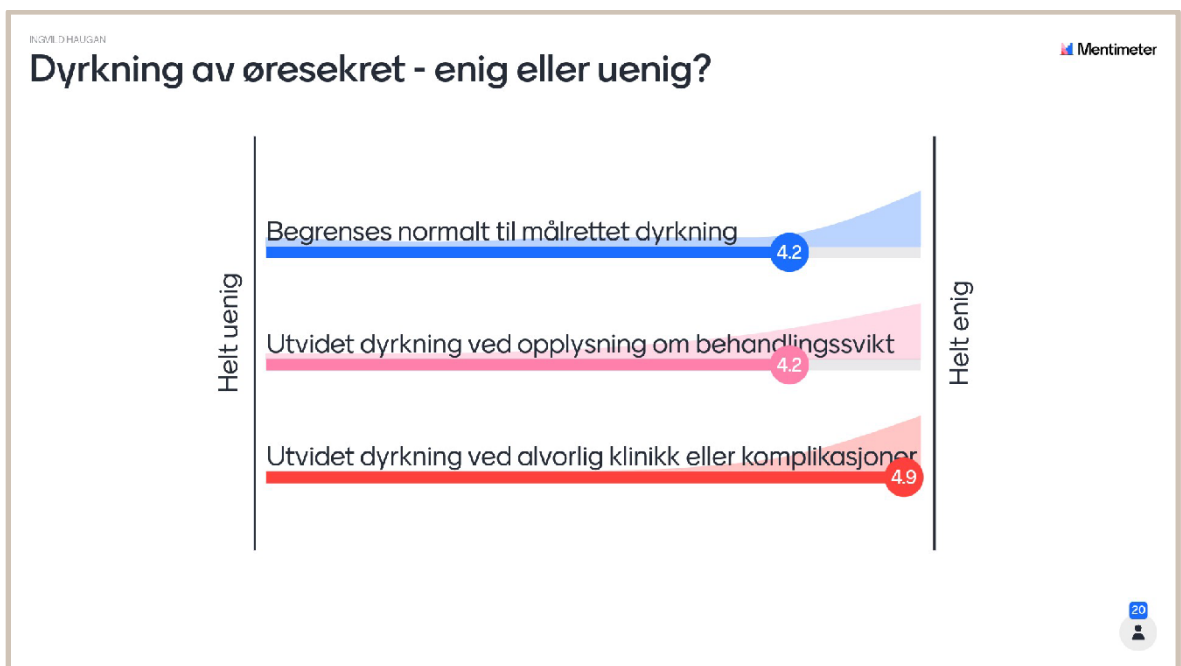


Mentimeterfigur 8b. Indikasjon for rapportering av resistens ved funn av *H. influenzae*, *S. pneumoniae* eller *M. catarrhalis* i nasopharynxprøve fra barn med feber.

Øvre luftveisinfectionsjoner

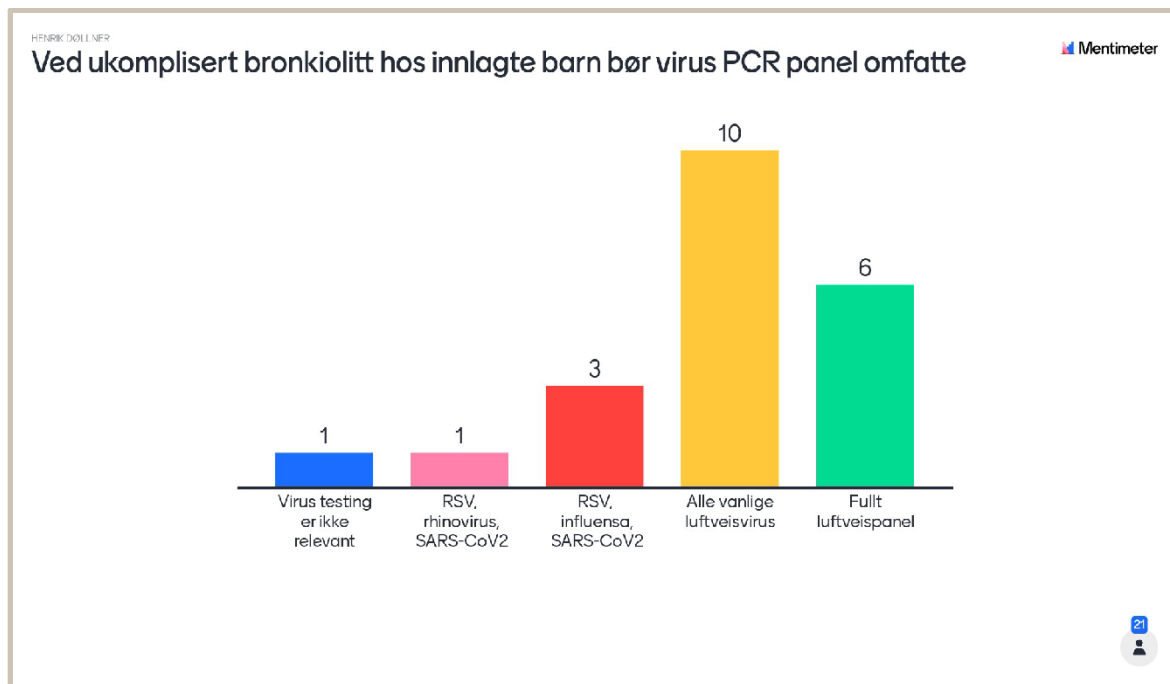


Mentimeterfigur 9a. Indikasjon for nasopharynxprøve ved ØLI.

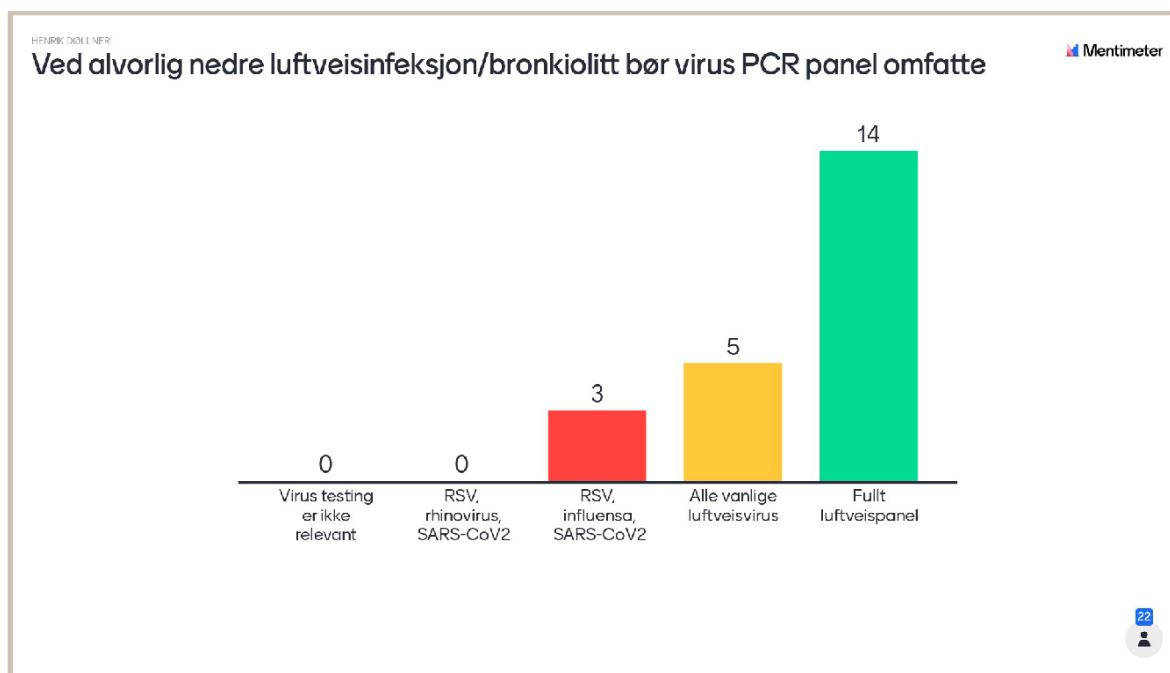


Mentimeterfigur 9b. Indikasjon dyrkning øresekret.

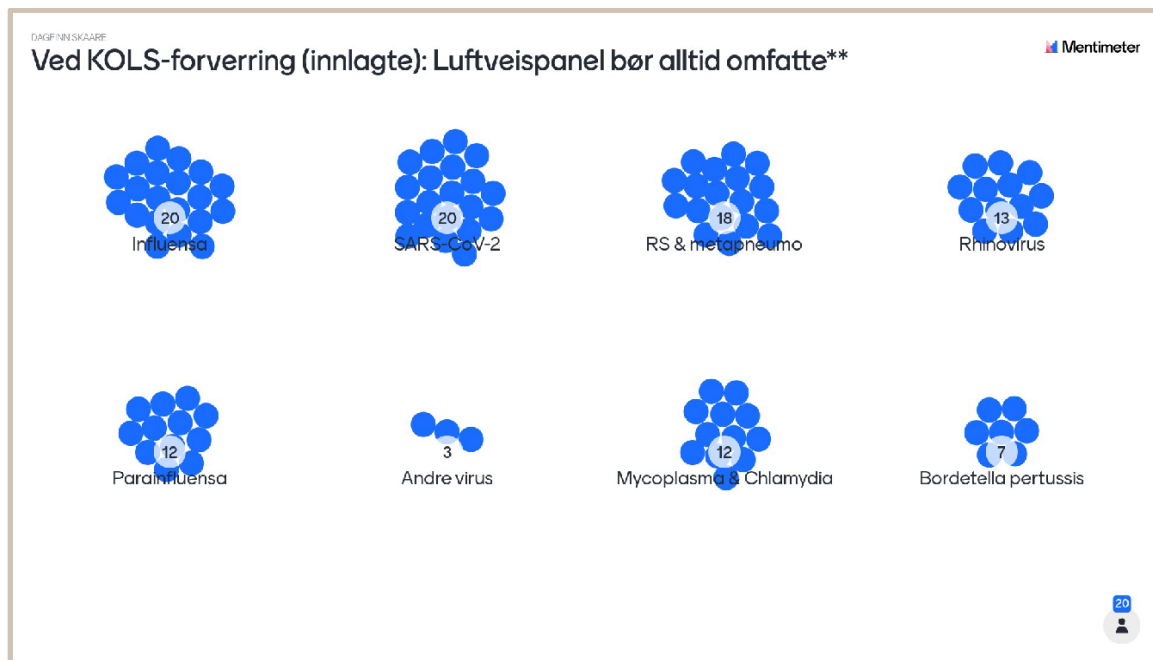
Luftveisinfeksjoner hos barn



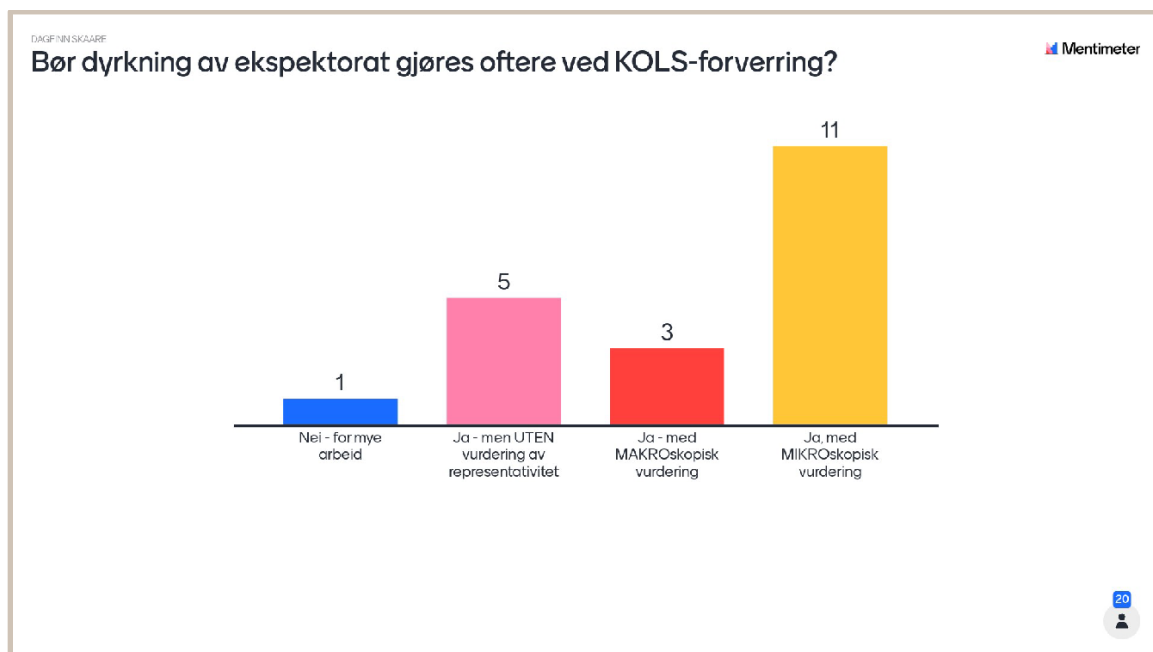
Mentimeterfigur 10a. Virus-panel ved ukomplisert bronkiolitt hos barn.



Mentimeterfigur 10b. Virus-panel ved alvorlig NLI hos barn.

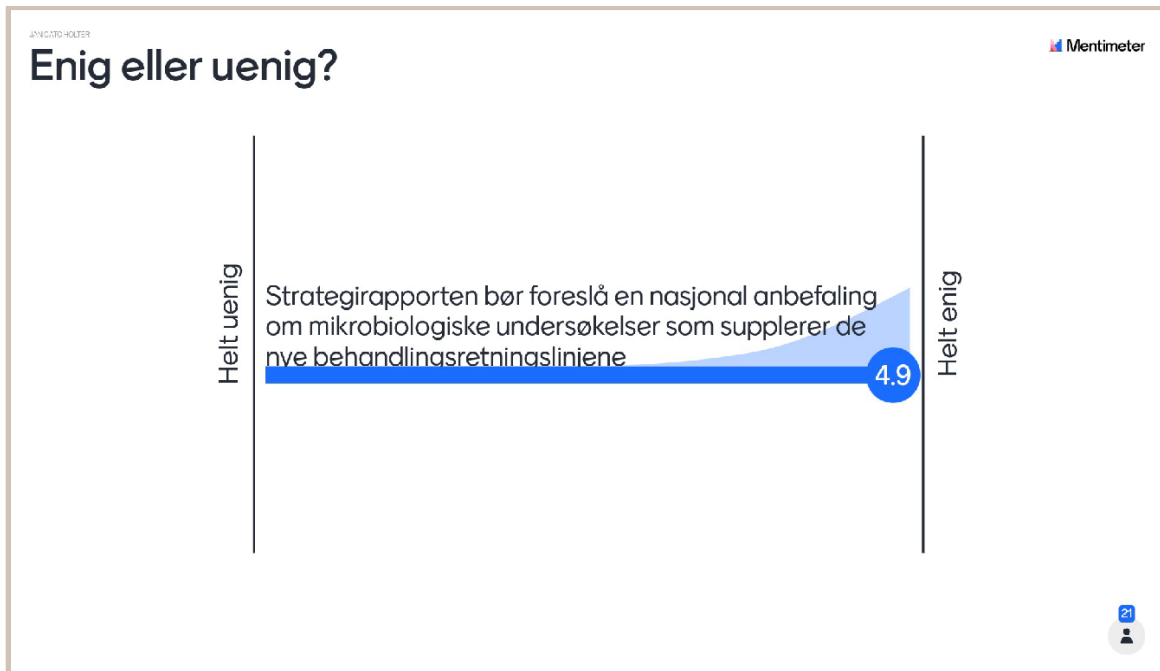
KOLS-forverring

Mentimeterfigur 11a. Luftveispanel ved KOLS-forverring (innlagt i sykehus).

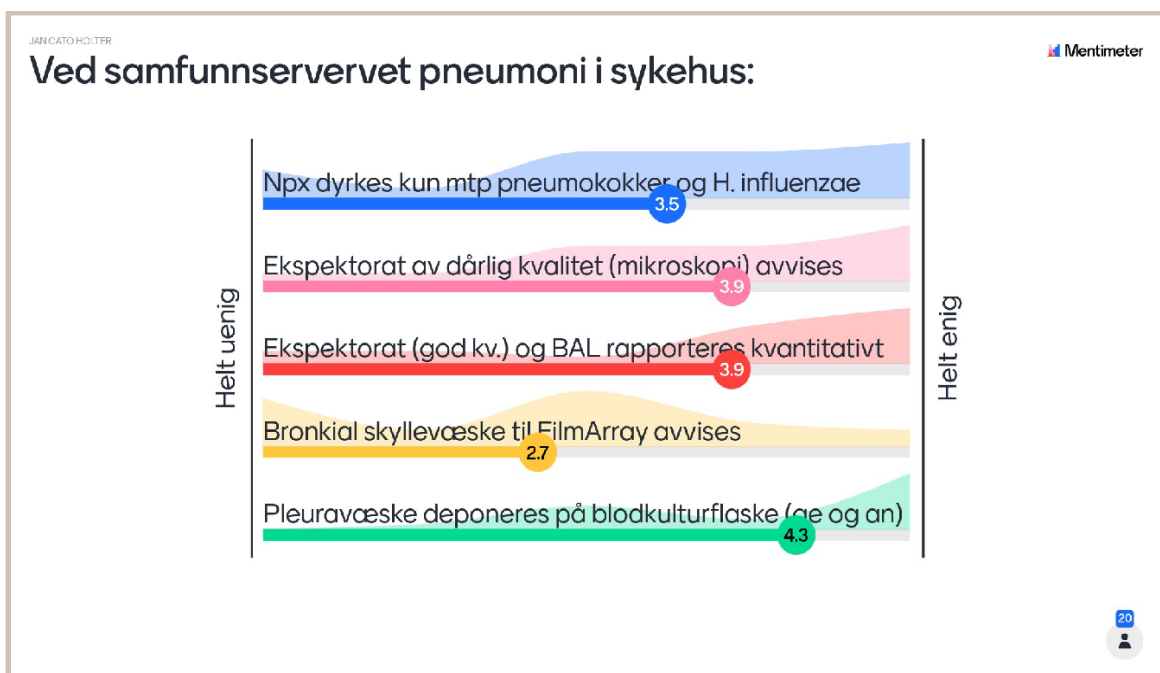


Mentimeterfigur 11b. Dyrkning ekspektorat ved KOLS-forverring.

Samfunnservivet pneumoni

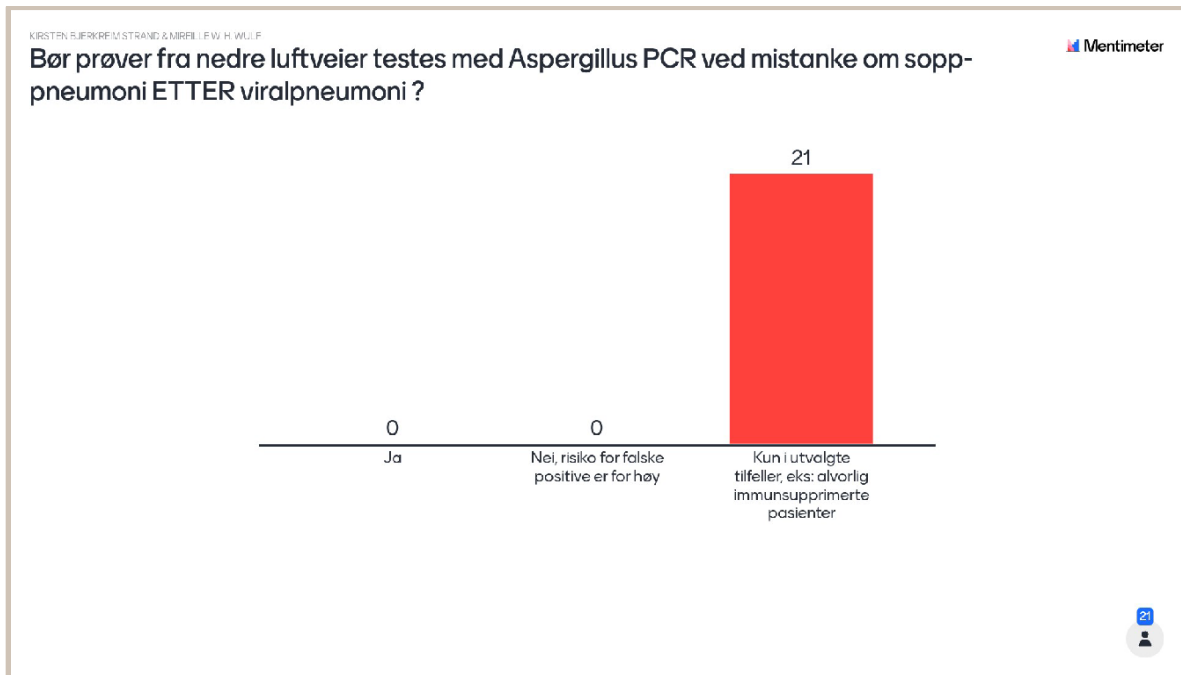


Mentimeterfigur 12a. For samfunnservivet pneumoni bør strategirapporten supplere de nye behandlingsretningene.

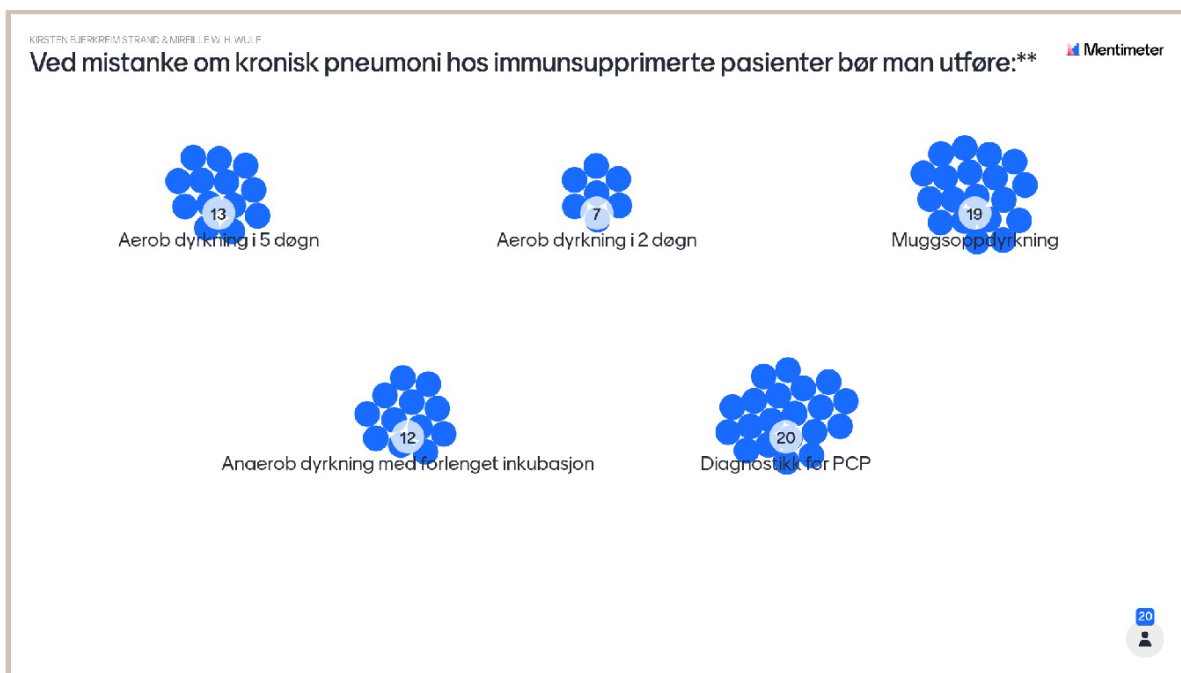


Mentimeterfigur 12b. Prøvematerialer og analyser ved samfunnservivet pneumoni hos innlagt pasient.

Kompliserte nedre luftveisinfectionsjoner

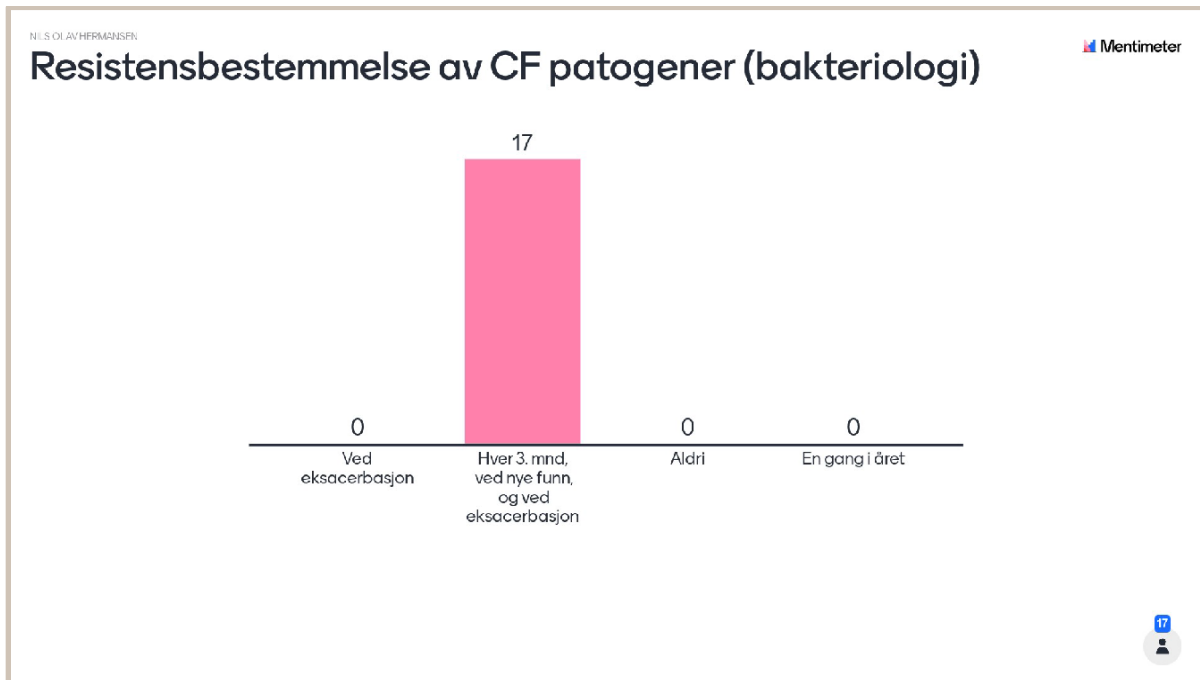


Mentimeterfigur 13a. Aspergillus-PCR ved mistanke om soppinfeksjon etter viral pneumoni.

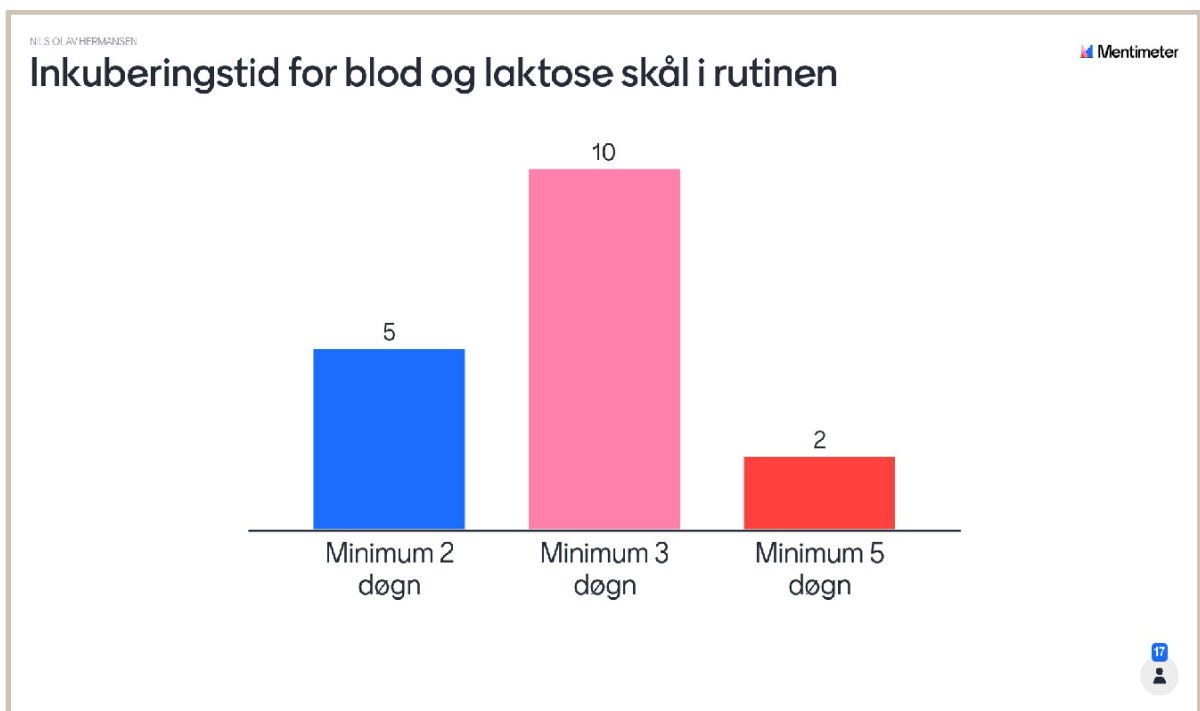


Mentimeterfigur 13b. Diagnostikk ved mistanke om kronisk pneumoni hos immunosupprimerte.

Cystisk fibrose

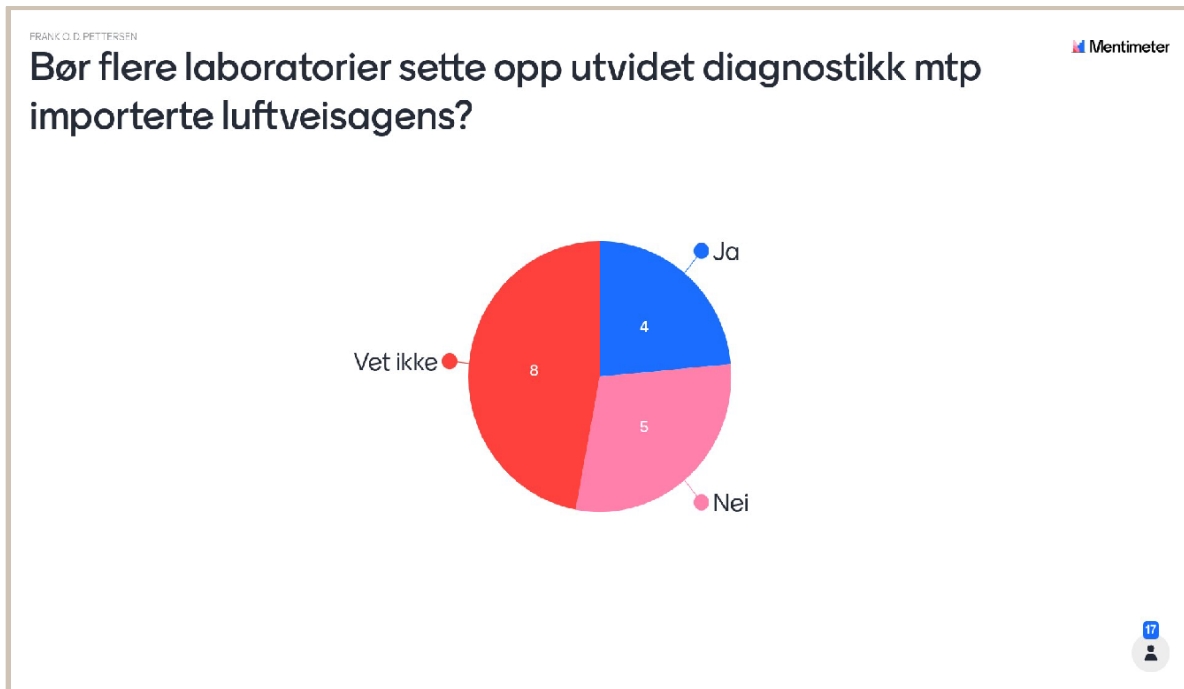


Mentimeterfigur 14a. Hyppighet av resistenstesting av typiske cystisk fibrose (CF) bakterier.

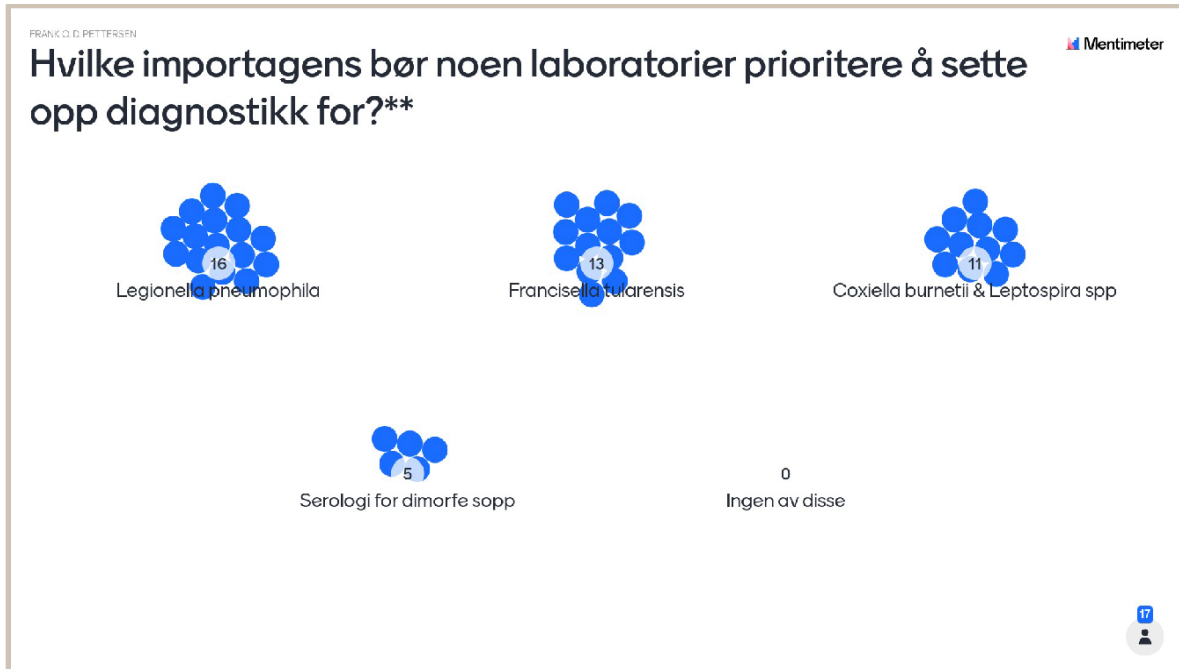


Mentimeterfigur 14b. Rutinemessig inkuberingstid av skåler ved cystisk fibrose (CF).

Importerte luftveisinfeksjoner



Mentimeterfigur 15a. Tilbud om diagnostikk for importerte luftveisagens.



Mentimeterfigur 15b. Tilbud om diagnostikk av spesifiserte importerte luftveisagens.

Evaluering av møtet

Avstemning blant alle deltakerne – ikke bare laboratorierepresentantene



Mentimeterfigur 16. Evaluering av møtet.

VEDLEGG 4. Påmeldte deltakere

Påmeldt til fysisk laboratorie-representasjon

Andreas Lind	Oslo universitetssykehus Ullevål	Representant
Anita Kanestrøm	Sykehuset Østfold Kalnes	Ref.gr. virologi
Anja Guleng	Sykehuset Østfold Kalnes	Representant
Arne Martin Slåtsve	Nordlandssykehuset Bodø	Ref.gr. virologi
Arnfinn Sundsfjord	Universitetssykehus Nord-Norge	Innleder
Astrid L. Wester	Folkehelseinstituttet	Programkomite, FHI-arb.gr.
Dagfinn Skaare	Sykehuset Vestfold	Programkomite, innleder
Dagny Haug Dorenberg	Folkehelseinstituttet	Ref.gr. virologi
Einar Tollaksen Weme	Forsvarets forskningsinstitutt	Ref.gr. bakteriologi
Eivor N. Jacobsen	Helse Nordmøre	Programkomite, representant, Ref.gr. virologi
Elisabeth Sirnes	Helse Førde	Representant
Elisabeth T. Landaas	Oslo universitetssykehus	Representant, NFMM-kvalitetsutvalget
Fabian Åhrberg	Helse Nordmøre	Innleder
Frank O. D. Pettersen	Regionalt kompetansesenter for import- og tropesykdommer OUS	Innleder
Fredrik Müller	Oslo universitetssykehus	Innleder
Grete Birkeland Kro	Oslo universitetssykehus	Ref.gr. virologi
Heidi Syre	Sykehuset Stavanger	Representant, Ref.gr. bakt.
Henrik Døllner	Barne- og ungd.klin. St. Olavs Hospital	Innleder
Ingeborg Aaberge	Folkehelseinstituttet	Ref.gr. virologi
Ingvild Haugan	St. Olavs hospital	Innleder
Iren Høyland Löhr	Sykehuset Stavanger	Innleder
Jan Cato Holter	Oslo Universitetssykehus	Innleder
Joakim Øverbø	Folkehelseinstituttet	Innleder
Katrine R. Nermo	Sykehuset Innlandet	Representant
Kirsten B. Strand	Akershus universitetssykehus	Innleder
Kyriakos Zaragkoulias	Sykehuset Levanger	Representant
Maria Mathisen	Vestre Viken HF Drammen	Programkomite, representant
Marit Helen Ebbesen	Helse Bergen Haukeland	Representant, Ref.gr. virologi
Mina Øydis Høie	Vestre Viken Bærum	NFMM kvalitetsutvalget
Mireille Wulf	Akershus universitetssykehus	Innleder
Monica R. Romstad	Sykehuset Stavanger	Representant
Nadine Durema Pullar	Vestre Viken Bærum	Representant
Nils Olav Hermansen	Oslo universitetssykehus Ullevål	Innleder
Nora Nyquist	Akershus universitetssykehus	Representant
Paula Hillestad	Unilabs laboratorier Skien	Representant
Polina Katsiouleri	Folkehelseinstituttet	FHI-arbeidsgruppe
Regine Barlinn	Oslo universitetssykehus Rikshosp.	Representant
Rikard Rykkvin	Folkehelseinstituttet	FHI-arbeidsgruppe
Sandra Åsheim	Nordlandssykehuset Bodø	Representant
Siri Tandberg Knoop	Helse Bergen Haukeland	Innleder
Ståle Tofteland	Sykehuset Sørlandet Kristiansand	Representant, Ref.gr.bakt.
Trond E. Ranheim	Først mikrobiologi, Oslo	Representant

Yngvar Tveten	Sykehuset Telemark, Skien	Representant
Åshild Marvik	Sykehuset Vestfold, Tønsberg	Representant

Påmeldt til digital laboratorierepresentasjon:

Karina Olsen	Universitetssykehuset Nord-Norge	Representant
Liv Jorunn Haffne	Helse Fonna, Haugesund	Representant
Øyvind Trydal	Universitetssykehuset Nord-Norge	Representant

Påmeldte digitale observatører (Teams-lenke kunne videresendes):

Ane Kristine Natvik	Vestre Viken
Anne-Marte Bakken Kran	Folkehelseinstituttet
Anne-Marthe Urdal Sand	Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Berit Harbak	Helse Nord-Trøndelag Levanger
Camilla Sivesind Mehlum	Sykehuset Innlandet Lillehammer
Carina Thilesen	Unilabs mikrobiologi Skien
Caroline Knudsen	Folkehelseinstituttet
Elena Kalitina	Sykehuset Vestfold Tønsberg
Ghantous Milad Chedid	Helse Fonna Haugesund
Gorm Hansen	Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Yvonne Rose	Sykehuset Vestfold Tønsberg
Gro Njølstad	Helse Bergen Haukeland
Guro Furset Jensen	Sykehuset Sørlandet Kristiansand
Ida Sletteberg	Helse Nordmøre
Ida Stenmo	Sykehuset Innlandet Lillehammer
Kamila Karolewska	Helse Førde
Kanita Pimpaporn	Sykehuset Sørlandet Kristiansand
Kari Ødegaard	Sykehuset Innlandet Lillehammer
Karoline Bragstad	Folkehelseinstituttet
Kristina Papp	Unilabs mikrobiologi Skien
Kristine P- Berg	Sykehuset Sørlandet Kristiansand
Lin M. B. Corwin	Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Linda Merethe Oudalstøl	Sykehuset Sørlandet Kristiansand
Lise Mette Mosand	Sykehuset Innlandet Lillehammer
Marita Helen Augustinussen	Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø
Marja Liisa Somby	Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø
Mirjam Hulsbeek	Sykehuset Sørlandet Kristiansand
Monika Gundersen	Vestre Viken
Olav Hungnes	Folkehelseinstituttet
Pia Littauer	Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø
Renate Sørjoten	Fürst mikrobiologi Oslo
Sara Debes	Sykehuset Østfold Kalnes
Thea Anette Andersen	Fürst mikrobiologi Oslo
Therese Johansen	Nordlandssykehuset Bodø
Trygve Tjade	Fürst mikrobiologi Oslo

VEDLEGG 5. Supplerende kunnskapsgrunnlag og forslag til praktiske algoritmer

I arbeidet med strategirapporten avdekket programkomitéen at enkelte sentrale, kapittelovergrepene temaer ble ufullstendig belyst i strategimøtet. Komitéen har derfor utarbeidet vedlegg til rapporten, med supplerende kunnskapsgrunnlag og forslag til praktiske algoritmer vedrørende dyrkning av prøver fra nedre luftveier, representativitetsvurdering av ekspektorat, og diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynkssekret som ledd i diagnostikk ved nedre luftveisinfeksjoner.

Det presiseres at vedleggene er utarbeidet *etter* møtet og derfor formelt ikke inngår i anbefalingene, men vil forhåpentligvis være en nyttig ressurs for laboratoriene.²⁰

[5A. Kvantitering av bakterier i prøver fra nedre luftveier](#)

[5B. Representativitetsvurdering av ekspektorat](#)

[5C. Diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynkssekret ved nedre luftveisinfeksjoner](#)

5D. Litteraturgjennomgang = basis for vedlegg 5C

- [5D-1 Bærerskapsstudier](#)
- [5D-2 Diagnostiske studier](#)

²⁰ Vedlegg 5A-C var integrert i Del I i høringsversjonen av rapporten. I endelig versjon er deler av innholdet innarbeidet i anbefalingene ved KOLS-forverring, Samfunnservivet pneumoni og Kompliserte nedre luftveisinfeksjoner, i tråd med de opprinnelige sammendragene fra de respektive innledderne.

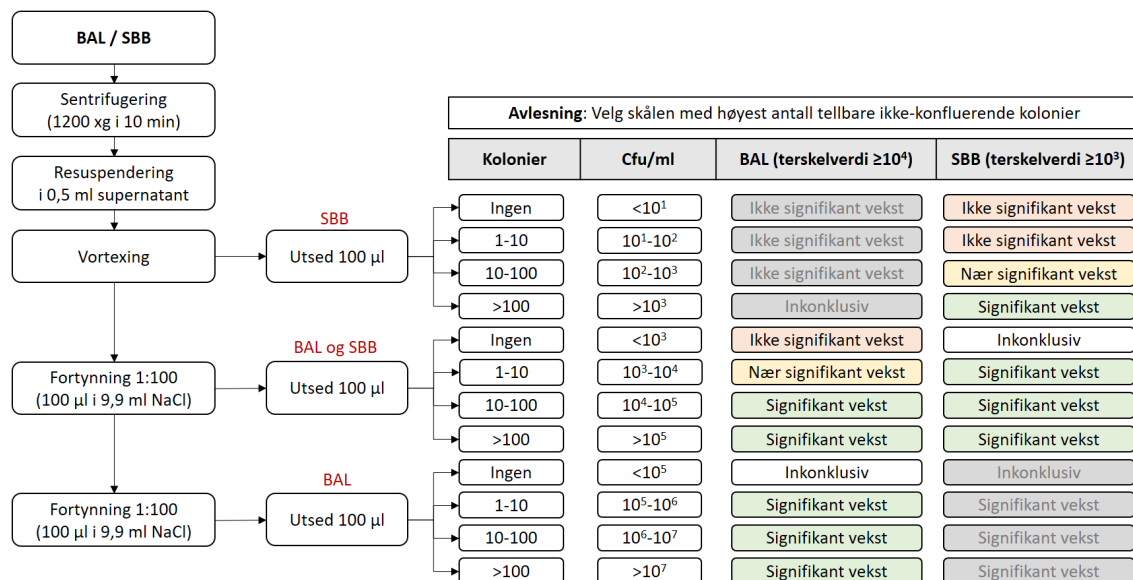
Vedlegg 5A: Kvantitering av bakterier i prøver fra nedre luftveier

Klinisk signifikans

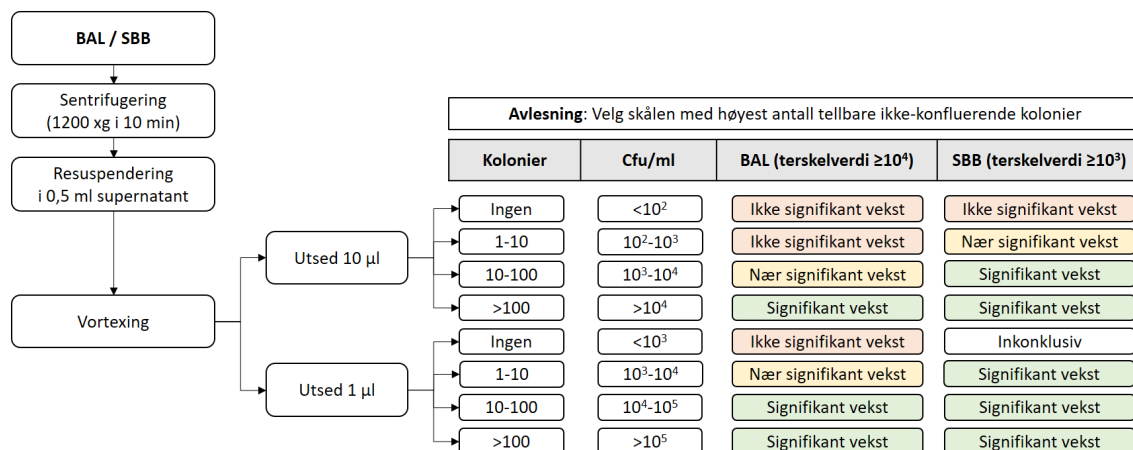
Nedre luftveier kan være kolonisert med patogene bakterier i konsentrasjoner opptil 10^4 cfu/ml, mens konsentrasjoner på minst 10^5 - 10^6 cfu/ml i uforynnet lungeseekret er typisk ved nedre luftveisinfeksjon (1). For å kunne skille mellom kolonisering og infeksjon bør dyrkning av bakterier i prøver fra nedre luftveier derfor utføres med metode som gjør det mulig å vurdere om bakteriekonsentrasjonen i lungeseekret overskrider terskelverdien for klinisk signifikans (10^5 - 10^6 cfu/ml i uforynnet lungeseekret).

Dyrkning av prøver tatt med invasiv teknikk

Dyrkning av bakterier i prøver tatt med invasiv teknikk fra nedre luftveier anbefales utført med *kvantitativ* metode (1-4). Kvantitativ dyrkning kan gjøres med *tradisjonell metodologi*, med seriefortynning av prøvematerialet og pipettering av standardisert inokulum, eller med *forenklet metodologi*, hvor kalibrerte øser benyttes til direkte utsed av prøvematerialet, som ved kvantitativ dyrkning av urin (1,2). Forslag til algoritmer er vist i **Figur 5A-1** og **5A-2**.



Figur 5A-1. Kvantitativ dyrkning av bronkoalveolær lavage (BAL) og steril beskyttet børste (SBB) med tradisjonell metode



Figur 5A-2. Kvantitativ dyrkning av bronkoalveolær lavage (BAL) og steril beskyttet børste (SBB) med forenklet metode

Forenklet metode er mindre nøyaktig, men enklere og mindre ressurskrevende i bruk enn tradisjonell metode basert på seriefortynning. Ved etablering av forenklet metodologi bør det verifiseres at utsed med øse gir korrekt volum av det aktuelle prøvematerialet, og at metoden gir vekst av forventet antall kolonier (1,5).

Begge metoder innebærer telling av kolonier på skålen med høyest antall ikke-konfluerende kolonier, med omregning til antall cfu/ml i det aktuelle prøvematerialet ved bruk av formelen $cfu/ml = (antall\ kolonier \times fortynningsfaktor) / inokulum$. Bakteriekonsentrasjonen angis som som kategorier (forenklet metode) eller eksakte verdier (tradisjonell metode). Resultatene tolkes i henhold til *materialspeifikke* terskelverdier for klinisk signifikans som tilsvarer 10^5 - 10^6 cfu/ml i ufortynnet lungesekret (1).

Materialspeifikke terskelverdier er estimert med utgangspunkt i antatt fortynningsgrad ved de respektive prøvetakingsteknikkene. Anbefalte terskelverdier er 10^4 cfu/ml for bronkoalveolær lavage (BAL), hvor fortynningsgraden vanligvis er mellom 1:10 og 1:100 (1 ml sekret i 10-100 ml skyllevæske), og 10^3 cfu/ml ved dyrkning av steril beskyttet børste, hvor fortynningsgraden vanligvis er mellom 1:100 og 1:1000 (børste med 0.01-0.001 ml sekret i rør med 1 ml væske). Ved avvikende væskevolum bør utsedsvolum og/eller terskelverdier justeres tilsvarende.

Terskelverdiene for klinisk signifikans ikke absolutte, og vekst av luftveispatogene bakterier bør tolkes i lys av kunnskap om metodens måleusikkerhet (f.eks variasjon i øsevolum) og kliniske opplysninger. Eksempelvis kan bakteriekonsentrasjoner inntil 2-3 \log_{10} lavere enn terskelverdien ha klinisk betydning hos immunsupprimerte og pasienter med cystisk fibrose, og konsentrasjoner 1-2 \log_{10} lavere enn terskelverdien kan sees i tidlig fase av nedre luftveisinfeksjoner hos immunfriske. Videre kan antibiotikabehandling før prøvetaking gi falskt negativ dyrkning, uavhengig av terskelverdi. Resultater lavere enn terskelverdien bør derfor tolkes med forsiktighet (1).

Dyrkning av ikke-invasive prøver

Ikke-invasive prøver fra nedre luftveier (ekspektorat, indusert sputum eller endotrakeal aspirat) kan dyrkes med *kvalitativ* metode, hvor prøvematerialet fortynnes før utsed slik at deteksjonsgrensen tilsvarer terskelverdien for klinisk signifikans ($\geq 10^5$ cfu/ml) (2), eller med optimalisert og standardisert *semi-kvantitativ* metode (3,6). Forslag til algoritmer er vist i **Figur 5A-3** og **5A-4**.

Den foreslåtte algoritmen for *kvalitativ* dyrkning (**Figur 5A-3**) er basert på anbefalinger fra UK Standards (2) og innebærer *homogenisering* av prøven ved tilsetning av mukolytikum (f.eks like deler ekspektorat og dithiothreitol), *fortynning* av homogenisert prøvemateriale i sterilt saltvann (cirka 1:1000), og *utsed* av homogenisert og fortynnet prøvemateriale med kalibrert øse (10 μ l). Vekst av luftveispatogene bakterier rapporteres *kvalitativt* (påvist / ikke påvist). Ved ikke-representativ prøve bør det tas forbehold om mulighet for både falskt positivt og falskt negativt resultat (se Vedlegg 5B).

Originalprotokollen fra UK Standards har en deteksjonsgrense på $\geq 10^6$ cfu/ml (2). For bedre samsvar mellom deteksjonsgrensen og terskelverdien for klinisk signifikans ($\geq 10^5$ - 10^6 cfu/ml) er standard utsedsvolum økt fra 1 μ l til 10 μ l i den foreslåtte algoritmen. Ved ønske om høyere sensitivitet, og ved dyrkning av prøver fra pasienter med immunsuppresjon eller cystisk fibrose anbefales i tillegg utsed av 1 μ l fra ufortynnet homogenisert prøvemateriale (deteksjonsgrense $\geq 10^3$ cfu/ml).

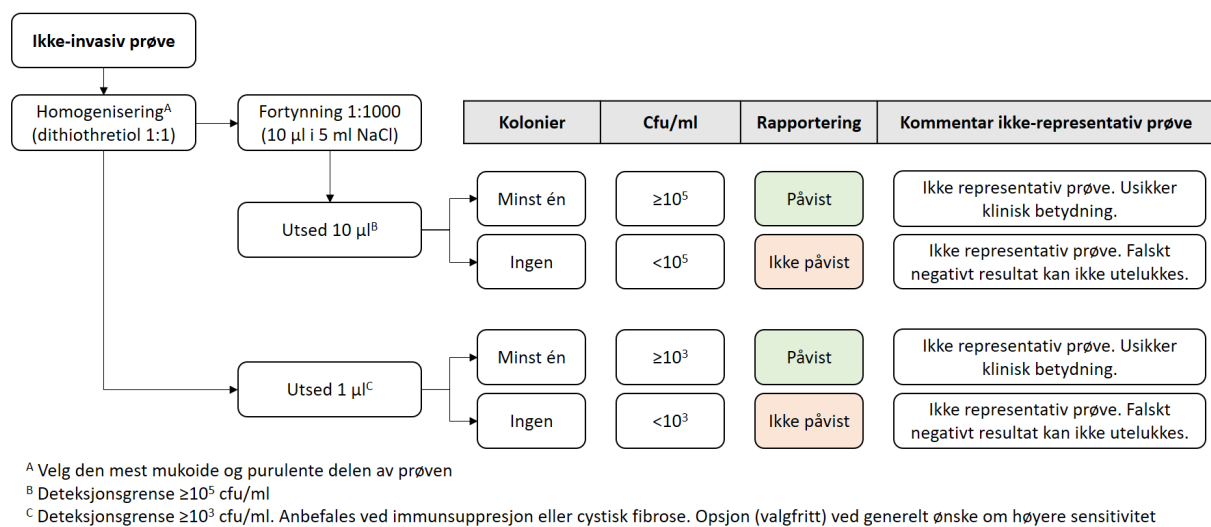
I Norge har ulike varianter av *semi-kvantitativ* dyrkning tradisjonelt vært mest benyttet, med utsed av et ikke-standardisert inokulum, og *semi-kvantitativ* kategorisering av bakterievekst langs en ikke-numerisk skala i henhold til vekstmønster på skål, relatert til utsedsteknikk (7).

En mye brukt utsedsteknikk er 4-kvadrant-metoden, hvor primærinokulum spres i første kvadrant, og deretter strykes videre til andre, tredje og fjerde kvadrant (8). Ved denne metoden utgjør hvert strøk inokulum for neste strøk. Vekst i henholdsvis en, to, tre eller fire kvadranter kan f.eks kategoriseres som 'enkelte kolonier' ('rare', 1+), sparsom ('few', 2+), moderat ('moderate', 3+) eller rikelig ('numerous' eller 'heavy', 4+) (1,4,6). Ved standardisert utsed er det vanlig å anta at vekst i tre eller fire kvadranter (moderat eller rikelig) er klinisk signifikant og grovt sett tilsvarer $\geq 10^5$ cfu/ml i prøvematerialet (1,6). Til sammenligning utgjør forurensning av ekspektorat med munnflora vanligvis $< 10^4$ cfu/ml (1).

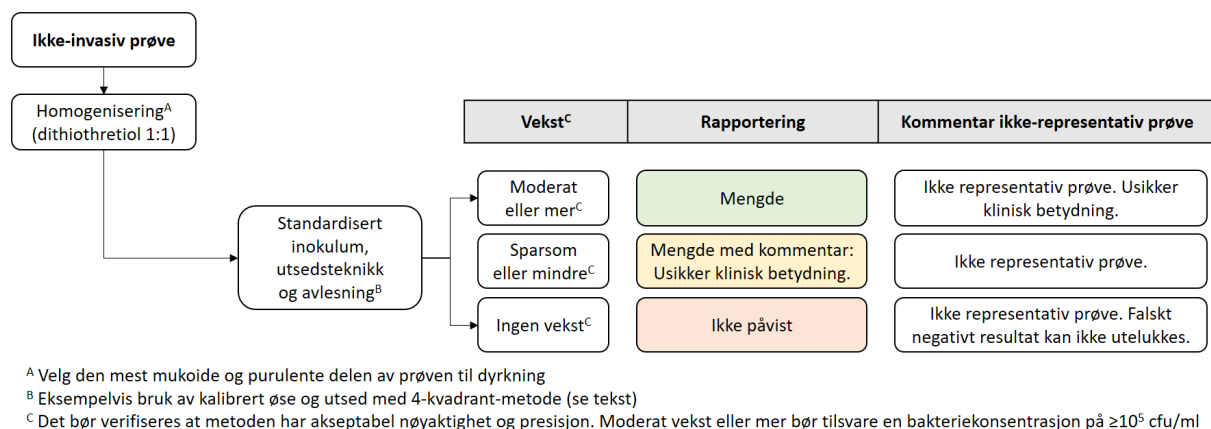
Sammenlignende studier av korrelasjon mellom semi-kvantitativ og kvantitativ dyrkning er ikke entydige (1,9-11). Semi-kvantitativ dyrkning av endotrakealsekret med optimalisert og standardisert metodologi har høy sensitivitet og høy negativ prediktiv verdi, men lavere spesifisitet og lavere positiv prediktiv verdi enn kvantitativ dyrkning. Ved dyrkning av ekspektorat gir homogenisering av prøvematerialet høyere sensitivitet og bedre reproduserbarhet av kvantitering (12-13).

Oppsummert indikerer evidensgrunnet at testegenskaper (sensitivitet og spesifisitet), prediktive verdier, samt metodens presisjon (evne til å gi samme resultat hver gang) og nøyktighet (evne til å gi riktig resultat) ved semi-kvantitativ dyrkning kan forbedres ved å homogenisere prøvematerialet før utsed, og standardisere inokulum og utsedsteknikk.

Den foreslåtte algoritmen for *semi-kvantitativ* dyrkning (**Figur 5A-4**) ansees som likeverdig med den foreslåtte algoritmen for *kvalitativ* dyrkning (**Figur 5A-3**). Det bør imidlertid verifiseres i det enkelte laboratorium at metoden har akseptabel presisjon og nøyktighet sammenholdt med terskelverdien for klinisk signifikans.



Figur 5A-3. Kvalitativ dyrkning av ikke-invasive prøver (ekspektorat, induisert sputum og endotrakealsekret)



Figur 5A-4. Semi-kvantitativ dyrkning av ikke-invasive prøver (ekspektorat, induisert sputum og endotrakealsekret)

Referanser

1. Baselski VS & Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. Clin Microbiol Rev. 1994. doi: [10.1128/CMR.7.4.53](https://doi.org/10.1128/CMR.7.4.53)
2. UK Standards for microbiology investigations. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens. [B57, issue 3.5](#). Public Health England, 2019
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016. doi: [10.1093/cid/ciw353](https://doi.org/10.1093/cid/ciw353)
4. Kollef MH. Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia. [UpToDate](#) (oppdatert 13.11.23, lest 15.12.2023)
5. Jacobs JA, De Brauwier EI, Cornelissen EI et al. Accuracy and precision of quantitative calibrated loops in transfer of bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol. 2000. doi: [10.1128/JCM.38.6.2117-2121.2000](https://doi.org/10.1128/JCM.38.6.2117-2121.2000)
6. Boruchoff SE & Weinstein MP. Sputum cultures for the evaluation of bacterial pneumonia. [UpToDate](#) (oppdatert 15.08.2023, lest 15.12.2023)
7. Mæland J, Hjetland R, Lassen J, Sandven P (red). [Konsensumøte nr 9, 1995: Bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner](#). Statens institutt for folkehelse, 1995
8. Prinzi A. Diagnosing ventilator-associated pneumonia via tracheal aspirate culture: Challenges and considerations. [American Society for Microbiology](#) (publisert 03.04.2020, lest 15.12.2023)
9. Rattani S, Farooqi J, Jabeen G. Evaluation of semi-quantitative compared to quantitative cultures of tracheal aspirates for the yield of culturable respiratory pathogens – a cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2020. doi: [10.1186/s12890-020-01311-7](https://doi.org/10.1186/s12890-020-01311-7)
10. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK et al. Role of semi-quantitative and quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Australasian Med J. 2010. doi: [10.4066/AMJ.2010.344](https://doi.org/10.4066/AMJ.2010.344)
11. Hashimoto S and Shime N. Evaluation of semi-quantitative scoring of Gram staining or semi-quantitative culture for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a retrospective comparison with quantitative culture. J Intensive Care. 2013. doi: [10.1186/2052-0492-1-2](https://doi.org/10.1186/2052-0492-1-2)
12. Maduri-Traczewski M, L'Heureux C, Escalona L et al. Facilitated detection of antibiotic-resistant *Pseudomonas* in cystic fibrosis sputum using homogenized specimens and antibiotic-containing media. Diagn Microbiol Infect Dis. 1986. doi: [10.1016/0732-8893\(86\)90032-5](https://doi.org/10.1016/0732-8893(86)90032-5)
13. Pye A, Stockley RA, Hill SL. Simple method for quantifying viable bacterial numbers in sputum. J Clin Pathol. 1995. doi: [10.1136/jcp.48.8.719](https://doi.org/10.1136/jcp.48.8.719)

Vedlegg 5B: Representativitetsvurdering av ekspektorat

Pålitelige resultater ved dyrkning av prøver fra nedre luftveier forutsetter at prøvematerialet er representativt, dvs. at det faktisk stammer fra nedre luftveier og ikke er forurenset med hals- eller munnflora. Ved dyrkning av ekspektorat bør det derfor alltid vurderes om prøven er representativ.

Prinsipielt innebærer representativitetsvurdering å bedømme i hvilken grad prøven er tilblandet med spytt, basert på *makroskopisk* vurdering av viskositet og farge, og/eller forekomst av plateepitelceller og leukocytter (som markører for hhv. spytt og inflammasjon) ved *mikroskopering* av Gram-preparat ved lav forstørrelse (x100, dvs. x10 objektiv og x10 okular). Preparatet bør lages av den mest mukoid og purulente delen av prøven. Et representativt antall synsfelt (10-20) bør undersøkes.

Ekspektorat som makroskopisk er både *mukoid* (dvs. ikke tyntflytende) og *purulent* (dvs. ikke klar) er vanligvis representativt ved mikroskopisk vurdering (1). Ekspektorat som ikke oppfyller begge kriterier ved makroskopisk undersøkelse kan imidlertid likevel være representativt.

Det finnes mange ulike sett av mikroskopiske akseptkriterier. Et utvalg alternativer ordnet etter strenghet og kompleksitet er vist nedenfor.

A. Leukocytter > plateepitelceller (forenklet variant av metode basert på mengdekategorier) (1)

B. Leukocyt : plateepitelcelle ratio ≥ 2 (UK Standards) (2)

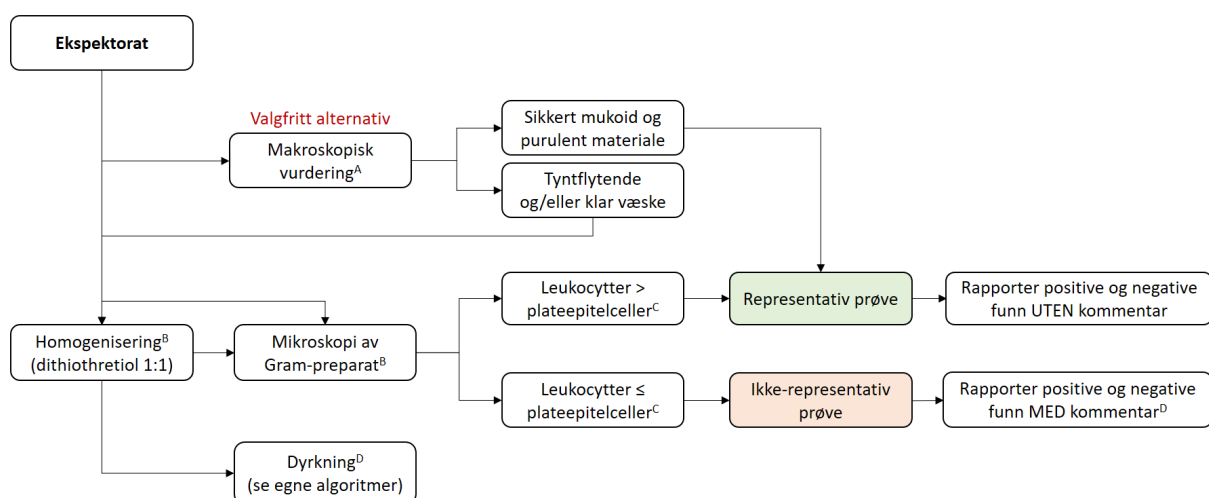
C. Mer enn 25 leukocytter og mindre enn 10 plateepitelceller per synsfelt (Bartlett-kriteriene) (3)

Det understrekes at ingen av alternativene er egnet for vurdering av ekspektorat fra nøytropene pasienter.

Ettersom laboratoriet ofte ikke har informasjon om pasientens immunstatus bør dyrkning utføres selv om akseptkriteriene ikke er oppfylt. I slike tilfeller bør imidlertid svarrapporten ta forbehold om usikker klinisk betydning ved positiv dyrkning, og mulig falskt negativt resultat ved negativ dyrkning.

Ramme 5B-1. Forslag til standardkommentarer når akseptkriteriene ikke er oppfylt

- Positiv dyrkning: *Ikke representativ prøve. Usikker klinisk betydning.*
- Negativ dyrkning: *Ikke representativ prøve. Falskt negativt resultat kan ikke utelukkes.*



^A Opsjon for laboratorier som er komfortable med makroskopisk vurdering. Ved tvil om prøven er representativ bør mikroskopi alltid utføres

^B Velg den mest mukoid og purulente delen av prøven. Mikroskopi kan utføres FØR eller ETTER homogenisering

^C Laboratorier som ønsker det kan benytte strengere akseptkriterier (se tekst for alternativer). Kriterier gjelder ikke ved nøytropeni

^D Dyrkning bør alltid utføres. Ved ikke-representativ prøve bør det tas forbehold om mulighet for både falskt positive og falskt negative funn

Figur 5B-1. Forslag til algoritme for representativitetsvurdering av ekspektorat

Referanser

1. Mæland J, Hjetland R, Lassen J, Sandven P (red). [Konsensumøte nr 9, 1995: Bakteriologisk diagnostikk av luftveisinfeksjoner](#). Statens institutt for folkehelse, 1995
2. UK Standards for microbiology investigations. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens. [B57, issue 3.5](#). Public Health England, 2019
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2000. [doi: 10.1086/313954](#)

Vedlegg 5C: Diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynkssekret ved nedre luftveisinfeksjoner

Et mindretall av pasienter med samfunnservivet pneumoni har funn i blodkultur (5-10% totalt, 25% ved pneumokokkpneumoni) (1). Ved KOLS-forverring er andelen trolig enda lavere, fordi *H. influenzae* forårsaker en større andel av infeksjonene. Invasiv prøvetaking fra nedre luftveier er oftest ikke indisert ved disse tilstandene, og dyrkning av ekspektorat er i praksis gjennomførbart for under halvparten av pasientene med samfunnservivet pneumoni (2). Andelen er trolig høyere ved KOLS-forverring, fordi flere av disse pasientene har økt purulent ekspektorasjon. Likevel er det behov for nye diagnostiske metoder som kan bidra til å isolere etiologisk agens (og muliggjøre fenotypisk resistensbestemmelse) hos flere pasienter med nedre luftveisinfeksjon (NLVI).

Den svenske foreningen for infeksjonssykdommer anbefaler rutinemessig dyrkning av sekret fra nasofarynks ved samfunnservivet pneumoni (3). Rasjonale er at kolonisering av øvre luftveier med påfølgende mikroaspirasjon er den vanligste mekanismen for utvikling av NLVI (4). Tilnærmingen er imidlertid ikke internasjonalt akseptert, og ble karakterisert som «obviously problematic» i en nylig oversiktsartikkel (1). Nedenfor drøftes evidensgrunlaget for de svenske anbefalingene.

Sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi (PPV)

Testegenskapene for en diagnostisk test angir andel syke med positiv test (sensitivitet) og andel friske med negativ test (spesifisitet). Testegenskaper for ulike tester kan plottes i et Receiver Operating Characteristic (ROC)-diagram med falskt positiv rate (1 – spesifisitet) på x-aksen, og sensitivitet på y-aksen, hvor den beste testen er den som kommer nærmest øvre venstre hjørne (5,6).

Et bedre mål på den diagnostiske verdien av en test i klinisk sammenheng er positiv prediktiv verdi (PPV), som angir andel pasienter med positiv test som er syke. I motsetning til sensitivitet og spesifisitet påvirkes PPV av prevalensen i testpopulasjonen (pretestsannsynlighet) (5). Ved tilstander med lav prevalens kreves høyere sensitivitet og spesifisitet for å oppnå en tilfredsstillende PPV.

Ut fra PPV kategoriseres sannsynligheten for at et positivt analyseresultat er sant positivt som *very unlikely* (< 10%), *unlikely* (10-33%), *uncertain* (34-66%), *likely* (67-90%) eller *very likely* (> 90%) (6).

Når sensitivitet, spesifisitet og prevalens er kjent kan PPV beregnes ved hjelp av Bayes' teorem (**Ramme 5C-1**). Beregninger kan også gjøres med online kalkulatorer (7).

Ramme 5C-1. Bayes' teorem (5)

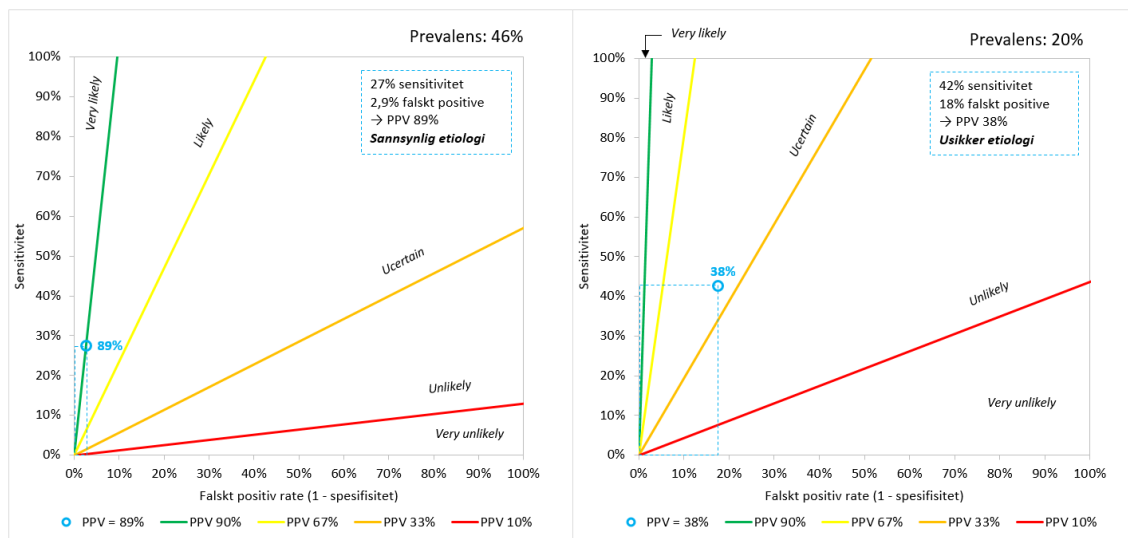
Positiv prediktiv verdi = $\frac{(\text{sensitivitet} \cdot \text{prevalens})}{(\text{sensitivitet} \cdot \text{prevalens}) + (1 - \text{spesifisitet}) \cdot (1 - \text{prevalens})}$
Definisjoner (i relasjon til aktuell problemstilling): <ul style="list-style-type: none"> • Prevalens: Andel pasienter med pneumoni forårsaket av pneumokokker • Sensitivitet: Andel pasienter med pneumoni forårsaket av pneumokokker, hvor samme pneumokokkstamme påvises ved dyrkning fra nasofarynks • Spesifisitet: Andel pasienter med pneumoni som IKKE er forårsaket av pneumokokker, hvor pneumokokker IKKE påvises ved dyrkning fra nasofarynks • Falskt positiv rate (1 – spesifisitet): Andel pasienter med pneumoni som IKKE er forårsaket av pneumokokker, hvor pneumokokker påvises ved dyrkning fra nasofarynks

Diagnostisk nytteverdi av nasofarynksdyrkning ved pneumoni

I tre svenske studier varierte sensitiviteten av nasofarynksdyrkning ved pneumokokkpneumoni fra 27% til 43% (8-10). En av studiene fant i tillegg 85% og 100% sensitivitet ved dyrkning av hhv. penselprøve og aspirat fra nasofarynks ved pneumoni forårsaket av *H. influenzae* (9).

Spesifisiteten av nasofarynksdyrkning ved pneumoni avhenger av hvor stor andel av testpopulasjonen som er kolonisert i øvre luftveier (bærere). Kunnskap om bærerskap ble oppsummert i oversiktsartikler i 1986 (*H. influenzae*) (11), 2002 (12) og 2020 (pneumokokker) (13). Bærerskapsfrekvenser varierer med mikrobe og med pasientfaktorer som alder, grunnlidelser, røyking og etnisitet. Bærerskap av pneumokokker og *H. influenzae* er svært utbredt hos barn, og bærerskap av pneumokokker hos voksne er vanligere enn tidligere antatt (13). En litteraturgjennomgang utført i anledning strategimøtet viste at bærerskapsfrekvenser for pneumokokker og *H. influenzae* varierer fra nær null til > 50%, og at nukleinsyre påvisning gir høyere frekvenser enn dyrkning (Vedlegg 5D).

Figur 5C-1 viser testegenskaper for dyrkning av nasofarynkssekret ved pneumokokkpneumoni, basert på data fra de to studiene (8,9) som utgjør det viktigste evidensgrunnlaget for den svenske infeksjonsforeningens anbefalinger (3). I tillegg viser diagrammene beregnet PPV, med kategorisering etter grad av sannsynlighet for at et positivt resultat er sant positivt.



Figur 5C-1. ROC-diagram basert på rapporterte testegenskaper for dyrkning av sekret fra nasofarynks i to svenske pneumonistudier med hhv. 46% (8) og 20% (9) prevalens av pneumokokkpneumoni. Positiv prediktiv verdi (PPV) er beregnet fra sensitivitet, spesifisitet og prevalens ved hjelp av Bayes' teorem (Ramme 5C-1) (5). Fargede linjer viser grenseverdier for kategorisering av PPV (6).

De to studiene ga motstridende verdier for PPV (89% og 38%), med ulik kategorisering av sannsynlighet for at funn av pneumokokker i nasofarynks var etiologisk årsak til pneumoni (*likely* og *uncertain*). Forskjellene må ses i lys av at beregnet prevalens av pneumokokkpneumoni var ulik i de to studiepopulasjonene (46% og 20%). **Figur 5C-1** illustrerer hvordan en diagnostisk test gir høyere PPV i en høyprevalent populasjon enn i en lavprevalent, dersom testegenskapene er like. Overførbarheten av resultatene fra studien med høyest PPV (8) svekkes av at prevalensen var høyere enn hva som vanligvis rapporteres (1). For øvrig konkluderte forfatterne av studien med lavest PPV (38%) med at dyrkning av nasofarynkssekret «performed well» og at metoden er et nyttig diagnostisk verktøy (9).

En viktig begrensning ved begge studiene var at det ikke ble utført slektskapsanalyse av isolater fra øvre og nedre luftveier. Det kan derfor ikke utelukkes at noen isolater fra nasofarynks representerte tilfeldig kolonisering med andre pneumokokkstammer, og at «sann» PPV dermed var lavere. Hvor ofte ubeslektede stammer av samme art både er årsak til NLVI og samtidig koloniserer øvre luftveier hos samme pasient er ukjent. Litteraturgjennomgangen avdekket ingen studier med slektskapsanalyser av isolater fra øvre og nedre luftveier hos samme pasient (Vedlegg 5D). Én studie påviste sammenfallende serotype for pneumokokker i blod og nasofarynks hos åtte pasienter med pneumokokkpneumoni (10).

Litteraturgjennomgangen avdekket ikke ytterligere studier som ga grunnlag for å beregne PPV ved dyrkning av nasofarynkssekret ved NLVI (Vedlegg 5D).

Oppsummert er evidensgrunnlaget for nytteverdien av å dyrke nasofarynkssekret som ledd i diagnostikk av NLVI mangelfullt og motstridende for pneumokokker, og fraværende for *Haemophilus influenzae*. Høy frekvens av bærerskap i enkelte studier indikerer imidlertid stor sannsynlighet for falskt positive funn, og påvisning av *H. influenzae* i nasofarynkssekret vil dermed kunne bidra til unødvendig skifte fra empirisk behandling med penicillin til mer bredspektrede antibiotika (ampicillin eller cefotaksim) med effekt mot *H. influenzae*. Laboratorier som utfører dyrkning av nasofarynkssekret som *supplerende* diagnostikk ved NLVI bør derfor ta forbehold om både falskt positive og falskt negative resultater.

Ramme 5C-2. Forslag til standardkommentarer ved dyrkning av materiale fra øvre luftveier ved NLVI

Ingen vekst av luftveispatogene bakterier
<ul style="list-style-type: none"> • Dyrkning av sekret fra øvre luftveier har lav diagnostisk sensitivitet ved nedre luftveisinfeksjon. Ekspektorat eller annet egnet prøvemateriale fra nedre luftveier anbefales.
Vekst av potensielt luftveispatogene bakterier
<ul style="list-style-type: none"> • Usikker klinisk betydning. Dyrkning av sekret fra øvre luftveier har lav diagnostisk spesifisitet ved nedre luftveisinfeksjon (høy frekvens av bærerskap). Ekspektorat eller annet egnet prøvemateriale fra nedre luftveier anbefales.

Referanser

1. Gadsby NJ, Musher DM. The microbial etiology of community-acquired pneumonia in adults: from classical bacteriology to host transcriptional signatures. *Clinical Microbiology Reviews*, 2022. doi: [10.1128/cmr.00015-22](https://doi.org/10.1128/cmr.00015-22)
2. Holter JC, Muller F, Bjorang O et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*, 2015. doi: [10.1186/s12879-015-0803-5](https://doi.org/10.1186/s12879-015-0803-5). Athlin S, Lidman C, Lundqvist A et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines. *Infectious Diseases*, 2017. doi: [10.1080/23744235.2017.1399316](https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1399316).
3. Musher D, Jesudasan SJ, Barwatt et al. Normal respiratory flora as a cause of community-acquired pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020. doi: [10.1093/ofid/ofaa307](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa307).
4. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine*. Saunders, 2nd edition, 2001.
5. Power M, Fell G, Wright M. *BMJ Evidence-based medicine*, 2012. Principles for high-quality, high-value testing. doi: [10.1136/eb-2012-100645](https://doi.org/10.1136/eb-2012-100645).
6. Kennis Research. Bayesian clinical diagnostic model. <https://kennis-research.shinyapps.io/Bayes-App/> (sist lastet 29. november 2023).
7. Hedlund J, Ortqvist A, Kalin M. *Infection*, 1990. Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis. doi: [10.1007/BF01647005](https://doi.org/10.1007/BF01647005)
8. Strålin K, Törnqvist E, Kaloft MS et al. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. doi: [10.1128/JCM.44.2.643-645.2006](https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.643-645.2006)
9. Kalin M. *European Journal of Clinical Microbiology*, 1982. Bacteremic pneumococcal pneumonia: Value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens. doi: [10.1007/BF02019941](https://doi.org/10.1007/BF02019941)
10. Moxon ER. The carrier state: *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial Therapy*, 1986. doi: [10.1093/jac/18.Supplement_A.17](https://doi.org/10.1093/jac/18.Supplement_A.17)
11. Garcia-Rodriguez JA, Fresnadillo Martinez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *Journal of Antimicrobial Therapy*, 2002. doi: [10.1093/jac/dkf506](https://doi.org/10.1093/jac/dkf506).
12. Smith EL, Wheeler I, Adler H et al. Upper airways colonization of *Streptococcus pneumoniae* in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors. *Journal of Infection*, 2020. doi: [10.1016/j.jinf.2020.06.028](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.028).

Vedlegg 5D: Litteraturgjennomgang - diagnostisk nytteverdi av å dyrke nasofarynkssekret ved nedre luftveisinfectionsjoner

5D-1 Bærerskapsstudier (voksne)

BÆRERSKAPSSTUDIER (VOKSNE)		
#	Referanse	Abstract eller utdrag fra tekst
1	Hoang Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Annual variations of Haemophilus influenzae carriage among Hajj pilgrims	Utdrag: In this paper, we report data about the annual variations of <i>H. influenzae</i> carriage among French pilgrims during the 2014–2018 Hajj seasons. Nasopharyngeal swabs were systematically obtained from each pilgrim prior to leaving France (pre-Hajj) and prior to leaving Saudi Arabia (post-Hajj). The prevalence of <i>H. influenzae</i> pre-Hajj revealed significant variations according to year: 50.0% in 2014, 0.9% in 2015, 2.8% in 2016, 52.8% in 2017, and 35.5% in 2018, while post-Hajj prevalence was consistently high, ranging from 41.0 to 67.8% (Fig. 1).
2	REVIEW Smith Journal of infection. 2020 Upper airways colonisation of Streptococcus pneumoniae in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors	Background: Colonisation with <i>Streptococcus pneumoniae</i> can lead to invasive pneumococcal disease and pneumonia. Pneumococcal acquisition and prevalence of colonisation are high in children. In older adults, a population susceptible to pneumococcal disease, colonisation prevalence is reported to be lower, but studies are heterogeneous. Methods: This is a systematic review and meta-analysis of prevalence of, and risk factors for, pneumococcal colonisation in adults ≥ 60 years of age (PROSPERO #42016036891). We identified peer-reviewed studies reporting the prevalence of <i>S. pneumoniae</i> colonisation using MEDLINE and EMBASE (until April 2016), excluding studies of acute disease. Participant-level data on risk factors were sought from each study. Findings: Of 2202 studies screened, 29 were analysable: 18 provided participant-level data (representing 6290 participants). Prevalence of detected pneumococcal colonisation was 0-39% by conventional culture methods and 3-23% by molecular methods. In a multivariate analysis, colonisation was higher in persons from nursing facilities compared with the community (odds ratio (OR) 2.30, 95% CI 1.26-4.21 and OR 7.72, 95% CI 1.15-51.85, respectively), in those who were currently smoking (OR 1.69, 95% CI 1.12-2.53) or those who had regular contact with children (OR 1.93, 95% CI 1.27-2.93). Persons living in urban areas had significantly lower carriage prevalence (OR 0.43, 95% CI 0.27-0.70). Interpretation: Overall prevalence of pneumococcal colonisation in older adults was higher than expected but varied by risk factors. Future studies should further explore risk factors for colonisation, to highlight targets for focussed intervention such as pneumococcal vaccination of high-risk groups.
3	Amritha J Prev Med Hyg. 2020 A comparative profile of oropharyngeal colonization of Streptococcus pneumoniae and Hemophilus influenzae among HealthCare	Introduction: <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Hemophilus influenzae</i> are two major bacterial human pathogens responsible for causing both acute respiratory tract and life-threatening invasive infections. Oropharyngeal carriage of these isolates can lead to its transmission frequently in healthcare settings between patients and HealthCare workers (HCW) and also common among population living in crowded communities resulting in serious invasive infections. Furthermore, awareness about preventive measures including appropriate vaccination against these bacterial infections, oropharyngeal carrier status, prevalent serotypes and the antimicrobial susceptibility pattern

	Workers (HCW) in a tertiary care hospital and non-healthcare individuals	<p>these bacterial strains among HCW and Non-HCW in the community in India remains inadequate. Therefore, the current study is aimed to understand the prevalence of oropharyngeal carrier status, prevalent serotypes and antimicrobial susceptibility profile of these organisms among HCW and non-HCW.</p> <p>Methods: A total of 200 oropharyngeal swabs were collected from HealthCare Workers and 200 from Non-Health care individuals of age 18 to 70. Antimicrobial susceptibility profile was studied for Pneumococci and H. influenzae. Specific serotypes for the carrier isolates of Pneumococci were identified using primers appropriate to the prevalent serotypes by multiplex PCR.</p> <p>Results: About 30% of the HCW were colonized with S.pneumoniae and H. influenzae ($P \leq 0.0001$). Out of which 19% of them were S.pneumoniae and 11% were H. influenzae. A total of 23% of the Non-HCW was colonized with S. pneumoniae and H. influenzae. Out of which 16% had pneumococcal carriage and 7% had H. influenzae. Individuals in the age group 56-70 years had significantly a greater prevalence rate when compared to young people ($P = 0.0014$). Thus, in this study 30% of the HCW and 23% of the Non-HCW were colonized with S. pneumoniae and H. influenzae. Both Pneumococci and H. influenzae showed 100% susceptibility to Penicillin and other cephalosporins. However, Pneumococcal isolates from HCW showed better susceptibility towards erythromycin & clindamycin whereas isolates from Non-HCW showed better susceptibility towards ofloxacin and tetracycline. Serotypes detected in our study include 19F, 3, 1 and 5.</p> <p>Conclusions: The present study gives a greater prevalence rate of S. pneumoniae and H. influenzae among HCW when compared to Non-HCW. This will definitely increase horizontal spread of infections and further accelerate the occupational risk. Increased carrier state prevalence among old age group underscores the importance of vaccination among these individuals.</p>
4	<p>Sutcliffe Am J Epidem 2019</p> Association of Laboratory Methods, Colonization Density, and Age with Detection of Streptococcus pneumoniae in the Nasopharynx	<p>Funn: Av 63 friske voksne (50+) hadde 18 (29%) vekst av pneumokokker i nasofarynx og 29 (46%) hadde positiv dyrkning og/eller qPCR (cutoff Ct<40)</p>
5	<p>van Deursen Vaccine. 2016</p> Carriage of Streptococcus pneumoniae in asymptomatic, community-dwelling elderly in the Netherlands	<p>Colonization of the upper respiratory tract by Streptococcus pneumoniae is considered prerequisite for pneumococcal disease. Despite high rates of pneumococcal disease in elderly, pneumococcal carriage rates are usually below 5% when detected by the conventional culture method. We assessed pneumococcal carriage in 330 asymptomatic community-dwelling elderly aged 65 years and older. While pneumococci were cultured from 25 (8%) individuals, 65 (20%) elderly were positive for the pneumococcus-specific lytA gene when tested by quantitative-PCR, increasing the overall number of carriers to 75 (22%). Significantly more oropharyngeal samples were pneumococci-positive (18% versus 10%, $p < 0.001$) when tested by the molecular method as compared to nasopharyngeal samples. Our findings indicate that pneumococcal carriage in elderly is higher than previously reported with up to 1 in 5 asymptomatic community-dwelling elderly positive for pneumococcal carriage, when detected by qPCR. The detection of pneumococci by conventional culture alone, greatly underestimates S. pneumoniae colonization in elderly.</p>
6	<p>van Hoek Vaccine 2014</p>	<p>Among ≥ 20-year-olds, only 10/294 swabs (3.4%; 95%CI: 1.9–6.1) were positive, which was lower than both the previous carriage studies. (se Flasche 2011)</p>

	<p>Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England</p>																									
7	<p>Rawlings Am J Rhin All 2013 Bacterial pathogens in the nasopharynx, nasal cavity, and osteomeatal complex during wellness and viral infection</p>	<p>Viral sinusitis can precede acute bacterial sinusitis, but the influence of viral infection on bacterial colonization is unclear. The objective of this study was to evaluate the presence of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the osteomeatal complex (OMC), nasal cavity, and nasopharynx in adults during wellness and viral upper respiratory illness (URI). Subjects were recruited for the study during wellness and at the time of acute viral rhinosinusitis. Swab cultures were obtained from the OMC, nasal cavity, and the nasopharynx. Swab eluates were inoculated on selective agars to detect S. pneumoniae, H. influenzae, and M. catarrhalis. The study included 237 subjects, 100 adults with URI and 137 well adults. Positive culture results were found for any site in 70% (n = 70) of ill subjects and 64% (n = 88) of well subjects (p = 0.393). Of the 91 OMC cultures, positive cultures were over five times more likely to be found in ill subjects than in well subjects (31% versus 8%; p = 0.010). The nasal cavity cultures were positively statistically significant more often in ill subjects versus well subjects (39% versus 25%; p = 0.022). The overall nasopharyngeal cultures did not show a statistically significant difference (65% versus 60%; odds ratio, 1.2; p = 0.461). S. pneumoniae was positively cultured in at least one site in 15% of ill subjects and 31% of well subjects (p = 0.006). H. influenzae was positively cultured in at least one site in 45% of ill subjects and 31% of well subjects. This study defines the carriage rates of the three most common bacterial pathogens for acute sinusitis in the nasopharynx, nasal cavity, and OMC during illness and in the healthy state.</p>																								
8	<p>Flasche Plos Med 2011 Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: a cross-sectional study</p>	<p>We investigated the effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) programme in England on serotype-specific carriage and invasive disease to help understand its role in serotype replacement and predict the impact of higher valency vaccines. Nasopharyngeal swabs were taken from children <5 y old and family members (n=400) 2 y after introduction of PCV7 into routine immunization programs. Proportions carrying Streptococcus pneumoniae and serotype distribution among carried isolates were compared with a similar population prior to PCV7 introduction.</p> <table border="1" data-bbox="523 1435 1225 1854"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>Cases</th> <th>All</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><5 y</td> <td>Cases 2008/2009 (n = 192)</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2008/2009</td> <td>51.0% (43.8–58.3)</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2001/2002^a</td> <td>48.4% (44.1–52.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">5–20 y</td> <td>Cases 2008/2009 (n = 57)</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2008/2009</td> <td>28.1% (17.5–40.4)</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2001/2002^a</td> <td>20.6% (16.1–26.1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">>20 y</td> <td>Cases 2008/2009 (n = 133)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2008/2009</td> <td>9.8% (5.3–15)</td> </tr> <tr> <td>Proportion 2001/2002^a</td> <td>7.6% (6.2–9.5)</td> </tr> </tbody> </table>	Age	Cases	All	<5 y	Cases 2008/2009 (n = 192)	98	Proportion 2008/2009	51.0% (43.8–58.3)	Proportion 2001/2002 ^a	48.4% (44.1–52.7)	5–20 y	Cases 2008/2009 (n = 57)	16	Proportion 2008/2009	28.1% (17.5–40.4)	Proportion 2001/2002 ^a	20.6% (16.1–26.1)	>20 y	Cases 2008/2009 (n = 133)	13	Proportion 2008/2009	9.8% (5.3–15)	Proportion 2001/2002 ^a	7.6% (6.2–9.5)
Age	Cases	All																								
<5 y	Cases 2008/2009 (n = 192)	98																								
	Proportion 2008/2009	51.0% (43.8–58.3)																								
	Proportion 2001/2002 ^a	48.4% (44.1–52.7)																								
5–20 y	Cases 2008/2009 (n = 57)	16																								
	Proportion 2008/2009	28.1% (17.5–40.4)																								
	Proportion 2001/2002 ^a	20.6% (16.1–26.1)																								
>20 y	Cases 2008/2009 (n = 133)	13																								
	Proportion 2008/2009	9.8% (5.3–15)																								
	Proportion 2001/2002 ^a	7.6% (6.2–9.5)																								
9	<p>Flamaing Journal of the American Geriatrics Society. 2010</p>	<p>A prospective epidemiological study was performed to establish the prevalence, risk factors, and dynamics of pneumococcal colonization in community-dwelling (n=109) and institutionalized (296 nursing home residents and 98 hospitalized) older persons using bacteriological culture and molecular</p>																								

	<p>Pneumococcal colonization in older persons in a nonoutbreak setting</p>	<p>diagnostic (polymerase chain reaction (PCR)) techniques on nasopharyngeal swabs (NPSs).</p> <p>Two NPSs, one from each nares, were obtained per participant using Dacron polyester-tipped swabs on an aluminium shaft. The first NPS was plated directly on a selective agar containing polymyxin B and incubated for 48 hours. The second NPS was wringed in Todd-Hewitt (TH) broth, preincubated for 18 to 24 hours, plated on a blood agar, and then processed like the first NPS. When identified, pneumococci were serotyped.</p> <p>The overall pneumococcal colonization rate was 4.2% (21/503) (5.5% (6/109) in the community, 4.1% (12/296) in nursing homes, and 3.1% (3/98) in the hospital, $P=.69$).</p>
10	<p>REVIEW Garcia-Rodriguez J Antimicrob Chemother 2002 Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens</p>	<p>Studies have shown that colonization of the nasopharynx by potential respiratory pathogens <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> is established early in childhood, although rates vary greatly according to locality, sampling frequency, individual and social factors. Factors influencing colonization and elimination are not as yet fully understood, but adhesion to mucosal receptors and immune responses are implicated in addition to bacterial properties and colonization resistance dynamics. Colonization in children and adults has been intensively studied in various localities. Potential pathogens are more likely to colonize the nasopharynx of children prone to recurrent otitis media, where impaired local immunity and repeated exposure to respiratory pathogens are additional risk factors. Adults with chronic respiratory tract disease also have higher carriage rates. The factors contributing to increased risk of carriage of potential respiratory pathogens, as well as to clinical infection and antimicrobial resistance, are summarized in this review.</p> <p><u>Utdrag:</u> Although variable, the colonization rates in healthy adults are lower than in children (Tables 1–3). However, some studies have shown higher rates of colonization. <i>S. pneumoniae</i> colonizes the nasopharynx of up to 40% of healthy adults and carriage of up to four different serotypes for several months has been documented. 51 51. Austrian, R. (1986). Some aspects of the pneumococcal carrier state. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> 18, Suppl. A, 35–45. Adults with chronic respiratory diseases have higher carriage rates.7,45 7. Karalus, R. & Campagnari, A. (2000). <i>Moraxella catarrhalis</i>: a review of an important human mucosal pathogen. <i>Microbes and Infection</i> 2, 547–59 45. Zalacain, R., Sobradillo, V., Amilibia, J., Barron, J., Achotegui, V., Pijoan, J. I. et al. (1999). Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. <i>European Respiratory Journal</i> 13, 232–5.</p>
11	<p>Gunnarsson Scand J Prim Health Care 1998 The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults</p>	<p>Objective: To elucidate the prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy individuals, and the influence on the carrier rate of age, season of the year, and type of child day care.</p> <p>Design: Nasopharyngeal swab samples obtained in routine medical care from individuals with no sign of infection were studied in 159 pre-school children aged below 7 years, 198 schoolchildren aged 7-15 years, and 261 adults (.16 years).</p> <p>Results: The prevalence of pathogenic bacteria in healthy individuals decreased with age. The overall isolation frequencies for pre-schoolchildren, schoolchildren, and adults, respectively, were: <i>Moraxella catarrhalis</i> (27%, 4% and 2%); <i>Streptococcus pneumoniae</i> (19%, 6% and 0.8%); <i>Haemophilus influenzae</i> (13%, 6% and 3%). The prevalence of <i>S. pneumoniae</i> in children 7-</p>

		<p>15 years was higher during the summer than in the winter. We could not confirm any variation in the carrier rate due to the type of child day care. Conclusion: Potentially pathogenic bacteria are often present in nasopharyngeal samples taken from healthy pre-school children, but rarely from people > or = 16 years of age. This means that the use of nasopharyngeal samples to discriminate between bacterial and viral respiratory tract infection needs to be evaluated further in patients < 16 years. The importance of the seasonal variation in the prevalence of potential pathogenic bacteria in the nasopharynx needs further study.</p>
12	<p>REVIEW Moxon J Antimicrob Chemother 1986 The carrier state: Haemophilus influenzae</p>	<p>Epidemiological considerations <i>Haemophilus</i> species are an important component of the indigenous flora of healthy individuals. This paper will deal exclusively with <i>H. influenzae</i> and respiratory tract carriage, but it should be borne in mind that other <i>Haemophilus</i> species are prevalent in humans (Table I). Whereas some understanding of the biological basis of <i>H. influenzae</i> pathogenicity has emerged, the reasons for the relative lack of virulence of the other <i>haemophilus</i> species in humans is not well understood. In a point prevalence study, more than 90% of individuals aged greater than one year carried one or more <i>haemophilus</i> species in the nasopharynx (Kilian, Heine-Jensen & Bulow, 1972). The finding of 49% carriage of <i>H. influenzae</i> is consistent with other studies showing carriage rates of 25-84% in open communities. Children aged less than six months are apparently less likely to be carriers (Sell, Turner & Federspiel, 1973), but rates thereafter seem little affected by age, sex, or season—at least in the United Kingdom and U.S.A. (Turk, 1963; Sell <i>et al.</i>, 1973). Geographical and racial factors may be important; Turk found a much lower frequency of <i>H. influenzae</i> in routine hospital specimens in Jamaica than in the United Kingdom (Turk, 1962). He concluded that carriage was less frequent and, when detected, organisms were present in lower numbers. Among <i>H. influenzae</i> strains isolated from the upper respiratory tract, most studies conducted in open communities found only a minority to be encapsulated (i.e. types a-f; Pittman, 1931). The results of several surveys are shown in Table II. (...) It should be emphasized that there are many difficulties inherent in the interpretation of such studies owing to the diversity of methods used; direct comparisons of data from different laboratories cannot be undertaken with confidence. For example, there has been considerable debate as to whether throat or nasal swabs are a more efficient means of detecting <i>H. injiuenzae</i> carriage. One study (Masters <i>et ai.</i>, 1958) found little difference and his comparison involved a large number of individuals, including children and adults. However, in a more recent study, it was reported that throat swabs were more sensitive for detecting type b organisms and in the absence of data to the contrary, this may well be the most sensible approach (Michaels <i>et ai.</i>, 1976). (...) Significance of carriage in relation to disease Colonization of the respiratory tract may be the permissive step for the occurrence of disease running from local, contiguous or systemic spread. However, such is the prevalence of <i>H. influenzae</i> in the upper respiratory tract, especially of unencapsulated strains that their isolation is more the rule than the exception.</p>

5D-2 Diagnostiske studier

DIAGNOSTISKE STUDIER		
#	Referanse	Abstract eller utdrag
1	REVIEW Gadsby & Musher CMR 2022 The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures	Utdrag: Between 1993 and 2010, five studies from the United Kingdom and Europe used classical microbiologic, serologic studies, and PCR for atypical organisms to which they added a variety of other tests to detect pneumococci (Table 3). They reported pneumococcus as the cause of pneumonia in 30% to 64% of cases, but each had unusual features, a potential problem that underscores the importance of methodologic considerations. MacFarlane et al. (71) sought pneumococcal antigen in urine by latex agglutination or counterimmunoelectrophoresis, but they also cultured nasal swabs and saliva and did not state the positive study on which they relied for diagnosis. Huijskens et al. (72) used similar techniques but relied on PCR of nasal swabs rather than nasal cultures. Diagnosing pneumococcal pneumonia by detecting, in upper respiratory tract (URT) samples, a bacterium that colonizes the nasopharynx is obviously problematic.
2	van Schaik Mol Biol Rep 2019 Feasibility of a quantitative polymerase chain reaction assay for diagnosing pneumococcal pneumonia using oropharyngeal swabs	Streptococcus pneumoniae is the most important pathogen causing community-acquired pneumonia (CAP). The current diagnostic microbial standard detects S. pneumoniae in less than 30% of CAP cases. A quantitative polymerase chain reaction (PCR) targeting autolysin (lytA) is able to increase the rate of detection. The aim of this study is validation of this quantitative PCR in vitro using different available strains and in vivo using clinical samples (oropharyngeal swabs). The PCR autolysin (lytA) was validated by testing the intra- and inter-run variability. Also, the in vitro specificity and sensitivity, including the lower limit of detection was determined. In addition, a pilot-study was performed using samples from patients (n = 28) with pneumococcal pneumonia and patients (n = 28) with a pneumonia without detection of S. pneumoniae with the current diagnostic microbial standard, but with detection of either a viral and or another bacterial pathogen to validate this test further. The intra- and inter-run variability were relatively low (SD's ranging from 0.08 to 0.96 cycle thresholds). The lower limit of detection turned out to be 1-10 DNA copies/reaction. In-vitro sensitivity and specificity of the tested specimens (8 strains carrying lytA and 6 strains negative for lytA) were both 100%. In patients with pneumococcal and non-pneumococcal pneumonia a cut-off value of 6.000 copies/mL would lead to a sensitivity of 57.1% and a specificity of 85.7%. We were able to develop a quantitative PCR targeting lytA with good in-vitro test characteristics.
3	Gillis BMJ Open 2017 Assessing the diagnostic accuracy of PCR-based detection of Streptococcus pneumoniae from nasopharyngeal swabs collected for viral studies in Canadian adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian	Detection and serotyping of <i>Streptococcus pneumoniae</i> are important to assess the impact of pneumococcal vaccines. This study describes the diagnostic accuracy of PCR-based detection of S. pneumoniae directly from nasopharyngeal (NP) swabs collected for respiratory virus studies. Active surveillance for community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised adults was performed from December 2010 to 2013. Detection of pneumococcal CAP (CAP _{Spn}) was performed by urine antigen detection (UAD), identification of S. pneumoniae in sputum or blood cultures. S. pneumoniae was detected in NP swabs using lytA and cpsA real-time PCR, and serotyping was performed using conventional and real-time multiplex PCRs. For serotyping, the Quellung reaction, PCR-based serotyping or a serotype-specific UAD was used. NP swab results were compared against CAP cases where all pneumococcal tests were performed (n=434), or where at least one test was performed (n=1616). CAP _{Spn} was identified in 22.1% (96/434) and 14.9% (240/1616), respectively. The sensitivity of NP swab PCR for the detection of S. pneumoniae was poor for CAP _{Spn} (35.4% (34/96) and 34.17% (82/240)), but high specificity was observed (99.4% (336/338) and 97.89% (1347/1376)). Of the positive NP swabs, a serotype could be deduced by PCR in 88.2% (30/34) and 93.9% (77/82),

	Immunization Research (CIRN) study	respectively. While further optimisation may be needed to increase the sensitivity of PCR-based detection, its high specificity suggests there is a value for pneumococcal surveillance. With many laboratories archiving specimens for influenza virus surveillance, this specimen type could provide a non-culture-based method for pneumococcal surveillance.												
4	Bjarnason Eur J Clin Microb Inf Dis 2017 Utility of oropharyngeal real-time PCR for S. pneumoniae and H. influenzae for diagnosis of pneumonia in adults	A lack of sensitive tests and difficulties obtaining representative samples contribute to the challenge in identifying etiology in pneumonia. Upper respiratory tract swabs can be easily collected and analyzed with real-time PCR (rtPCR). Common pathogens such as <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> can both colonize and infect the respiratory tract, complicating the interpretation of positive results. Oropharyngeal swabs were collected (n = 239) prospectively from adults admitted to hospital with pneumonia. Analysis with rtPCR targeting <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> was performed and results compared with sputum cultures, blood cultures, and urine antigen testing for <i>S. pneumoniae</i> . Different Ct cutoff values were applied to positive tests to discern colonization from infection. Comparing rtPCR with conventional testing for <i>S. pneumoniae</i> in patients with all tests available (n = 57) resulted in: sensitivity 87 %, specificity 79 %, PPV 59 % and NPV 94 %, and for <i>H. influenzae</i> (n = 67): sensitivity 75 %, specificity 80 %, PPV 45 % and NPV 94 %. When patients with prior antimicrobial exposure were excluded sensitivity improved: 92 % for <i>S. pneumoniae</i> and 80 % for <i>H. influenzae</i> . Receiver operating characteristic curve analysis demonstrated for <i>S. pneumoniae</i> : AUC = 0.65 (95 % CI 0.51-0.80) and for <i>H. influenzae</i> : AUC = 0.86 (95 % CI 0.72-1.00). Analysis of oropharyngeal swabs using rtPCR proved both reasonably sensitive and specific for diagnosing pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> . This method may be a useful diagnostic adjunct to other methods and of special value in patients unable to provide representative lower airway samples.												
5	Strålin JCM 2006 Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples	<p>Respiratory culture and multiplex PCR for <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, and <i>Chlamydia pneumoniae</i> were applied to sputum, nasopharyngeal swabs, and nasopharyngeal aspirates from 235 adult patients with community-acquired pneumonia and 113 controls. Both culture and multiplex PCR performed well with the different samples and appear to be useful as diagnostic tools. In a prospective study described previously (14), 235 hospitalized CAP patients with X-ray infiltrates were enrolled.</p> <p>The pathogens for which tests were performed were established as the definite etiologic agents in 79 (34%) of the 235 CAP patients, i.e., <i>S. pneumoniae</i> in 39 patients (17%), <i>H. influenzae</i> in 23 patients (9.8%), <i>M. pneumoniae</i> in 13 patients (5.5%), <i>C. pneumoniae</i> in 2 patients (0.9%), both <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> in 1 patient (0.4%), and both <i>H. influenzae</i> and <i>C. pneumoniae</i> in 1 patient (0.4%).</p> <p>In the specificity calculations, our criteria for the exclusion of pathogens as etiologic agents were as follows: for <i>S. pneumoniae</i>, a negative blood culture plus a negative urinary antigen test result. No diagnostic method was available to rule out <i>H. influenzae</i> as the etiologic agent, as the indirect immunofluorescence test could be performed only for culture-positive patients. Thus, no specificity could be calculated. However, among the 54 CAP patients with definite etiologies other than <i>H. influenzae</i>, this pathogen was identified by the culture of sputum for 0% of the patients (0 of 28), NpSs for 3.8% of the patients (2 of 53), and NpAs for 4.3% of the patients (2 of 47).</p> <table border="1" data-bbox="507 1848 1391 1980"> <thead> <tr> <th>Tab 2</th> <th colspan="2"><i>S. pneumoniae</i></th> <th><i>H. influenzae</i></th> </tr> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivity</th> <th>Specificity</th> <th>Sensitivity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NP swab culture</td> <td>58 (19/33)</td> <td>82 (107/130)</td> <td>85 (17/20)</td> </tr> </tbody> </table>	Tab 2	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	Test	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	NP swab culture	58 (19/33)	82 (107/130)	85 (17/20)
Tab 2	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>											
Test	Sensitivity	Specificity	Sensitivity											
NP swab culture	58 (19/33)	82 (107/130)	85 (17/20)											

6	<p>Hedlund Infect 1990 Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis</p>	<p>The diagnostic value of bacterial cultures from nasopharynx (NPH) was prospectively studied in 261 patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. NPH culture results were compared with those of other diagnostic methods: Culture from blood and sputum, pneumococcal antigen detection, enzyme immuno assay (EIA) for detection of antibodies against pneumococcal hemolysin and in selected cases bronchoscopy. Pneumococcal pneumonia was diagnosed by these other methods in 121 patients. Streptococcus pneumoniae was detected in NPH in 33 of these patients (27%, or 36% if only cultures obtained before start of antibiotics are considered), but in only four of the other 140 patients. For other species the relevance of NPH culture was uncertain. Because of its simplicity and high specificity NPH culture can be a valuable supplement to other diagnostic methods, particularly when sputum samples are difficult to obtain.</p>
7	<p>Cimolai Can Fam Phys 1988 Bacteriology of the Upper Respiratory Tract: What is Important?</p>	<p>Two studies have examined the value of upper respiratory tract cultures for predicting pathogens in acute bacterial pneumonia by simultaneously culturing upper respiratory tract and transthoracic lung-puncture specimens.^{11,12} Using the lung puncture specimen as the "gold standard", both studies demonstrate the insensitivity of upper respiratory cultures for demonstrating a pathogen. Poor specificity is also evident, as a significant number of upper respiratory specimens that were positive for a putative pathogen had either an alternate pathogen or no pathogen demonstrated in lung aspirate.</p> <p>11. Mimica I, Donoso E, Howard JE, et al. Lung puncture in the etiological diagnosis of pneumonia. Am J Dis Child 1971; 122:278-82. 12. Silverman M, Stratton D, Diallo A, et al. Diagnosis of acute bacterial pneumonia in Nigerian children. Arch Dis Child 1977; 52:925-31.</p>
8	<p>Kalin Eur J Clin Micr 1982 Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens</p>	<p>The study involved re-examination of swabs obtained before the start of antimicrobial therapy from three groups of patients: (1) 89 patients with pneumococcal bacteremia and clinical and roentgenological evidence of acute pneumonia (age range 20-89 years, median 47 years); (2) 27 patients seen during the study period with <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia diagnosed by an at least four-fold titer rise in complement fixing antibodies (24-80 years old, median 42 years); (3) 107 patients with non-pneumococcal bacteremia seen during 1981 (22-93 years old, median 53 years). Pneumococci were cultured from nasopharyngeal swabs of 38 of the 89 patients with bacteremic pneumococcal pneumonia, but in only one of the 27 patients with <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (P<0.001) and three of the 107 patients with non-pneumococcal bacteremia (P<0.001). Thus, in this study pneumococci could be found in the nasopharynx of 43 % of the patients with bacteremic pneumococcal pneumonia based on one sampling. Pneumococcal findings in this study were rare in nasopharyngeal swabs from patients with nonpneumococcal bacteremia (3 %) or <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (4 %). My findings are in accordance with those of Foyet al. (4), who found pneumococci in the upper respiratory tract of 22 % of patients over ten years of age with pneumonia of any etiology and in 8 % of controls of the same age. Eight of the 38 pneumococcal strains isolated from nasopharyngeal swabs from patients with pneumococcal pneumonia were typed, and in each of the eight cases the type was identical to the type of the strain isolated from blood.</p>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
August 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no