

RAPPORT

2024

STRATEGIMØTE MEDISINSK MIKROBIOLOGI 2023

Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon

Program • Anbefalinger • Bakgrunnsinformasjon

STRATEGIMØTE MEDISINSK MIKROBIOLOGI 2023

Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon

Program • Anbefalinger • Bakgrunnsinformasjon

25. oktober 2023

Redaktører:

Heidi Syre

Linn Drægni

Trond E. Ranheim

Heidi Cecilie Villmones (leder)

Polina Katsioulari (FHI)

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for Smittevern
Avdeling for Bakteriologi
September 2024

Tittel:

Strategimøte medisinsk mikrobiologi 2023
Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon

Redaktører:

Heidi Syre
Linn Drægni
Trond E. Ranheim
Heidi Cecilie Villmones
Polina Katsioulari

Publikasjonstype:

Strategirapport

Oppdragsgiver:

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

Bestilling:

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

ISBN 978-82-8406-474-1 elektronisk utgave

Sitering: Syre H., Drægni L., Ranheim T. E., Villmones H. C., Katsioulari P. Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon 2023. Rapport 2024. Oslo: Folkehelseinstituttet.

Strategimøte nr. 36, 2023

Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon

25. oktober 2023

Programkomité:

Heidi Syre

Linn Drægni

Trond E. Ranheim

Heidi Cecilie Villmones (leder)

Forord

Det 36. Strategimøte i regi av Referansegruppen for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi omhandlet mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon og ble avholdt 25.10.2023 på Nationaltheatret Konferansesenter, Haakon VIIIs gate 9, i Oslo. På møtet deltok 34 personer fra landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. I tillegg var to personer fra landets laboratorier påmeldt som digitale representanter og 21 personer som digitale observatører.

Ansvarlig programkomité, som også har ferdigstilt denne avsluttende rapporten, var Heidi Syre, Linn Drægni, Trond E. Ranheim og Heidi Cecilie Villmones (leder).

Rapporten inneholder sammendrag med anbefalinger samt bakgrunnsinformasjon med innleggene som ble holdt på møtet. Sammendrag med anbefalinger er ført i pennen av programkomiteen i forståelse med de ansvarlige for innleggene i etterkant av møtet. Bakgrunnsinformasjonen er ført i pennen av de ansvarlige for innleggene i forståelse med programkomiteen, og ble sendt ut til deltakerne i forkant av møtet.

Programkomiteen arbeidet på oppdrag fra Referansegruppen for ekstern kvalitetsvurdering i bakteriologi, mykologi og parasittologi. Bak sistnevnte står Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi, som er et kollegialt forum for mikrobiologer med medisinsk ansvar ved landets laboratorier, forankret i avtaler om nasjonalt samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og de enkelte mikrobiologiske laboratoriene i Norge.

Rapporten gjenspeiler det samlede norske medisinsk-mikrobiologiske miljøets beste kunnskap og praksis for å sikre god kvalitet av mikrobiologisk diagnostikk av urinveisinfeksjoner i Norge.

Vi håper rapporten blir nyttig for de enkelte laboratoriene.

***Oslo, september 2024
For Referansegruppen***

Kjersti Wik Larssen, leder for referansegruppen i bakteriologi, mykologi og parasittologi

Innholdsfortegnelse

Forord.....	4
Forkortelser	7
Program for møtet.....	8
DEL I – ANBEFALINGER OG KUNNSKAPSGRUNNLAG.....	9
Laboratorieteknisk del.....	10
1. Urinprøvetaking, medievalg, transport.....	10
2. Uropatogene mikrober.....	11
3. Laboratoriediagnostikk.....	13
3.1. Standard urindyrkning.....	13
3.2. Utvidet urindyrkning	13
3.3. Identifikasjon	14
3.4. Flowcytometri.....	15
4. Resistenspaneler	15
Klinisk del.....	17
5. Klassifikasjon av urinveisinfeksjoner	17
6. Pasientgrupper med ulik tilnærming.....	17
6.1. Gravide	17
6.2. Barn	18
6.3. Menn	18
6.4. Immunsupprimerte	19
6.5. Eldre.....	19
6.6. Preoperativt.....	19
6.7. Postoperativt etter inngrep i urinveier.....	20
6.8. Kateterassosiert urinveisinfeksjon	20
6.9. Uretritt.....	20
6.10. Stein i urinveiene.....	21
7. Forslag til forenklet tolkningstabell / signifikansgrenser	22

DEL II -INNLEGGENE/ BAKGRUNNSINFORMASJON	23
URINPRØVETAKING	24
UROPATHOGENE MIKROBER SOM DIAGNOSTIKKEN SKAL DEKKE	31
STANDARD MIKROBIOLOGISK LABORATORIEDIAGNOSTIKK.....	39
UTVIDET URINDYRKNING	45
IDENTIFIKASJON	51
FLOWCYTOMETRI	54
RESISTENSPANELER FOR URINVEISPATHOGENER	60
KLASSIFIKASJON AV URINVEISINFEKSJONER	66
GRAVIDE	71
MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK HOS BARN	80
UVI HOS MENN INKLUDERT PROSTATITT OG EPIDIDYMITT	88
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED URINVEIS INFEKSJON DEL II: IMMUNSUPPRIMERTE	96
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED URINVEISINFEKSJON HOS ELDRE	102
PREOPERATIV URINPRØVETAGNING.....	106
MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK ETTER INNGREP I URINVEIER	110
KATETERASSOSIERT URINVEISINFEKSJON (KAUVI).....	113
MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK AV URETRITT	119
URINSTEINER	125
VEDLEGG: Påmeldte deltakere.....	129

Forkortelser

ABU	asymptomatisk bakteriuri
cfu	colony forming units (koloniformende enheter)
GBS	gruppe B streptokokker
KAUVI	kateterassosiert urinveisinfeksjon
KNS	koagulasenegative stafylokokker
MSU	midtstrømsprøve / midtstråleurin
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
UVI	urinveisinfeksjon

Program for møtet

PROGRAM			
Kl.	Tid	Tema	Innleder
09.30	20	REGISTRERING	
09.50	5	Velkomst	Kjersti Wik Larssen
09.55	5	Innledning / møteledelse programkomiteen	Heidi Cecilie Villmones
10.00	5	Urinprøvetaking (1)	Rolf-Arne Sandnes (Innlandet)
10.05	10	Uropatogene mikrober – tvilsomme – apatogene (2)	Trond E. Ranheim (Først)
10.15	15	Standard urindyrkning (3)	Hanne M. Gilboe (Ullevål)
10.30	15	Utvidet urindyrkning (4)	Linn Drægni (Drammen)
10.45	5	Identifikasjon (5)	Kamila Karolewska (Førde)
10.50	5	Flowcytometri (6)	Maria Schei Haugan (Trondheim)
10.55	5	Oppsummering – avklaringer	Linn Drægni
11.00	15	PAUSE	
11.15	10	Resistenspaneler (7)	Niclas Raffelsberger (Tromsø)
11.25	10	Klassifikasjon av urinveisinfeksjoner (8)	Anja D. Guleng (Kalnes)
11.35	10	Gravide (9)	Heidi Syre (Stavanger)
11.45	10	Barn (10)	Kyriakos Zaragkoulias (Levanger/Trondheim)
11.55	10	Menn (11)	Nora Nyquist, Heidi J Espvik, Dipali Gulati (Ahus)
12.05	10	Immunsupprimerte (12)	Jørgen Vildershøj Bjørnholt (Rikshospitalet)
12.15	10	Oppsummering – avklaringer	Heidi Syre
12.25	60	LUNSJ	
13.25	5	Eldre (13)	Therese Johansen (Bodø)
13.30	10	Preoperativ urinprøvetagning (14)	Audun Sivertsen (Bergen)
13.40	5	Postoperativt etter inngrep i urinveier (15)	Heidi Cecilie Villmones (Tønsberg)
13.45	15	Kateterassosiert urinveisinfeksjon (16)	Audun Sivertsen (Bergen)
14.00	10	Uretritt (17)	Odd Alexander Tellefsen (Kristiansand)
14.10	10	Sten i urinveiene (18)	Einar Nilsen (Molde)
14.20	10	Oppsummering - avklaringer	Trond E. Ranheim
14.30	15	PAUSE	
14.45	10	Problemområde 1 - Tabell uropatogene arter (vedlegg)	Drægni/Syre/Ranheim/Villmones
14.55	10	Problemområde 2 - Forslag tolkningstabell (vedlegg)	
15.05	10	Problemområde 3 - kommer	
15.15	10	Oppsummering – Hva må rapporten beskrive av fortsatt diskusjon? Takk for nå	Heidi Cecilie Villmones
15.30		SLUTT	

DEL I – ANBEFALINGER OG KUNNSKAPSGRUNNLAG

Denne delen av rapporten er utarbeidet av Programkomiteen på bakgrunn av diskusjonene under Strategimøtet, sammendrag av innleggene og andre forhold.

Teksten har vært på høring i det medisinsk-mikrobiologiske miljøet via Mikinfo.

Laboratorieteknisk del

1. Urinprøvetaking, medievalg, transport

Indikasjon

Dyrkning av urinprøve er indisert ved begrunnet klinisk mistanke om infeksjon i urinveiene eller for å påvise forekomst av asymptomatisk bakteriuri (ABU) hos gravide, hos pasienter i forkant av urologiske prosedyrer med økt risiko for infeksjon og de første to månedene etter nyretransplantasjon.

Ukomplisert sporadisk cystitt utenfor sykehus hos ikke-gravide friske kvinner med normale urinveier kan behandles empirisk og må ikke alltid dyrkes og resistensbestemmes. Indikasjon for dyrkningsundersøkelse hos denne pasientgruppen er opplysninger om behandlingssvikt eller residiverende urinveisinfeksjon (UVI).

Begrenset diagnostikk kan utføres på prøver uten oppgitt indikasjon og kommenteres i svaret som foreslått under. Møteflertallet støttet ikke å avvise slike prøver, men mente resistensbestemmelsen kan holdes tilbake dersom prøven er fra primærhelsetjeneste/poliklinikk. For urinprøver uten oppgitt indikasjon var det flertall for å heve signifikansgrensen til 10^5 cfu/ml, se forslag til tolkningstabell sist i dokumentet.

Forslag til kommentarer:

Begrenset diagnostikk er utført siden relevante kliniske opplysninger mangler. Kontakt laboratoriet ved spørsmål.

Klinikk? Asymptomatisk bakteriuri skal vanligvis ikke behandles.

Prøvetaking

Urinen bør ha stått i blæren i minst 2-3 timer for å gi et representativt bilde av bakterieinnholdet.

Det er ikke dokumentert effekt av å vaske urogenitalområdet før en midtstrømsprøve. Første stråle skal «skylle» området. Vask er likevel anbefalt ved suboptimal prøvetaking som for eksempel poseprøve og ved redusert intimhygiene som for eksempel bruk av bleie.

Midtstrømsprøve er vanligste prøvetype og bør utføres med ren teknikk for å unngå kontaminasjon av slimhinne- og genitalflora.

Ren intermitterende kateterisering /engangskateter gir minimal kontaminasjon, men er lite praktisk, krever noe ressurser og medfører en viss risiko for å føre bakterier inn i blæren. Kateterisering er fordelaktig der det er vansker med å utføre gode midtstrømsprøver.

Suprapubisk aspirasjon er beste metode for å unngå kontaminasjon fra urogenitalområdet. Metoden brukes likevel sjeldent fordi den krever tid og ressurser.

Prøvetakingsmetode hos barn er avhengig av barnets alder. Midtstrømsprøve foretrekkes hos større barn. Hos de minste anbefales «clean catch» hvor strålen fanges i svevet. Blærepunksjon og engangskateterisering kan vurderes. Poseprøve hos barn har kun verdi ved negativ dyrkning for å utelukke urinveisinfeksjon (UVI). Hos små barn settes pose på etter vask av urogenitalområdet. Så snart det er kommet urin i samleposen, tas posen av og urin aspireres.

Permanent kateter kan koloniseres i løpet av første dag og pasienter med slikt kateter vil raskt utvikle bakteriuri. Indikasjon for prøvetaking er strengere og anbefales kun ved feber eller ved mistanke om øvre UVI, samt i forkant av urologiske prosedyrer med høy infeksjonsrisiko. Svakere indikasjon, som for eksempel suprapubisk smerte, kan tilbys begrenset diagnostikk. For å begrense kateterkoloniserende bakterier bør prøve tas fra nylig byttet/innsatt kateter. Midtstrømsprøve tappes gjennom desinfisert kobling. Dyrkning av kateterspiss frarådes og kan avvises.

Nefro-/pyelostomikateter blir som permanent kateter hyppig kolonisert. Ved mistanke om infeksjon skal det ved bilaterale nefrostomier tas urinprøve fra begge katetrene.

Urostomi (Brickeravledning/Studerblære/kontinent urinavledning) er konstruert av et tarmsegment og vil alltid være kolonisert med mikrober. Slim i urinen er vanlig. Prøve fra urostomi tas etter vask og fjerning av steril bandasje, deretter føres et kateter 5-8 cm inn slik at urinen drypper og midtstrømsprøve kan tas. Poseprøve er uegnet og skal avvises. Indikasjon for prøvetaking er som for prøver fra permanent kateter.

Transportmedium

Laboratorier bør ha prosedyrer for å avvise og/eller sende tilbakemelding til rekvirent dersom anbefalt transporttid er overskredet, eventuelt med kommentar om at undersøkelsens kvalitet kan være redusert.

Urinprøve uten tilsetning kan kun brukes ved kort transporttid. Holdbarhet er inntil 2 timer i romtemperatur eller 1 døgn i kjøleskap.

Urinprøveglass med borsyretilsetning egner seg best dersom prøven ikke kommer raskt til laboratoriet, og har vanligvis en holdbarhet på 2 døgn i romtemperatur.

Dyppekultur: Det meste av agarflaten (3/4) skal dypes i urin. Rekvirenten bør informeres om at dyppekultur er et mindre sensitivt transportmedium enn uringlass og er derfor ikke lenger anbefalt, unntatt i spesielle tilfeller som ved påvisning av ABU.

2. Uropatogene mikrober

Epidemiologiske oversikter danner grunnlag for hvilke uropatogene mikrober diagnostikken skal dekke. Det er ingen geografisk forskjell i epidemiologi i Norge, men den kan variere mellom pasientkategorier omtalt i den kliniske delen.

Mikrobevekst må vurderes selvstendig på bakgrunn av oppgitte kliniske opplysninger, annen relevant pasientinformasjon og mikrobens urinveispatogene egenskaper. Dersom funnet har usikkert sykdomspotensiale og klinisk relevans bør det kommuniseres til rekvirent i svrappport.

Møtet samlet seg om å slå sammen primære og sekundære uropatogene. Det var enighet om tabellen nedenfor med inndelingen **uropatogene - tvilsomt patogene - apatogene**:

Oversikt og kategorisering av mikrober i urinveisdiagnostikk

Tabellen vil aldri bli fullstendig og oppgitte kliniske forhold er kun veiledende.

Sykdomsfremkallende evne	Arter	Kliniske forhold
Uropatogene Vanlige	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Enterobacterales alle <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Providencia rettgeri</i> * <i>Enterobacter spp.</i> <i>Serratia/Citrobacter/Hafnia spp. mfl.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> # <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>E. coli</i> dominerer i alle pasientgrupper. <i>S. saprophyticus</i> oftest unge kvinner. Enterobacterales generelt assosiert med strukturelle anomalier og kompliserte UVI. Obs i preoperative prøver før urologisk kirurgi. <i>Proteus</i> urinveisanomalier, ofte under huden hos gutter og unge menn. <i>Salmonella</i> assosiert med samtidig gastroenteritt. <i>E. faecalis</i> Komplisert UVI NB. urologiske pasienter.
Sjeldnere	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. intermedius</i> <i>Aerococcus urinae</i> <i>Aerococcus sanguinicola</i> <i>Actinotignum schaalii</i> <i>Corynebacterium urealyticum</i> * <i>Corynebacterium glucoronicum</i>	<i>E. faecium</i> Komplisert UVI NB. urologiske pasienter. <i>S. aureus</i> – permanent kateter, eldre, postoperativt, sekundært til bakteriem. <i>Aerococcus/Actinotignum</i> NB. eldre kvinner og menn med prostataprotektikk. <i>Corynebacterium urealyticum</i> * Immunsvekkede <i>Corynebacterium glucoronicum</i> – menn
Eventuelt	Beta-hemolytiske streptokokker A, C og G <i>Mycobacterium spp.</i> <i>Neisseria gonorrhoeae/meningitidis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum/spp.</i> * <i>Schistosoma haematobium</i>	Sjelden årsak til UVI, obs bløtvevsinfeksjon og vaginitt <i>Mycobacterium spp.</i> – obs ved steril pyuri, immunsvekkede, smitteeksponering, syk etter BCG-installasjon. <i>N. gonorrhoeae</i> uretritt/vaginitt. <i>C. trachomatis</i> uretritt/vaginitt. <i>M. genitalium</i> uretritt/vaginitt. <i>U. urealyticum</i> obligat ureaseproduserende. <i>Schistosomiasis</i> – reiser i Afrika, ferskvann.
Tvilsomt patogene Unntaksvis evne til å forårsake UVI	<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS) Gjærsopp, hyppigst <i>Candida albicans</i> Hvite stafylokokker (KNS) (andre enn <i>S.saprophyticus</i>) <i>Acinetobacter spp.#</i> <i>Pseudomonas spp.#</i> (andre enn <i>P.aeruginosa</i>) <i>Stenotrophomonas maltophilia#</i> <i>Haemophilus spp.</i> <i>Streptococcus anginosus gruppe</i> <i>Streptococcus pneumonia</i>	GBS – NB. gravide!! Eldre menn. Gjærsopp – immunsvekkede, små barn/neonatale, urologiske obs cystektomier, diabetes mellitus, fremmedlegemer mm. NB. forurensning vagina. KNS – urologiske, fremmedlegemer, prostata, postoperativt. NB. forurensning hud. Assosiert med permanent kateter <i>S. anginosus gr.</i> ofte assosiert med pussdannende infeksjoner og abscesser.
Eventuelt	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Herpes simplex 1 virus/Herpes simplex 2 virus</i> <i>Varicella zoster virus</i> <i>Adenovirus</i> <i>BK polyomavirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Enterovirus, parotittvirus</i>	<i>Trichomonas</i> assosiert med vaginitt. Herpesvirus kan gi uretrittsymptomer. Virusdiagnostikk utføres på spesiell indikasjon. Adenovirus vanligvis selvbegrensende 2-3 d. Adenovirus, BK polyomavirus og CMV er rapportert som hemorragisk cystitt hos immunsupprimerte barn. Enterovirus, parotittvirus – epidydimitt.
Apatogene Vanlig tilhørende normal uretra- eller genitalflora Sjelden koblet til infeksjon – NB. forurensning!	<i>S. viridansgruppen</i> (alfahemolytiske streptokokker) <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Corynebacterium spp.</i> (unntatt <i>C.urealyticum/ C.glucoronicum</i>) <i>Neisseria spp.</i> (unntatt <i>N. gonorrhoeae/ N. meningitidis</i>)	Kan svares ut som «Apatogene mikrober» Evt. med kommentar: <i>Sannsynlig hud-/slimhinneforurensning.</i>
<p>Uthevet skrift – Primære uropatogene. Arter som kan forårsake UVI hos individer med normale urinveier og intakt immunsv. Vurderes alltid for identifikasjon og resistensbestemmelse.</p> <p>*obligat ureaseproduserende, obs stendannelse</p> <p>#ikke-fermenterende gram negativ staver, assosiert med permanent kateter, nekrose debris</p> <p>Rød skrift krever utvidet dyrkning eller annen diagnostisk metode for sikker identifikasjon.</p>		

3. Laboratoriediagnostikk

3.1. Standard urindyrkning

Anbefaling kvantitativ urindyrkning – Standard rutinenivå*

- Utsædsvolum 1 µl på kromogen agar med tillegg av:
- Utsædsvolum 10 µl på blodagar
- Inkubasjon 16-24 timer i 5% CO₂ ved 35 ± 2°C. Ikke-CO₂-beriket luft vil redusere sensitiviteten og ikke fange opp CO₂-avhengige arter. Ved svak eller usikker vekst anbefales reinkubering i ytterligere ett døgn.
- Dersom kromogene skåler inkuberes ulikt fra produsentens anbefaling, bør skålen verifiseres i CO₂-beriket atmosfære.
- Anbefalt signifikansgrense er 10³ cfu/ml av uropatogen mikrobe i renkultur eller dominans i blandingskultur ved klinikk. Unntak fra dette fremkommer i forslag til tolkningstabell.
- Resistensbestemmelse skal følge identifikasjon ved klinisk indikasjon for behandling.

Leukocyturi ble forkastet av møtet som parameter ved bakteriologisk dyrkning av praktiske og pragmatiske hensyn.

Invasive prøver som blærepunksjonsprøver og prøver fra steril engangskateterisering skal sås ut med henholdsvis 100 µl og 10 µl.

* Møtet hadde avstemming flere ganger. Det var flertall for kromagar 1 µl og blodskål 10 µl. Laboratorier som kun sår ut 1 µl kan ikke forsvare sikker og reproducerbar signifikansgrense på 10³ cfu/ml. Laboratorier som ikke sår ut på blodagar i tillegg til kromogen agar kan miste flere arter blant annet gjærsopp og andre kravfulle mikrober samt miste kontekst som er viktig i vurderingen av renkultur versus blandingskultur.

3.2. Utvidet urindyrkning

Anbefaling kvantitativ urindyrkning – Utvidet rutinenivå

- Utsædsvolum 10 µl på blod- og sjokoladeagar i tillegg til kromogen agar. 100 µl for prøver tatt via aseptisk teknikk som blærepunksjon/cystoskopi.
- Dyrkning i inntil 48 timer på kromogen agar samt blod- og sjokoladeagar i 5% CO₂ ved 35 ± 2°C. Sjokoladeagar sikrer kravfulle arter, sabouraudagar kan vurderes for å avklare candiduri.
- Forlenget dyrkningstid opptil fem døgn* kan vurderes ved spesielle tilfeller. Fortrinnsvis skal prøven da være tatt ved aseptisk teknikk.
- Standard anaerob dyrkning med Fastidious anaerobe agar (FAA) eller tilsvarende bør inngå i utvidet urindyrkning, eventuelt ved opplysninger om nekrose, abscess, pyuri, emfysematøs cystitt, etter transrektal prostatabiopsi og tilsvarende.
- Anbefalt signifikansgrense 10³ cfu/ml for uropatogene og tvilsomt patogene mikrober. Ved prøver tatt med aseptisk teknikk kan også lavere mengder potensielt være signifikant.
- Tolkes helhetlig utfra klinikk, påviste mikrober, mengde, prøvetakningsmetode og pasientkategori. Resistens ved klinisk indikasjon for behandling.

* Møtet diskuterte inkubasjonstid. Flertallet mente at 5 døgn i CO₂-beriket aerob atmosfære for alle med utvidet dyrkning var unødvendig. Vedrørende anaerobe skåler beskriver Strategirapport nr. 23 fra 2009 72 timer og 5-7 døgn for langsomtvoksende mikrober/viktig prøvemateriale.

Indikasjon for utvidet rutinenivå er begrenset til spesielle pasientgrupper og rekvirert av sykehusspesialister eller andre klinikere i samråd med mikrobiolog. Gode kliniske opplysninger er en betingelse og egnet prøvetaking er en forutsetning. Fortrinnsvis bør prøver tas via suprapubisk blærepunksjon, cystoskopi eller engangskateterisering, men korrekte midtstrømsprøver kan aksepteres.

Indikasjoner for utvidet dyrkning kan være: Residiverende urinveisplager uten positiv dyrkning, steril pyuri, gjentatt behandlingssvikt, utredning av interstitiell cystitt, emfysematøs cystitt, urologiske anomalier, nekrose/fistler/abscesser hos for eksempel kreftpasienter, og pasienter med økt risiko for infeksjon av **tvilsomt** patogene arter (intensivpasienter, postoperative urologiske pasienter, hematologiske pasienter ol.).

Laboratoriet kan vurdere å tilby utvidet urindyrkning som rutine på alle prøver tatt via blærepunksjon eller cystoskopi med oppgitt god klinisk indikasjon. Laboratoriet kan vurdere lokalt i hvilken grad midtstrømsprøver skal aksepteres, men kvaliteten er ofte tilstrekkelig.

Aktuelle tilleggssanalyser ved indikasjon for utvidet urindyrkning:

Chlamydia trachomatis
Neisseria gonorrhoeae
Mycoplasma spp.
Eventuelt *Ureaplasma urealyticum*

Mykobakteriedyrkning vurderes på indikasjon (klinisk mistanke, radiologiske funn, steril leukocyturi)

Andre analyser som kan vurderes på spesiell indikasjon:

Adenovirus
Herpesvirus 1 og 2
Varicella zoster virus
BK virus (kun indisert hos transplanterte pasienter)
CMV-virus (kan utskilles i urin i flere år etter primærinfeksjon, også hos friske)

Påvisning av *Schistosoma haematobium* hvis relevant reiseanamnese og eksponering.

3.3. Identifikasjon

Massespektrometri som MALDI-TOF og automatiserte system som Phoenix og Vitek er aktuelle instrumenter til identifikasjon av urinveispatogene mikrober.

Kromogene skåler gir presumptiv identifikasjon basert på farge som i utgangspunktet bør bekreftes, men laboratorier kan vurdere om noen kromogene skåler gir god nok identifikasjon av for eksempel *E. coli* til at bekreftende test ikke er nødvendig.

Tradisjonelle identifikasjonsmetoder (f. eks. 3-rør, koagulase- og DNase test, diagnostiske tablett, API, etc.) er aktuelle identifikasjonsmetoder ved instrumenthavari. Tradisjonell diagnostikk av urinveispatogene mikrober er omtalt i detalj i Strategirapport fra 2007.

Der MALDI-TOF ikke skiller mellom arter bør mikroben rapporteres ut som *complex*, for eksempel *Enterobacter cloacae complex*.

Endringer i taksonomi bør følges. Ny navnsetting suppleres eventuelt med kort tekst som omhandler navne-endring fra-til.

3.4. Flowcytometri

Urin flowcytometri er primært en screeningmetode for å utelukke signifikant bakteriuri. Metoden skiller ikke mellom apatogene og uropatogene bakterier og heller ikke mellom renkultur og blandingsflora.

Nytteverdi er klarest hos sykehuspasienter, hvor gevinsten ved hurtig avklaring vil være størst. Kun to laboratorier benytter flowcytometri i Norge per 25.10.23.

Dersom metoden tas i bruk, er det viktig å benytte adekvat rensemodus for å unngå carryover-kontaminasjon i instrumentet. Høyeste rensemodus anbefales, især dersom cut-off er satt lavt. Dessuten anbefales urin i to separate prøverør for å unngå krysskontaminasjon, hhv. ett rør til screening ved flowcytometri og ett til bakteriologisk dyrkning dersom positiv screening.

Erfaringer fra Sysmex UF-5000 ved St. Olavs Hospital:

Fordele: Rask avklaring av ikke-signifikant bakteriemengde. Svartid er vanligvis mellom 1,3 og 2 timer. Sensitivitet og negativ prediktiv verdi avhenger av cut-off's. Positiv vekst definert som vekst $\geq 10^4$ cfu/ml og renseinnstilling til høyeste antall skyllinger ga besparelse ved at 40% av urinprøvene kunne svares ut som negative uten dyrkning.

Ulemper/begrensninger: Begrensninger på antall prøver. Prøvene med høyest bakterietetthet kan ta inntil 10 min som genererer mer hands-on-tid. Tilbud avhenger av laboratoriets åpningstid. Produsent anbefaler analyse innen 4 timer etter prøvetaking og analysen er ikke validert for uriner med borsyre. Kliniske opplysninger om immunsuppresjon eller prøver tatt ved cystoskopi eller blærepunksjon ekskluderes siden det er nødvendig å rapportere uriner også med lavere grad av bakterievekst. Prøver fra gravide dyrkes dessuten alltid med tanke på GBS. Negative prøver må oppbevares i et døgn i tilfelle kliniker tar kontakt og likevel ønsker urindyrkning – fortrinnsvis utvidet. Sysmex UF-5000 kan ikke settes på automasjonslinje.

4. Resistenspaneler

Antibiotikapaneler bør dekke norske antibiotika retningslinjer og faglige veiledere, jamfør også AFAs anbefalte resistenspaneler og Strategirapport nr. 31 om selektiv resistensrapportering. Resistensrapportering ut til primærhelsetjenesten eller poliklinisk virksomhet bør begrenses til perorale midler, men for institusjoner også inkludere parenterale midler. Sykehuspoliklinikker som infeksjon, urologi, kreft og hematologi bør også vurderes for parenterale midler.

Supplerende resistensbestemmelse bør utføres som ledd i påvisning av resistensmekanismer av særlig smittevernmessig betydning.

Utvidet resistensbestemmelse skal vurderes etter mikrobenes resistensforhold og klinikk. Fosfomycin er for eksempel aktuelt ved multiresistent *E. coli* ved ukomplisert UVI.

Kommentarer til enkeltmidler kan utarbeides i tråd med gjeldende anbefalinger og retningslinjer publisert av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA). Eksempelvis forslag til kommentar for Amoksicillin p.o. dersom kategorisert som I (per dags dato):

Ved ukomplisert urinveisinfeksjon kan amoksicillin brukes i normaldosering, høy dose forutsettes ved komplisert/øvre UVI.

Ved manglende kliniske opplysninger bør prøven dyrkes og funn gis ut, men for polikliniske prøver bør* resistensbestemmelsen holdes tilbake inntil revirent evt. har gitt tilbakemelding om indikasjon for undersøkelsen med lokale tilpasninger.

Gjærsopp artsbestemmes ved klinisk relevans og gis ut med generell kommentar om empirisk behandling. Kun unntaksvis kan resistensbestemmelse av gjærsopp-isolat i urin være aktuelt: I utgangspunktet alltid ved neonatale funn, vurderes ved samtidig candidemi og mistenkt fokus i nyre/nyrebekken, ved mistanke om terapivikt eller der kliniker ber om det. Se Strategirapport nr. 27 fra 2013 om soppinfeksjoner.

* På møtet var det ønske om å endre fra *kan* til *bør* slik at laboratoriene har bedre støtte for å holde igjen resistensbestemmelse.

Klinisk del

5. Klassifikasjon av urinveisinfeksjoner

Nedre UVI: Infeksjon i urinrøret (uretritt) og/eller urinblæren (cystitt).

Øvre UVI: Infeksjon i ureter, nyrer/nyrebekken (pyelonefritt).

*Asymptomatisk bakteriuri (ABU)*¹:* Funn av $\geq 10^5$ koloniformende enheter/ml (cfu/ml) av samme bakterieart i to påfølgende midtstrømsprøver hos kvinner innenfor to uker eller i én prøve hos menn, i fravær av urinveissyptomer.

Bakteriuri: Forekomst av bakterier i urinen uansett mengde og uavhengig av symptomer.

*Ukomplisert UVI*²:* Akutt, sporadisk eller residiverende urinveisinfeksjoner (ukomplisert cystitt) hos pasienter uten kjente relevante anatomiske eller funksjonelle urinveisanomalier eller komorbiditeter.

Komplisert UVI: Alle urinveisinfeksjoner som ikke er definert som ukompliserte som gravide, pasienter med anatomiske eller funksjonelle avvik i urinveiene, fremmedlegeme (inkludert inneliggende kateter), nyresykdom, immunsuppresjon og annen relevant komorbiditet, f.eks diabetes og svekkelse som følge av alder.

Residiverende UVI: Innebærer ≥ 2 sykdomsepisoder pr. halvår eller ≥ 3 sykdomsepisoder per år.

Helsetjenesteassosiert/ Sykehusassosiert/ Nosokomial UVI: All UVI som debuterer mer enn 48 timer etter innleggelse på sykehus, eller i løpet av 48 timer etter utskrivning.

*¹ Det var flertall på strategimøtet for at det av praktiske hensyn for eksempel for gravide og risikosvangerskap skal kunne avvikes fra «urinprøver tatt med to ukers mellomrom» til «to påfølgende urinprøver» (12 laboratorier stemte for).

*² Møtet hadde flertall for EUCASTs definisjon på ukomplisert UVI som også inkluderer menn.

6. Pasientgrupper med ulik tilnærming

Kliniske opplysninger er avgjørende for korrekt håndtering av urinprøver på laboratoriet. De viktigste og største pasientgruppene er omtalt under.

6.1. Gravide

UVI er den hyppigste bakterielle infeksjonen hos gravide og 1-4 % får UVI i løpet av svangerskapet. Akutt cystitt er vist å øke risiko for preeklampsi, preterm fødsel og lav fødselsvekt. Insidensen av akutt pyelonefritt er økt (0,5-2,4%), og de fleste oppstår i 2. og 3. trimester. UVI hos gravide klassifiseres som komplisert UVI.

Asymptomatisk bakteriuri

Nasjonal veileder for svangerskapsomsorg anbefaler at risikogrupper screenes for ABU ved første svangerskapskontroll. For definisjon av ABU, se avsnitt 5. For gravide er ABU med behandlingsindikasjon funn av samme uropatogene bakterie med samme resistensmønster i mengde $\geq 10^5$ cfu/ml i to påfølgende urinprøver hos en person uten symptomer fra urinveiene. Resistenspaneler for ABU er de samme som ved komplisert UVI. Rutinemessig kontrollprøve

anbefales ikke. Begrunnelsen for å behandle ABU hos gravide er å forebygge utvikling av pyelonefritt og prematur fødsel.

Betahemolytiske streptokokker gruppe B (GBS)

Rektovaginalt GBS bærerskap blant gravide er rapportert til å variere mellom 10-30% og uten intrapartum antibiotikaprofylakse utvikler 1-2% av nyfødte barn tidlig GBS-sykdom.

Funn av GBS i urin skal alltid rapporteres med kommentar om at funnet påføres helsekort for gravide med tanke på anbefalt penicillinprofylakse ved fødsel. Resistensbestemmelse utføres ved opplysninger om UVI. Ved øvrige GBS funn kan funnet nevnes uten resistensbestemmelse, eventuelt med kommentar om kontrollprøve nær fødsel hos penicillinallergikere for resistensbestemmelse. Det er ikke nødvendig å antibiotikabehandle ABU med GBS, kun ved symptomer på urinveisinfeksjon*.

*Anbefalingen er diskutert med arbeidsgruppen for antibiotikaretningslinjer for primærhelsetjenesten og gynekologiforeningen i Norge i etterkant av strategimøtet. Anbefalingen slik den står her samsvarer ikke med det som ble presentert på møtet eller gjeldende gynekologiske veileder i fødselshjelp, men veilederen skal snarlig revideres. Dette ble dessverre ikke diskutert på strategimøtet.

6.2. Barn

UVI hos barn klassifiseres i utgangspunktet som komplisert UVI siden residiverende UVI hos barn skal medføre utredning av bakenforliggende årsaker.

Prøvetaking av små barn er utfordrende. Clean catch, engangskateterisering eller suprapubisk blærepunksjon anbefales. Poseprøver etter vask av urogenitalområdet er primær egnet for å utelukke infeksjon. Større barn kan instrueres til å utføre midtstrømsprøve.

ABU er sjeldent hos barn og skal sjelden behandles.

Indikasjon, dyrkning og tolkning/signifikansgrenser er som for voksne, med unntak av nyfødte der gjærsopp i urin alltid bør tillegges klinisk relevans. Unntak kan også vurderes ved anatomiske anomalier, pyelonefritt, residiverende UVI-episoder eller mistanke om urosepsis. I slike tilfeller kan en lavere signifikansgrense for tvilsomt patogene vurderes *jamfør 7. Forslag til tolkningstabell/signifikansgrenser.*

AFA's anbefalte resistenspaneler følges og laboratoriene bør også ha praksis som samsvarer med Nasjonal akuttveileder i pediatri, dette gjelder særlig for cefaleksin og amoksisillin-klavulansyre.

6.3. Menn

Menn har sjeldnere UVI enn kvinner, men er hyppigere assosiert med komplikasjoner. Residiverende UVI skal vurderes utredet med tanke på bakenforliggende årsaker (avløpshinder, prostatasykdom, konkrementer mm.). ABU forekommer sjeldnere og skal ikke behandles uten indikasjon.

Midtstråleurin er foretrukket prøvemateriale, dyrkning og tolkning som ved annen komplisert UVI.

«Akutt cystitt» forekommer hos menn. Det vil si infeksjon lokalisert til blærevegg og eller uretra uten affeksjon av prostata/epididymis eller systemisk infeksjon. Akutt cystitt hos menn kan behandles med antibiotika uten sikker prostatapenetrasjon. Ved feber og mistanke om prostataaffeksjon bør menn utredes med tanke på bakteriell prostatitt.

Ved akutt bakteriell prostatitt er fortsatt midtstrømsprøve anbefalt. Prostata massasje anbefales ikke. Akutt prostatitt skal behandles lenger enn 7 dager og med gode vevspenetrerende midler (trimetoprim sulfametoksazol eller ciprofloksacin). Førstestråleurin/uretrapensel må vurderes med tanke på seksuelt overførbare sykdommer (SOS). Blodkulturer er anbefalt ved feber eller sepsis.

Kronisk prostatitt er kroniske eller tilbakevendende symptomer over 3 måneder innenfor 6 måneder. Midtstråleurin er anbefalt primært, men der denne ikke gir funn kan prøvetaking før og etter prostata massasje (to-glass test) vurderes.

Epididymitt kan være forårsaket av både infeksiøse og ikke-infeksiøse årsaker. Midtstrømsprøve for dyrkning og førstestråleurin/uretrapensel for SOS anbefales.

Hyppigste agens ved epididymitt er *Chlamydia trachomatis*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokokker og gule stafylokokker. Risikofaktor for sistnevnte er instrumentering og kateterisering. Sjeldne årsaker: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *Brucella*, *Treponema pallidum* og parotittvirus.

6.4. Immunsupprimerte

Immunsupprimerte omfatter pasienter med immunsuppressiv behandling, diabetikere, AIDS pasienter, intensivpasienter, hematologiske pasienter, kreftpasienter, nøydropene, premature barn osv. Det er viktig at slike opplysninger fremkommer på rekvisisjonen.

Urin fra immunsupprimerte skal generelt undersøkes og besvares på samme måte som urin fra andre pasienter, men sjeldne uropatogene og tvilsomt patogene agens skal vurderes oftere, gjerne med egen kommentar. Laboratoriet skal være spesielt oppmerksom på candiduri.

Immunsupprimerte kan ha falsk negativ test for leukocytter på stiks og ved flowcytometri.

6.5. Eldre

Forekomst av ABU øker med stigende alder etter 65 år. Av eldre beboende på sykehjem har opptil 50% ABU. Urinprøver bør kun tas ved symptomer på UVI. Forvirring /uro alene er vanligvis ikke indikasjon for dyrkning siden ABU er hyppig forekommende og differensialdiagnosene er mange. Forvirring kan vurderes som indikasjon i enkelte tilfeller på innlagte pasienter, men man bør generelt vise tilbakeholdenhet med å tillegge funn mye vekt dersom dette er det eneste symptomet.

Vask av urogenitalområdet anbefales før midtstrømsprøve av inkontinent eller sengeliggende/institusjonalisert pasient. Engangskateterisering kan være en god alternativ løsning.

Urinprøver fra denne pasientgruppen håndteres som komplisert UVI. Det kan tilbys begrenset diagnostikk der det ikke er oppgitt indikasjon.

6.6. Preoperativt

Urologisk kirurgi med slimhinneskade har økt risiko for postoperativ infeksjon, mest fryktet er sepsis med *Enterobacterales*. Midtstrømsprøve tatt maks 2 uker før inngrepet dyrkes og en standard antibiotikaprofylakse tilpasses eventuelt etter oppgitt resistensbestemmelse.

Ifølge urologiske retningslinjer er følgende inngrep aktuelle for screening av ABU: perkutan nefrolitotomi (PNL), transuretral reseksjon av prostata (TURP), transuretral reseksjon av blære (TURB), ureterskopi (URS), transrektal prostatabiopsi samt rekonstruktive urologiske inngrep som cystektomi med urinavledning.

Signifikansgrense for ABU er $\geq 10^5$ cfu/ml. Møtet diskuterte hvor streng tolkningen skal være. Flere var åpne for å rapportere også lavere bakterietetthet, kanskje særlig for *Enterobacterales*, for eksempel 10^4 cfu/ml. Det foreligger per d.d. ikke dokumentasjon for lavere signifikansgrense.

Standard urindyrkning anbefales på midtstrømsprøve. Bruk av urin stiks for avklaring av ABU anbefales ikke. Negativ stiks utelukker ikke bakteriuri.

6.7. Postoperativt etter inngrep i urinveier

Ved mistanke om postoperativ infeksjon etter inngrep i urinveier er prøvetaking ofte utfordrende og antibiotika kan allerede være gitt. Infeksjonene er ofte kompliserte og alvorlige, og pasientene kan være immunsvekkede.

Aktuelle inngrep er: Rekonstruktiv urologisk kirurgi med bruk av tarmsegment (eks. radikal cystektomi), transuretral reseksjon av prostata (TURP), transuretral reseksjon av blæreslimhinne (TURB), perkutan nefrolithotomy (PCNL), ureterskopi (URS), extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), nefrektomi, prostatektomi og evt. transrektal prostatabiopsi (nå stort sett erstattet med transperineal prostatabiopsi).

Standard dyrkning er tilstrekkelig, utvidede dyrkningsbetingelser inklusive anaerob dyrkning utføres kun på klinisk indikasjon.

Uropatogene mikrober identifiseres og resistensbestemmes uansett mengde $\geq 10^3$ cfu/ml. For tvilsomt patogene arter, inklusivt gjærsopp, er signifikansgrensen $\geq 10^4$ cfu/ml. Gjærsopp bør ha kommentar om empirisk behandling.

6.8. Kateterassosiert urinveisinfeksjon

Alle pasienter med permanente katetre (inkl. nefrostomikateter/pyelostomikateter og suprapubisk kateter samt urostomier) vil koloniseres. ABU er heller regelen enn unntaket og skal ikke behandles. Prøvetaking utføres ideelt rett etter kateterbytte. Urinprøvene dyrkes og tolkes som ordinær midtstrømsprøve.

Sikre symptomer på UVI må være til stede for at urindyrkning er indisert. Indikasjon er symptomer på febril/øvre UVI og screening før urologiske prosedyrer med forventet slimhinneskade.

Urinprøver uten oppgitt adekvat indikasjon kan tilbys begrenset diagnostikk med kommentar. Ved dårlig eller fraværende indikasjon anbefales det å rapportere kun vekst med funnkode av inntil to uropatogene $\geq 10^5$ cfu/ml uten å utgi resistensbestemmelse. Ved mistanke om øvre UVI eller urosepsis kan det i noen tilfeller være aktuelt å rapportere mer enn to funn.

6.9. Uretritt

Primær diagnostikk ved uretrittsymptomer er undersøkelser for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* og *Mycoplasma genitalium*. Alle positive prøvesvar for *N. gonorrhoeae* bør kommenteres

med en anbefaling om dyrkningsprøve før oppstart av behandling og om kontrollprøve (Nucleic Acid Amplification Test - NAAT) to uker etter fullført behandling. Konfirmerende supplerende test ved positiv *N. gonorrhoea* NAAT utføres av de fleste laboratoriene i Norge*.

Anbefalt primærdiagnostikk ved mistenkt uretritt er NAAT fra førstestråleurin hos menn (10-20 ml) og vaginalprøve hos kvinner (kan være selv tatt). Førstestråleurin fra kvinner analyseres også, det erkun vist marginalt høyere sensitivitet for vaginalprøver. Prøver til dyrkning bør være <24 timer fra prøvetaking til utsæd på selektivt medium og oppbevares i kjøleskap før transport. Ved transport >24 timer bør det kommenteres at sensitivitet på gonokokkdyrkning kan være nedsatt.

Alle *M. genitalium* positive prøver bør følges opp med genotypisk testing for makrolidresistens. Positivt prøvesvar bør kommenteres med anbefaling om kontrollprøve tidligst 3 uker etter fullført behandling.

Kvantitativ testing av *Ureaplasma urealyticum* kan vurderes ved vedvarende uretrittsymptomer hos unge menn etter at andre agens er utelukket.

Mindre vanlige agens som *Trichomonas vaginalis*, Adenovirus, Herpes simplex virus 1 og 2 i førstestråleurin er bare aktuelt som andrelinjediagnostikk etter at annet er utelukket.

*Erfaringer delt på møtet tilsier at supplerende test på *N. gonorrhoea* kanskje er viktigst på positive NAAT prøver tatt fra hals, men skal uansett vurderes ved positiv prediktiv verdi lavere enn 90%.

6.10. Stein i urinveiene

Infeksjonssteiner (struvitt) utgjør bare en liten andel av urinsteiner i vestlige land (5-15%), men alle typer steiner øker risiko for sekundære urinveisinfeksjoner og kan bli kolonisert av mikrober. For struvittsteiner er det vist samsvar mellom funn i urinprøve og ved steindyrkning. For metabolske steiner er sammenhengen dårligere, men betydningen av ulike funn i stein og urin er usikker. Det er generelt knyttet stor usikkerhet til relevans av mikrobefunn i urinsteiner.

Ureaseproduserende mikrober kan øke risiko for krystallutfelling (struvitt/kalsiumfosfat) og er ofte obligate ved infeksjonssteiner. Det var ikke flertall i møtet for å kommentere ureaseproduserende mikrobers mulige sammenheng med urinstein til kliniker. Påvisning av *Ureaplasma urealyticum* ved NAAT kan vurderes ved residiverende infeksjonsstein og negativ dyrkning.

Dersom dyrkning av urinsteiner skal utføres må det etableres egne standardiserte prosedyrer, forslagsvis metode beskrevet i «Clinical microbiology procedures handbook, American Society for Microbiology». Prosedyrer for tolkning og utsvaring bør etableres i samarbeid med lokalt urologisk miljø før det tilbys.*

* Ingen av deltakerlaboratoriene på møtet hadde etablert prosedyrer eller rutiner for dyrkning av urinstein per 25.10.23.

7. Forslag til forenklet tolkningstabell / signifikansgrenser

Klinikk/ Indikasjon	Signifikansgrense cfu/ml	Pasientkategori	Besvarelse Id-identifikasjon Res-resistensbestemmelse	Kommentar
Nei ¹⁾	$\geq 10^3$ - $< 10^5$	Alle	Id/ «Blandingsflora»	Forurensning? + ²⁾
Nei ¹⁾	$\geq 10^5$	Alle	Id/ «Blandingsflora» Bør holde tilbake res polikliniske prøver	Asymptomatisk bakteriuri skal vanligvis ikke behandles Klinikk? + ²⁾
Ja	$\geq 10^3$ 1 uropatogen	Antatt immunfrisk	Id og res ved renkultur eller dominans av uropatogen art	
Ja	$\geq 10^3$ - $< 10^4$ >1 uropatogen	Antatt immunfrisk	«Blandingsflora»	Sannsynlig forurensning Og evt. ⁴⁾
Ja	$\geq 10^3$ Uropatogene $\geq 10^4$ Tvilsomt patogene	Alvorlig immunsvekket* Pasienter med alvorlig klinikk som urosepsis, intensivbehandling	Id og res inntil 2 uropatogene eller tvilsomme arter	Evt. <i>Tvilsom uropatogen</i>
Ja	$\geq 10^4$ 2 uropatogene	Antatt immunfrisk	Id og res inntil 2 uropatogene arter ³⁾	
Ja	$\geq 10^4$ >2 uropatogene	Antatt immunfrisk	«Blandingsflora»	Sannsynlig forurensning Og evt. ⁴⁾
Ja	$\geq 10^5$ Tvilsomt patogene	Antatt immunfrisk	Id og res ved renkultur	Evt. <i>Tvilsom uropatogen</i>
Ja	$< 10^5$ Tvilsomt patogene	Antatt immunfrisk	Id ved renkultur	<i>Tvilsom uropatogen, ikke-signifikant mengde</i>
Ja/Nei	Apatogene uansett mengde (evt. også GBS og KNS)	Alle	«Apatogene mikrober»	Sannsynlig forurensning

Ved 1µl utsæd er signifikansgrensen 10^3 cfu/ml usikker og 1-9 kolonier på skål må besvares $< 10^4$ cfu/ml.

¹⁾ Vurdere å svare ut id og resistensbestemmelse uansett klinikk ved renkultur eller dominans av vanligste uropatogene mikrober (*E. coli*, *S. saprophyticus*), særlig hos innlagte sykehus, fra sykehuspoliklinikk/legevakt

²⁾ Begrenset diagnostikk er utført siden laboratoriet mangler relevant klinikk. Kontakt laboratoriet ved spørsmål.

³⁾ Vurdere å svare ut kun en uropatogen ved funn av to dersom en patogen «trumfer» den andre, gjelder særlig *E. coli* og *S. saprophyticus*

⁴⁾ Urinprøver fra permanent kateter/ suprapubiskateter/ nefrostomi/ pyelostomi/ urostomi/ Brickeravledning kan vurderes for kommentaren: *Mulig kolonisering*.

*Alvorlig immunsvekket: neutropen/ hematologisk/ postoperativt etter urologisk kirurgi/ intensivpasient

Gravide: *S. agalactiae* (GBS) gis alltid ut uavhengig av klinikk med kommentaren: *Funn av GBS i urin, uansett mengde, skal føres på «Helsekort for gravide»*. Se «Veileder i fødselshjelp (2023)» for mer informasjon.

DEL II -INNLEGGENE/ BAKGRUNNSINFORMASJON

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

URINPRØVETAKING

Forfatter: Rolf-Arne Sandnes, overlege, Sykehuset Innlandet

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – INDIKASJON

Urinprøve til dyrking bør ikke rekvireres uten at det er en klinisk begrunnet mistanke om urinveisinfeksjon. Unntak er at ved definert problemstilling kan urin undersøkes for asymptomatisk bakteriuri.

Indikasjoner for undersøkelse på asymptomatisk bakteriuri er prøve fra gravide, personer som skal til urologisk kirurgi og første 2 måneder etter nyretransplantasjon.

ANBEFALING 2 – AVVISNING AV PRØVER

Urinprøve fra kvinner i fertil alder (15-55 år) med ukomplisert sporadisk cystitt utenfor sykehus undersøkes som hovedregel ikke hvis det ikke foreligger opplysninger om behandlingssvikt eller residiverende UVI. Unntak er gravide.

Ved prøver uten relevant klinikk kan laboratoriet velge å holde tilbake resistensbestemmelse.

Laboratoriet bør ha prosedyrer for å avvise og/eller sende tilbakemelding til rekvirent dersom anbefalt transporttid er overskredet (se også anbefaling 4).

ANBEFALING 3 PRØVETYPEN OG PRØVETAKING:

Urinaen bør ha stått i blæren minst 2-3 timer for å gi et representativt bilde av bakterieinnholdet. Morgenurin er godt egnet.

Midtstråleprøve: Midtstråleprøve er vanligst prøvetype og basis for diagnostikk og bør utføres ved ren teknikk for å unngå kontaminasjon av slimhinne- og vaginalflora.

Suprapubisk aspirasjon er beste metode for å minimalisere risiko for forurensning av prøven med bakterier fra distale urethra. Metoden er sjelden i klinisk bruk fordi den er invasiv og ukomfortabel og krever tid og ressurser.

Prøvetaking med engangskateter er regnet som nest beste teknikk for prøve med minimal kontaminasjon. Men også denne lite praktisk og krever noe ressurser og en viss risiko for å føre bakterier inn i blæren.

Prøvetaking hos barn: Avhengig av barnets alder. Hos barn som har kontroll over vannlatingen blir prøvetagningen som hos kvinner og menn. "Clean catch" urinprøve (dvs. at man "fanger strålen i svevet" - hvis man er på rett sted til rett tid) anbefales hos barn som ikke har kontroll over vannlatingen. Blærepunksjon bør benyttes for å minimere risikoen for forurensning og man har ressurser / kompetanse. Engangskateterisering brukes iblant av barneleger på litt større barn i stedet for blærepunksjon.

Samleposeprøve fra barn: Benyttes kun dersom annen prøve ikke lar seg skaffe. Hos små barn settes pose på etter vask av området rundt genitalia. Så snart det er kommet urin i samleposen, tas posen av og aspirer urin i prøvebeholderen. Ulempe: Store begrensninger i tolkning av resultat / kun verdi ved negativt resultat av dyrkingen.

Prøve fra urinkatetre: På grunn av hyppig kolonisering av katetre (se ovenfor) anbefales prøvetaking kun ved klinisk mistanke om urinveisinfeksjon som klinisk pyelonefritt / urosepsis og før urologiske/kirurgiske prosedyrer.

Blærekateter: Inneliggende urinkatetre som har ligget inne mer enn noe få timer blir hyppig kolonisert med biofilm. Dyrkning fra inneliggende katetre frarådes. Hvis likevel behov for dyrkning bør den tas fra nylig innsatt kateter.

Dyrkning av kateterspiss frarådes og bør avvises.

Nefrostomikateter: Inneliggende nefrostomikateter blir hyppig kolonisert med bakterier (biofilmdannelse).

Prøvetaking bør være etter etablerte prosedyrer i sykehuset, og dersom pasienten har bilaterale nefrostomier skal det tas prøve fra begge kateterene ved indikasjon.

Prøve fra urostomi: Det vil normalt alltid være en viss forekomst av bakterier i urinen fra en urostomi. Prøve kun ved klinisk mistanke om urinveisinfeksjon som febril sykdom / rygg smerter. Hvis indikasjon tas prøve med kateter i stomien.

ANBEFALING 4 TRANSPORT OG HOLDBARHET TRANSPORTMEDIUM.

Urinprøve uten tilsetning egner seg kun ved kort transporttid. De fleste regner 2 timers holdbarhet ved romtemperatur og 24 timer holdbarhet i kjøleskap.

Urinprøveglass med borsyretilsetning: Dersom transport av urinprøve til laboratoriet tar mer enn 2 timer, og ikke kan oppbevares i kjøleskap, bør det benyttes glass som er tilsett konserveringsmiddel (borsyre).

Dyppekultur: Det meste av agarflaten (3/4) skal dyppes i urin. Rekvirenter bør informeres om at dyppekultur er en mindre sensitiv metode enn vanlig dyrking og er derfor ikke lenger anbefalt, unntatt i spesielle tilfelle (for eksempel påvisning av asymptomatisk bakteriuri).

AVGRENSINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Prøve fra urostomi og nefrostomikateter: De et utarbeidet egne prosedyrer i sykehusene for prøvetaking fra urostomi og nefrostomikateter (grisehalekateter, ballongkateter) avhengig av type kateter. Det er en kort beskrivelse under avsnitt Problemområde 3.

PROBLEMOMRÅDE 1Asymptomatisk bakteriuri:

Asymptomatisk bakteriuri er funn av bakterier i en representativ urinprøve uten at det foreligger symptomer på urinveisinfeksjon. For ren midtstråleprøve definert som $\geq 10^5$ colony-forming units (CFU)/mL. For kvinner anbefales at funnet bekreftes i ny prøve, helst innen 2 uker, mens det for menn er tilstrekkelig med funn i en prøve. Indikasjoner for undersøkelse for asymptomatisk bakteriuri er gravide, pasienter som skal gjennomgå urologiske prosedyrer der mucosablødning kan forventes og pasienter som nylig er nyretransplantert.

Kilde: Uptodate «Asymptomatic bacteriuria in adults» der det er henvisninger og rasjonale for hvorfor ikke undersøke voksne uten symptomer og begrunnelse for de få grupper av pasienter der undersøkelse er anbefalt.

Indikasjoner:

Skal det inkluderes algoritmer der påvisning av pyuri er en del av grunnlag for å akseptere prøve til dyrkning (kfr. IDSA anbefaling) (2). Noen erfaring i Norge?

Sitat fra IDSA Guidelines: "Culturing only urines that have tested positive for pyuria, either with a dipstick test for leukocyte esterase or other indicators of PMNs, may increase the likelihood of a positive culture, but occasionally samples yielding positive screening tests yield negative culture results and vice versa."

I Strategimøterapport 2007 er anført følgende anvendelse av stiks/mikro ved vurdering av poseprøver fra barn: (sitat) «Ved funn av bakterier i poseprøveurin må funnet sammenholdes med klinikk og eventuelle funn ved urinstiks og mikroskopi. Hvis negativ urinstiks og mikroskopi er det som regel ikke UVI. Hvis positiv stiks/mikro bør det tas ny poseprøve før evt. start av antibiotika, men helst bør blærepunksjon/kateterprøve/midtstråleurin/spontanprøve taes.»

I praksis tenker vi at det er lite hensiktsmessig da vi som regel ikke har informasjon om funn. Kan eventuelt inngå i skriftlige anbefalinger til revkurent (laboratrehåndbøker og lignende).

PROBLEMOMRÅDE 2

Indikasjoner: Skal prøver uten indikasjon (på remissen) avvises? Inntrykket er at det finnes noe dokumentasjon og at det er rimelig å anta at dyrkning med mikrobe og resistensbestemmelse gir økt risiko for (unødvendig) antibiotikabehandling. Ved manglende kliniske opplysninger er det noen laboratorier som angir at disse undersøkes som ved asymptomatisk bakteriuri (ABU) fordi ingen symptomer er angitt. Men bør ikke undersøke på ABU også ha en definert problemstilling og angitt indikasjon?

I forslag til Anbefaling 2 legges til grunn at dyrkning ikke avvises, men resistensbestemmelse holdes tilbake der det ikke er kliniske opplysninger om relevant indikasjon. Kan da gis ut om revkurent

henvender seg med relevant tilleggsinformasjon. Eller resistensbestemmelse kun ved klinisk indikasjon på remissen? Eller svares ut i tråd med de grenser som gjelder for ABU i de tilfeller der ingen symptomer / symptomer ikke er angitt. Praksis bør være i tråd med Strategimøte om selektiv rapportering av resistens/antibiotika.

Mulige kommentarer:

1) *Prøven er tolket som asymptomatisk bakteriuri.*

Asymptomatisk bakteriuri (definert som 100.000 eller mer uropatogene bakterier/ml med samme mikrobe og resistensmønster i to påfølgende urinprøver uten symptomer fra urinveiene) skal generelt IKKE behandles. Unntak er gravide og barn med urinrefluks, og i noen tilfeller før urologiske inngrep. Overflødig antibiotikabehandling av koloniseringstilstander kan medføre at urinveiene blir kolonisert med mer resistente og virulente bakterier enn de opprinnelige.

2) *Det foreligger ikke opplysninger om symptomer på UVI. Urinprøver med blandingskultur av to stammer med minst én uropatogen, undersøkes ikke ved manglende eller utilstrekkelige kliniske opplysninger, inkludert asymptomatisk bakteriuri.*

PROBLEMMOMRÅDE 3

Midtstråleprøve: De fleste prøver tas som midtstrøms urinprøve. Urinen bør ha stått i blæren ca 4 timer for å gi et representativt bilde av bakterieinnholdet. Morgenurin anbefales, eventuelt prøvetaking 3-4 timer etter siste vannlating. Fordelen med midtstråleprøve er at prøvetaking er verken invasiv eller ukomfortabel enkel og rimelig og ingen risiko ved prosedyren. Ulempen er at prøven kan bli forurenset med bakterier fra ytre del av urethra. For å minske risiko for kontaminering kan hud og mukosa ved urethralåpning rengjøres. **Noen undersøkelser har vist at vaskeprosedyrer ikke reduserer forurensning signifikant og derfor er unødvendig som rutine.** Ved markert fluor bør vaginalåpningen lukkes med steril bomull eller tampong. Hos sengeliggende eller inkontinente kvinner vaskes rundt urinrørsopninga og bakover mot skjeden. Svakheten med midtstråleurin er at en del pasienter kan ha vansker med å gjennomføre prøvetaking med midtstråleprøve på riktig måte. Kunnskapsgrunnlaget er generelt svak når det gjelder varianter av prøvetaking (vaskeprosedyrer?), men det foreligger en lang praksis for bruk av midtstråleprøver i klinisk diagnostikk. Gjennomgang av litteratur finnes i referanse 1.

Vask eller ikke vask ved midtstråleprøve? Inntrykk er at tradisjon ved norske laboratorier er at de fleste ikke anbefaler vask rutinemessig, kun i noen tilfelle som nevnt i teksten. Men IDSA (referanse 2) anbefaler vask. Og kunnskapsgrunnlaget er svakt. Ifølge referanse 1 (side 123) kan kunnskapsgrunnlag for å anbefale vask ved midtstråleprøve være noe sterkere for barn.

Samleposeprøve fra barn:

Benyttes kun dersom annen prøve ikke ar seg skaffe. Hos små barn settes pose på etter vask av området rundt genitalia. Så snart det er kommet urin i samleposen, tas posen av og aspirer urin i prøvebeholderen. Vil nesten alltid bli uren, og har bare verdi ved negativt resultat av dyrkingen.

Poseprøve bør kommenteres i svaret, spesielt for å unngå at vekst av bakterier ukritisk vurderes som infeksjon og fører til unødvendig behandling / antibiotikabruk.

Poseprøve er ofte enkleste mulighet til å få tatt en urinprøve. Posetiden bør ikke overstige 1 time. Posetiden bør angis på remissen. Poseprøve har verdi så lenge den er negativ.

Ved funn av bakterier i poseprøveurin bør funnet sammenholdes med klinikk og eventuelle funn ved urinstiks og mikroskopi. Her kan urin stix benyttes i vurderingen slik som foreslått i Strategimøte 2007: Hvis negativ urinstiks og mikroskopi er det som regel ikke UVI. Hvis positiv stiks/mikro bør det tas ny poseprøve før evt. start av antibiotika, men helst bør blærepunksjon/kateterprøve/midtstråleurin/spontanprøve tas.

Forslag kommentar:

Poseurin og bakteriologisk undersøkelse:

Vekst av bakterier i poseprøve kan ikke uten videre tillegges klinisk betydning. Urinen blir ofte forurensset med mikrober fra slimhinne- og hudflora og metoden har kun verdi så lenge den er negativ. Blærepunksjon er den beste metoden for riktig tolkning av bakteriefunn i urin. I en slik prøve vil et hvert funn av bakterier tillegges betydning.

Kateterprøver:

Prøve fra blærekateter: Frarådes generelt å ta prøve fra inneliggende kateter, og det skal være tydelig problemstilling (se: Indikasjoner). Kateter som har ligget inne lenger enn 2 uker, skal skiftes før prøvetaking. Steng av kateteret ½ - 1 time før prøvetaking. Prøvetakingsmembranen på slangen desinfiseres med 70 % sprit og punkteres med steril sprøyte. Eventuelt desinfiseres et område på kateteret som punkteres.

Det skal ikke tas prøve fra urinposen.

Ved inneliggende/permanent blærekateter (KAD) bør det angis hvor lenge pasienten har hatt kateteret. Noen laboratorier praktiserer at prøver fra kateter som har ligget inne i mer enn to uker som hovedregel ikke blir analysert (gjelder ikke nefrostomi- og suprapubiskateter). (Kilde lab.håndbøker, men ukjent referanse på dette)

I praksis foreligger det som regel ikke informasjon om hvor lenge kateter har ligget.

Mulig veiledende kommentar:

Pasienter med inneliggende kateter utvikler i løpet av kort tid bakteriuri, som sjelden er behandlingskrevende. Indikasjon for urindyrkning hos pasienter med permanent kateter er primært:

- 1) klinisk pyelonefritt/ urosepsis*
- 2) før urologiske prosedyrer med forventet mukosablødning.*

Urinkatetre slik som nefrostomi:

Det bør tas urinprøve til bakteriologisk undersøkelse ved mistanke om infeksjon (grumsete, illeluktende urin og feber) eller før kirurgisk inngrep. Nefrostomikateteret bør være avstengt i 20-30 min før prøvetakning, dette for å samle nok urin i nyrebekkenet. Steng av kateteret ved å vri treveiskranen eller sett på kateterklemme. Dersom pasienten får smerter må kateteret åpnes tidligere. Midtre del av urin (midtstrømsprøve) bør tas. For detaljer se sykehusets prosedyre (for eksempel ehandboken.ous-hf.no. Detaljerte prosedyrer for prøvetaking bør finnes i kvalitetshåndboken for helseforetaket.

(kilder for prøvetaking nefrostomikateter: referanse 16)

Det foreligger noen publikasjoner som kan tyde på at god skriftlig veiledning for urinprøvetaking med oppslag / illustrasjoner i vesentlig grad kan gi bedre prøver, i primærhelsetjenesten (12) men også i

sykehus (13-14). Mikrobiologiske laboratorier bør bidra til det, og erfaringsmessig er Noklus en god samarbeidspartner.

PROBLEMOMRÅDE 4

Skal prøver på borsyre aksepteres ved transporttid > 24 timer? Og ved transporttid >48 timer? Mange laboratorier har oppgitt transporttid opptil 48 timer. I tilgjengelig litteratur er inntrykk er at det ikke er mye kunnskapsgrunnlag for borsyreprøver ved transport >24 timer. Dyppekultur er nå mindre brukt på grunn av lavere sensitivitet, men kan det være likevel et alternativ ved lengre transporttid?

Forslag: En mulighet er å undersøke prøven også ved lang transporttid, men kommentere:

OBS! Tid fra prøvetaking til dyrkning av urinprøve > 48 timer. Urin tilsatt borsyre er holdbar i 48 timer. Prøven er undersøkt. Svar med forbehold. Borsyre kan påvirke undersøkelsesresultatet i negativ retning, enten som falsk negativ dyrkning eller for lav bakteriemengde. Vennligst send eventuelt ny prøve til dyrkning.

REFERANSER

1. Larocco M. T., Franek J., Leibach E. K., Weissfeld A. S., Kraft C. S., Sautter R. L., et al.. (2016). Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Rev.* 29, 105–147.
2. Clinical Infectious Diseases A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases • CID 2018:67 (15 September) 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology
3. M L Wilson, L Gaido (2004). Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients CID 2004: 38, 1150.
4. Carl Llor et al. Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review. *Family Practice*, 2023, 40, 176-182
5. Holm A, Aabenhus Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *Fam Pract.* 2016 Jun 8;17:72.
6. F.Morado, DW Wong. Applying Diagnostic Stewardship to Proactively Optimize the Management of Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel)*, 2022 Mar; 11(3); 208.
7. Lough ME, Shradar E, Hsieh C, Hedlin H. Contamination in adult midstream clean-catch urine cultures in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Emerg Nurs* 2019;45:488–501.
8. P. Valenstein, F. Meier: Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of contaminated urine cultures in 906 institutions *Arch Pathol Lab Med*, 122 (2) (1998), pp. 123-129
9. L.G. Bekeris, B.A. Jones, M.K. Walsh, E.A. Wagar Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of 127 laboratories *Arch Pathol Lab Med*, 132 (6) (2008), pp. 913-917
10. G. Holliday, P.W. Strike, R.G. Masterton Perineal cleansing and midstream urine specimens in ambulatory women *J Hosp Infect*, 18 (1) (1991), pp. 71-75
11. D.R. Blake, L.F. Doherty Effect of perineal cleansing on contamination rate of mid-stream urine culture *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 19 (1) (2006), pp. 31-34
12. P.J. Maher, A.E.C. Brown, M.O. Gatewood The effect of written posted instructions on collection of clean catch urine specimens in the emergency department *J Emerg Med*, 52 (5) (2017), pp. 639-644
13. R. Eley, C. Judge, L. Knight, G. Dimeski, M. Sinnott Illustrations reduce contamination of midstream urine samples in the emergency department *J Clin Pathol*, 69 (10) (2016), pp. 921-925
14. B.W. Frazee, K. Frausto, B. Cisse, D.E. White, H. Alter Urine collection in the emergency department: what really happens in there? *West J Emerg Med*, 13 (5) (2012), pp. 401-405
15. L. M Kindinger et al.: Mixed Bacterial Growth in Prenatal Urine Cultures; An Investigation into Prevalence, Contributory Factors and the Impact of education-based Interventions *Matern Child Health J.* 2023 Mar 13. Online ahead of print
16. eHåndbok – Nefrostomikateter – Urinprøvetaking (6.0) (ous-hf-no)

UROPATHOGENE MIKROBER SOM DIAGNOSTIKKEN SKAL DEKKE

Forfatter: Trond E. Ranheim, Først medisinsk laboratorium. teranheim@furst.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – EPIDEMIOLOGISK OVERSIKT

Laboratoriene kan vurdere å etablere egne epidemiologiske funnoversikter for å holde øye med lokale trender – dette danner minimumsgrunnlag for hvilke mikrober diagnostikken bør dekke rutinemessig lokalt.

ANBEFALING 2 – HVORDAN SKAL DE ULIKE ARTENE KLASSIFISERES?

Mikrobevekst kan ha klinisk relevans og må vurderes selvstendig på bakgrunn av oppgitte kliniske opplysninger, annen relevant pasientinformasjon og mikrobens urinveispatogene egenskaper. Funn foreslås kategorisert som enten «uropatogene» eller «apatogene». – dagens klassifisering forkastes.

ANBEFALING 3 – APATOGENE ARTER

Etter vurdering av funnets kliniske relevans bør vekst av apatogene arter svares ut som det.

ANBEFALING 4 – VEKST AV MIKROBE MED UAVKLART PATOGEN BETYDNING

Ved funn av mikrobe med usikkert sykdomspotensiale og klinisk relevans kan relevant litteratur konsulteres, og eventuell usikkerhet må kommuniseres til rekvirent i svarrapport.

INNLEDNING TIL/AVGRENSNINGER AV RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Forrige strategimøte besluttet at mikroben nå ble inndelt i ulike grupper klassifisert som enten primær patogene/sekundær patogene/tvilsomt patogene arter i kombinasjon med mengdeangivelse.

Årets strategimøte vil forsøke å legge til grunn en annen tilnærming.

Diagnostikken foreslås innrettet slik at kliniske opplysninger og relevante opplysninger om pasienten i tillegg til kunnskap om mikrobens uropatogene egenskaper vektlegges. Summen av dette legges til grunn for vurderingen av funnets kliniske relevans.

Ved å legge til grunn britenes¹ og amerikanske² retningslinjer, kan diagnostikken dreies i en slik retning.

Vekst av mikrober i en urinprøve gir uttrykk for at det foreligger en bakteriuri/candiduri. Et slik funn tilsier ikke uten videre at det foreligger en behandlingstrengende infeksjon. Konteksten som urinprøven er tatt i, er avgjørende for vurderingen om det foreligger en symptomatisk bakteriuri/candiduri eller asymptomatisk bakteriuri/candiduri.

Dersom problemstillingen er en symptomatisk bakteriuri/candiduri, må funnet vurderes i lys av pasientens sykehistorie og øvrige pasientkarakteristika. Denne vurderingen vil kunne gi nærmere avklaring om det enten foreligger en ukomplisert uvi, komplisert uvi, situasjon med mistanke om pyelonfritt eller urosepsis. Dette kan da kombineres med kunnskap om hvilke uropatogene mikrober som vanligvis opptrer i de ulike situasjonene^{3,4}. Epidemiologien internasjonalt og lokalt kan fortelle at spekteret av mulige uropatogene mikrober er relativt smalt, men frekvensen av de ulike mikrobefunn kan variere noe ut fra hvilken klinisk situasjon prøven er tatt under^{5,6,7}.

Laboratoriene bør kunne dyrke og identifisere de vanligste forekommende uropatogene mikrober slik de er beskrevet i enten lokal, nasjonal eller internasjonal epidemiologi⁷.

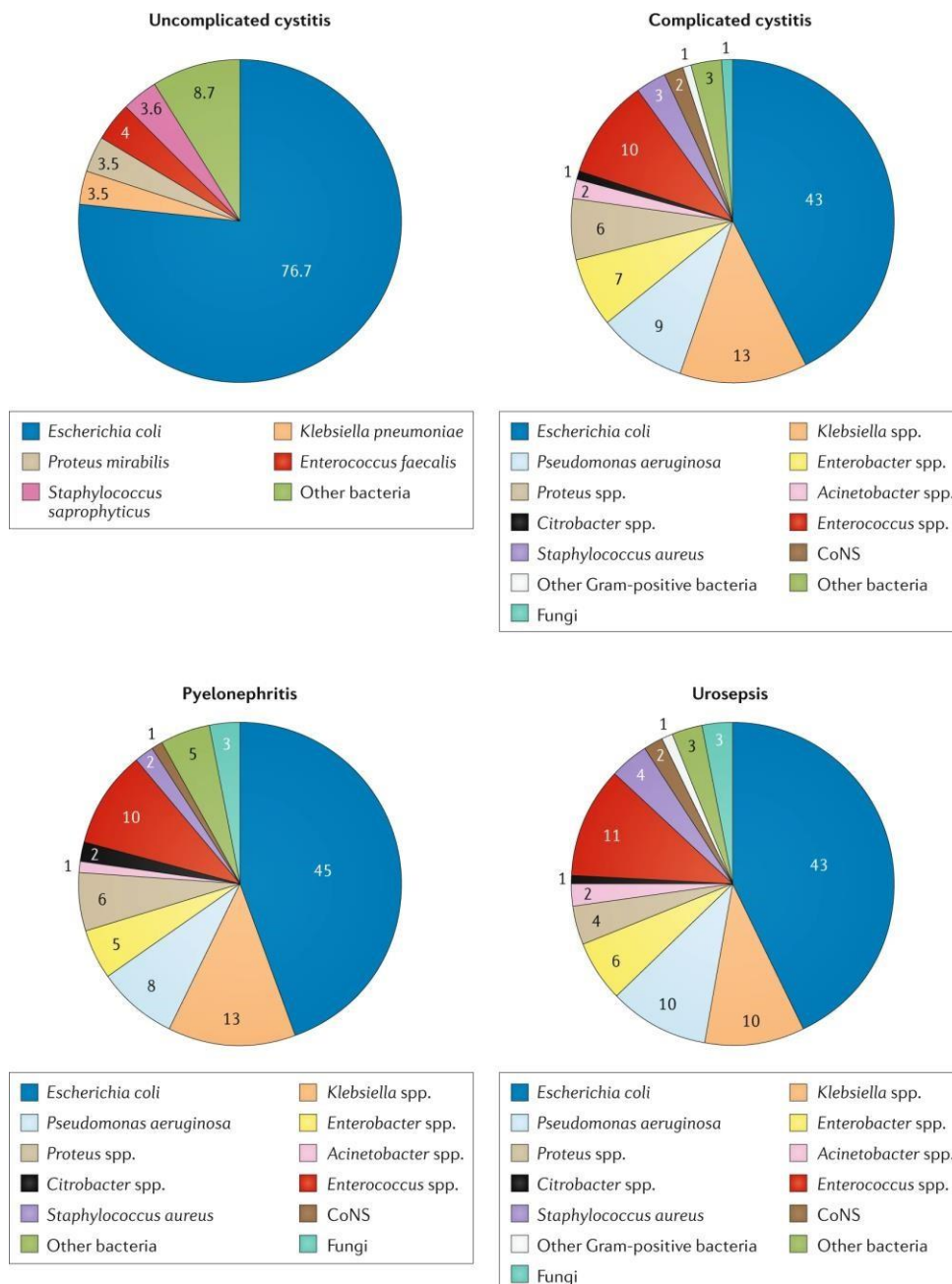
Listen over mindre vanlig forekommende uropatogene mikrober er lang og utvides fortløpende og i litteraturen. I dette dokumentet vektlegges de mer typiske forekommende mikrobielle årsakene. Det enkelte laboratorium henvises til relevant litteratur for oppdateringer.

PROBLEMOMRÅDE 1: EPIDEMIOLOGI-NORGE-VERDEN ELLERS-EN KORT OVERSIKT

Internasjonalt er det publisert oversikter over forekomst av etiologiske agens ved urinveisinfeksjoner. Nasjonale og lokale forhold synes mindre studert, men kan kanskje på sikt være et nyttig hjelpemiddel dersom det enkelte laboratorium ønsker en mer skreddersydd tilnærming til diagnostikken.

Urinveisinfeksjoner er forårsaket av en rekke ulike mikrobiologiske agens som inkluderer Gramnegative og Gram-positive bakterier og gjærsopp. Ved å inndele infeksjonene på ulike måter vil fordelingen av påviste agens veksle noe, men i all hovedsak vil de samme agens bli påvist.

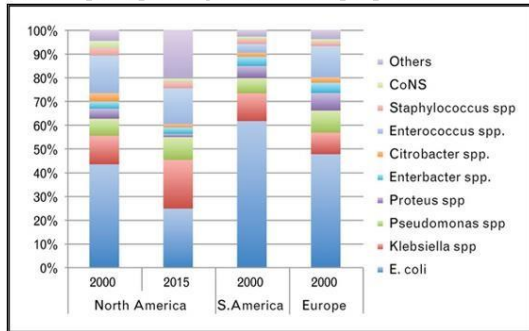
Figur 1 oppsummerer funnforekomst fordelt på ulike tilstander. Ved ukomplisert UVI dominerer *E. coli* mens andelen synker betydelig med alvorligere kliniske bilder samtidig som andre mikrober tar større plass.



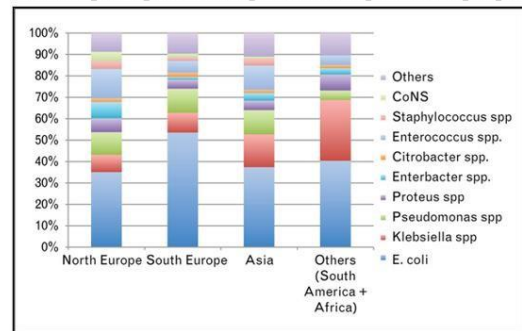
Figur 1: Wagenlehner, Florian ME, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology* volume 17, pages 586–600

Dersom man sammenligner samme type epidemiologiske data fra ulike kontinenter vil man for sykehuspopulasjonen se at aktuelle identifiserte agens stort sett er sammenfallende. Figur 2 viser at den innbyrdes andelen av påviste agens varierer fra kontinent til kontinent. Forskjellene mellom kontinentene gjenspeiles også dersom det oppsummeres etiologi hos pasienter innlagt i urologisk avdeling.

Fordeling av agens i sykehus fordelt geografisk



Fordeling av agens i urologiske avdelinger fordelt geografisk

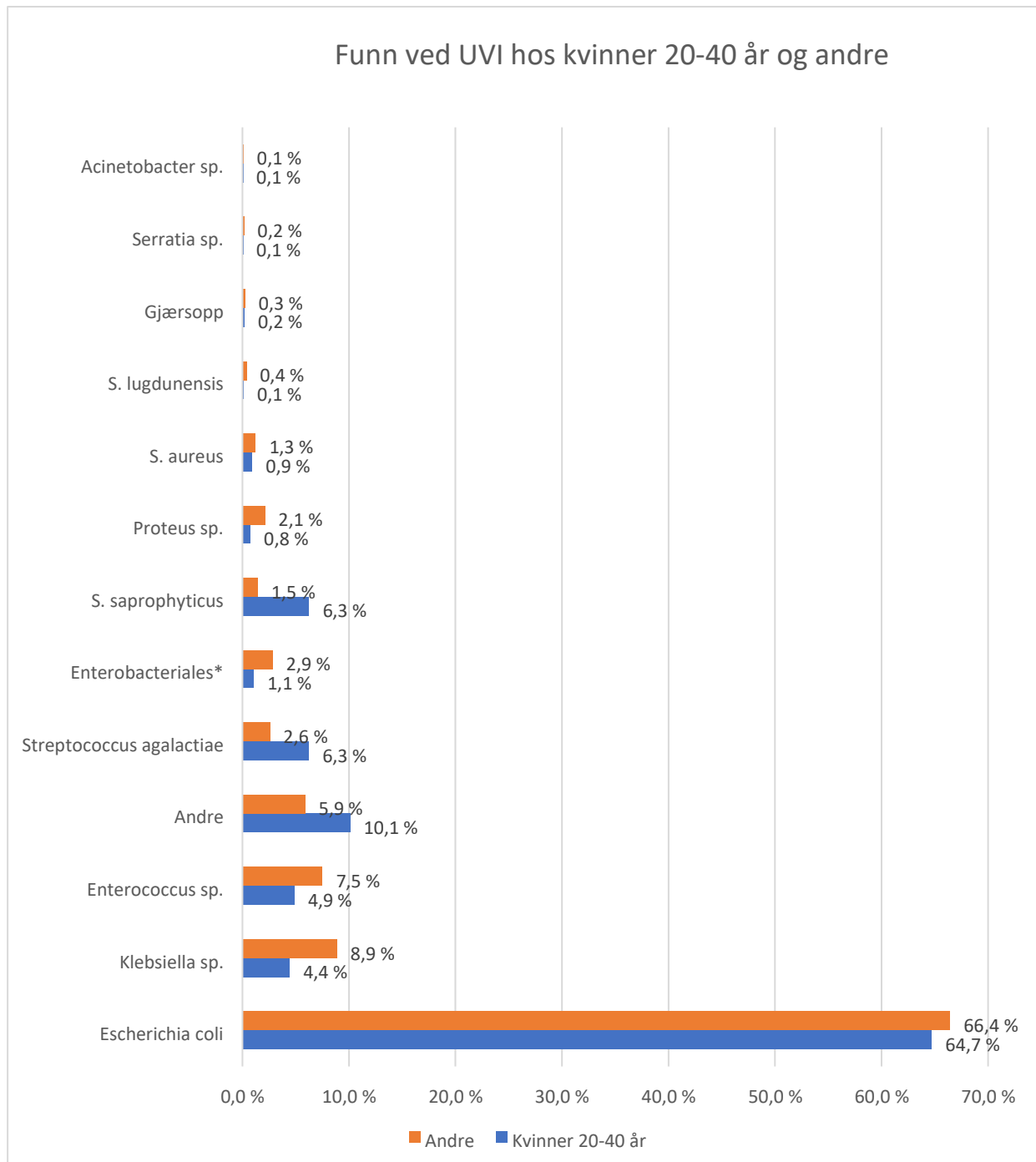


Figur 2: Tandogdu et al. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 29(1): p 73-79, February 2016.

Ved vårt laboratorium mottar vi i hovedsak prøver fra allmennpraksis og sykehjem til analyse. Figur 3 viser hvordan fordelingen av påvist agens som er resistensbestemt fordeler seg innenfor to ulike pasientkategorier. I figuren er det skilt mellom kategorien kvinner 20-40 år og alle andre pasienter (Andre).

Her vises det ulikheter i funnfrekvens dersom man skiller prøver fra ulike pasientgrupper fra hverandre. I diagrammet er prøver fra sykehjem ikke skilt spesifikt ut, men kan gjenfinnes i kategorien

«Andre» markert i orange. Videre viser diagrammet fordelingen av agens fordelt på disse to pasientgruppene. Grupperingen av «Agens» inneholder en samlegruppe benevnt «Andre». Dette er en bredt sammensatt gruppe av ulike Gram-positive og Gram-negative bakterier som hver for seg opptre i meget lavt antall.



Figur 3.

**Citrobacter sp*, *Enterobacter sp*, *Morganella morganii*, *Raoutella sp*, *Providencia sp*, *Pantoea sp*, *Salmonella sp*, *Escherichia* unntatt *E. coli*, *Hafnia sp.*, *Kluyvera sp*, *Aeromonas sp*.

Slike sammenstillinger gir et innblikk i hvordan etiologien endres i lys av kontekst. Laboratoriene lokalt kan ved enkle tellinger skaffe seg oversikt over de lokale trendene. Samtidig vil slike oppsummeringer også kunne omfatte resistensdata. Ved å kombinere denne kunnskapen om etiologi i ulike kliniske sammenhenger med resistensforhold, kan laboratoriet bidra til å etablere en kunnskapsdatabase om forventete funn og resistensforhold. Slike datasett kan også benyttes til å vurdere eventuelle regionale forskjeller.

PROBLEMOMRÅDE 2: HVORDAN SKAL DE ULIKE ARTENE KLASSIFISERES?

Vi anbefaler å endre klassifisering av mikrober fra primær/sekundær/tvilsom patogen til å vurdere funn på bakgrunn av kliniske opplysninger og annen relevant informasjon om pasienten. I tillegg må mikrobens uropatogene egenskaper vurderes. Mikrobevekst foreslås klassifisert i stedet som enten uropatogen eller apatogen.

Til de typiske uropatogene agens regnes *E. coli* og den øvrige enterobacteralesgruppen, *S. saprophyticus* og enterokokker. Sjeldnere agens påviste agens er *S. aureus*, beta hemolytiske streptokokker og aerokokker, men er ikke avgrenset fullstendig til dette. Ved komplisert UVI vil det patogene spekteret utvides til å omfatte bl.a. til den brede enterobacteralesgruppen, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. Betydningen av koagulase negative stafylokokker og gjærsopp er usikker, men ved komplisert UVI vil funnet kunne være av betydning. Gjærsopp gir sjelden sykdom hos immunfriske, men kan ha betydning ved immunsuppresjon.

Valg av vekstmedier, atmosfære, inkubasjonslengde og prøvevolum vil kunne gi ulike dyrkningsresultatet. Da vil nye uropatogene mikrober og sjeldne arter kunne identifiseres^{8,9}. Listen over uropatogene mikrober er lang og utvides fortløpende og i litteraturen er det beskrevet er bredt spekter av mer sjeldent forekommende uropatogene mikrober. I dette dokumentet vektlegges de mer typiske forekommende mikrobielle årsakene. Det henvises til relevant litteratur for oppdateringer.

PROBLEMOMRÅDE 3: FINNES DET APATOGENE ARTER?

Klassifisering av mikrobefunn som sikker apatogen er ikke alltid like enkelt. En slik vurdering avhenger av sikker identifikasjon, sykehistorie andre relevante opplysninger rundt pasienten. For spesielle grupper (f.eks. barn, immunsvekkede) vil et funn av antatt apatogen mikrobe allikevel kunne tillegges betydning.

For immunfriske pasienter kan følgende mikrober angis som apatogene^{1,2} ved mistanke om urinveisinfeksjon:

*S. viridans*gruppen (alfa hemolytiske streptokokker)
Neisseria sp. unntatt *N. gonorrhoeae/meningitidis*
Difterioider*
Lactobasiller
G. vaginalis
Koagulase negative stafylokokker**
Gjærsopp***

*: unntatt *C. urealyticum*, *C. glucoronicum* (Menn)

** : påvist ved ukomplisert UVI hos immunfriske med unntak av *S. saprophyticus*, *S. lugdunensis*, *S. intermedius* gruppen, *S. schleiferi*.

***: gir sjelden sykdom hos immunfriske, men kan hos enkelte grupper være årsak til uvi (barn, immunsvekkete).

Tekstforslag for felles harmonisering:

1) Ved funn av antatt apatogen mikrobe:
«Apatogen stamme» eller liknende.

PROBLEMOMRÅDE 4: VEKST AV MIKROBER MED USIKKER KLINISK BETYDNING

Funnet bør vurderes i lys av det totale kliniske bildet pasienten utgjør. Dersom sykdomspotensialet er uklart, bør relevant litteratur konsulteres og konklusjonen må kommuniseres videre til revirent i svarrapport.

Tekstforslag for felles harmonisering:

Vekst av mikrobe med uavklart sykdomspotensiale. Den kliniske betydningen av funnet er usikker og må sees i sammenheng med den kliniske problemstillingen og annen relevant informasjon. Relevant litteratur bør konsulteres.

REFERANSER

1. UK Standards for Microbiology Investigations Investigation of urine, 2019
2. Clinical microbiology procedures handbook 5th ed, 2023
3. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med. 1993 Oct 28;329(18):1328-34
4. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs. 1997 Apr;53(4):583-92
5. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010. 50: 625
6. Peterson, J., et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. Clin Ther, 2007. 29: 2215
7. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med. 2017 Mar;129(2):242-58
8. Lainhart, William, Burnham, C A. Enhanced Recovery of fastidious Organisms from Urine Culture in the Setting of Total Laboratory Automation. J Clin Microbiol, 2018 Jul 26;56(8)
9. Lainhart, William, Gonzales, MD. *Aerococcus urinae*, *Alloscardovia omicolens* and *Actinotignum schalii*: the AAA Minor League Team of Urinary Tract Infection Pathogens. Clin Microbiol newsl 40: 77-82

STANDARD MIKROBIOLOGISK LABORATORIEDIAGNOSTIKK

Forfatter: Bakt. Seksjon, Mikrobiologisk avdeling, OUS, Ullevål Sykehus ved Hanne M. Gilboe

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – DYRKNINGSMEDIER

Kromogen agar bør brukes som primært dyrkningsmedium. Tillegg av blodagar vurderes ved definerte problemstillinger.

ANBEFALING 2 – INKUBASJON

For kromogen agar anbefales aerob inkubasjon ved 33-37°C. For blodagar anbefales inkubasjon i 5% CO₂. For primærpatogene arter er inkubasjon i 16-24 timer tilstrekkelig.

ANBEFALING 3 – UTSÆDSVOLUM

Det anbefales 1 µl ved urinprøver fra midtstrømsurin, 10 eller 100 µl for urinprøver fra engangskateter, uprapubiske aspirater og invasive prøver.

ANBEFALING 4 – SIGNIFIKANSGRENSER

For rutineprøver (MSU):

Leukocyturi bør vurderes som parameter i tillegg til dyrkning. Signifikansgrense: 10³ – 10⁴ cfu/ml for uropatogene i renkultur/dominans i blandingskultur (<3 typer)

For kompliserte prøver:

Full identifikasjon (id.) og resistensbestemmelse ved bakteriemengde ≥10² cfu/ml. Id. bør analyseres i alle tilfeller, med mindre vekst av 3 typer (forurensning).

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Strategirapporten fra 2007 «Bakteriologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjoner» (1), lokale prosedyrer og oppdaterte europeiske guidelines «EFLM European Urinalysis Guideline Update 2023» (2) er utgangspunkt for problematisering. Dagens retningslinjer er basert på Strategirapporten fra 2007 og påfølgende lokale prosedyrer. De oppdaterte europeiske retningslinjene er bakgrunn for forslag til anbefalinger.

Det er forsøkt å avgrense problemstillingene under det enkelte problemområde.

I de oppdaterte europeiske guidelines er dyrkningsmetoder inndelt i en hierarkisk struktur omfattende 3 prestasjonsnivåer (Nivå 3- «Sammenligningsmetode», Nivå 2- «Kvantitativ urindyrkning nivå 2» (høyeste rutinenivå) og Nivå 1- «Kvantitativ urindyrkning nivå 1» (lavt rutinenivå)). Usikkerhetene i rutineprosesser bør kontrolleres med «Sammenligningsmetode» (Nivå 3) når prosedyren blir etablert og med regelmessige intervaller.

Nye anbefalinger følger GRADE-prinsippene med nivåer (A-D) og styrke (1-2). Det er presisert at lokale laboratorier selv må avgjøre hvordan urindyrkning organiseres, og at «den ideelle analytiske prosess kanskje ikke er oppnåelig».

I strategirapporten fra 2007 og påfølgende lokale retningslinjer er det anbefalt dyrkningsmetoder tilsvarende kvantitativ urindyrkning nivå 2 (høyeste rutinenivå).

PROBLEMOMRÅDE 1: DYRKNINGSMEDIER

Det anbefales fra Strategirapporten 2007 bruk av to dyrkningsmedier; blodagar i kombinasjon med laktose/ Cysteine-Lactose Electrolyte Deficient (CLED) /MacConckey eller kromogen agar (1).

De oppdaterte europeiske retningslinjene anbefaler for «Kvantitativ urindyrkning nivå 2» minimum dyrkning på et non-selektiv agar skål. Det er sterk anbefaling om utsæd på spesifikt kromogen agar som primært dyrkningsmedium. Ved definerte problemstillinger (f.eks. urologisk sykdom, positiv leukocyturi med negativ dyrkning, mistanke om fastidiøse Gram Positive bakterier) kan laboratoriet vurdere dyrkning på blodagar i tillegg (2).

Sammenliknet med andre medier som f.eks. CLED agar, tillater kromogen agar rask identifikasjon av de vanligste uropatogene mikroorganismer som forårsaker urinveisinfeksjon (særlig *E. coli*), og polymikrobiell vekst er lettere å oppdage som indikasjon på forurensing (3). Andre fordeler angis å være redusert arbeidsmengde og nødvendig materiell for bakteriell identifikasjon. Dette gir forbedret turn-around-tid til lavere kostnader (4).

For pasienter med kjent urologisk sykdom, tilfeller med positiv leukocyturi (se problemområde 4) med negativ dyrkning (5) eller ved mistanke om fastidiøse gram positive patogene bakterier anbefales det at man i tillegg vurderer dyrkning på blodagar.

Dersom det er mistanke om sopp anbefales utsæd på kromogen soppagar, som gir mulighet for direkte presumptiv identifikasjon av *Candida albicans*, *C. tropicalis* og *C. crusei*.

PROBLEMMOMRÅDE 2: INKUBASJON

Ifølge Strategirapporten fra 2007 anbefales inkubasjon av laktose/CLED/MacConkey eller kromogen agar ved 35-37 °C i 1-2 døgn. Blodagar inkuberes i 5% CO₂-atmosfære. Skålene inspiseres daglig (1).

De oppdaterte europeiske retningslinjene anbefaler aerob inkubasjon av en non-selektiv agar (sterk anbefaling om kromogen agar) ved 33-37°C (5,6).

For primærpatogene arter er inkubasjon 16-24 timer er tilstrekkelig (2). For innlagte pasienter med et større spektrum av uropatogene bakterier, urinprøver tatt invasivt, infeksjoner med fastidøse bakterier og tilfeller med pyuri og kliniske symptomer på UVI anbefales det at skålene inkuberes lengre (36-48 timer) for å bekrefte negativ dyrkning eller evt. påvise fastidøse bakterier (5,6).

Ved dyrkning av blodagar i tillegg, anbefales det inkubasjon i 5% Co₂ (evt. anaerobt) i 48 timer. Det presiseres at lokale rutiner må vurderes på bakgrunn av pasientpopulasjon og type urinprøver. Enkelte laboratorier rapporterer å inkubere kromogen agar i CO₂ med godt resultat, og at man vil miste enkelte kravstore bakterier som f.eks. Actinotignum ved kun aerob inkubasjon, dersom man ikke har blodagar i tillegg, og foreslår at laboratoriet kan vurdere inkubasjon av kromogen agar i CO₂ hvis ikke blodagar benyttes i tillegg.

PROBLEMMOMRÅDE 3: UTSÆDSVOLUM

Fra strategirapporten 2007 (1) anbefales utsædvolum 1 µl og 10 µl. Forsøksvis anbefales utsæd av 10 µl på blodskål. For blærepunksjonsurin anbefales utsæd med mikropipette, utsædvolum 0,1 ml (1). 1 µl er gjeldende utsædvolum ved de fleste laboratorier i dag.

I de oppdaterte europeiske retningslinjene anbefales det for «Kvantitativ urindyrkning nivå 2» at alle urinprøver fra engangskateter, suprapubisk aspirat, tatt invasivt, eller ved spesielle forespørsler, sås ut med større volum enn 1 µl (2). Ved å bruke 10 eller 100 µl urin er det mulig å oppnå deteksjonsgrense på 10³ CFU/mL (10⁶ CFB/L) eller til og med 10² CFU/mL (10⁵ CFB/L (5,6).

Rasjonale for større utsædvolum er at inokulasjon med øse 1 µl ikke er optimalt for å detektere lavgradig bakteriuri. Det angis at ved 1 µl som resulterer i vekst av 10 kolonier på skålen, starter den den statistiske reliabiliteten på 10⁴ CFU/mL (10⁷ CFB/L). I praksis vil det i tillegg være variasjon i volumet fra urinprøven som tas opp med øsen. Derfor vil 2-3 kolonier på skålen være i en gråsoner og kun >5 kolonier på skålen vil være statistisk ulikt et negativt resultat. Dette må man ta hensyn til når man skal rapportere dyrkningsresultater og sette grenser for signifikant vekst.

cfu/ml	Antall kolonier på skål		
	0,001 ml	0,01 ml	0,1ml
10 ¹			1
10 ²		1	10
10 ³	1	10	100

10 ⁴	10	100	1000
10 ⁵	100	1000

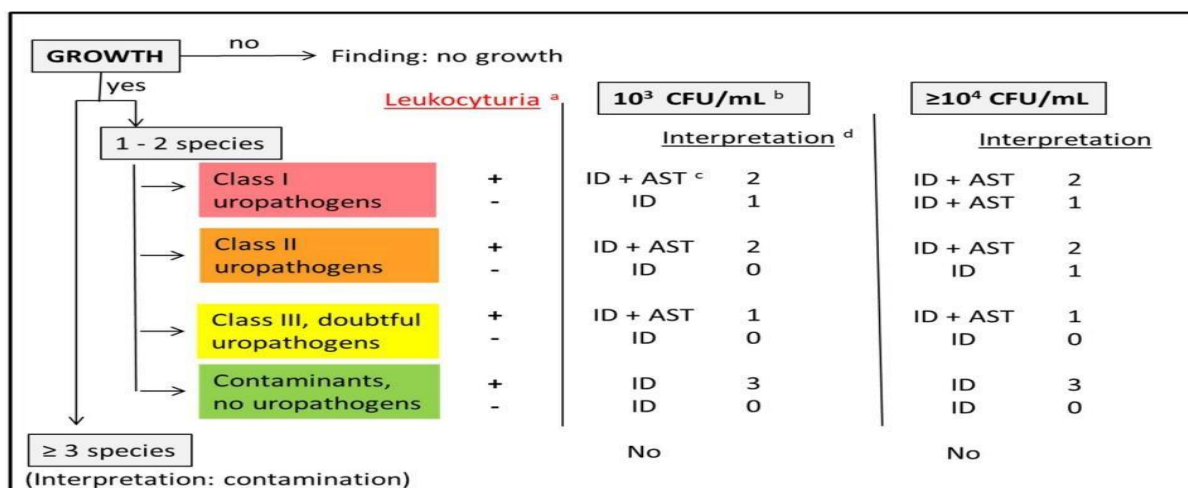
PROBLEMOMRÅDE 4: SIGNIFIKANSGRENSER

I dagens anbefalinger, basert på Strategirapporten fra 2007 er det, for å sikre tilstrekkelig nøyaktighet (diagnostisk sensitivitet og spesifisitet), angitt ulike signifikansgrenser for bakterievekst avhengig av hvordan urinprøven er tatt. I enkelte urinprøver vurderes all bakterievekst å være signifikant, mens for midtstrømsurin (MSU) er kliniske signifikansgrenser definert ut fra klassifisering av uropatogenitet, og om den er mono eller polymikrobiell (1).

De oppdaterte europeiske retningslinjer foreslår, for urinprøver fra MSU, implementasjon av leukocyturi som parameter i tillegg til dyrkning (2). Deteksjon av leukocyturi indikerer en aktiv inflammatorisk respons (infeksjon).

Rasjonale bak forslaget er at lavt bakterietall ($\leq 10^4$) kan være klinisk signifikant ved samtidige symptomer på UVI/leukocyturi, spesielt hos pasienter med komorbiditet/risikofaktorer, (eks. alvorlig nyresvikt, dialyse og urologiske pasienter). Lavgradig bakteriuri skyldes imidlertid ofte forurensing eller kolonisering. Lave signifikansgrenser for signifikant bakteriuri vil redusere spesifisiteten for diagnostikken, og medføre stor arbeidsmengde for laboratoriet, samt unødvendige antibiotikakurer. Leukocyturi foreslås som parameter for å skille mellom kolonisering/forurensning og infeksjon.

Formålet er å redusere falske positive (kun dyrkningsbaserte) diagnoser av urinveisinfeksjoner, resistensbestemmelser og feilaktig antibiotikabruk ved ikke klinisk signifikant bakteriuri, samt redusere arbeidsmengde og «turn-around-tid» for rutineprøver Forslagsvis kan uriner screenes før utsæd hvilket vil effektivisere diagnostikken ytterligere (7).



Deteksjon av leukocyturi indikerer behov for videre diagnostikk. Bakteriemengde på 10^3 vurderes klinisk relevant når det er assosiert med korresponderende kliniske symptomer eller leukocyturi (8). Signifikansgrense for leukocyturi bør ligge på 30 leukocytter x 10^6 /L, med gråsoner 10-30 leukocytter x 10^6 /L (9).

Forslaget forutsetter imidlertid metoder for at urinprøver fra bl.a. nøytropene pasienter, gravide og annet enn midtstrømsurin går utenom rutinediagnostikken.

Prøver fra engangs/permanente katetre er ikke inkludert i algoritmen. For kompliserte prøver tatt ved suprapubisk aspirasjon, nyrebekken eller etter prostatamassasje anbefales full identifikasjon (id.) og resistensbestemmelse ved bakteriemengde $\geq 10^2$ CFU/mL. Id. bør analyseres i alle tilfeller, med mindre vekst av 3 typer (forurensing).

REFERANSER

1. Lassen J, Sandven P, Grude N, Hermansen NO, Leegaard T, (redaktører) Rapport fra strategimøte n. 21: Bakteriologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjoner; FHI 2007 p.55
2. ECLM. The EFLM European Urinalysis Guideline Update 2023
3. Aspevall O, Osterman B, Dittmer R, Stén L, Lindbäck E, Forsum U. Performance of four chromogenic urine culture media after one or two days of incubation compared with reference media. *J Clin Microbiol* 2002;40:1500-3. doi: 10.1128/JCM.40.4.1500-1503.2002.
4. Manickam K, Karlowsky JA, Adam H, Lagacé-Wiens PR, Rendina A, Pang P, et al. CHROMagar Orientation medium reduces urine culture workload. *J Clin Microbiol* 2013;51:1179-83. doi: 10.1128/JCM.02877-12.
5. Public Health England. Investigation of urine. UK Standards for Microbiology Investigations. B41 Issue 8.7; 2020. PHE publications gateway number 2015306. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-41-investigation-of-urine>
6. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, Frans J, Laffut W, Vandecandelaere P, et al, on behalf of the BILULU Study Group. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. *J Microbiol Methods* 2018;146:92-9. doi: 10.1016/j.mimet.2018.02.006.
7. Gilboe HM, Reiakvam OM, Tjade T, Bjerner J, Ranheim TE, Gaustad P et al. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flowcytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. *Plos one*, 06 Jul 2021, 16(7):e0254064
8. 181 Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75 Suppl(1B):53-8. doi: 10.1016/0002-9343(83)90073-6.
9. Kouri T, Alagrund K, Lehtonen M, Tohmola N, Pihlajamaa T, Kouri VP, et al. Verification of UriSed 3 PRO automated urine microscopy in regional laboratory environment. *Clin Chim Acta* 2021;515:96-103.

UTVIDET URINDYRKNING

Forfatter: Linn Drægni, Avdeling for laboratoriemedisin, Medisinsk mikrobiologi, Drammen sykehus.
linn.draegni@vestreviken.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –INDIKASJON

Vurderes ved spesiell indikasjon, deriblant residiverende urinveisinfeksjon eller pyuri med negative urinprøver, spesielt ved urinveisanomalier, alvorlig immunsuppresjon og etter større urologiske inngrep. I tillegg ved emfysematøs cystitt, og som differensialdiagnostisk verktøy ved interstitiell cystitt.

Øvrige undersøkelser for blant annet *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* og *Mycoplasma genitalium*. bør vurderes før utvidet urindyrkning.

Prøver til utvidet urindyrkning bør sås ut på brunskål og ev. blodskål i 35°C i 5% CO₂, samt fortrinnsvis kromogen agar aerobt. Inkubering i 48 timer.

Tillegg av anaerob dyrkning bør vurderes i alle tilfeller der utvidet urindyrkning er aktuelt. Soppdyrkning på Sabouraud agar bør også vurderes, spesielt hos intensivpasienter, brannskadepasienter og immunsupprimerte samt etter rekonstruktiv urologisk kirurgi. Mykobakterie dyrkning vurderes på mistanke.

ANBEFALING 2- PRØVETAKING OG INOKULAT

Prøver bør hvis mulig tas via suprapubisk blærepunksjon, cystoskopi eller engangskateterisering for å minske risikoen for forurensing av normal urogenitalflora.

Prøver fra blærepunksjon og cystoskopi kan vurderes å sås ut med 100 µl inokulat. Øvrige prøver bør sås ut med 10 µl inokulat.

ANBEFALING 3- TOLKNING

For prøver tatt med aseptisk teknikk kan potensielt alle mengder være signifikante. For andre prøver foreslås 10³ CFU/ml som en veiledende signifikansgrense for inntil 2 funn. Ved utvidet urindyrkning bør vekst vurderes helhetlig ut ifra klinikk, mengde og ev. relevant litteratur. Tvilsomme patogener bør rapporteres. Apatogene bør rapporteres som dette. Usikkerhet rundt funn bør formidles til rekvirent i svarrapport. Lav terskel for ny prøve ved tvil, særlig dersom prøven ikke er tatt med aseptisk teknikk.

ANBEFALING 4- RESSURSBRUK

Laboratoriet bør vurdere å ha utvidet urindyrkning som rutine på alle prøver tatt via blærepunksjon eller cystoskopi.

Laboratoriet kan vurdere å begrense tilbudet av utvidet urindyrkning til utvalgte rekvirenter som urologer, sykehusleger eller etter telefonisk avtale med mikrobiolog.

INNLEDNING

Standard urindyrkning dekker de viktigste uropatogene mikrober og skal unngå at kontaminanter og annen slimhinneflora feilaktig rapporteres.

I henhold til anbefalinger fra strategimøte nr. 21, 2007¹ vil standard urindiagnostikk inkludere CLED/laktose-/MacConkey eller kromogen agar samt blodagar i 5% CO₂ med inkubering i 1-2 døgn. I Ringtest for bakteriologi, mykologi og parasittologi 4/2017² ser man at de fleste laboratorier bruker blodagar i 5% CO₂ i tillegg til andre skåler ved urindyrkning, og noen også i 48 timer. Det antas at en viss «ringtest-effekt» er tilstede, og det er ikke sikkert dette gjøres i rutinen ved alle laboratorier. Prøven var sendt ut med kliniske opplysninger om en 66 år gammel mann med UVI og terapivikt på ciprofloxacin, og dette kan ha ført til at laboratoriene lette ekstra etter *Actinotignum schaalii* som ble påvist.

I Ringtest 1/2022³ var det 8 laboratorier som ikke inkuberte blodagar i CO₂, og de aller fleste ville gitt ut som ingen vekst etter totalt 1 døgn, men problemstillingen der var urinprøve med gruppe B streptokokker under graviditet. Trolig ville flere ha forlenget inkubering ved opplysninger om urinveisinfeksjon, men det er uvisst hvor mange. Det ble sett at mange benyttet seg av kromogent medium (noen få brukte laktose eller CLED) alene eller i kombinasjon med blodagar eller CNA. I begge eksemplene ovenfor varierte antall og type skåler mellom laboratoriene, og hva som kan defineres som standard dyrkning varierte dermed også.

Uansett vil standard urindyrkning i stor grad fange opp større mengder av de vanligste uropatogene. Formålet med utvidet urindyrkning er å øke sensitivitet på bekostning av spesifisitet hos spesielle pasientgrupper for å sikre deteksjon av mer sjeldne mikrober som årsak til infeksjon.

PROBLEMMOMRÅDE 1: INDIKASJON OG MIKROBER SOM BØR DEKKES

Standard urindiagnostikk med kromogen-/laktose-/MacConkey agar samt blodagar i 5% Co₂ i 1 døgn vil fange opp majoriteten av vanlige uropatogene og tvilsomt patogene mikrober som f.eks.

Enterobacterales, enterokokker, stafylokokker, streptokokker, *Acinetobacter* og *Pseudomonas*. Det er likevel flere potensielt uropatogene mikrober man ikke fanger opp ved denne diagnostikken⁴. Ved å inkubere blodagar i 2 døgn øker man sannsynligheten for å fange opp mer langsomtvoksende uropatogene som *Actinotignum schaalii*, *Aerococcus spp.* og *Corynebacterium urealyticum*. Utvidet urindyrkning

Actinotignum schaalii og *Aerococcus* er i økende grad anerkjent som uropatogene, spesielt hos eldre pasienter, selv om de også kan være del av vanlig urogenitalflora^{5,6}. Disse vokser best i 5% CO₂ på blodagar eller CNA agar⁴ og kan kreve forlenget inkuberingstid på opptil 48 timer.

Corynebacterium urealyticum er assosiert med urinveisinfeksjoner og blærestein, spesielt hos pasienter med underliggende sykdom/anomalier i urinveiene, etter urologiske inngrep eller ved langvarig bruk av urinkateter^{6,7}. Denne kan også kreve forlenget inkuberingstid på 48 timer. *Haemophilus spp.* har vært rapportert som årsak til urinveisinfeksjoner, spesielt hos barn med urinveisanomalier, men også hos menn med epididymitt og prostatitt^{8,9}. Ved vedvarende plager hos disse pasientgruppene og negativ standard dyrkning bør altså hematinagar (brunskål) inkluderes. Nytteten av brunskål ved andre pasientgrupper er usikker, men av hensyn til logistikk anbefales det at brunskål inngår i utvidet urindyrkning.

Urinveisinfeksjoner med anaerobe bakterier er sjeldent rapportert og anaerobe er en del av vanlig genitalflora. Urinveisinfeksjon med anaerobe bakterier er assosiert med anomalier i urinveiene,

transrektal prostatabiopsi og mer sjeldent ved transuretrale inngrep, urinkateter, diabetes mellitus og malignitet blant andre¹⁰. Anaerob dyrkning bør vurderes hos pasienter med slike predisponerende tilstander samt klinikk forenlig med urinveisinfeksjon der standard urindyrkning er negativ. Utvidet urindyrkning bør inkludere anaerob inkubering på HM0/FAA skål eller tilsvarende for å fange obligat anaerobe bakterier og kravstore fakultativt anaerobe bakterier.

Laktobasiller tilhører vanlig urogenitalflora, men *Lactobacillus delbrueckii* har vært beskrevet i en håndfull tilfeller av urinveisinfeksjoner, mest hos eldre kvinner, men det har også vært beskrevet enkelte tilfeller hos menn¹¹. Bør anses som tvilsomt patogen. Vokser gjerne best anaerobt og krever ofte lengre inkubering enn 1 døgn. Den vil nok ofte ikke bli fanget opp ved standard dyrkning eller ses på som forurensing fra normal urogenitalflora. Ved utvidet urindyrkning kan det være aktuelt å også se etter denne bakterien, men foreløpig er datagrunnlaget lite.

Soppdyrkning på Sabouraud agar i 2 døgn anbefales dersom negativ standard urindyrkning hos intensivpasienter, brannskadepasienter og hos immunosupprimerte¹². Bør også vurderes på postoperative pasienter etter rekonstruktiv urologisk kirurgi som cystektomier. *Candida spp* utgjør nesten alle tilfellene, og vekst vil som regel ses i løpet av 48 timer.

Samtidig som utvidet urindyrkning vurderes bør det også vurderes diagnostikk på mikrober som ikke kan fanges opp ved dyrkning. *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae* bør være med i vurderingen av årsak. *Mycoplasma genitalium* og *Ureaplasma urealyticum* er sannsynligvis underdiagnostiserte årsaker til urinveisinfeksjon¹³. NAAT/PCR-undersøkelse for disse bør derfor inkluderes ved uretritt, mistenkt interstitiell cystitt eller ved symptomer på urinveisinfeksjon der standard urindyrkning har vært negativ eller med blandingsflora. Undersøkelse for adenovirus eller herpes kan også vurderes.

Selv urin tatt fra blærepunksjon kan ikke sies å være helt steril¹⁴, så 16S rDNA PCR kan ikke anbefales. Mykobakterie dyrkning av urin kan være aktuelt der det er mistanke om urogenital eller miliær infeksjon¹⁵. Urogenital tuberkulose er sjeldent og kan fort bli glemt, men det bør vurderes ved utredning av pasienter i risikogruppen med vedvarende symptomer fra urinveiene uten effekt av standard antibiotikabehandling og steril pyuri/leukocyturi^{16,17}. Mykobakterie diagnostikk tilbys ikke ved alle laboratorier, men i tilfeller det er aktuelt bør muligheten for en slik diagnose kommuniseres til rekvirent som så kan vurdere om ny prøve bør sendes.

Forskjellige mikrober kan altså være årsaken til urinveisinfeksjon hos forskjellige pasientgrupper og indikasjonen for utvidet urindyrkning kan dermed variere.

Det er også flere andre sjeldne mikrober enn det er mulig å nevne her som kan være verdt å lete etter ved utvidet urindyrkning. Valg av skåler og inkuberingstid må derfor gjøres ut ifra et mål om å finne disse, men uten å gjøre diagnostikken unødvendig komplisert for laboratoriet. Ideelt sett burde valg av skåler bli vurdert ut ifra klinikk, men for å forenkle arbeidet på laboratoriet anbefales utvidet urindyrkning med kromogen agar, brunskål med ev. tillegg av blodskål, og anaerob dyrkning med FAA/HM0 skål hos pasienter med negativ primær dyrkning og samtidig predisponerende tilstander som større urologiske inngrep, urinveisanomalier og alvorlig immunosuppresjon. Inkuberingstid i 48 timer er anbefalt. Det bør også vurderes ved mer sjeldne alvorlige tilstander som emfysematøs cystitt/pyelonefritt. Forlenget inkubering i opptil 5 døgn kan vurderes i spesielle tilfeller ut ifra klinikk og tidligere prøver, men fortrinnsvis der prøven er tatt ved aseptisk teknikk.

Sabouraud agar bør også vurderes, spesielt ved indikasjoner som nevnt tidligere.

Utvidet urindyrkning kan også vurderes hos pasienter uten predisponerende faktorer dersom negativ rutinedyrkning sammen med pyuri eller residiverende urinveisinfeksjoner uten effekt av empirisk antibiotikabehandling, ev. ved mistanke om interstitiell cystitt.

Interstitiell cystitt er en sykdom karakterisert ved kroniske smerter og ubehag i urinblære og underliv. Smertene bedres ved vannlating og pasientene opplever derfor økt vannlatingstrang. Årsaken er foreløpig ukjent, og for å sette diagnosen er det viktig å utelukke andre tilstander, deriblant infeksjose årsaker som urinveisinfeksjon og kjønnssykdommer^{13,18}. Utvidet urindyrkning samt utredning med NAAT/PCR som nevnt over vil være aktuelt hos disse pasientene.

Steril pyuri defineres som økte leukocytter eller puss i urinen uten funn av infeksjon ved standard urindyrkning, og kan medføre bred utredning for blant annet malignitet¹⁷. Utvidet urindyrkning er derfor viktig hos denne pasientgruppen for å sikre at diagnostikken ikke havner på feil spor.

PROBLEMOMRÅDE 2: PRØVETAKING OG INOKULAT

Ved utvidet urindyrkning ønskes økt sensitivitet, og tillegg av flere dyrkingsmedier samt forlenget inkuberingsstid vil bidra til dette. Den økte sensitiviteten vil bidra til at man fanger opp flere mikrober som tilhører vanlig urogenitalflora hvilket kan gjøre vurderingen vanskelig.

Ideelt sett bør disse prøvene derfor tas via suprapubisk blærepunksjon (eller peroperativt fra ureter), cystoskopi eller steril-/ren intermitterende kateterisering (SIK/RIK) for å minimere risikoen for forurensing. En god midstrømsprøve kan likevel vurderes når tidligere prøver har vært helt uten vekst. Funn av urogenitalflora i disse prøvene må da vurderes nøye ut ifra mengde, antall funn og klinikk, og det bør være lav terskel for å be om ny prøve, fortrinnsvis tatt invasivt.

Størrelsen på inokulatet er også viktig for økt sensitivitet. 1 µl inokulat er kun sensitiv for mengder ned til 10⁴ CFU/ml (10 kolonier). For å sikkert fange opp mengder på 10³ CFU/ml vil inokulat på 10 µl være nødvendig.

I tidligere strategirapport fra 2007¹ var det beskrevet behov for å detektere ned mot 10² CFU/ml i prøver tatt ved blærepunksjon. I britiske retningslinjer¹² er også cystoskopi og ev. SIK nevnt som prøver der 10² CFU/ml kan være signifikant. 100 µl inokulat anbefales derfor for prøver tatt ved blærepunksjon og cystoskopi, og kan også vurderes ved SIK.

100 µl på prøver tatt uten aseptisk teknikk vil medføre vanskelig tolkning og risiko for å drukne uropatogene mikrober i forurensing fra urogenitalflora⁴. 10 µl inokulat er derfor anbefalt ved disse prøvene da mengder på 10³ CFU/ml ofte vil være signifikant avhengige av mikrobe, antall funn og klinikk.

PROBLEMOMRÅDE 3: TOLKNING

Ved utvidet urindyrkning vil også sjeldne mikrober og arter som ellers anses som tvilsomt patogene, og i noen tilfeller apatogene, kunne ha betydning.

Det anses ikke mulig å angi en sikker signifikansgrense da utvidet urindyrkning i større grad vil kreve en individuell vurdering. For prøver tatt med aseptisk teknikk kan potensielt alle mengder være signifikante. For andre prøver foreslås 10³ CFU/ml som en veiledende signifikansgrense for inntil 2 funn. Ved tvil og mulig forurensing kan ny prøve vurderes, da fortrinnsvis tatt invasivt.

Funn må for øvrig vurderes helhetlig ut ifra klinikk, påvist mikrobe, mengde, prøvetakingsmetode og ev. relevant litteratur.

Usikkerhet rundt funn bør formidles til revirent i svarrapport. Kommentarer kan tilpasses i hvert enkelt tilfelle. Eksempler på kommentarer kan være: «Tilhører normal urogenitalflora, men kan forårsake UVI ved immunsuppresjon, urinveisanomalier samt urologiske inngrep. Funnet må vurderes ut ifra klinikk.» Ved gode kliniske opplysninger bør man tilstrebe en mer målrettet kommentar som kan veilede kliniker i beslutningen om oppstart av behandling er nødvendig.

PROBLEMOMRÅDE 4: RESSURSBRUK

Utvidet urindyrkning kan potensielt medføre økt bruk av ressurser og tid ved laboratoriet. Ekstra skåler og lengre inkuberingstid kan potensielt kreve mer arbeid fra bioingeniører, vanskeligere tolkning og mer plass på laben.

Laboratoriet bør vurdere å ha utvidet urindyrkning som rutine på alle prøver tatt via blærepunksjon eller cystoskopi. Disse prøvene er mindre utsatt for forurensing, og det er nærliggende å tro at det oftere er grunnlag for utvidet urindyrkning på disse pasientene. Det vil erfaringsmessig dreie seg om få prøver, og bør dermed være lite ressurskrevende for laboratoriet å innføre.

Ved andre prøver vil en helhetlig vurdering av klinikk og tidligere prøver være nødvendig. Dette vil som regel medføre en legevurdering. For å hindre unødvendig rekvirering av utvidet urindyrkning kan laboratoriet vurdere om det bør innskrenkes til utvalgte revirenter (som urologer og sykehusleger), og at resterende må avtale med medisinsk mikrobiolog før rekvirering.

REFERANSER

1. Lassen J, Sandven P, Grude N, Hermansen NO, Leegaard T. Bakteriologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjoner. Strategirapport, Strategimøte nr. 21, 2007.
2. Vestrheim DF, Steinbakk M, Mengshoel AT, Guldahl GI. Ringtest for bakteriologi, mykologi og parasittologi 4/2017. Folkehelseinstituttet.
3. Mengshoel AT, Katsioulari P, Wester AL, Kolstad LH. Ringtest for bakteriologi, mykologi og parasittologi 1/2022. Folkehelseinstituttet.
4. Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, Brubaker L, Wolfe AJ, Mueller ER, Schreckenberger PC. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms. *J Clin Microbiol*. 2016 May; 54(5):1216-22.
5. Lainhart WD, Gonzales MD. *Aerococcus urinae*, *Alloscardovia omicolens* and *Actinotignum schalii*: the AAA Minor League Team of Urinary Tract Infection Pathogens. *Clin Microbiol newsl*. 2018 May; 40: 7782
6. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr; 4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
7. Salem N, Salem L, Saber S, Ismail G, Bluth MH. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist*. 2015 May 21; 8: 129-45.
8. Dingle TC, Clarridge JE 3rd. Clinical significance and characterization of *Haemophilus influenzae* type b genogroup isolates from urine samples in an adult male population. *J Clin Microbiol*. 2014 May; 52(5):1745-8.
9. Hansson S, Svedhem A, Wennerström M, Jodal U. Urinary tract infection caused by *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in children. *Pediatr Nephrol*. 2007 Sep;22(9):1321-5.
10. Legaria MC, Barberis C, Famiglietti A, De Gregorio S, Stecher D, Rodriguez CH, Vay CA. Urinary tract infections caused by anaerobic bacteria. Utility of anaerobic urine culture. *Anaerobe*. 2022 Dec; 78:102636.
11. Maillot F, Passeron A, Podglajen I, Ranque B, Pouchot J. *Lactobacillus delbrueckii* urinary tract infection in a male patient. *Med Mal Infect*. 2019 May;49(3):226-228.
12. UK Standards for Microbiology Investigations, Investigation of urine, 2019
13. Combaz-Söhnchen N, Kuhn A. A Systematic Review of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in Urogynaecology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Dec;77(12):1299-1303.
14. Ackerman, A. Lenore, Chai, Toby C. The Bladder is Not Sterile: an Update on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019; 14(4): 331–341.
15. Syre H, Larsen AL, Mengshoel AT. Mykobakteriediagnostikk. Strategirapport, Strategimøte nr. 30, 2016.
16. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019 Oct; 16(10):573-598.
17. Glen P, Prashar A, Hawary A. Sterile pyuria: a practical management guide. *Br J Gen Pract*. 2016 Mar;66(644): e225-7.
18. Clemens JQ, O’Leary MP (Ed), Law K (Ed), Eckler K(Ed). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Clinical features and diagnosis. UpToDate (oppdatert 31.05.2023).
<https://www.uptodate.com/contents/interstitial-cystitis-bladder-pain-syndrome-clinical-features-anddiagnosis>

IDENTIFIKASJON

Forfatter: Kamila Karolewska Mikrobiologisk avdeling Helse Førde. kamila.karolewska@helse-forde.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1

Både massespektrometri, Maldi-ToF, og ulike automatiserte system som Phoenix og Vitek er aktuelle metoder til rask og pålitelig identifikasjon av urinveispatogene mikrober.

Kromogene skåler gir presumptiv identifikasjon basert på farge som i utgangspunktet bør bekreftes, men laboratorier kan vurdere om noen kromogene skåler gir god nok identifikasjon av *E. coli* til at bekreftende test ikke er nødvendig.

Tradisjonelle identifikasjonsmetoder (f. eks. 3-rør, koagulase- og DNase test, diagnostiske tablett, API, etc) er aktuelle identifikasjonsmetoder ved instrumenthavari. Tradisjonell diagnostikk av urinveispatogene mikrober er omtalt i detalj i Strategirapport fra 2007.

ANBEFALING 2 –

Når Maldi-ToF ikke kan skille mellom arter kan mikroben rapporteres ut som en del av complex f. eks *E. cloacae*-complex. Endringer i taxonomi bør følges opp og eventuelle navneendringer formidles i form av en kommentar.

PROBLEMMOMRÅDE 1

Massespektrometri, Maldi-ToF

- Hovedmetode for identifisering av mikrober
- Rask og pålitelig identifikasjon til artsnivå for de fleste mikrobene, med noen unntak
- vanskelig å skille mellom species, for eks. species innen *E. cloacae* complex
- kan ikke skille mellom *Shigella* og *E. coli* – behov for biokjemiske tilleggster

Automatisert system: Phoenix, Vitek

- Brukt ved flere mikrobiologiske laboratorier i Norge i mange år
- Brukt stort sett til identifikasjon og resistensbestemmelse av polikliniske urinprøver
- Biokjemisk identifikasjon og resistensbestemmelse
- Ulike paneler: ID og resistensbestemmelse eller kun resistensbestemmelse
- Identifikasjon til artsnivå, godt samsvar med Maldi-ToF
- Utfordringer erfart ved eget laboratorium: Noen *E. coli* kan identifiseres som *Shigella* i Phoenix – krever tilleggster for å avkrefte/bekreft (3-rør, LDC, ONPG).

Kromogeneskåler

- Har vært på markedet i mange år
- Presumptiv identifikasjon basert på farge som i utgangspunktet bør bekreftes. Noen laboratorier bruker dette som eneste identifikasjon for *E. coli* i urinprøver, og for noen kromogene skåler er sannsynligvis spesifisiteten for direkte identifikasjon av *E. coli* høy nok. Laboratoriet bør vurdere behov for bekreftende test ut ifra produsentens anbefaling og tilgjengelig litteratur.
- Lettere å detektere blandingskultur
- Relativt kostbare, men tidsbesparende

Kort innledning

Tradisjonell bakteriologisk diagnostikk har vært standarden i mikrobiologiske laboratorier gjennom mange år. Identifikasjonen var tids- og ressurskrevende.

Massespektrometri (Maldi-ToF) har revolusjonert bakteriell identifikasjon og har i stor grad erstattet tradisjonelle diagnostiske metoder. Maldi-ToF er nå hovedmetoden for bakteriologisk identifikasjon ved mikrobiologiske laboratorier i Norge, men for urinveisolater benytter flere laboratorier automatiserte identifikasjonssystemer basert på bakteriens biokjemiske egenskaper. Noen dyrkningsmedier kan gi en presumptiv identifikasjon ut fra kolonimorfologi og -farge.

REFERANSER

1. Carroll KC, Patel R. Systems of Identification of Bacteria and Fungi. Manual of Clinical Microbiology. 12th Edition. 2019. 45-71.
2. Lüthje et al. Identification of microorganisms grown on chromogenic media by MALDI-TOF MS. Journal of Microbiological Methods, Volume 136, 2017, Pages 17-20.
3. Perry JD. A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. Clin Microbiol Rev. 2017 Apr;30(2):449-479.

FLOWCYTOMETRI

Forfatter: Maria Schei Haugan, Avdeling for Medisinsk Mikrobiologi, St.Olavs hospital.

Maria.schei.haugan@stolav.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –

Urin flowcytometri er et nyttig verktøy for hurtig å utelukke signifikant bakteriuri. Anbefales primært til bruk hos **sykehuspasienter, hvor gevinsten ved hurtig avklaring vil være størst.**

ANBEFALING 2 –

Dersom metoden tas i bruk, er det viktig å definere et cut-off for når en urin defineres som hhv. «positiv» eller «negativ» som er tilpasset lokale forhold.

ANBEFALING 3 OSV

Dersom metoden tas i bruk, er det viktig å benytte adekvat rensemodus for å unngå carryoverkontaminasjon i instrumentet. Høyeste rensemodus anbefales, især dersom cut-off er satt lavt og dermed vil være utsatt for evt. falske positive resultater pga. carryover. Dessuten anbefales urin i to separate prøverør for å unngå krysskontaminasjon, hhv. ett rør til screening ved flowcytometri og ett til utsæd dersom positiv screening.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Erfaringer fra St.Olav er basert på bruken av Sysmex UF-5000, som er siste generasjon av et fullt automatisert urin flowcytometri-instrument. Undertegnede har ikke kjennskap til hvorvidt evt. andre instrumenter skulle finnes på markedet.

PROBLEMOMRÅDE 1 OSV.

Kort innledning/bakgrunn

Mikrobiologiske laboratorier mottar en stor mengde uriner til dyrkning, hvor en vesentlig del av disse enten er uten eller med insignifikant bakterievekst. Urindyrkning er tidkrevende og et negativt dyrkningssvar vil som regel først foreligge etter inntil 48 timers inkubasjon, hvor empirisk antibiotikabehandling ofte er påbegynt. Automatiserte metoder for urinanalyse kan forkorte tid til negativt prøvesvar og dermed potensielt redusere unødig antibiotikaforbruk og bidra til hurtigere avklaring av pasientens tilstand. Urin flowcytometri (UFC) er en metode som kan anvendes til hurtig screening av urin for å utelukke tilstedeværelse av signifikant bakteriemengde. Prinsippet beror på at instrumentet kan klassifisere og telle flere ulike celler (heriblant bakterier, leukocytter og epitelceller) i en enkeltpartikkelstrøm ved å detektere og analysere hhv. lysspredning og fluorescens etter bestråling med blå halvlederlaser. Instrumentet er enkelt i bruk og aspirerer 450 µL urin til analyse direkte fra prøverøret, uten behov for forbehandling av urinen. Teoretisk «throughput» er inntil 105 prøver i timen (1) men dette tallet vil i virkeligheten være lavere da makskapasitet er oppgitt uten rens mellom prøver, hvilket er nødvendig for å minimere carryover-kontaminasjon fra prøve til prøve.

Bruken av UFC som en utelukkelsesstrategi for å redusere antall unødige urindyrkninger er etablert flere steder ifølge litteraturen. Det finnes over 30 studier som beskriver UFCs diagnostiske ytelse i forhold til å utelukke urinveisinfeksjon (UVI). Blant disse er ulike generasjoner av instrumentet anvendt, herunder er det 18 publikasjoner som beskriver siste generasjon, UF-5000. Pga. referansebegrensninger er kun et utvalgt av disse inkludert her. Felles for de publiserte studiene er at gullstandard for påvisning av bakterier i urin, urindyrkning, er brukt som referansemetode og at definisjonen av en positiv dyrkning stort sett er definert ved generell bakterievekst av enten $\geq 10^4$ CFU/ml eller $\geq 10^5$ CFU/ml. Enkelte studier har dessuten brukt ulike definisjoner av positiv dyrkning hos hhv. menn vs. kvinner, Gram positive vs. Gram negative bakterier, uropatogene bakterier vs. ikke-uropatogene bakterier eller kliniske opplysninger forenelige med UVI eller ikke. Ulike definisjoner av en positiv dyrkning skyldes trolig ulike måter å definere UVI, avhengig av pasientpopulasjon, klinisk tilstand og hvilke guidelines man benytter seg av. Disse studiene er derfor vanskelig å sammenligne, da rapporterte parametere så som sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi avhenger av valgt definisjon av en positiv dyrkning. Av samme årsak er det stor spredning i anvendte cut-offs for å definere urinen som hhv. negativ eller positiv ved UFC screening. De fleste studiene anvender generelle cut-offs (omkring 10 til 690 bakterier/µL) (2-4), mens enkelte beskriver bruken av justerte cut-offs tilpasset ulike kliniske presentasjoner (f.eks. kvinner, eldre og pasienter med dysuri) (5). Det er ikke konsensus om hvorvidt en kombinasjon av leukocytte telling med bakterietelling øker diagnostisk ytelse eller ei. Enkelte studier viser til bedre diagnostisk ytelse ved å kombinere cut-offs for hhv. bakterietall og leukocytte tall, mens andre ikke får bedre resultater enn ved å måle bakterietall alene. Pga. variasjon i parametere, så som pasientpopulasjon og urin prøvetakningsmetoder, samt ulike cut-offs anvendt i ulike studier, er det også en del variasjon i sensitivitet og negativ prediktiv verdi, hhv. omkring 81,1-100% og omkring 89,3-100%. I følge «European urinalysis guideline 2023» anbefales en analytisk sensitivitet på >90% for å detektere uropatogene bakterier ved 10^4 CFU/ml (eller 10^3 CFU/ml hvis aktuelt) (6).

Erfaring og nytte

Ved St.Olav utførte vi i 2019 en prospektiv evalueringsstudie for å kartlegge instrumentets nytte, definere cut-off verdi, samt vurdere risiko for krysskontaminasjon og effekten av ulike rensmodusinnstillinger ift. risiko for carryover-kontaminasjon (7). Vi inkluderte i alt 3919 urinprøver, fra både inneliggende og polikliniske pasienter, sendt til laboratoriet i forbindelse med rutinemessig diagnostikk av UVI. Her sammenlignet vi resultater fra urindyrkning, hvor en positiv dyrkning ble definert som all vekst $\geq 10^4$ CFU/ml, med bakterietelling og leukocytelling, hhv. hver for seg og i kombinasjon, målt ved UFC i instrumentet UF-5000. Vi undersøkte dessuten risikoen for krysskontaminasjon (dvs. overførsel av bakterier fra ett prøverør til det neste via instrumentets probe som brukes til å aspirere urin), samt carryover-kontaminasjon i instrumentet (dvs. at partikler fra en prøve med høye bakterieverdier overføres til og måles i en påfølgende prøve med tilsvarende lave verdier). Vi konkluderte med at UFC er et anvendelig screeningsverktøy for å utelukke bakteriuri hos alle undersøkte subpopulasjoner (menn, kvinner, inneliggende, polikliniske og immunsupprimerte), bortsett fra gravide kvinner som derfor ble ekskludert. Årsaken til dårlig overensstemmelse mellom UFC- og dyrkningsresultater hos gravide kjennes ikke. Ved å bruke et generelt cut-off på 30 bakterier/ μ L oppnådde vi en sensitivitet på 95,2% og en negativ predikativ verdi på 91,2%. Våre resultater indikerte ikke behov for differensiert cut-off mellom hhv. menn og kvinner, og vi oppnådde ikke overordnet bedre resultater ved å kombinere bakterietelling og leukocytelling, sammenlignet med bakterietelling alene.

Med et cut-off på 30 bakterier/ μ L ble initialt 96 av i alt 3468 uriner klassifisert som falsk negative (dvs. negativ ved UFC, men med mikrobevekst $\geq 10^4$ CFU/ml ved dyrkning). Av disse ble 69 imidlertid rapportert med vekst av blandingsflora (3 eller flere ulike mikrober; bakterier og/eller gjærsopp), mens kun 27 (0,8%) ble rapportert med vekst av 2 eller færre mikrober (bakterier eller gjærsopp), hvilket vi fant akseptabelt. Vi undersøkte dessuten om bakterietelling (og leukocytelling) i kombinasjon med andre parametere, så som epitel telling, kunne brukes til å forutsi vekst av blandingsflora ved positiv UFC screening, men fant at dette ikke var tilfellet. Dette er også undersøkt med samme resultat av andre, som har undersøkt bruken av maskinlæring for å forutsi blandingsflora, uten hell (8-9).

Anbefalt carryover er ifølge produsenten anbefalt $< 0,05\%$ ved analyse av urin med bakterietall på $\geq 1000/\mu$ L. For å oppnå dette ved prøver med høyeste målte bakterietall (10^4 - $10^5/\mu$ L) var vi avhengig av å bruke rensinnstillingen med høyeste antall skyllinger (dvs. 7 skyllinger etter prøver med $\geq 10^4$ bakterier/ μ L). Dette stemmer overens med resultater fra en dansk studie (10).

Vi fant dessuten at risiko for krysskontaminasjon er til stede ved undersøkelse av undersøkelse av uriner med høy bakterieload ($> 10^5$ CFU/ml). Av denne grunn anbefales ikke utsæd fra samme urinprøverør som er brukt til UFC-analyse. På St.Olav mottar vi derfor to prøverør fra sykehuspasienter hvor det ønskes rutinemessig undersøkelse for bakteriuri.

I enkelte kliniske settinger vil det være relevant å rapportere uriner med lav bakterievekst, hvor høyest mulige sensitivitet vil være viktigere enn et hurtig negativt svar. Derfor blir enkelte urinprøver rutinemessig ekskludert fra UFC screening og heller dyrket direkte. Dette gjelder f.eks. uriner hvor det foreligger kliniske opplysninger om immunsuppresjon eller prøver tatt ved cystoskopi eller blærepunksjon, iht. lokale retningslinjer for vurdering av funn ved urindyrkning. Dessuten blir uriner fra gravide ekskludert, både pga. dårlig overensstemmelse mellom hhv. screening- og dyrkningsresultater observert under utprøving og pga. rutinemessig dyrkning for å kunne identifisere GBS. Andre eksklusjonskriterier inkluderer kun ett prøverør mottatt eller urinmengde $< 0,6$ ml, som er instrumentets minimumsvolum for å kunne aspirere urin. Erfaringsmessig mottar vi sjeldent kun

ett rør eller for liten urinmengde. UFC screening vil ha mindre verdi ved uriner som forventes å være kontaminert med bakterier, som f.eks. poseprøver fra barn, men disse blir ikke ekskludert pga. lavt prøvevolum.

Etter rutinemessig innføring av UFC screening av uriner fra sykehuspasienter (inneliggende og interne poliklinikker), har vi kunnet rapportere gjennomsnittlig 40% av de undersøkte urinene som negative ved screening uten behov for dyrkning. Svartiden fra mottatt prøve til rapportert negativt resultat har tilsvarende blitt vesentlig redusert, fra ca. 48 timer ved dyrkning til en mediantid på mellom 1,3 og 2 timer (avhengig av mottakstidspunkt ila. laboratoriets åpningstid og ukedag) ved screening. Screening med UFC utføres alle ukedager, fra laboratoriets åpningstid til ca. 30 minutter før stenetid, dvs. kl. 0730-2130.

Aktuelt for flere laboratorier? Hvilke prøver er aktuelle? Hvordan integrere i mikrobiologilab?

UFC er et nyttig screeningsverktøy for hurtig å utelukke bakteriuri og bidrar til en vesentlig reduksjon i tid til negativt prøvesvar og tilsvarende reduksjon av urindyrkninger. Vi har valgt kun å screene urinprøver fra sykehuspasienter. Årsaken til dette skyldes dels at produsenten anbefaler analyse av urinen innen 4 timer etter prøvetakning og at analysen ikke er validert for urinprøver tilsatt borsyre, samt logistiske årsaker som at uriner fra eksterne rekvisiter stort sett mottas i store bolker sent på dagen, hvor analyse med UFC ikke vil være mulig med kun ett instrument tilgjengelig. Fordi vi har valgt høyeste rensmodus for å unngå carryover-kontaminasjon og eksterne urinprøver erfaringsmessig har relativt høye bakteriemengder, så vil dette utløse flere sykluser med vask mellom prøvene og dermed ta lengere tid per prøve. Erfaringsmessig tar det inntil 10 minutter per prøve med høyeste antall rensesykluser, hvilket gjelder prøver med bakterietall $\geq 10\ 000/\mu\text{L}$. Med kun ett instrument tilgjengelig, vil vi ikke kunne rekke å analysere alle eksterne urinprøver innen laboratoriets åpningstid og dermed risikere å forlenge tid til utsæd. Dessuten anser vi verdien av et hurtig negativt svar som værende størst hos inneliggende pasienter. Når det er sagt, så observerte vi ikke at tilsetning av borsyre eller analyse av urinprøver > 4 timer etter prøvetakning var et problem under utprøvingen, hvor også urinprøver fra eksterne rekvisiter var inkludert. Det er derfor trolig fullt mulig å inkludere slike prøver, dersom det anses relevant.

Hvorvidt innføring av screening vil være aktuelt og hvilke prøver man velger å inkludere må tilpasses lokale forhold, så som prøvemengde og –flyt, ankomsttid, pasientpopulasjon, laboratoriets åpningstid og økonomi, samt antall instrumenter og ressurser tilgjengelig. Alle urinprøver som skal kunne analyseres med UFC screening bør foreligge i to separate prøverør for å unngå evt. krysskontaminasjon ved utsæd av screening-positive prøver. Det er dessuten avgjørende at instrumentets cut-off for rapportering av signifikant bakteriuri ved screening tilpasses den aktuelle pasientpopulasjonen, samt lokale prosedyrer for vurdering av bakteriuri. Valg av rensmodusinnstilling i instrumentet må tilpasses valgte cut-off. For å minimere risikoen for carryoverkontaminasjon anbefales å velge et høyt antall rens mellom prøver, især dersom man bruker et lavt cut-off, som vil være følsomt for carryover-kontaminasjon (7, 10).

Det finnes ingen universell løsning på hvordan instrumentet bør integreres i mikrobiologisk laboratorium. Ved St.Olav har vi valgt å plassere instrumentet i mikrobiologisk prøvemottak, hvor urinprøver fra sykehuset, som mottas sporadisk ila. dagen, blir samlet opp og analysert med UFC screening ca. én gang i timen. Sistnevnte for å optimalisere logistikken i prøvemottaket. Det er mulig å analysere én og én prøve av gangen, men dette vil medføre større tids- og reagensforbruk. Dersom man har mulighet for å skille ut hastep prøver til hurtigere analyse, f.eks. urinprøver fra akuttmottak, så kan det være aktuelt.

Ved St.Olav blir UFC-resultatet automatisk overført til laboratoriedatasystemet og direkte rapportert som enten screening-positiv eller -negativ, avhengig av hvorvidt bakterietallet er hhv. over eller under cut-off. UFC screening vil ikke kunne skille mellom bakterier i renkultur og blandingsflora eller mellom patogene og ikke-patogene bakterier. Dyrkning vil alltid være nødvendig for identifikasjon og kvantitering av bakterier ved positiv screening. Et positivt screeningsresultat bør derfor kommenteres med forbehold om at det er funn av signifikant bakterietall ved screening og at prøven undersøkes nærmere ved dyrkning før endelig konklusjon. Likeledes bør et negativt prøvesvar kommenteres med at det ikke er signifikant bakterietall ved urinscreening, men at dyrkning kan utføres dersom sterk klinisk mistanke om UVI. For prøver som er positive ved screening, så blir urindyrkning automatisk rekvirert og det andre prøverøret går direkte til utsæd ved WASPinstrumentet, som er plassert i nærheten av prøvemottak. Vi har i liten grad opplevd at det er bedt om urindyrkning etter negativt screeningssvar, men man bør være oppmerksom på å ikke utelukke UVI ved vedvarende klinisk mistanke tross negativ screening. **I så fall bør utvidet urinanalyse, evt. inklusiv anaerob dyrkning og/eller spesifikke PCR'er avhengig av klinikk (f.eks. mycoplasma, ureaplasma m.m.) overveies.**

UF-5000 instrumentet kan integreres med øvrige instrumenter i produsentens UN-serie (1), og enkelte laboratorier har derfor instrumentet plassert i biokjemisk laboratorium, dersom de bruker disse instrumentene. Per i dag er UF-5000 instrumentet ikke utviklet til å kunne settes på automasjonslinje. Av praktiske årsaker anbefales instrumentet plassert i nærhet til prøvemottak og utsåingsinstrument, men hvor og hvordan instrumentet eller instrumentene best integreres i det enkelte laboratorium må tilpasses lokale forhold og arbeidsflyt.

REFERANSER

1. <https://www.sysmex-europe.com/products/diagnostic/urinalysis/un-series.html>
2. De Rosa R, Grosso S, Lorenzi G, Bruschetta G, Camporese A. Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram negative bacteria in urine cultures. *Clin Chim Acta*. 2018 Sep;484:171-178
3. Gutiérrez-Fernández J, Lara A, Bautista MF, de Dios Luna J, Polo P, Miranda C, Navarro JM. Performance of the Sysmex UF1000i system in screening for significant bacteriuria before quantitative culture of aerobic/facultative fast-growth bacteria in a reference hospital. *J Appl Microbiol*. 2012 Sep;113(3):609-14
4. De Rosa R, Grosso S, Bruschetta G, Avolio M, Stano P, Modolo ML, Camporese A. Evaluation of the Sysmex UF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection. *Clin Chim Acta*. 2010 Aug 5;411(15-16):1137-42
5. Schuh SK, Seidenberg R, Arampatzis S, Leichtle AB, Hautz WE, Exadaktylos AK, Schechter CB, Müller M. Diagnosis of Urinary Tract Infections by Urine Flow Cytometry: Adjusted Cut-Off Values in Different Clinical Presentations. *Dis Markers*. 2019 Mar 3;2019:5853486.
6. https://www.hdmblm.hr/images/vijesti/-2023/31-01/EFLM_European_Urinalysis_Guidelines_Draft.pdf
7. Haugum K, Haugan MS, Skage J, Tetik M, Jakovljevic A, Nilsen HS, Afset JE. Use of Sysmex UF-5000 flow cytometry in rapid diagnosis of urinary tract infection and the importance of validating carryover rates against bacterial count cut-off. *J Med Microbiol*. 2021 Dec;70(12):001472.
8. Müller M, Sägeser N, Keller PM, Arampatzis S, Steffens B, Ehrhard S, Leichtle AB. Urine Flow Cytometry Parameter Cannot Safely Predict Contamination of Urine-A Cohort Study of a Swiss Emergency Department Using Machine Learning Techniques. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Apr 16;12(4):1008.
9. Gehringer C, Regeniter A, Rentsch K, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Egli A. Accuracy of urine flow cytometry and urine test strip in predicting relevant bacteriuria in different patient populations. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 25;21(1):209.
10. Andersen ES, Brasen CL, Christensen AF, Østergaard C, Brandslund I. Carryover issues with UF-5000 urine flow cytometry - how did we miss it? *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 26;58(4):e120-e122.

RESISTENSPANELER FOR URINVEISPATHOGENER

Forfatter: Niclas Raffelsberger, Mikrobiologisk avdeling, UNN Tromsø, Niclas.Raffelsberger@unn.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1

Antibiotikapaneler bør dekke norske antibiotika retningslinjer og AFAs anbefalte resistens paneler. I tillegg bør det tas hensyn til kliniske opplysninger/pasientkarakteristika og resultatet på utført resistensbestemmelse. Utvidet resistensbestemmelse kan vurderes etter mikrobens resistensforhold. Fosfomycin kan vurderes (ved *E. coli*) ved resistens mot alle andre anbefalte midler.

Panelene for primærhelsetjenesten eller polikliniske prøver skal begrenses til perorale midler og for institusjon også inkludere parenterale midler. Supplerende resistensbestemmelse bør vurderes som ledd i påvisning av resistensmekanismer av særlig smittevernmessig betydning.

ANBEFALING 2

Rapportering av antibiotika skal være i tråd med AFA sine anbefalinger om selektiv rapportering av resistensbestemmelse.

Forslag kommentar til amoxicillin po kategorisert som I: Ved ukomplisert urinveisinfeksjon kan amoxicillin brukes i normaldosering, høydose forutsettes ved komplisert/øvre UVI.

ANBEFALING 3

Ved manglende kliniske opplysninger bør prøven dyrkes og funn gis ut, men resistensbestemmelse holdes tilbake inntil rekvirenten har gitt tilbakemelding om indikasjon for undersøkelsen.

Laboratoriet bør umiddelbar gi tilbakemelding til rekvirenten om at det ikke er angitt relevant indikasjon.

ANBEFALING 4 –

Species identifikasjon av klinisk relevante *Candida* spp. isolater kan i stor grad veilede valg av adekvat antifungal behandling. For eksempel kan funn av ikke invasive *Candida albicans* infeksjoner svares med kommentar: *Candida albicans* resistensbestemmes ikke rutinemessig. Normalt er *Candida albicans* følsom for Fluconazole

Resistensbestemmelse kan vurderes ved gjentatte funn av candiduri hos neutropene pasienter, nyfødde med lav fødselsvekt (<1500g), pasienter planlagt for urologisk intervensjon, hospitaliserte pasienter med klinisk evidens at det foreligger en infeksjon eller som ligger inne på følgende avdelinger: intensivavdeling, kreftavdeling og hematologisk avdeling, samt i de tilfeller hvor pasienten er betydelig immunosupprimert.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

PROBLEMOMRÅDE 1

Hvilke antibiotika skal rapporteres ut til rekvirent?

Litteraturen antyder at tilbakeholding av dyrknings svar/resistensprofil der infeksjon ikke er sannsynliggjort, og/eller selektiv rapportering av følsomhet kan redusere unødvendig antibiotikabruk både i sykehus og i allmennpraksis (4, 5). AFA har kategorisert AB som inngår i resistensrapportering i tre grupper: førstehåndsmidler (M1), andrehåndsmidler (M2) og reservemidler (M3). Den primære svarrapporten bør begrenses til førstehåndsmidler og bør omfatte minst to virksomme antibiotika ut fra foreliggende kliniske opplysninger. Ved følsomhet for færre enn to klinisk relevante førstehåndsmidler utvides svarrapporten med andrehåndsmidler. Ved følsomhet for færre enn to klinisk relevante første- og andrehåndsmidler kan rapporten suppleres med ett eller flere reservemidler. Før rapportering av reservemidler bør laboratoriet vurdere å kontakte kliniker for drøfting av indikasjon for behandling og eventuelt valg av middel (<https://unn.no/fag-ogforskning/arbeidsgruppen-for-antibiotikasporsmal-og-metoder-for-resistensbestemmelse-afa>).

Hvordan besvare ut aminopenicilliner med/uten inhibitor (amoxicillin-klavulansyre)?

Problemet er at det er en diskrepans vedrørende kategorisering av UVI mellom NordicAST brytningspunkttabellen og AB-retningslinjer. NordicAST bruker kategori ukomplisert UVI og om infeksjonen har utgangspunkt i eller utenfor urinveier. AB retningslinjer kategorisere asymptomatisk/symptomatisk UVI og om det foreligger en akutt cystitt som stratifiseres videre avhengig av i hvilken pasientgruppe. Ved pyelonefritt skiller det mellom komplisert/ukomplisert.

For peroral og parenteral applikasjon må det ved rapportering av resistensbestemmelse opprettes egne medikament kategorier og det burde være mulig. Men utfordringen ligger i det at brytningspunkter er avhengig av infeksjonsfokus og infeksjonskategorisering. I tillegg burde navn/kategori på antibiotika stemmer overens med det nasjonale kodeverk. Der finnes det amoxicillin/klavulansyre som po og iv kategori, men det finnes ingen mulighet å kategorisere de videre mtp kliniske tilstander.

Forslag kommentar til amoxicillin po kategorisert som I: Ved ukomplisert urinveisinfeksjon kan amoxicillin brukes i normaldosering, høydose forutsettes ved komplisert/øvre UVI.

PROBLEMOMRÅDE 3

Skal resistensbestemmelse rapporteres til rekvirent ved manglende kliniske opplysninger?

Resistensbestemmelse bør utføres og rapporteres når det vurderes som overveiende sannsynlig at isolatet er etiologisk årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling (1). Spørsmålet er om prøver med manglende kliniske opplysninger skal dyrkes i utgangspunktet. Eller om urinen oppbevares i en begrenset tidsperiode slik at rekvirenten eventuelt kan gi utfyllende opplysninger som tilsier at bakteriologisk undersøkelse likevel bør utføres. Problemet som kan oppstå er at urinene, spesielt ved tilsendt flytende urin, blir stående for lenge før utsæd. En annen mulighet er at

prøven dyrkes og svar tilbakeholdes inntil rekvirenten har gitt tilbakemelding om indikasjon for undersøkelsen. Dersom prøven ikke undersøkes bør laboratoriet gi umiddelbar tilbakemelding til rekvirenten om at det ikke er angitt relevant indikasjon. Urinen bør oppbevares i en begrenset tidsperiode slik at rekvirenten eventuelt kan gi utfyllende opplysninger som tilsier at dyrkning likevel bør utføres. Dersom prøven undersøkes bør det som hovedregel utføres resistensbestemmelse av funn som vurderes som sikkert klinisk relevante. Det henvises også til «1. Urinprøvetaking (Lillehammer): Indikasjon? Bør noen prøver avvises?»

Når det er bestemt at en prøve skal dyrkes og det er identifisert relevant(e) funn burde den behandles som de andre prøver med kliniske opplysninger. Gode prøver og kliniske opplysninger er en forutsetning for at mikrobiologisk diagnostikk skal gi et korrekt grunnlag for kliniske avgjørelser. Prøver med dårlig preanalytisk kvalitet kan bidra til feil diagnose og feil behandling. Ved strategimøte nr31 2017 var det bred enighet om at mikrobiologiske laboratorier bør bidra til bedre diagnostikk ved å stille preanalytiske kvalitetskrav (83%), og at preanalytisk kvalitetskontroll bør inkludere vurdering av indikasjon for undersøkelse (72%) (4). Rekvisisjonen skal inneholde informasjon om indikasjon for ønsket analyse. Indikasjon skal være i tråd med nasjonale retningslinjer. Dersom rekvirenten har funnet indikasjon for antibiotikabehandling bør dette være dokumentert på rekvisisjonen med opplysninger om valgt middel. I slike tilfeller bør laboratoriet som hovedregel undersøke prøven, forutsatt at kvaliteten på prøvematerialet er akseptabel. Et argument for å analysere prøver med usikker eller tvilsom preanalytisk kvalitet kan være at det er klinikerer som er best egnet til å tolke resultatet. Denne tilnærmingen krever tillit til at den som tolker resultatet kjenner til og tar hensyn til begrensninger forårsaket av nedsatt preanalytisk kvalitet. Svaret bør ledsages av en kommentar med relevant informasjon om slike begrensninger. Hovedargumentet for ikke å undersøke prøver med dårlig eller ikke dokumentert preanalytisk kvalitet er å sikre høy spesifisitet på analyseresultatet. I tvilstilfeller bør laboratoriet vurdere fordelene med høy spesifisitet opp mot potensiell risiko for pasienten ved ikke å undersøke prøven. En forutsetning for å avstå fra dyrkning og resistensbestemmelse er høy pretestsannsynlighet for at empirisk behandling er effektiv, og lav risiko for alvorlige konsekvenser ved forsinket adekvat terapi. Dersom prøven ikke undersøkes bør rekvirenten informeres om årsaken, slik at fremtidige feil kan unngås. Kun 33% av laboratoriene støttet forslaget om å unnlate/utsette urindyrkning «I fravær av opplysninger om kompliserende faktorer bør dyrkning av polikliniske urinprøver avvendes i påvente av tilleggsopplysninger». Samtidig var det kun 39% av laboratoriene som stemte for å utføre dyrkning og rapportere resistensbestemmelse i slike situasjoner (4).

PROBLEMOMRÅDE 4

Når skal det gjøres soppresistens?

Påvisning av sopp i urinen er ganske vanlig hos sykehus pasienter og vanligvis benign. De mest vanlig detekterte arter tilhører *Candida albicans* og andre *Candida* spp.. En rekke andre sopparter kan en sjelden gang involvere nyrene som følge av en disseminert systemisk infeksjon (6, 7). Forekomst av *Candida* spp. isolater med ervervet resistens er fortsatt veldig sjelden i Norge (NORM 2021, <https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hosmikrober>). Species identifikasjon av klinisk relevante *Candida* spp. isolater kan i stor grad veilede valg av adekvat antifungal behandling (Tabell 1) (8). **Tabell 1**

Overview of the intrinsic *in vitro* antifungal susceptibility profiles of the most clinically-relevant yeasts against systemic antifungals.

Yeasts	FLC	VRC	POS	ISA	AMB	ANI	CAS	MIC	SFC
<i>Candida albicans</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Candida glabrata</i>	Yellow	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Candida krusei</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<i>Candida tropicalis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Candida parapsilosis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
<i>Candida lusitanae</i>	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
<i>Candida guilliermondii</i>	Yellow	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Candida norvegensis</i>	Red	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<i>Candida inconspicua</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Candida kefyr</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
<i>Candida auris</i>	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Grey	Grey	Grey	Grey	Green
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green
<i>Rhodotorula spp.</i>	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Red	Red	Red	Green
<i>Trichosporon spp.</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green
<i>Geotrichum spp.</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green

F. Morio et al./International Journal of Antimicrobial Agents 50 (2017) 599-060

Footnotes: coloring is based on established EUCAST clinical breakpoints when available, and on clinical experience when breakpoints are not yet established.

FLC: fluconazole; VRC: voriconazole; POS: posaconazole; ISA: isavuconazole; AMB: amphotericin B; ANI: anidulafungin; CAS: caspofungin; MIC: micafungin; SFC: flucytosine.

Candiduri omfatter et bredt spektrum fra kontaminasjon-infeksjon-candidemi og er en diagnostisk og terapeutisk utfordring. *Candida* spp. i urin er klassifisert som tvilsom patogen, representere vanligvis hudflora/kolonisering, men kan unntaksvis gi UVI. Identifisering og resistensbestemmelse må skjer etter en totalvurdering av pasientkarakteristika og symptomer.

Definisjon: *Candida* spp. i urin kategoriseres som tvilsom/mulig patogen, signifikant CFU/ml er avhengig av prøvetakingsmetoden: 10^2 - 10^5 , men litteraturen påpeker at hverken deteksjon av pseudohyfer i urin eller antall kolonier ved dyrkning kan skille mellom kolonisering og infeksjon. Candiduri burde verifiseres med en kontrollprøve dvs. oppvekst av gjærsopp i dyrkingen av to påfølgende urinprøver tatt med egnede prøvetakingsmetoder og et tidsintervall av i hvert fall en dag (9).

Risikofaktorer for candiduri: Ekstrem ung eller høy alder, kvinne, Diabetes mellitus, langt sykehusopphold, intensivpasienter, immunosuppressiv behandling, neutropeni, nylig bruk av bredspektret antibiotika, nylig kirurgisk inngrep, instrumentering i urinveier, urinveiskateter, strålebehandling, urinveisabnormalitet, urogenital tuberkulose (10).

Indikasjon for behandling: Gjentatt **asymptomatisk** candiduria: først må predisponerende faktorer elimineres, behandling kan vurderes hos pasienter planlagt for urologisk intervensjon, neutropene pasienter, nyfødde med lav fødselsvekt (<1500g) eller hospitaliserte pasienter med klinisk evidens at det foreligger en infeksjon (11, 12). Verifisert **symptomatisk** candiduria: i utgangspunktet alle, men en praktisk tilnærming kan være at prøver som inneholder gjærsopp bør gjentas og ved verifisert candiduri kan resistensbestemmelse vurderes hos pasienter som ligger inne på følgende avdelinger: alle fra intensivavdelinger, kreftavdeling og hematologisk avdeling, samt i de tilfeller hvor pasienten er immunosupprimert, eller der hvor undersøkelsen er rekvirert (7, 11, 12).

Komplikasjoner: Fungus ball, pyonefrose/abscess

Valg av antibiotika ved behandling: Symptomatisk *Candida* spp. UVI: fluconazol, amphotericin B, flucytosine (ved behandlingssvikt eller resistens mot andre midler f. eks. *C. glabrata*, *C. krusei*, obs bivirkning benmargssuppresjon). **Renal parenchymal infeksjon:** behandles som candidemi: fluconazol, flucytosine, amphotericin B. **Fungus ball/agglomerate:** inkludere også amphotericin B irrigasjon via nefrostomi. **Kritisk syk pasient:** echinocandin hvis nylig fått fluconazol (10, 13).

Har echinocandiner effekt i urinveiene?

I utgangspunktet er echinocandiner ikke anbefalt for CNS-, øye- og urinveis-infeksjoner (7, 11, 14). Echinocandine kan vurderes i behandling av kritisk syke pasienter og ved resistens mot de andre anbefalt midler eller hvis pasienten nylig har fått fluconazol (7, 10).

Echinocandine (kommentar forslag): Bruk av echinocandiner er ikke anbefalt som første- eller andre valgs middel ved nedre urinveisinfeksjoner. Flere caserapporter viser allikevel god effekt av echinocandiner ved candidainfeksjoner med utgangspunkt i urinveier, men det mangler god klinisk dokumentasjon.

REFERANSER

1. Bonkat Gea. EAU Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology; 2023 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
2. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020;2020:8513405.
3. Thaulow CM, Lindemann PC, Klingenberg C. Antibiotic resistance in paediatric UTIs in Norway. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.* 2021;141(10).
4. D Skaare KWG, N Grude, R Raastad. Strategimøte nr 31, 2017 Selektiv resistensrapportering Ved urin- og ØNH/luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten: Folkehelseinstituttet; 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/strategimoter/strategimote-nr-31-2017-selektiv-resistensrapportering-ved-urin--ogonhluft/>.
5. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *International journal of antimicrobial agents.* 2017;50(2):258-62.
6. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. Candida urinary tract infections--diagnosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52 Suppl 6:S4526.
7. Cox GMAK, Carol. Candida infections of the bladder and the kidneys: UpToDate; 2022 (last updated), 2023 (last literature review) [Available from: https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-of-thebladder-andkidneys?search=candida%20infections&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9.
8. Morio F, Jensen RH, Le Pape P, Arendrup MC. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. *International journal of antimicrobial agents.* 2017;50(5):599-606.
9. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):61-74.
10. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections--treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52 Suppl 6:S45766.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2016;62(4):e150.
12. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
13. Dias V. Candida species in the urinary tract: is it a fungal infection or not? *Future microbiology.* 2020;15(2):81-3.
14. Koppen L. Is there evidence to support the use of echinocandins for urinary tract infection? : University of Illinois Chicago; 2019 [Available from: <https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2019-2/august-2019-faqs/is-there-evidence-to-support-the-use-of-echinocandins-for-urinary-tract-infection/>.

KLASSIFIKASJON AV URINVEISINFEKSJONER

Forfatter: Anja D. Guleng, Sykehuset Østfold Kalnes

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

DEFINISJONER 1 – NEDRE VS ØVRE URINVEISINFEKSJON

Nedre urinveisinfeksjon: Infeksjon i urinrøret (uretritt) og/eller urinblæren (cystitt). *Øvre urinveisinfeksjon:* Infeksjon i ureter, nyrer/nyrebekken.

DEFINISJONER 2 – ASYMPTOMATISK BAKTERIURI

Funn av $\geq 10^5$ koloniformende enheter/mL (CFU/mL) av samme bakterieart i to påfølgende midtstråleprøver hos kvinner, eller én prøve hos menn, i fravær av urinveissymptomer.

DEFINISJONER 3 – RESIDIVERENDE URINVEISINFEKSJON

Residiverende urinveisinfeksjon innebærer ≥ 2 sykdomsepisoder pr. halvår eller ≥ 3 sykdomsepisoder pr. år.

DEFINISJONER 4 – SYKEHUSASSOSIERT URINVEISINFEKSJON

All urinveisinfeksjon som debuterer mer enn 48 timer etter innleggelse på sykehus, eller i løpet av 48 timer etter utskrivning.

DEFINISJONER 5 – UKOMPLISERT VS KOMPLISERT URINVEISINFEKSJON

Ukomplisert urinveisinfeksjon:

Akutt, sporadisk eller tilbakevendende nedre (ukomplisert cystitt) og/eller øvre (ukomplisert pyelonefritt) urinveisinfeksjon, hos ikke-gravide kvinner uten relevant komorbiditet, eller anatomiske eller funksjonelle avvik i urinveiene.

Komplisert urinveisinfeksjon:

Alle urinveisinfeksjoner som ikke er definert som ukompliserte, dvs urinveisinfeksjon hos menn, gravide, pasienter med anatomiske eller funksjonelle avvik i urinveiene, fremmedlegene - inkludert inneliggende kateter, nyresykdom, immunsuppresjon og annen relevant komorbiditet, f.eks diabetes.

INNLEDNING FOR RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Urinveisinfeksjon omfatter infeksjoner i urinveiene (nyrer, urinledere, urinblære og urinrør). Ved bakterielle urinveisinfeksjoner foreligger det bakteriuri med høyere bakteriemengde enn det man kan forvente å påvise ved forurensning fra fremre uretra. Definisjonene her omfatter ikke uretritt ved seksuelt overførbare infeksjoner.

Urinveisinfeksjoner klassifiseres vanligvis ut i fra bl.a. klinisk presentasjon (symptomatisk/asymptomatisk, afebril/febril), anatomisk nivå (øvre/nedre), alvorlighetsgrad og risikofaktorer (komplisert/ukkomplisert), og agens. Det er stor variasjon i urinveisinfeksjoner avhengig av disse faktorene, blant annet behov for antimikrobiell behandling.

PROBLEMOMRÅDE 1: INNDELING AV URINVEISINFEKSJONER.

Det eksisterer forskjellige klassifikasjonssystemer for urinveisinfeksjoner, med ulike definisjoner. Man vil ved laboratoriet ofte har utilstrekkelig informasjon til å klassifisere infeksjonene, f.eks komplisert versus ukkomplisert urinveisinfeksjon, og symptomatisk versus asymptomatisk infeksjon.

Asymptomatisk bakteriuri defineres på ulike måter i ulike referanser, se oppsummering i tabell 1. Alle krever fravær av urinveissymptomer, og de fleste en bakteriemengde $\geq 10^5$ cfu/ml. Noen referanser anbefaler repetert prøve kun for kvinner. Det er verdt å merke seg at definisjonen for ABU mellom Helsedirektoratets Antibiotikaveileder for sykehus og Antibiotikaveileder i primærhelsetjenesten ikke samsvarer.

I Helsedirektoratets retningslinjer for Antibiotika i primærhelsetjenesten defineres ABU som «Funn av samme bakterie med samme resistensmønster i signifikant mengde ($\geq 10^5$ pr ml) i to separate urinprøver tatt med to ukers mellomrom hos en person uten symptomer fra urinveiene (1)», mens det i retningslinjer for Antibiotika i sykehus står at «ABU er definert ved vekst av $\geq 10^5$ koloniformende enheter/mL (CFU/mL) i to repeterte prøver hos kvinner eller i én prøve hos menn, tatt ved midtstråleprøve (2)»

Svenske retningslinjer skiller også på krav om gjentatt funn hos kvinner og menn: «Asymptomatisk bakteriuri innebærer forekomst av $\geq 10^5$ kolonidannende enheter (CFU)/ml (or $\geq 10^8$ CFU/l) i urin av samme bakterierart i to konsekutive midtstråleprøver (kvinner) eller funn av en bakterieart ved ett tilfelle (menn) i fravær av urinveissymptomer» (3).

European Association of Urology's guidelines benytter følgende definisjon: "Asymptomatisk bakteriuri hos et individ uten urinveissymptomer er definert av en midtstrømsprøve urin som viser bakterievekst $\geq 10^5$ cfu/ml i to påfølgende prøver hos kvinner og i en enkelt prøve hos menn (4).

IDS/Nicolle et al. skriver at «Asymptomatisk bakteriuri er tilstedeværelse av en eller flere bakteriearter som vokser i urinen ved et spesifisert kvantitativt antall ($\geq 10^5$ cfu/ml eller $\geq 10^8$ cfu/L), uavhengig av tilstedeværelsen av pyuri, i fravær av tegn eller symptomer som kan tilskrives urinveisinfeksjon.» De bemerker også at for kvinner bør 2 påfølgende prøver tas, helst i innen 2 uker, for å bekrefte vedvarende bakteriuri (5).

I Danmark anbefales kontrollprøve tatt med >24 timers intervall: «Asymptomatisk bakteriuri er forekomst av bakterier i urinen med CFU $\geq 10^5$ pr. ml ved to konsekutive urindyrkninger med >24 timers intervall uten samtidig symptomer på UVI (6).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK) beskriver asymptomatisk bakteriuri mer forenklet som «Tilstedeværelsen av signifikante nivåer av bakterier i urinen hos en person uten tegn eller symptomer på UVI» (7).

Tabell 1

Veileder	Mengde	Renkultur	Kontroll			Tidsintervall kontroll	Samme res.mønster/ bakterieart
				K	M		
Antibiotikaveileder sykehus	$\geq 10^5$	-	Ja	Ja	Nei	2 repeterte prøver	-
Antibiotikaveileder primærhelsetjenesten	$\geq 10^5$	-	Ja	-	-	2 uker	Ja
EAU	$\geq 10^5$	-	Ja	Ja	Nei	2 konsekutive prøver	-
IDSA	$\geq 10^5$	Nei	Ja	-	-	Fortrinnsvis innen 2 uker	-
NICE, UK	Signifikant mengde	-	-	-	-	-	-
Sverige	$\geq 10^5$	-	Ja	Ja	Nei	2 konsekutive prøver	Ja
Danmark	$\geq 10^5$	-	Ja	-	-	>24 timer	-

-=Ikke kommentert, K=Kvinner, M=Menn

Ukomplisert vs. Komplisert urinveisinfeksjon

Begrepene «akutt ukomplisert/komplisert *cystitt*» og «akutt ukomplisert/komplisert *urinveisinfeksjon*» brukes om hverandre i ulike retningslinjer.

Helsedirektoratets antibiotikaveileder definerer *akutt ukomplisert cystitt* som «akutt cystitt hos en ellers frisk, ikke-gravid kvinne mellom 15 og 65 år uten kompliserende forhold i urinveiene», men påpeker samtidig at «betegnelsen til en viss grad er misvisende, ettersom akutt cystitt oftest har et ukomplisert forløp også hos andre pasientgrupper»(1). *Akutt komplisert cystitt* omfatter «pasienter med forhold som kan disponere for terapivikt, men uten systemiske infeksjonstegn» (2).

Den svenske veilederen definerer ukomplisert UVI som «UVI hos en person med anatomisk og funksjonelt normale urinveier», og komplisert UVI som «UVI hos en person med anatomiske og/eller funksjonelle avvik i urinveiene» (3).

I European Association of Urology's guidelines defineres ukomplisert UVI som: «Akutt, sporadisk eller tilbakevendende nedre (ukomplisert cystitt) og/eller øvre (ukomplisert pyelonefritt)

urinveisinfeksjon, hos ikke-gravide kvinner uten relevant komorbiditet, eller anatomiske eller funksjonelle avvik i urinveiene» (4).

EUCAST benytter følgende definisjonen for ukomplisert urinveisinfeksjon: «Akutt, sporadisk eller residiverende urinveisinfeksjoner (ukomplisert cystitt) hos pasienter uten kjente relevante anatomiske eller funksjonelle urinveisanomalier eller komorbiditeter (ledsagende sykdommer)» (8).

Samlet sett brukes «komplisert urinveisinfeksjon» både som en beskrivelse av et klinisk forløp med gitte symptomer (9,10), og som en beskrivelse på forhold som disponerer for et komplisert forløp (14). Det er samsvar i relevante veiledere om at anatomiske og funksjonelle avvik i urinveiene er kompliserende faktorer ved UVI, men de har i ulik grad vektlagt kjønn, svangerskap og alder. Enkelte argumenterer også for at øvre urinveisinfeksjoner per definisjon er kompliserte (9).

For øvrige definisjoner, som for asymptomatisk bakteriuri, residiverende urinveisinfeksjon og øvre/nedre urinveisinfeksjon, er det i stor grad samsvar mellom norske, svenske og europeiske veiledere (1-4).

PROBLEMMOMRÅDE 2: NÅR MISTENKE VAGINITT OG BALANITT SOM DIFFERENSIALDIAGNOSE

Med *vaginitt* menes inflammasjon i vagina vanligvis forårsaket av endring i balansen av normal vaginalflora, eller infeksjon. Hovedsymptomer er økt utflod, kløe, smerter og evt endring av lukt. Vanligste årsaker er soppvaginitt, bakteriell vaginose og *Trichomonas*-infeksjon (11). Vaginitt kan gi dysuri, men bør mistenkes som differensialdiagnose til urinveisinfeksjon når hovedsymptomer er økt utflod, kløe og smerter (også uavhengig av miksjon).

Balanitt er inflammasjon av penishodet og vanligste årsaker er bakterielle infeksjoner (inkludert seksuelt overførbare infeksjoner), sopp, allergisk reaksjon, eksem eller andre hudforandringer, premaligne tilstander og irritasjon som f.eks ved dårlig eller overdreven hygiene (12). Trang forhud er en viktig disponerende faktor. Vanligste symptomer ved balanitt er rødme, sår, svie, kløe, og evt hevelse, lukt og puss/væsking (12). Klinisk undersøkelse vil sammen med anamnestiske opplysninger vanligvis avdekke om det dreier seg om en lokal inflammasjon som ved balanitt. Ved mistanke om urinveisinfeksjon bør det tas urinprøve etter anbefalt metode (midtstråleurin).

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Antibiotika i primærhelsetjenesten. Urinveisinfeksjoner
2. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus. Urinveisinfeksjoner
3. Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation Information från Läkemedelsverket nr 5 2017 (lakemedelsverket.se) 4) EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology. Urological Infections - THE GUIDELINE - Uroweb
4. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Lindsay E Nicolle et. al CLINICAL INFECTIOUS DISEASES,
5. Volume 68, Issue 10, 15 May 2019, Pages e83–e110 <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
6. Behandling af tilfældigt fund af gruppe B-streptokokker i urin hos gravide. Martin Høhrmann Hangaard et al, Ugeskr Læger 2021; 183; V12200968
7. National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk) Quality statement 3: Urinary tract infections in adults | Quality standards | NICE
8. NordicAst brytningspunkttabell v. 13, januar 2023 Brytpunktstabeller (nordicast.org)
9. UpToDate. Kalpana Gupta, Stephen B Calderwood, Allyson Bloom, Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults - UpToDate
10. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Truls E. Bjerklund Johansen, Henry Botto, Mete Cek, Magnus Grabe, Peter Tenke, Florian M.E. Wagenlehner, Kurt G. Naber. International Journal of Antimicrobial Agents, 2011-12-01, Volume 38, Pages 64-70
11. Veileder i gynekologi, Norsk gynekologisk forening. Veileder i gynekologi (legeforeningen.no)
12. eHåndbok - Balanopostitt - undersøkelse og behandling ved Olafiaklinikken (ous-hf.no)

GRAVIDE

Forfatter: Heidi Syre, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger Universitetssjukehus. Heidi.syre@sus.no.

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – URINVEISINFEKSJON (UVI)

UVI hos gravide klassifiseres som komplisert UVI. Indikasjon, prøvetakning, dyrkningsbetingelser, signifikansgrenser, resistenspaneler og behandlingsslengde er som ved annen komplisert UVI. Rutinemessig kontrollprøve anbefales ikke.

ANBEFALING 2 – ASYMPTOMATISK BAKTERIURI (ABU)

Nasjonal veileder anbefaler at risikogrupper screenes for ABU ved første svangerskapskontroll. **For gravide defineres ABU som funn av samme bakterie med samme resistensmønster i mengde $\geq 10^5$ cfu/ml i to separate urinprøver tatt med to ukers mellomrom hos en person uten symptomer fra urinveiene.** Resistenspaneler for ABU er de samme som ved komplisert UVI. Kontrollprøve etter behandling anbefales ikke.

ANBEFALING 3 – BETAHEMOLYTISKE STREPTOKOKKER GRUPPE B (GBS)

GBS i urin fra gravide rapporteres til rekvirent uavhengig av mengde. Ved funn av GBS i blandingskultur som ikke oppfyller kriteriene for UVI, anbefales ny prøve for å utelukke dårlig prøvetakning. Laboratoriet bør i kommentar til rekvirent anbefale at funn av GBS påføres helsekort for gravide. Ved UVI og ABU resistensbestemmes GBS **(i begge prøver ved ABU),** resistensbestemmelsen rapporteres til rekvirent. **Strategimøtet bør diskutere om GBS som ikke oppfyller kriteriene for UVI eller ABU skal resistensbestemmes og rapporteres til rekvirent.**

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Abstraktet omhandler tema som er spesifikke for gravide. For utdypende informasjon om indikasjon, prøvetakning, dyrkningsbetingelser og tolkning av funn vises til øvrige innlegg på møtet. Abstraktet er delt inn i tre problemområder; symptomgivende urinveisinfeksjon (UVI), asymptomatisk bakteriuri (ABU) og betahemolytiske streptokokker gruppe B (GBS).

PROBLEMOMRÅDE 1: URINVEISINFEKSJON

UVI er den hyppigste bakterielle infeksjonen hos gravide (1), og 1-4 % får UVI i løpet av svangerskapet (1-4). Insidensen for akutt pyelonefritt blant gravide er 0,5-2,4% (5-7, 25), de fleste oppstår i 2. og 3. trimester. Akutt cystitt hos gravide øker risiko for preeklampsi (8), preterm fødsel (6, 7, 9) og lav fødselsvekt (9). Nyere studier finner ikke samme signifikante assosiasjon mellom UVI og lav fødselsvekt (7, 10).

UVI hos gravide er definert som komplisert UVI fordi den kan være vanskeligere å behandle og har økt risiko for alvorlig forløp sammenlignet med ukomplisert UVI (11, 12). Mikrober som forårsaker UVI hos gravide er de samme som forårsaker UVI hos ikke-gravide kvinner (13), med *E. coli* som den hyppigst påviste mikroben (61-83 %; 2, 6, 14). Som ved annen komplisert UVI, anbefales det at urinprøve til dyrkning og resistensbestemmelse tas før oppstart av antibiotikabehandling (11, 12), og behandlingen justeres ut fra resistensfunn. Prøvetakning, dyrkningsbetingelser og signifikansgrenser er som ved annen komplisert UVI.

Helsedirektoratet anbefaler å behandle UVI hos gravide med antibiotika uten å avvente spontan bedring, siden det ved UVI i svangerskapet er større risiko for komplikasjoner enn ved UVI hos ikkegravide kvinner i samme aldersgruppe (12). European association of urology (EAU) og Helsedirektoratet anbefaler at valg av antibiotika følger anbefalinger for behandling av komplisert UVI (11, 12), med noen unntak. I første trimester bør trimetoprim og trimetoprim-sulfametoxazol unngås siden trimetoprim er en folsyreantagonist og mangel på folsyre kan øke risiko for nevrallrørsdefekter hos fosteret. Enkelte studier har vist en økt risiko for føtale misdannelser ved bruk av nitrofurantoin i første trimester (15, 16), men to meta-analyser fant ingen økt risiko (10, 17). Nitrofurantoin er på grunn av dette satt som andrehåndspreparat hos gravide i første trimester (12). Nitrofurantoin bør ikke brukes de siste 4 uker før fødsel på grunn av mulig økt risiko for gulsott (18) og hemolytisk anemi hos nyfødte (19). Trimetoprim-sulfametoxazol bør unngås i tredje trimester på grunn av økt risiko for føtale misdannelser (16). Fluorokinoloner bør unngås i hele svangerskapet (12) siden dyrestudier har vist teratogene effekter i form av bruk- og skjelettskader. Anbefalt behandlingens lengde av UVI i svangerskapet følger anbefalinger for behandling av komplisert UVI (11, 12). Ved terapivikt anbefales bytte til et annet sensitivt førstehåndsantibiotikum. Som ved annen komplisert UVI, vurderes rutinemessig kontrollprøve som ikke nødvendig. Ny dyrkningsprøve tas ved terapivikt eller residiv.

PROBLEMOMRÅDE 2: ASYMPTOMATISK BAKTERIURI

Definisjonen på ABU hos gravide varierer mellom de ulike veilederne (11, 12, 20, 21).

Helsedirektoratets Antibiotika i primærhelsetjenesten (12) definerer ABU hos gravide som funn av samme bakterie med samme resistensmønster i signifikant mengde ($\geq 10^5$ cfu/ml) i to separate urinprøver tatt med to ukers mellomrom hos en person uten symptomer fra urinveiene. EAU og UK

Standards krever ikke at mikroben skal være tilstede i renkultur (kun colony forming units per milliliter urin) og angir ikke hvor lang tid det skal være mellom prøvene (11, 21). Heller ikke IDSA retningslinjene (20) krever at mikroben skal være tilstede i renkultur. Det er kun Helsedirektoratets definisjon som inkluderer at resistensmønsteret skal være identisk i de to prøvene. Helsedirektoratet oppgir ikke årsaken til anbefalingen om å vente to uker med kontrollprøve. Dersom hensikten er å kontrollere for dårlig prøvetakning, er det hensiktsmessig at kontrollprøven tas umiddelbart etter at første prøvesvar foreligger for raskere avklaring. Danske tar hensyn til dette og definerer ABU hos gravide som bakterier i urinen i mengde $\geq 10^5$ cfu/ml i to uriner tatt med 24 timers mellomrom (34). Det anbefales at strategimøtet diskuterer hvilken definisjon som er mest hensiktsmessig og at laboratoriene i Norge bruker en felles definisjon.

Forekomsten av ABU hos gravide er 2-10% (11, 12, 20, 21, 33). Bakteriene som forårsaker ABU hos gravide er de samme som forårsaker UVI hos gravide (21). De samme dyrkningsbetingelser kan derfor brukes som ved UVI hos gravide.

EAU, IDSA og norske veiledere anbefaler å screene for ABU hos gravide tidlig i svangerskapet og ved påvist ABU bør den gravide tilbys antibiotikabehandling (11, 12, 20, 22). Behandling av ABU under graviditet reduserer risikoen for pyelonefritt, preterm fødsel og lav fødselsvekt (20). Veilederne er ikke samstemte i om alle gravide skal screenes. EAU, IDSA og UK Standards anbefaler at alle gravide screenes, men oppgir at evidensen er lav eller moderat fordi den er basert på randomiserte studier på 60, 70 og 80-tallet med lav metodologisk kvalitet. Senere er det publisert flere oversiktsartikler som setter spørsmålstegn ved anbefalingen om en generell screening (23, 24, 33) og de potensielle skader antibiotikabruk i svangerskapet har. I en nederlandsk studie fra 2015 (25) ble det vist kun en marginal reduksjon i risiko for pyelonefritt, og ingen effekt på preterm fødsel eller lav fødselsvekt. EAU anbefaler derfor at nasjonale retningslinjer konsulteres angående screening. Fordi svangerskapsomsorgen i Norge er betydelig forbedret siden studiene ble utført og nyere studier ikke viser samme gevinst, anbefaler Helsedirektoratet å begrense screening for ABU ved første svangerskapskontroll til risikogrupper (12). Risikogruppene inkluderer gravide med tidligere hyppige UVI, gjennomgått pyelonefritt, tidligere prematur fødsel, og komorbiditet som gir økt infeksjonsrisiko, som for eksempel diabetes og nedsatt immunforsvar. Norsk veileder i fødselshjelp (22) støtter dette. Det finnes for lite grunnlag til å anbefale repetert screening senere i svangerskapet dersom første prøve er negativ for ABU.

Ved påvist ABU anbefales antibiotikabehandling etter resistensbestemmelse, og førstehåndsantibiotika er som ved cystitt hos gravide (12). Helsedirektoratet anbefaler 7 dagers behandling, mens IDSA anbefaler 4-7 dager avhengig av hvilke antibiotika som gis (20). Evidensen bak anbefalingene er lav. En studie viste at 7 dagers behandling var fordelaktig sammenlignet med enkeltdose-behandling med tanke på lav fødselsvekt, men ingen effekt på pyelonefritt eller preterm fødsel (26). En oversiktsartikkel fra 2015 (27) viste en trend mot færre gravide med bakteriologisk klarering av urinen ved enkelt-dose behandling sammenlignet med behandling i 4-7 dager. Det er ikke funnet evidens for kontrollprøve etter behandling (22, 33).

PROBLEMOMRÅDE 3: BETAHEMOLYTISKE STREPTOKOKKER GRUPPE B

Rektovaginal GBS bærerskap blant gravide kvinner varierer mellom 10 til 30% (28-30), og uten intrapartum antibiotikaprofylakse utvikler 1-2 % av nyfødte barn tidlig GBS-sykdom (28). GBS UVI, GBS ABU og rektovaginal kolonisering med GBS hos mor er blant risikofaktorer for tidlig GBS-sykdom hos nyfødte.

Gravide med UVI symptomer: GBS UVI er assosiert med tidlig GBS-sykdom, økt risiko for pyelonefritt hos den gravide og prematur fødsel (31), og bør behandles med antibiotika ved diagnosetidspunktet. Laboratoriene bør i kommentar til rekvirent anbefale at funn av GBS påføres helsekort for gravide (22, 28). Se tabell 1 for forslag til kommentar.

Signifikansgrensen for GBS ved UVI hos gravide varierer mellom de ulike veilederne. Den norske fødselsveilederen anbefaler at gravide med UVI symptomer med GBS renkultur i mengde $\geq 10^5$ cfu/ml behandles på diagnosetidspunktet (22), i tråd med Strategirapport for urinveisdiagnostikk fra 2007. Dette støttes av de britiske retningslinjene (39). De danske gynekologene og pediaterne anbefaler en lavere signifikansgrense ($\geq 10^4$ cfu/ml) for GBS UVI og GBS ABU enn for andre mikrober (34), i tråd med anbefalinger fra CDC (38). CDC anerkjenner i argumentasjonen for anbefalingen at evidensgrunnlag for en slik lav signifikansgrense er tynt og at det er usikkert om det er kostnadseffektivt å lete etter GBS i urin i lav mengde. Den amerikanske gynekologi og obstetrik komité derimot anbefaler at alle gravide med symptomer på UVI uavhengig av GBS mengde bør behandles med antibiotika på diagnosetidspunktet (28). I tabell 1 er det for GBS renkultur foreslått en signifikansgrense på $\geq 10^5$ cfu/ml, men at GBS i mengde $< 10^5$ cfu/ml bør vurderes mot klinikk. For blandingskultur er det foreslått en signifikansgrense på $\geq 10^5$ cfu/ml for inntil to arter inkludert GBS.

Gravide uten UVI symptomer: GBS ABU bør behandles på lik linje med ABU forårsaket av andre mikrober, og laboratoriene bør i kommentar til rekvirent anbefale at funnet påføres helsekort for gravide (12, 22, 28). De norske og amerikanske veilederne er samstemte i anbefalingen om at GBS i urinen under grensen for ABU ikke skal behandles umiddelbart (22, 28), siden det ikke er vist tydelig sammenheng mellom GBS bakteriuri $< 10^5$ cfu/ml urin og preterm fødsel eller dårligere utfall for mor eller barn (28, 34). I tillegg er det vist at antibiotikabehandling ved diagnosetidspunktet ikke eradikerer rektovaginal GBS kolonisering over tid og rekolonisering etter endt behandling er vanlig (36). Som ved GBS UVI, anbefaler danskene (34) og CDC (38) en lavere signifikansgrense for GBS ABU enn for andre mikrober ($\geq 10^4$ cfu/ml). Tabell 1 viser forslag til hvordan laboratoriene i Norge kan håndtere GBS ABU hos gravide.

Antibiotikabehandling i fødsel: Det er få studier som har undersøkt sammenhengen mellom GBS i urin og risiko for tidlig GBS sykdom, og de studiene som finnes har hovedsakelig inkludert gravide med GBS mengde $\geq 10^5$ cfu/ml urin (38). Noen få studier har sett på GBS mengde $\geq 10^4$ cfu/ml (37). Alle studier er av eldre dato. Det finnes ikke evidens for at GBS i urinen i mengde $< 10^4$ cfu/ml øker risiko for verken maternell eller neonatal morbiditet (40), og GBS i urin i mengde $< 10^4$ cfu/ml er sannsynligvis uttrykk for rektovaginal GBS kolonisering heller enn sann bakteriuri (38, 40). Denne antakelsen er basert på to studier som har sammenlignet urindyrkning fra midtstråleurin og blærekateterisering (40). I 2010 anbefalte derfor CDC at laboratoriene burde rapportere GBS i urinen ved mengde $\geq 10^4$ cfu/ml i renkultur eller i blanding med én annen mikrobe (38). Amerikanske retningslinjer for obstetrik og gynekologi derimot anbefaler antibiotikaproylakse i fødsel ved påvist GBS i urin uavhengig av symptomer eller GBS mengde for å hindre tidlig GBS-sykdom (28), og funn av GBS i urin uansett mengde påføres helsekort for gravide. Rasjonale bak anbefalingen er at GBS i urin, særlig i høy mengde, er en markør for tung rektovaginal GBS kolonisering (28, 22, 36).

Den norske fødselsveileder anbefaler at antibiotika gis til gravide i fødsel med påvist GBS UVI eller GBS bakteriuri i aktuelle svangerskap (22), men i utdypningen av anbefalingen skriver de både under avsnittet om ABU og under GBS UVI at antibiotikaproylakse skal gis i fødsel til alle med påvist GBS i urin uavhengig av mikrobekonsentrasjon (22). De britiske retningslinjene (39) anbefaler at alle gravide ved påvist GBS i urinen i aktuelle svangerskap, uansett mengde skal ha antibiotikaproylakse i fødsel. Danskene (34) anbefaler intrapartum antibiotikaproylakse hvis den fødende ha hatt GBS UVI, GBS ABU eller GBS bakteriuri i det aktuelle svangerskap. Både Helsedirektoratet (12) og den norske

fødselsveilederen (22) anbefaler at funn av GBS bakteriuri påføres svangerskapsjournal uavhengig av mengde.

De fleste studier og veiledere som omtaler GBS bakteriuri definerer ikke begrepet, og det er vanskelig å vite om GBS i blandingskultur inngår i anbefalingene. Siden funn av GBS i blandingskultur sannsynligvis representerer dårlig prøvetakning og rektovaginal kontaminasjon heller enn sann bakteriuri (37), bør det anbefales ny prøve hvor god prøve kvalitet tilstrebes. Siden det kun er risikopasienter med rektovaginal GBS kolonisering som skal ha antibiotikaproylaks i fødsel (22), anbefales det at strategimøtet diskuterer om GBS i blandingskultur, særlig i lav mengde ($< 10^4$ cfu/ml), ikke bør rapporteres ut til rekvirent for å unngå unødvendig bekymring hos den gravide.

Resistensbestemmelse: Som et minimum anbefales det å resistensbestemme GBS i tilfeller hvor det er aktuelt å umiddelbart behandle med antibiotika, dvs ved UVI og ABU. I disse tilfellene bør både urinveisantibiotika og antibiotika til bruk som intrapartum profylaks resistensbestemmes og rapporteres til rekvirent. Strategimøtet bør diskutere om GBS i urinen til gravide som kun skal behandles i fødsel bør resistensbestemmes og rapporteres, eller om empirisk behandling bør foretrekkes. Som et forslag kan det før svangerskapsuke 35 rapporteres funn av GBS uten resistensbestemmelse, men be om kontrollprøve for resistensbestemmelse nær fødsel hos penicillinallergikere, siden 15.7% av GBS påvist i blodkultur eller spinalvæsker i Norge er klindamycin resistente (35). I svangerskapsuke 35 eller senere, eller ved truende fødsel kan resistensbestemmelse av antibiotika for GBS profylaks utføres og rapporteres. Ved ABU og UVI er fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin anbefalt, og ved penicillinallergi nitrofurantoin i 7 dager (22). For GBS profylaks er fenoxymetylpenicillin, klindamycin eller vankomycin anbefalt (22). Det er ikke anbefalt kontroll dyrkning av urinen etter endt behandling av ABU og UVI med GBS (22).

Verken EAU, UK Standards eller IDSA anbefaler en selektiv dyrknings-skål for GBS, og med utsåingsvolum $1 \mu\text{l}$ vil deteksjonsgrensen for GBS i urin være 10^3 cfu/ml. Dette vurderes som tilstrekkelig for å påvise GBS i klinisk relevante mengder. En selektiv skål kan imidlertid være et supplement dersom laboratoriene finner det hensiktsmessig med tanke på drift eller har standard dyrknings-skåler for urin hvor GBS er vanskelig å oppdage.

GBS mengde	Pasient med UVI symptomer		Asymptomatisk pasient	
	Renkultur*	Blandingskultur	Renkultur*	Blandingskultur
$\geq 10^5$ cfu/ml	ID + res ¹⁺² + kommentar A	<ul style="list-style-type: none"> • 2 arter inkl GBS: ID + res¹⁺² + kommentar A • >2 arter inkl GBS: Før uke 35: Blandingsflora + kommentar C + D Fra uke 35/truende fødsel: ID + res ² + kommentar C	1. prøve: ID + res ¹⁺² + kommentar E 2. prøve: ID + res ¹⁺² + kommentar A	Før uke 35: Blandingsflora + kommentar G + D Fra uke 35/truende fødsel: ID + res ² + kommentar G
$< 10^5$ cfu/ml	ID + res ¹⁺² + kommentar B	Før uke 35: Blandingsflora + kommentar C + D Fra uke 35/truende fødsel: ID + res ² + kommentar C	Før uke 35: ID + kommentar F + D Fra uke 35/truende fødsel: ID + res ² + kommentar F	<i>Et par GBS kolonier i blandingskultur på til sammen $\geq 10^5$ cfu/ml kan oversees</i>

Tabell 1. Forslag til håndtering av GBS i urin hos gravide ved norske mikrobiologiske laboratorier.

*Apatogene mikrober i lave mengder kan eventuelt ignoreres. Dette må tilpasses lokalt ut fra hvilke dyrkningsmedier som brukes.

1: Urinveisantibiotika. 2: Antibiotika til profylakse i fødsel.

A: Urinveisinfeksjon eller asymptomatisk bakteriuri med betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

B: Funnet oppfyller ikke kriteriet for urinveisinfeksjon og resultatet må sammenholdes med kliniske symptomer. Funn av betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

C: Vekst av blandingsflora som inkluderer betahemolytiske streptokokker gruppe B. Funnet oppfyller ikke kriteriene for urinveisinfeksjon, men kan representere kontaminasjon under prøvetakning. Ny prøve anbefales dersom fortsatt urinveissymptomer. Funn av betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

D: For penicillinallergikere anbefales kontrollprøve etter svangerskapsuke 34 for resistensbestemmelse av betahemolytiske streptokokker gruppe B. Husk å oppgi svangerskapsuke i kliniske opplysninger.

E: Det er ikke oppgitt symptomer på urinveisinfeksjon i kliniske opplysninger. Asymptomatisk bakteriuri kan ikke utelukkes. Vennligst send ny urinprøve. Funn av betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

F: Det er ikke oppgitt symptomer på urinveisinfeksjon i kliniske opplysninger. Funnet oppfyller ikke kriteriet for asymptomatisk bakteriuri. Funn av betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

G: Det er ikke oppgitt symptomer på urinveisinfeksjon i kliniske opplysninger. Vekst av blandingsflora som inkluderer betahemolytiske streptokokker gruppe B. Funnet oppfyller ikke kriteriene for asymptomatisk bakteriuri, men kan representere kontaminasjon under prøvetakning. Ny prøve anbefales dersom indikasjon for undersøkelse med tanke på asymptomatisk bakteriuri er oppfylt. Funn av betahemolytiske streptokokker gruppe B skal påføres helsekort for gravide for eventuell antibiotikabehandling i fødsel.

REFERANSER

1. Le J, Briggs GG, McKeown A, et al. Urinary tract infections during pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38; 1692-1701.
2. Harris RE, and Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: A distinct clinical entity. *Obstet Gynaecol* 1981; 57; 578-80.
3. North DH, Speed JE, Weinter WB, et al. Correlation of urinary tract infection with urinary screening at the first antepartum visit. *J Miss State Med Assc* 1990; 31; 331-3.
4. Hill JB, Sheffields JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2005; 105; 18-23.
5. Gilstrap LC 3rd, and Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28; 581-91.
6. Wing DA, Fassett MJ, and Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: An 18-year retrospective analysis. *American J Obstetrics Gynecology* 2014; 210; e1-6.
7. Balachandran L, Jacob L, Al Awadhi R, et al. Urinary tract infection in pregnancy and its effects on maternal and perinatal outcome: A retrospective study. *Cureus* 2022; 14; e21500.
8. Yan L, Jin Y, Hang H, et al. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia. *Medicine* 2018; 97; e12192.
9. Schieve LA, Handler A, Hershow R, et al. Urinary tract infection during pregnancy: Its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 1994; 84; 405-410.
10. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, et al. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD009279.pub3.
11. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU guidelines on urological infections. *European Assoc Urology* 2023.
12. Helsedirektoratet: Antibiotika i primærhelsetjenesten. Urinveisinfeksjoner. [Urinveisinfeksjoner - Helsedirektoratet](#).
13. Schnarr J, and Smail E. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *European J Clin Investig* 2008; 38; 50-57.
14. Azami M, Jaafari Z, Masoumi M, et al. The etiology and prevalence of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in pregnant women in Iran: A systematic review and meta-analysis. *BMC Urology* 2019; 19; 43.2019.
15. Källen BAJ, and Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003; 17; 255-261.
16. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National birth defects prevention study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163; 978-85.
17. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: Meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9; 503-7.
18. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, et al. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstetr Gynecol* 2013; 121; 306-313.
19. Recht J, Chansamouth V, White NJ, et al. Nitrofurantoin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A safety review. *JAC Antimicrob Resist* 2022; 4; dlac045.

20. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68; e83110
21. UK standards for microbiology investigations. Issued by the Standard Unit, Public health England. 2019.
22. Kvalvik SA, Brigtsen AK, Findal G, et al. Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende (GBS). Veileder i fødselshjelp ([Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende \(GBS\)](#) ([legeforeningen.no](#))). Sist revidert april 2023.
23. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16; 336.
24. Wingert A, Pillay J, Sebastianski M, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: Systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open* 2019; 9; e021347.
25. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15; 1324-33.
26. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al. World Health Organization asymptomatic bacteriuria trial group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113; 339-45.
27. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000491.
28. ACOG Committee Opinion No. 797. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. American college of obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020; 135; e51-72.
29. Brigtsen AK, Dedi L, Melby KK, et al. Comparison of PCR and serotyping of group B *Streptococcus* in pregnant women: The Oslo GBS-study. *J Microbiol Met* 2015; 108; 31-35.
30. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, et al. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An official publication of the Infectious Disease Society of America* 2017; 65; S152-9.
31. Smail FM, and Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 25; CD000490.
32. Pérez-Moreno, MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J, et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: A prospective cohort study. *J Med Microbiol* 2017; 66; 454-460.
33. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. In press. *Clin Microb Inf.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015>.
34. Brogaard LR, Clausen TD, Droogh M, et al. Gruppe B streptokokker – Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum. Dansk selskab for obstetrik og gynækologi 2019.
35. NORM/NORM-VET 2021. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2022. ISSN:1502-2307 8print) / 1890-9965 (electronic).
36. Puopolo KM, Madoff LC. UpToDate: [Group B streptococcal infection in pregnant individuals - UpToDate](#). Sist oppdatert 22.08.22.

37. Baker CJ. UpToDate: [Prevention of early-onset group B streptococcal disease in neonates - UpToDate](#). Sist oppdatert 03.01.23.
38. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010. Morbidity and mortality weekly report 2010: 59; 1-32.
39. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017;124:e280–e305.
40. Hangaard MH, Jørgensen JS, Kolmos HJJ, et al. Behandling af tilfældigt fundt av gruppe Bstreptokokker i urin hos gravide. Ugeskrift for læger 2021: [Behandling af tilfældigt fund af gruppe Bstreptokokker i urin hos gravide | Ugeskriftet.dk](#)

MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK HOS BARN

Forfatter: Kyriakos Zaragkoulias, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital,
kyriakos.Zaragkoulias@stolav.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – INNLEDNING

Indikasjonen for prøvetaking av urin hos barn baserer seg på forhold i urinveiene, anamnese, alder, kjønn og aktuelle tegn og symptomer.

ANBEFALING 2 – PRØVETAKING

For barn under 2-3 år anbefales clean catch urinprøve, ureterkateterisering eller suprapubisk blærepunksjon. For eldre barn bør clean catch midtstrømsprøve tilstrebes.

Poseprøver er ikke egnet for dyrkning, men kan være nyttig for å utelukke infeksjon.

ANBEFALING 3 – INDIKASJONER FOR UTVIDET DYRKNING

Anaerob dyrkning trengs ved følgende tilstander: urinprøver fra suprapubisk blærepunksjon eller urinlederne, mistanke om blæreperforasjon, negativ rutinedyrkning (<1 mnd) med vedvarende UVI-symptomer, kliniske UVI-symptomer med pyuri, negativ rutinedyrkning og manglende antibiotikabehandling.

Selektiv soppdyrkning er sjelden nødvendig hos barn, men kan vurderes i tilfeller av negativ rutinedyrkning, immunsuppresjon (*C. albicans* er dominerende), nøythropeni, kreft, diabetes, langvarig antibiotikabehandling, premature barn (spesielt de med fødselsvekt <1000 g), intensivavdelingspasienter, transplantasjon, permanent urinkateter eller intravenøs kateter.

ANBEFALING 4 – ASYMPTOMATISK BAKTERIURI (ABU)

ABU er sjeldent hos barn og friske barn skal ikke behandles for det.

ANBEFALING 5 – TOLKNING

Signifikansgrenser og patogenisitet av påvist mikrobe er stort sett som for voksne.

Unntak: renkultur av tvilsomme patogene arter hos barn med pyelonefritt, gjentatte uvi-episoder eller mistanke om urosepsis kan vurderes mindre strengt ($\geq 10\ 000$ cfu/mL – følsomhetstesting) enn hos voksne ($\geq 100\ 000$ cfu/mL – følsomhetstesting).

ANBEFALING 6 – BEHANDLINGVALG

Avhengig av alder og klinikk.

Behandling i samsvar med nasjonal akuttveileder i pediatri.

Laboratorier oppfordres å forholde seg til AFAs anbefalte resistenspaneler med hensyn til hvilke midler som bør testes og rapporteres ved rutinemessig resistensbestemmelse.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Anbefalingene er relevante for barn, og begrunnelsen for dem diskuteres i det tilsvarende problemområdet. For mer detaljert informasjon, henvises til relevante referanser.

PROBLEMOMRÅDE 1

Ved UVI hos barn vil utredningens omfang variere avhengig av alder og om det er mistanke om underliggende patologi. Formålet med utredningen er å identifisere/modifisere disponerende faktorer slik at man kan forhindre eller redusere kortsiktige plager og komplikasjoner (gjentakende UVI-er og urinlekkasje-/inkontinens) samt langsiktige komplikasjoner (reduert nyrefunksjon, hypertensjon, svangerskapskomplikasjoner) (1).

Indikasjon for å ta urinprøve (8):

Symptomer/Kliniske funn	Forbehold
Uavhengig av alder (<16 år gammel)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sepsis av alle årsaker ▪ Symptomer som tyder på UVI[¶]: <ul style="list-style-type: none"> • smerte ved ren intermitterende kateterisering • synlig blod i urinen • mage- og/eller flanksmerter • slapphet • feber • oppkast ▪ Symptomer som tyder på UVI[¶] eller uforklart feber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ved blære- og tarmdysfunksjon ▪ Vesikoureteral refluks (VUR) hos barn som behandles med antibiotisk profylakse eller ved "vent og se"-tilnærming
<2 år	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Feber ≥38°C. <p>Sannsynligheten er enda høyere når en av følgende kriterier også oppfylles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese med UVI^{¶Δ} • Ingen annet fokus* • Feber ≥48 timer og maksimal feber ≥39°C 	
≥ 2 år	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Feber ≥38°C 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Når en av følgende også oppfylles: <ul style="list-style-type: none"> • Er immunsiktig og en alternativ feberkilde* er ikke identifisert • Har obstruktive anomalier eller tidligere kirurgi i urinveiene • Har en historie med tidligere urinveisinfeksjoner • Har en familiehistorie med sykdommer i urinveiene
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kliniske funn: <ul style="list-style-type: none"> • Dysuri (smertefull vannlating) • Hyppig vannlating • Nyoppstått inkontinens • Magesmerter • Flanksmerter • Feber ≥39°C uten annet fokus* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 klinisk funn
<p><i>Indikasjonene for å ta urinprøver hos barn < 2 år baseres på en pretest sannsynlighet for urinveisinfeksjon på ≥2% (dvs. omtrent 10 barn må testes for å oppdage en urinveisinfeksjon, noe som er tersklene som brukes i uticalc.pitt.edu, tilgjengelig fra University of Pittsburgh). Terskelverdiene kan variere avhengig av symptomenes varighet, gjennomførbarheten av oppfølging og foreldrenes syn på kateterisering.</i></p>	
<p>UVI: urinveisinfeksjon *Andre kilder til feber inkluderer (men er ikke begrenset til) akutt otitis media, lungebetennelse, hjernehinnebetennelse, øvre luftveisinfeksjon, gastroenteritt, bronkiolitt eller annet virussyndrom. [¶] Dokumentert UVI eller rapportert UVI av rekvirenten ^Δ Forhånds-sannsynligheten er stort sett <2% i alderen 12 til 23 måneder med historie om UVI eller ved maksimal temperatur <39°C og feber <48 timer. Barn <2 år med tidligere febril UVI har likevel økt risiko for nyreskade ved gjentatt UVI.</p>	

- Gutter under 3 måneder og jenter under 1 år har den høyeste forekomsten av urinveisinfeksjon (UVI).
- UVI er vanligere hos jenter enn gutter etter fylte 12 måneder. Den mest sannsynlige årsaken er en kortere urinrørslengde som letter oppstigningen av periuretrale bakterier.

- Uomskårne gutter i det første leveåret har over 8 ganger høyere forekomst av UVI sammenlignet med omskårne gutter. Tilstedeværelsen av forhuden muliggjør enklere bakteriekolonisering av periuretrale områder.
- Tidligere UVI er en av de mest nyttige historiske faktorene for diagnose av UVI hos spedbarn. Omtrent 78% av jenter og 71% av gutter som opplever UVI det første leveåret, opplever tilbakefall. Etter det første leveåret utvikler 45% av jenter og 39% av gutter ytterligere infeksjoner.
- Nyfødte og spedbarn med UVI har ofte svært uspesifikke symptomer som irritabilitet, ustabil vitale tegn, redusert aktivitet og dårlig matlyst. Suprapubisk ømhet kan være det eneste nyttige tegnet for å stille diagnosen UVI hos spedbarns jenter (positivt likelihood ratio 4,4). Hos barn under to år kan feber være den eneste manifestasjonen.
- Eldre barn og ungdommer har større sannsynlighet for å ha symptomer som er mer spesifikke for urinveiene, som hyppig vannlating. Hos eldre barn er systemiske symptomer som feber, magesmerter eller smerter i flanken og oppkast sterkt suggestive for pyelonefritt.
- Luktende urin (hos spedbarn, eldre barn og ungdommer) har ikke vist seg å ha økt prediktiv verdi i studier.
- Opptil 4% av barn med første gangs UVI har obstruktive anomalier. Obstruktive anomalier inkluderer obstruksjon av ureteropelvic junction (UPJ), obstruktiv megaureter, posterior urethral valves og ureterocele. Andre anatomiske avvik som øker risikoen for UVI inkluderer urachal rest, nefrolitiasis og duplisert samlerørssystem.
- Ca. 25% av barn med første gangs UVI har vesikoureteral refluks (VUR). VUR er påvist hos 41,7% av nyfødte innlagt på sykehus med UVI.
- Barn med blære- og tarmdysfunksjon (BTD) har dobbelt så høy risiko for tilbakevendende UVI, og det anslås at BTD utgjør omtrent 40% av besøkene til pediatrik urologi.
- *E.coli* er den hyppigste påviste bakterien ved UVI hos barn (~50–90 %). Non-*E.coli* bakterier kan ofte være assosiert med misdannelse eller dysfunksjon i urinveiene.
- Non-*E. coli* UVI er vanligere ved nosokomiale infeksjoner og det noe større sannsynlighet for å påvise disponerende faktorer, inkl. vesikoureteral refluks (VUR).
- Candiduri kan forekomme hos premature spedbarn og immunsupprimerte barn.
- Urinprøver kan først screenes ved bruk av urinstiks, mikroskopi eller, hvis tilgjengelig, flowcytometri. Formålet er å undersøke om det er tegn på pyuri (positiv leukocyteterase eller hvite blodceller ved mikroskopi) eller bakteriuri (positivt nitritt eller synlige bakterier etter Gram-farging). Hvis det er positive resultater for nitritt (bakteriuri ved mikroskopi) eller leukocyteterase (pyuri ved mikroskopi), bør det følges opp med en urinkultur for å bekrefte funnene. Hvis urinprøven viser negative resultater i urinalysen (for eksempel negativt nitritt, negativ leukocytetest på stikken, og ingen tegn til pyuri eller bakteriuri ved mikroskopi), er det vanligvis ikke nødvendig med urinkultur, spesielt når det finnes en alternativ diagnose for feberen. Det kan likevel være nødvendig å sende prøven for urinkultur i følgende tilfeller:
 - Barnet har vært eksponert for antibiotika.
 - Barnet < 3 måneder.
 - Det er sterk mistanke om øvre urinveisinfeksjon.
 - Det er en moderat til høy risiko for alvorlig sykdom.
 - Barnet har hatt gjentatte urinveisinfeksjoner.

(2, 3, 6, 8)

PROBLEMMOMRÅDE 2

Urinprøver bør samles så raskt som mulig, helst under konsultasjonen, og analyseres innen 24 timer. Hvis prøven ikke kan analyseres innen 4 timer, bør den oppbevares i kjøleskap eller tilsettes borsyre.

Hos nyfødte, spedbarn og små barn (< 2–3 år) som ikke kan kontrollere egen miksjons, anbefales ureterkateterisering eller suprapubisk blæreaspirasjon for å samle urinprøver. Dette er spesielt viktig hvis en urinprøve viser positivt resultat ved urinstiks.

Transuretral blærekateterisering er den raskeste og sikreste metoden for å få pålitelige urinprøver til mikroskopisk og bakteriologisk evaluering hos ikke-toalett-trente spedbarn og barn, spesielt dersom manglende evne til "clean catch" urinprøve (CCU).

Suprapubisk blæreaspirasjon er den mest pålitelige metoden for uforurenset urinprøvetaking hos denne aldersgruppen. Det er en invasive prosedyre som bør utføres ultralydveiledet og alltid av kvalifisert helsepersonell.

CCU og suprapubisk blæreaspirasjon viser lignende resultater, med en falsk positiv rate på 5% og falsk negativ rate på 12%. CCU har imidlertid en høyere forurensningsrate (opptil 26%) sammenlignet med kateterisering (10%) og blæreaspirasjon (1%). En tottrinnsprosedyre med CCU-screening og bekreftelse med kateter eller blæreaspirasjon kan redusere behovet for invasive prosedyrer.

Poseurinprøver er ikke egnet for dyrking på grunn av høy risiko for falske positive resultater på grunn av forurensning (50-60%). Imidlertid kan poser med urinprøver være nyttige for å utelukke urinveisinfeksjon ved negativt resultat ved dyrking, urinstiks eller mikroskopi. Positive urinprøver bør konfirmeres ved dyrking av en mer pålitelig urinprøve. Forslag til kommentar: "Kun negativt resultat vektlegges ved dyrking av poseprøve. Dyrkningspositive resultat må ses i sammenheng med det kliniske bildet, mikroskopi og urinstiks funn."

For eldre barn (> 2–3 år) som klarer vanligvis å tisse på kommando, bør samling av midtstrømsurin tilstrebes, etter forsiktig tilbaketrekking av forhuden og rengjøring av penishodet hos gutter, samt å spre kjønnsleppene og rengjøre peri-uretralområdet hos jenter. Etter rengjøring av urinrøret og området rundt urinåpningen med såpe og vann, ble risikoen for forurensning redusert fra 23,9% til 7,8% i en studie. (2, 3, 6)

PROBLEMMOMRÅDE 4

Kolonisering av blæren uten en inflammatorisk reaksjon forekommer i alle aldre, inkludert spedbarn og barn. ABU er vanligere hos jenter >2 år og hos uomskårne gutter <1 år, og involverer generelt gramnegative bakterier, som *E. coli*. Forekomsten av ABU i henhold til en nylig metaanalyse av publisert litteratur er 0,37% hos gutter og 0,47% hos jenter. I noen studier rapporteres forekomsten å være omtrent 1% til 3%.

ABU observeres ofte hos barn med nevrogen blære, spesielt hvis pasienten bruker ren intermitterende kateterisering (RIK). En studie med 40 barn med nevrogen blære viste at gjenbruk av RIK-kateter i opptil tre uker sammenlignet med en uke økte forekomsten av bakteriuri fra 34 til 74%. I løpet av studieperioden på atten uker utviklet ingen av pasientene en febril urinveisinfeksjon. Antibiotikabehandling anbefales ikke for friske barn med ABU, fordi bruken fremmer

antibiotikaresistens og andre uønskede effekter, inkludert muligheten for økt risiko for symptomatisk UVI. En kohortstudie med 20 barn med nevrogen blære som utførte RIK bekreftet at kontinuerlig antibiotikaprofylakse ikke beskyttet mot utvikling av symptomer på urinveisinfeksjon og nyreskade, men økte risikoen for bakterieresistens. (2, 3, 6, 10)

PROBLEMMOMRÅDE 5

Det er uklart hva som representerer en signifikant vekst som tyder på en reell urinveisinfeksjon (UVI) hos barn. Sannsynligheten for UVI øker ved isolering av samme organisme fra to prøver. Hos barn med alvorlig UTI kan man forvente >100 000 cfu/mL. Den akseptable signifikansgrensen for en urinkultur avhenger av prøvetakingsmetoden, diurese og tid samt oppbevaringstemperatur av urinprøve frem til dyrking utføres. Flere studier har vist at noen barn med lave kolonitall (>1000 cfu/mL) har reelle urinveisinfeksjoner og til og med pyelonefritt. Oppvekst av tvilsomme patogene arter kan bety en uvanlig årsak til urinveisinfeksjon, men ny prøve bør vurderes. Ved feber hos barn <4 måneder kan en terskelverdi på 1000 cfu/mL brukes når kliniske og laboratoriefunn stemmer overens og riktig prøvetakingsmetode er benyttet pga. kort «blæretid».

Type prøve / klinikk	Renkultur			
	Primær- eller sekundærpatogene arter (CFU/ml)		Tvilsom patogene arter (CFU/ml)	
	Ikke signifikant	Signifikant	Ikke signifikant	Signifikant
Residiv.UVI, pyelonefritt,urosepsis	<1000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥1000 cfu/mL Følsomhetstesting.	<10 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥10 000 cfu/mL Følsomhetstesting.
Clean-catch og midtstrøms urinprøver	<1000-10 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥1000-10 000 cfu/mL Følsomhetstesting.	<10 000-100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥10 000-100 000 cfu/mL Følsomhetstesting.
Prøve tatt ved ureterkateterisering	<10 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥10 000 cfu/mL Følsomhetstesting.	<100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥100 000 cfu/mL Følsomhetstesting.
Prøve tatt ved blærepunksjon	<100 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥100 cfu/mL Følsomhetstesting.	<100 cfu/mL Sannsynlig forurensning	≥100 cfu/mL Følsomhetstesting
Poseurinprøver	<100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning. UVI kan utelukkes dersom <10 000 cfu/mL.	≥100 000 cfu/mL Følsomhetstesting (holdes gjerne tilbake). Mulig forurensning. Vurder mer pålitelig prøve.	<100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning. UVI kan utelukkes dersom <10 000 cfu/mL.	≥100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning. Vurder mer pålitelig prøve.

Type prøve / klinikk	2 stammer		≥ 3 stammer
	Primær- og sekundærpatogene arter (CFU/ml)		
	Ikke signifikant	Signifikant	
Residiv.UVI, pyelonefritt,urosepsis	<10 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥10 000 cfu/mL Følsomhetstesting. Mulig forurensning. Vurder ny prøve.	Sannsynlig forurensning
Clean-catch og midtstrøms urinprøver	<10 000-100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥10 000-100 000 cfu/mL Følsomhetstesting. Mulig forurensning. Vurder ny prøve.	Sannsynlig forurensning
Prøve tatt ved ureterkateterisering	<100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning.	≥100 000 cfu/mL Følsomhetstesting. Mulig forurensning. Vurder ny prøve.	Sannsynlig forurensning
Prøve tatt ved blærepunksjon	<100 cfu/mL Sannsynlig forurensning	≥100 cfu/mL (tvilsom patogene arter inkludert) Følsomhetstesting.	Sannsynlig forurensning
Poseurinprøver	<100 000 cfu/mL Sannsynlig forurensning. UVI kan utelukkes dersom <10 000 cfu/mL.	≥100 000 cfu/mL Mulig forurensning. Vurder mer pålitelig prøve.	Sannsynlig forurensning. UVI kan utelukkes dersom <10 000 cfu/mL.

(2,3,4,5,6)

PROBLEMMOMRÅDE 6

Vanlig total behandlingstid ved øvre UVI/akutt pyelonefritt: 10 (7–14) dager.

- Intravenøs (i.v.) behandling anbefales initialt til alle barn < 2 mnd, til svært medtatte pasienter, septisk/klinisk påvirket, med komplisert pyelonefritt, ved kvalme/oppkast/ikke klarer å beholde mixtur, diaré, og/eller kjent alvorlig nyre-urinveismisdannelse.
 - Standard empirisk i.v. behandling:
 - Ampicillin 50 mg/kg x 4 + gentamicin 7 mg/kg x 1 (dekker gram-negative og enterokokker).
 - Alternativ empirisk i.v. behandling:
 - Cefotaksim 50 mg/kg x 3–4 (dekker gram-negative, men ikke enterokokker).
 - Overgang til oral behandling (etter 2–4 dager og klinisk stabil tilstand).
- Oral (p.o.) behandling brukes til alle andre barn som ikke anbefales intravenøs behandling.
 - Standard empirisk p.o. behandling:
 - Amoksisillin-clavulansyre tablett eller mikstur: 15–20 mg/kg x 3.
 - Alternativ empirisk p.o. behandling:
 - Pivmecillinam tablett: 15 mg/kg x 3. Tablett kan deles og evt. knuses.
 - Cefaleksin tablett eller mikstur: 12,5–25 mg/kg x 4.
 - Måltrettet behandling (hvis følsom mikrobe):
 - TMS-mikstur (8/40 mg/ml): 0,5 ml/kg x 2.
 - TMS-tablett (80/400 mg): 6–12 år 1 tbl. x 2, > 12 år 2 tbl. x 2
 - Amoxicillin: 15–20 mg/kg x 3

- Når nylige urinkulturer er tilgjengelige, bruk disse følsomhetsmønstrene ved valg av empirisk behandling.
- Gjentatte UVI-episoder hos barn klassifiseres av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) basert på antall og type episoder: ≥ 2 episoder med akutt øvre UVI, eller 1 episode med akutt øvre UVI pluss ≥ 1 episode med nedre UVI, eller ≥ 3 episoder med nedre UVI.
- I noen tilfeller kan det være nødvendig å se etter bakenforliggende årsaker for å behandle UVI effektivt og forebygge tilbakevendende infeksjoner. Det er forskjellige faktorer som kan øke risikoen for gjentatte UVI-episoder hos barn. Dette inkluderer barn med nedsatt immunforsvar, labiale adhesjoner hos jenter og alvorlig fimose hos gutter, forstoppelse og urinretensjon hos barn som kan kontrollere sin egen vannlating, mikturisyndrom eller overaktiv blære, samt anatomiske og funksjonelle avvik i tarmen og urinveiene som blære-tarmdysfunksjon (BBD), obstruksjoner, strukturelle nyreavvik, nefrolitiasis eller forkalkninger, eller en abdominal masse.
- Bildediagnostikk av nyrer/urinveier bør utføres for å identifisere strukturelle eller funksjonelle avvik og vurdere nyreskade hos barn med gjentatte UVI-episoder. Nyreblærealtralyd (RBUS) er førstevalg, og der man ikke finner andre disponerende årsaker kan man vurdere om det er indikasjon for miksjonsurethracystografi (MUCG), spesielt hvis det er patologi på RBUS. DMSA-skanning er den nåværende gullstandarden med høyest sensitivitet og kan vurderes i utvalgte tilfeller.
- Bruk av antibakteriell profylakse for gjentatte UVI-episoder hos barn har motstridende bevis. Profylakse anbefales for barn med både vesikoureteral refluks (VUR) og blæretarmdysfunksjon (BBD). Valg av profylaktiske antibiotika avhenger av ulike faktorer, og varigheten av behandlingen bør gjerne revurderes etter 3-6 måneder. Nitrofurantoin og trimetoprim foretrekkes, og risikoen for antibiotikaresistens øker ved langvarig bruk.

(1, 2, 3, 6)

REFERANSER

1. Akuttveileder i pediatri [nettdokument]. Urinveisinfeksjon. Helsebiblioteket. [updated 01.01.2020]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/akuttveileder-ipediatri/10.nefrologi-og-urologi/10.1-urinveisinfeksjon>.
2. EAU Guidelines on Paediatric Urology [nettdokument]. European Association of Urology. [updated 2022]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology>.
3. Urinary tract infections in children [nettdokument]. BMJ Best Practice US. [updated 05.10.2022]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/789>.
4. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>.
5. UK Standards for Microbiology Investigations for urine [nettdokument]. *Public Health England*. 2019. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-41-investigation-of-urine>.
6. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics (AAP); 2021; 147(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-012138>.
7. Thaulow CM, Lindemann PC, Klingenberg C. Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge. *Tidsskrift for Den norske legeforsning*. Norwegian Medical Association; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.20.0889>.
8. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis [nettdokument]. UpToDate. [updated 07.12.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-and-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis?search=Urinary%20tract%20infections%20in%20infants%20older%20than%20one%20month%20and%20young%20children&topicRef=5991&source=see_link
9. Urinary tract infections in neonates [nettdokument]. UpToDate. [updated 07.05.2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates?search=Urinary%20tract%20infections%20in%20infants%20older%20than%20one%20month%20and%20young%20children&topicRef=6012&source=see_link#H14
10. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A MetaAnalysis. *The Journal of Pediatrics*. Elsevier BV; 2020; 217:110-117.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.019>

UVI HOS MENN INKLUDERT PROSTATITT OG EPIDIDYMITT

Forfatter: Nora Nyquist, Heidi Espvik, Dipali Gulati, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Ahus

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 – CYSTITT/UVI HOS MENN

Ved symptomer fra nedre urinveier hos menn bør urin alltid dyrkes for å skille UVI fra ikke-infeksiøse tilstander i nedre urinveier.

ANBEFALING 2 – CYSTITT/UVI HOS MENN

Ved lokalisert/isolert cystitt hos menn uten alvorlig klinikk eller feber anbefales bruk av begrepet «akutt cystitt hos menn» fremfor ukomplisert cystitt.

ANBEFALING 3 – PROSTATITT

Menn med feber og symptomer fra nedre urinveier og/eller akutte symptomer på prostatitt Bør utredes mtp bakteriell prostatitt.

ANBEFALING 4 – PROSTATITT

Midtstråleurin er foretrukket prøvemateriale ved prostatitt, to-glass test (fraksjonert urinprøve) anbefales ikke rutinemessig. Ved mulighet for sos bør førstestråleurin/urethrapensel testes mtp SOS.

ANBEFALING 5 – PROSTATITT

Kronisk prostatitt uten funn i midtstråleurin kan vurderes utredet med prøvetaking før og etter prostatamassasje (to-glass test).

ANBEFALING 6 – EPIDIDYMITT

Ved mistanke om epididymitt undersøkes førstestråleurin/urethrapensel for SOS (hvis aktuelt) og midtstråleurin for uropatogener

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Innlegget omhandler urinveisinfeksjoner hos menn, inkludert prostatitt og epididymitt.

Infeksjoner i øvre urinveier er ikke omtalt da disse regnes som like hos både kvinner og menn. Kateterrelaterte infeksjoner er ikke omtalt.

PROBLEMOMRÅDE 1: CYSTITT HOS MENN

Menn har større andel ikke-infeksiøse årsaker til urinveissymptomer og UVI hos menn er hyppigere assosiert med komplikasjoner enn hos kvinner. Det anbefales derfor at det alltid tas urinprøve (midtstrømsurin) til dyrkningsanalyse ved urinveissymptomer hos menn. Det anbefales dyrkningsmedier og inkuberingslengde som hos kvinner, signifikansgrenser for ulike uropatogener like som hos kvinner.

Ved uretritt eller anamnestisk mistanke gjøres sos-diagnostikk i førstestråleurin/urethrapensel.

Nasjonal antibiotikaveileder og AFA sine anbefalte resistenspaneler anbefales brukt mtp valg av resistenspanel og utvalg av midler til benyttelse ved UVI hos menn.

PROBLEMOMRÅDE 2: KAN MEN HA UKOMPLISERT UVI?

UVI hos menn har tradisjonelt blitt kategorisert som komplisert UVI på bakgrunn av økt risiko for komplikasjoner og alvorlig forløp. Begrepet ukomplisert UVI har vært forbeholdt urinveisinfeksjon hos ikke-gravide kvinner i fertil alder uten anatomiske anomalier i urinveiene(1). Begrepet komplisert UVI kan likevel til en viss grad være misvisende da også menn (og postmenopausale kvinner) kan ha akutt cystitt med ukomplisert forløp, og disse tilfellene bør behandles med smalspektret antibiotika av så kort varighet som mulig.

Nordicast sin brytningspunkttabell har siden 2020 operert med en annen definisjon for ukomplisert UVI; «akutt, sporadisk eller residiverende urinveisinfeksjoner (ukomplisert cystitt) hos pasienter uten kjente relevante anatomiske eller funksjonelle urinveisanomalier eller komobiditeter (ledsagende sykdommer)»(2) Her inngår også menn i gruppen som kan ha ukomplisert urinveisinfeksjon.

Samlet sett foreligger det ikke en konsensus-definisjon på hvem som skal defineres som tilhørende gruppen «ukomplisert UVI». Vi anbefaler at en omtaler en isolert (og antatt ukomplisert UVI) hos menn som «akutt cystitt hos menn» for å unngå misforståelser.

Akutt cystitt hos menn kan behandles empirisk med samme antibiotika som ved ukomplisert UVI hos kvinner. Kompliserende faktorer som tegn til prostatitt, feber eller systemiske symptomer bør være utelukket. Ved akutt cystitt hos menn viser studier at kortere antibiotikakurer ikke gir høyere residivrate og er assosiert med lavere bivirkningsrate. (3-5). Anbefalt behandlingstid er ofte 5-7 dager. Ved residiv eller tegn til komplisert forløp bør antibiotika med god vevspenetrans til prostata benyttes.

Menn med gjentatte urinveisinfeksjoner bør utredes for bakenforliggende årsak. Prostatitt, konkrementer og passasjehinder, f.eks som følge av prostatahyperplasi, kan føre til residiv etter behandling og kreve kirurgisk intervensjon og/eller forlenget antibiotikabehandling.

For konkrete anbefalinger mtp resistensoppsett og utvalg av midler som gis ut til kliniker henvises det til AFA sine anbefalte resistenspaneler. For behandlingsanbefalinger henviser vi til veiledere for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten/spesialisthelsetjenesten utgitt av Hdir.

PROBLEMOMRÅDE 3-5: PROSTATITT

Prostatitt kan ha både infeksjøs og ikke infeksjøs årsaker. Kun bakterielle prostatitter vil bli omtalt i dette innlegget. Bakteriell prostatitt skyldes som oftest oppadstigende infeksjon via uretra eller blære, men kan også oppstå post-operativt etter urologiske inngrep. Hematogen spredning av bakterier forekommer også.

Akutt bakteriell prostatitt (1-5% av prostatitter) debuterer gjerne med akutt innsettende smerter bak symfyen, i skrittet, perianalt, ofte med utstråling til eksterne genitalia. Kan ledsages av symptomer på cystitt (dysuri, pollakisuri og urinretensjon). Feber og frostanfall kan forekomme.

Ved kronisk bakteriell prostatitt (5-10% av prostatitter) har pasienten kroniske eller tilbakevendende urogenitale symptomer med varighet over 3 måneder innenfor de siste 6 måneder. Ofte mer lavgradige symptomer.

Hypigste etiologiske agens som forårsaker bakteriell prostatitt er *E.coli*, andre enterobacterales og *Pseudomonas aeruginosa*. Gule stafylokokker, enterokokker og andre sekundærpatogene urinveismikrober kan også sjeldnere gi prostatitt. Hos seksuelt aktive bør *Neisseria gonorrhoeae* og *Chlamydia trachomatis* utelukkes, selv om disse som oftest gir uretritt og epididymitt og sjeldent påvises ved prostatitt alene. Andre sjeldne årsaker til prostatitt inkluderer *Mycoplasma genitalium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Ureaplasma urealyticum* og *Trichomonas vaginalis* (1, 6).

Ved utredning av akutt prostatitt vil rektaleksplorasjon ofte avdekke en ødematøs og distinkt trykkømt prostata. Prøvetaking før og etter prostatamassasje kan fremprovosere bakteriemi og sepsis og er ikke anbefalt ved akutt prostatitt. Midtstrømsurinprøve anbefales og bør undersøkes for urinveispatogene mikrober. Førstestrømsurinprøve og evt urethrapensel bør undersøkes mtp SOS hvis indisert.

Ved utredning av kronisk bakteriell prostatitt kan urinprøve før og etter prostatamassasje vurderes dersom standard og utvidet urinprøvedyrkning ikke har gitt resultater. Prostatamassasje og påfølgende dyrkning av urin er vist å kunne øke andelen dyrkningspositive prøver, men trenger ikke utføres rutinemessig da ordinær midtstrømsurinprøve ofte er nok til å få en diagnostisk avklaring (6).

Fire glass-test, der det tas prøver av ulike urinfraksjoner; førstestrømsurin, midtstrømsprøve, prostatasekret samt urin etter prostatamassasje har klassisk vært ansett som gullstandard for diagnostikk ved kronisk prostatitt, men er lite i bruk og gir liten diagnostisk gevinst. Studier har vist at urinprøve før og etter prostatamassasje gir tilsvarende diagnostisk verdi og bør foretrekkes dersom aktuelt (7).

Utvidet dyrkning av urinprøve med utsæd på brun, blod og inkubering i CO₂ dersom ingen vekst ved ordinær prøvetaking anbefales. Diagnostikk for mer sjeldne agens som mykobakterier vurderes dersom anamnestisk mistanke om dette.

Aktuelle diagnostiske undersøkelser ved utredning av bakteriell prostatitt:

Mistenkt etiologi	Anbefalte undersøkelser	Prøvemateriale	Kommentar
Uropatogene mikrober	Bakteriologisk dyrkning	Midtstrømsurin	Identifikasjon og resistensbestemmelse av uropatogene mikrober. Samme signifikansgrenser som ved vurdering av urinprøver anbefales. Ved negativ dyrkning og mistenkt bakterielt agens kan forlenget dyrkningstid og inkubering i CO ₂ /anaerobe forhold vurderes.
Mistanke/mulighet for SOS	PCR undersøkelse mtp <i>Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>(Ureaplasma urealyticum)</i>	Førstestrømsurin Penselprøve fra urethra	Ved mulighet for seksuelt overførbare sykdommer Undersøkelse mtp <i>Mycoplasma genitalium</i> anbefales dersom klamydia og gonoré ikke påvises, evt. som inkludert i primærutredning. T. vaginalis er rapportert å kunne være årsak til prostatitt i enkelte studier. Vurder testing dersom primærutredning er negativ. Kausalitet mtp U.urealyticum og prostatitt er ikke sikkert etablert. Rutinemessig testing anbefales ikke.
Ved feber eller symptomer på sepsis	Blodkultur		
Andre seksuelt overførbare sykdommer	Serologi mtp syfilis og hiv, evt. hepatitter	Serum	Anbefales undersøkt rutinemessig ved mistanke om SOS samt der det er påvist SOS som årsak til sykdom.
Tuberkulose	TB dyrkning, evt. PCR +/- mikroskopi	Urin /prostatabiopsi	Tuberkuløs prostatitt er en sjelden tilstand, men kan være en differensialdiagnose til kronisk prostatitt og prostatakraft. Tuberkuløs prostatitt er rapportert etter BCG installasjon i blære
Kronisk bakteriell prostatitt uten funn ved primærutredning	To glass test	Urinprøveanalyse før og etter prostatomassasje	Vurderes ved negativ primærdyrkning, utføres ikke rutinemessig
Sjeldne årsaker til prostatitt	Relevante undersøkelser ut i fra mistenkt agens		Referer til spesiallitteratur.

PROBLEMMOMRÅDE 6: EPIDIDYMITT

Betennelse i bitestikkelen, evt med betennelse av testis i tillegg (epididymoorkitt). Klinisk syndrom bestående av smerte, hevelse og inflammasjon av bitestikkel +/- testikkel. Kan være forårsaket av både infeksjøs og ikke infeksjøs årsaker(8). Hyppigst oppadstigende infeksjon enten fra urethra (seksuelt overførbare sykdommer, SOS) eller blære (urinveispatogene mikrober). Epididymitt debuterer typisk med unilateral smerte og hevelse i skrotum. Feber, dysuri, økt frekvens kan forekomme. Uretrittsymptomer med utflod og svie forekommer. Viktigste differensialdiagnose som må utelukkes er testikkel-torsjon, som alltid bør utelukkes.

Etiologi: Av infeksjøs betennelser er de fleste epididymitt-tilfeller hos yngre, seksuelt aktive menn forårsaket av seksuelt overførbare infeksjoner, der *Chlamydia trachomatis* dominerer. Hos eldre og hos seksuelt inaktive menn dominerer infeksjoner forårsaket av gram negative tarmbakterier. Risikofaktorer for non-SOS epididymitt inkluderer instrumentering i urinveiene og kateterisering. (913).

Seksuelt overførbare infeksjoner: *Chlamydia trachomatis* dominerer, *Neisseria gonorrhoeae* og *Mycoplasma genitalium* forekommer også. Det er en assosiasjon med *Ureaplasma urealyticum* i enkelte studier, men kausalitet er ikke endelig fastslått. Syfilis er rapportert å kunne forårsake orkitt i sjeldne tilfeller (14).

Urinveispatogene bakterier: Primær- og sekundærpatogene mikrober i urinveiene dominerer, inkludert bakterier tilhørende *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp* og *Staphylococcus aureus*. Sjeldnere tilfeller forårsaket av tvilsomt patogene urinveismikrober er rapportert.

Sjeldnere infeksjøs årsaker til epididymitt: *Mycobacterium tuberculosis* kan infisere epididymis og testis og gi epididymoorkitt. Etter BCG installasjon for blærecancer er det sett epididymitt forårsaket av *Mycobacterium bovis* (inngår i *Mycobacterium tuberculosis complexet*). Dette er en relativt sjelden komplikasjon, men kan utvikle seg til epididymo-orkitt og abscesser hvis ubehandlet(15, 16). *Brucella* er kjent for å kunne gi epididymitt, og bør vurderes ved mulig eksponering.

Virus: Sjeldent årsak til epididymitt, men kjent årsak til orchitt, da særlig ved kuma (parotittvirus). Enkelte enterovirus er rapportert å kunne forårsake epididymo-orkitt. Epididymo-orkitt sees også i etterkant av virale infeksjoner, dette er særlig rapportert hos barn og er antatt å være et post-viralt inflammatorisk fenomen der de fleste tilfeller går over av seg selv (17, 18).

Prøvetaking/prøvemateriale/diagnostikk

Anbefalt diagnostikk mtp epididymo-orkitt inkluderer dyrkningsprøve fra urin, førstestrømsprøve til PCR-undersøkelser mtp SOS dersom relevant, samt evt PCR undersøkelser fra prøve tatt fra urethra dersom samtidig uretritt. Forlenget dyrkning av urinprøve kan være relevant dersom initiale undersøkelser er uten funn og pasienten fortsatt er symptomatisk. *Mycoplasma genitalium* (inkludert påvisning av makrolidresistens ved positivt prøvesvar) bør undersøkes dersom *Neisseria gonorrhoeae* og *Chlamydia trachomatis* PCR er negativ, eller rutinemessig dersom laboratoriets rutiner gjør dette mer praktisk. *Ureaplasma urealyticum* undersøkes kun dersom alle andre undersøkelser er negative da kausalitet ikke er fastslått.

Aktuelle diagnostiske undersøkelser ved utredning av epididymo-orkitt:

Mistenkt etiologi	Anbefalte undersøkelser	Prøvemateriale	Kommentar
Mistanke/mulighet for SOS	PCR undersøkelse mtp <i>Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Førstestrømsurin Penselprøve fra urethra	Ved mulighet for seksuelt overførbare sykdommer Undersøkelse mtp <i>Mycoplasma genitalium</i> anbefales dersom klamydia og gonoré ikke påvises, evt. som inkludert i primærutredning. Undersøkelse mtp <i>Ureaplasma</i> anbefales kun dersom andre primærundersøkelser er negative.
Uropatogene mikrober	Bakteriologisk dyrkning	Midtstrømsurin	Identifikasjon og resistensbestemmelse av uropatogene mikrober. Samme signifikansgrenser som ved vurdering av urinprøver anbefales. Ved negativ dyrkning og mistenkt bakterielt agens kan forlenget dyrkningstid og inkubering i CO2 vurderes.
Andre seksuelt overførbare sykdommer	Serologi mtp syfilis og hiv, evt. hepatitter	Serum	Anbefales undersøkt rutinemessig ved mistanke om SOS samt der det er påvist SOS som årsak til sykdom.
Tuberculose	TB dyrkning, evt. PCR +/- mikroskopi	Urin	Tre morgenuurinprøver sendes til TB dyrkning/PCR evt mikroskopi ved mistanke om tuberkuløs epididymitt. OBS tuberkuløs epididymitt er beskrevet etter BCG installasjon i blære, TB dyrkning bør inkluderes dersom pas. behandles med BCG installasjon og har symptomer på epididymitt.
		Biopsi/aspirat fra epididymis	Kun anbefalt ved sterk mistanke og negative andre primærundersøkelser
Sjeldne årsaker til epididymitt	Relevante undersøkelser ut i fra mistenkt agens		Det er beskrevet en rekke sjeldne årsaker til epididymitt, deriblant brucella og syfilis. Epididymoorkitt kan også sees ved parotitt. Ved mistenkt eksponering anbefales relevant diagnostikk ut i fra mistenkt agens.

Tolkning av funn/signifikansgrense

Anbefaler at signifikansfunn som ved symptomatisk UVI benyttes ved vurdering av funn ved bakteriologisk undersøkelse av urin.

Behandling:

Akutt epididymitt bør behandles med antibiotika så snart diagnosen er stilt. Antibiotikabehandling bør rettes mot mistenkt agens og evt korrigeres når svar på relevante diagnostiske undersøkelser foreligger. Se nasjonalfaglig retningslinje for antibiotika i primærhelsetjenesten for anbefalinger mtp antibiotikavalg.

REFERANSER

1. Office EG. EAU Guidelines on Urological Infections. 2023.
2. NordicAST. NordicAST Brytningspunkttabell versjon 13.0. 2023.
3. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173(1):62-8.
4. Germanos GJ, Trautner BW, Zoorob RJ, Salemi JL, Drekonja D, Gupta K, et al. No Clinical Benefit to Treating Male Urinary Tract Infection Longer Than Seven Days: An Outpatient Database Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz216.
5. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, Kuskowski M, Johnson JR. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;326(4):324-31.
6. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1641-52.
7. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, Jr., Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol.* 2006;176(1):119-24.
8. Chirwa M, Davies O, Castelino S, Mpenge M, Nyatsanza F, Sethi G, et al. United Kingdom British association for sexual health and HIV national guideline for the management of epididymo-orchitis, 2020. *Int J STD AIDS.* 2021;32(10):884-95.
9. Hawkins DA, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, Harris JR. Microbiological survey of acute epididymitis. *Genitourin Med.* 1986;62(5):342-4.
10. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, Portman MD, Ross JD, Skerlev M, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS.* 2017;28(8):744-9.
11. Sivaraj V, Ahamed A, Artykov R, Menon-Johansson A. Epididymitis and its aetiologies in a central London sexual health clinic. *International Journal of STD & AIDS.* 2020;32(1):96-9.
12. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(5):641-50.
13. Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schüttler CG, Domann E, et al. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol.* 2015;68(3):428-35.
14. Teo SY, Morris G, Fairley I. The great mimic: syphilis mimicking testicular tumour. Conservative management using antibiotics alone with testicular sparing. *Int J STD AIDS.* 2013;24(5):415-8.
15. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol.* 2000;37 Suppl 1:33-6.
16. Bayne A, Barry JM, Garzotto M. Radical retropubic prostatectomy after orthotopic liver transplantation. *Urology.* 2005;65(1):175.
17. Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol.* 2004;171(1):391-4; discussion 4.
18. Santillanes G, Gausche-Hill M, Lewis RJ. Are antibiotics necessary for pediatric epididymitis? *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(3):174-8.

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED URINVEIS INFEKJON DEL II: IMMUNSUPPRIMERTE

Forfatter: Jørgen Vildershøj Bjørnholt, Mikrobiologisk avdeling OUS, Rikshospitalet. joebrj@ous-hf.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 -

Urin fra immunsupprimerte pasienter kan generelt undersøkes og tolkes tilsvarende urin fra immunfriske pasienter.

ANBEFALING 2 -

Ved urindyrkning fra immunsupprimerte pasienter bør en være oppmerksom på agens (tidl.) benevnt uvanlige/sjeldne sekundærpatogener og vanlige tvilsomme agens, agens som krever egne kommentarer, f.eks *Candida* spp. samt agens som krever annen tilnærming (mykobakterier).

ANBEFALING 3 -

Screening for asymptomatisk bakteriuri hos nyretransplanterte kan etter ønske/avtale med kliniker utføres opp til 2 måneder etter transplantasjon. Asymptomatisk bakteriuri (renkultur) hos nytransplanterte (<= 2 måneder) skal rapporteres med resistensbestemmelse allerede ved første funn av både primær- og sekundærpatogener.

ANBEFALING 4 -

Grad av/type immunsuppresjon skal om mulig opplyses på rekvisisjon (nyretransplantasjon, alvorlig immunsuppresjon, AIDS)

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

(Gravide, eldre og pasienter med urinveiskatetre omtales annet sted)

Generelt antas forekomsten av urinveisinfeksjoner ikke å være høyere hos immunsupprimerte pasienter sammenlignet med pasienter som ikke er immunsupprimerte. Det etiologiske spektrum synes heller ikke å skille seg vesentlig, om enn atypiske agens som mykobakterier kan sees. Spesifikke immundefekter kan disponere for spesifikke mikrobiologiske etiologier, og som ved andre infeksjoner hos immunsupprimerte kan infeksjonen utvikle seg dramatisk. Generelt bør infeksjoner eller mistanke om infeksjon hos immunsupprimerte tilnærmes på individuell basis under hensyntagen til grad av immunsuppresjon, men urin fra immunsupprimerte kan i hovedsak undersøkes og tolkes tilsvarende urin fra andre pasienter. To (tre) pasientgrupper som bør ha særlig oppmerksomhet er dog beskrevet i litteraturen (1-4); diabetikere, nyretransplanterte og menn med AIDS.

Diabetikere

Forekomsten av asymptomatisk bakteriuri hos kvinnelige diabetikere er høyere enn hos ikkediabetikere (3, 5). Denne forskjell er ikke observert mellom menn med og uten diabetes (5). De patogenetiske faktorer er omdiskutert. Det ser imidlertid ikke ut som om at forekomsten av symptomatiske urinveisinfeksjoner er høyere blant diabetikere enn blant ikke-diabetikere, men diabetes mellitus er en etablert risikofaktor for komplisert urinveisinfeksjon. Urin fra diabetikere kan generelt undersøkes og besvares tilsvarende urin fra andre pasienter. På tross av økt forekomst av asymptomatisk bakteriuri er det ikke indikasjon for screening og behandling av asymptomatisk bakteriuri hos diabetikere (6, 7).

Nyretransplanterte

Urinveisinfeksjoner hos nyretransplanterte er en av de hyppigste infeksjoner hos denne pasientgruppe (8). Det transplanteres i Norge årlig mellom 240 – 302 pasienter (2010 – 2019), 231 pasienter i 2021. Urinveisinfeksjoner forekommer typisk rett etter transplantasjonen og årsaken tilskrives katerisering, ureterkatetre, ev. forutgående infeksjon hos dialyserte. Det er sjeldent infeksjoner introduseres med donornyre. Urinveisinfeksjoner hos nyretransplanterte er assosiert med økt risiko for bakteriemi, reaksjon av donornyre og redusert graftfunksjon, og tidligere var antibiotikaprofylakse utbredt. Nyretransplanterte pasienter mottar i dag antibiotikaprofylakse i form av trimetoprim-sulfa (evt. Dapson ved sulfa-allergi) for PCP, men det er ikke vanlig med profylakse rettet spesifikt mot urinveier. Det er vanlig, men omdiskutert, å screene for og behandle asymptomatisk bakteriuri opp til to måneder etter transplantasjon (9-11) - EAU konkluderer entydig mens UpToDate er mer forsiktige. Ved Rikshospitalet kontrolleres nyretransplanterte med urinprøve en gang per uke de første 12 ukene etter transplantasjon. Asymptomatisk bakteriuri behandles sjeldent, men kontrolleres med ny prøve. 30-60 % av pasientene har inneliggende JJ-stent som regnes som et potensielt infeksjonsfokus. Ved positive urindyrkninger fremskyndes derfor fjerning av JJ-stent.

AIDS/gravt immunsupprimerte

AIDS-pasienter omtales ofte som egen gruppe (publication bias?). I Norge meldes det årlig mellom 20-30 AIDS-tilfeller, og disse pasientene kan være gravt immunsupprimerte. Forutgående behandling med antibiotika kan disponere for infeksjon med resistente mikrober, men grav immunsuppresjon disponerer også for uvanlige agens. Infeksjoner med mykobakterier er fremhevet.

For høy-risiko nøytropene pasienter (nøytrofile $< 0,1 \cdot 10^9/l$, ≥ 7 dager) er forekomsten av asymptomatisk bakteriruri og hvor ofte dette progredierer til en symptomatisk urinveisinfeksjon ukjent. Hos lav-risiko nøytropene pasienter (nøytrofile celler $> 0,1 \cdot 10^9/l$, ≤ 7 dager) foreligger det ikke evidens for at asymptomatisk bakteriuri gir større risiko for infeksjon enn hos non-nøytropene pasienter(12, 13).

Særlige mikrobiologisk etiologier

Det er implisitt at lavvirulente mikrober kan gi infeksjoner hos immunsupprimerte, selv om spektret generelt er veldig likt det en ser hos immunfriske. Agens (tidl.) benevnt uvanlige/sjeldne sekundærpatogener og vanlige tvilsomme agens må derfor ikke overses hos immunsupprimerte. For enkelte «tvilsomme» (mulige agens), f.eks *Candida* spp foreligger det ikke konsensus om signifikansgrenser, og funn bør alltid rapporteres hos immunsupprimerte (se senere). Signifikansgrensene (cfu/ml) og kriterier for blandingskulturer for immunsupprimerte og immunfriske er ellers identiske, med samme svakheter. Risiko for kontaminering synes å være uavhengig av immunstatus per se. Kommentarer til prøvesvar bør derfor hensynta disse forhold hos immunsupprimerte pasienter. Agens er omtalt annet sted, men i litteraturen fremheves ofte tre mikrobiologiske etiologier hos immunsupprimerte, de omtales kort i det følgende.

Candida spp.

Funn av *Candida* spp i urin er vanlig (særlig hos sykehusinnlagte pasienter) og kan representere forurensning, blærekolonisering eller skyldes øvre urinveisinfeksjon forårsaket av oppadstigende infeksjon eller hematogen spredning. Candiduri vil oftest være asymptomatisk. Den todelte patogenese bak candiduri, enten hematogen eller oppadstigende og *fravær* av assosiasjon med mengden av *Candida* spp i urin gjør det imidlertid vanskelig å skjelne disse tilstander (14). Men tre pasientkategorier krever særlig oppmerksomhet (15). Hos nyfødte og for premature er forekomsten av candiduri sterkt assosiert med hematogen spredning til nyrene, og funnet skal derfor rapporteres. Hos urologiske pasienter med obstruksjon/inngrep på urinveiene er det økt risiko for invasiv infeksjon og funnet skal rapporteres. Sist bør funn av *Candida* spp i urinen hos immunsupprimerte av tilsvarende årsaker rapporteres. Merk dog at funn av *Candida* spp i urin kan representere forurensning, men en skal være særlig oppmerksom ved gjentatte funn.

Candida spp vokser greit på blod- og laktoseskål, men kan trenge 40 – 48 timers inkubering. Tilnærming er trolig noe varierende, men HPE anbefaler tillegg av Sabouraud skål for urinprøver fra intensivavdelinger, nyfødt/prematuravdelinger, transplantasjonsavdelinger og brannskadeavdelinger (1).

Corynebacterium urealyticum.

Corynebacterium urealyticum er en lipophil corynebakterie (16). Den vokser på blodskål, men trenger 48 til 72 timers inkubering ved 35°C–37°C før den vokser med små hvitlige til gjennomsiktige kolonier. Identifiseres enkelt med MALDI-TOF. Behov for lang inkubasjon nødvendigjør gode kliniske opplysninger/spesifikk mistanke.

Mykobacterium spp.

Påvisning av *Mykobacterium* spp i urin er krevende. Direkte påvisning med NAAT (antigen påvisning-ikke etablert metode) har lav sensitivitet og dyrkning er gullstandard. Utskillelse varierer over tid og det anbefales morgenurin (hele volumenet) se andre anbefalinger/strategirapport. Inngangsport for ønske om undersøkelsen er ofte steril pyuri og klinisk mistanke.

PROBLEMOMRÅDER

OMRÅDE 1

- Alle immunsupprimerte skal i prinsipp undersøkes og behandles under hensyntagen til grad av immunsuppresjon, dvs. ved undersøkelse av urin må man være oppmerksom på funn av uvanlige og tvilsomme etiologier. Den dominerende etiologi skiller seg imidlertid ikke fra etiologi hos immunfriske. Risiko for forurensning av urinprøven ansees også for å være den samme hos immunfriske og immunsupprimerte slik at det ikke er naturlig å definere andre signifikansgrenser. Laboratoriet bør ha rutiner for å identifisere disse pasienter slik at unntak fra den generelle tilnærming, inklusive utsæd og tolkning ivaretas.

OMRÅDE 2

- Det enkelte laboratorium bør ha egne kommentarer knyttet til besvarelse av uvanlige/sjeldne og tvilsomme agens hvor dette er relevant, dette gjelder særlig candiduri og atypiske agens. Dette fremgår ikke alltid av opplysninger på rekvisisjon, godt samarbeid med kliniker og forventninger om slike opplysninger fra kliniker forutsettes.

OMRÅDE 3

- Ikke kontroversielt, disse pasienter følges sentralisert.

OMRÅDE 4

- Kliniske opplysninger er nødvendige for å kunne vurdere utsæd/inkuberingslengde og for tolkning og besvarelse. F.eks kan rapportering av resistens på agens (tidl.) benevnt uvanlige/sjeldne sekundærpatogener og vanlige tvilsomme agens i lav konsentrasjon < 10⁴ cfu/mL utløse unødvendig behandling særlig hos denne pasientgruppe. Erfaring fra RH er at legene (kanskje særlig nyretx) har et reflektert forhold til dette og er godt kjent med problemstillingen. Det er imidlertid trolig variabelt hvor systematisk f.eks. nøytropene pasienter scores med Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) (17) eller tilsvarende score, opplysninger om grad og varighet av nøytropeni kan dog være angitt. De fleste av disse pasienter følges tett av spesialister og det er en kompleks klinisk vurdering å vurdere relevans av et mikrobiologisk funn. God kontakt med klinikere fremfor rigid tolkning og besvarelse ut fra beskjedne kliniske opplysninger på rekvisisjon er trolig hensiktsmessig. Erfaringsmessig brukes ofte kommentarerne «Klinisk betydning usikker» og «Forurensning mulig» samtidig.

REFERANSER

Kilder: Det er gjennomført Pyramidesøk (Helsebiblioteket) med påfølgende søk i BMJ Best Practise og UpToDate. Videre enkelte strukturerte søk i PubMed . Det er med få unntak funnet lite relevant litteratur (title/abstract screening) som ikke er referert i oppslagsverk funnet i BMJ Best Practise og UpToDate.

1. Investigation of urine. UK Standards for Microbiology Investigations. B 41 Issue 8.7 [Internet]. 2019. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/770688/B_41i8.7.pdf.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-67.
3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. [Urological Infections - INTRODUCTION - Uroweb](#)
3. Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. Medical Clinics of North America. 1991;75(2):391-404.
4. Urinary tract infection in kidney transplant recipients [Internet]. 2023 [cited July 1, 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infection-in-kidney-transplantrecipients?search=kidney%20transplant%20urinary%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
5. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. International journal of antimicrobial agents. 2008;31:54-7.
6. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. New England Journal of Medicine. 2002;347(20):1576-83.
7. Zhanel G, Harding G, Nicolle L. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Reviews of infectious diseases. 1991;13(1):150-4.
8. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical Transplantation. 2019;33(9):e13507.
9. Amari EBE, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin P-Y, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(12):4109-14.
10. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A, Giral M, et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. Clinical microbiology and infection. 2021;27(3):398-405.
11. Moradi M, Abbasi M, Moradi Aa, Jalali A, Boskabadi A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. 2005.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.

13. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(10):e83-e110.
14. Kauffman CA. Candiduria. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement_6):S371-S6.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;62(4):e1-e50.
16. Salem N, Salem L, Saber S, Ismail G, Bluth MH. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist*. 2015;8:129-45.
17. Cooksley T, Font C, Scotte F, Escalante C, Johnson L, Anderson R, et al. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer*.

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED URINVEISINFEKSJON HOS ELDRE

Forfatter: Therese Johansen (NLSH Bodø) therese.johansen@nordlandssykehuset.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1

Urinprøver fra eldre håndteres som øvrige.

Begrenset diagnostikk gjøres på urinprøver uten oppgitt klinisk indikasjon.

Urindyrkning bør kun utføres dersom symptomer på urinveisinfeksjon. **Forvirring alene er ikke indikasjon for urinveisdiagnostikk.**

ANBEFALING 2

Ved inkontinent eller sengeliggende pasient anbefales vask av urogenitalområdet før prøvetaking.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Mikrobiologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjoner hos eldre, inkludert postmenopausale kvinner og pasienter innlagt i institusjon. Eldre defineres ofte i denne sammenheng som de over 65 år (1, 2). Kateterassosiert urinveisinfeksjon omtales annet sted.

PROBLEMOMRÅDE 1

Asymptomatisk bakteriuri (ABU) er økende forekommende med økende alder etter 65 år, 10-20% av eldre kvinner og 5-10% av eldre menn i samfunnet har ABU. Blant eldre boende på sykehjem har opptil 50 % ABU (2-5). Det er ikke anbefalt screening eller behandling for asymptomatisk bakteriuri hos eldre generelt, hos postmenopausale kvinner eller hos eldre skrøpelige pasienter boende på sykehjem. Antibiotikabehandling gjør her større skade enn nytte (1, 3, 4).

På grunn av den høye forekomsten av asymptomatisk bakteriuri i denne pasientgruppen bør urinprøve til dyrkning kun tas dersom pasienten har symptomer på urinveisinfeksjon. Dette kompliseres noe av at symptomene hos eldre kan ofte være mer generell og uspesifikke (2, 4, 5). Forvirring hos eldre er en omdiskutert indikasjon for urindyrkning. Hos eldre med feber og forvirring bør man først vurdere andre årsaker før evt. behandling for urinveisinfeksjon(2). En kunnskapsoppsummering fra IDSA anbefaler observasjon og leting etter andre årsaker hos eldre svekkede med delirium og bakteriuri, heller enn antibiotikabehandling, dersom ikke samtidig symptomer på urinveisinfeksjon(4). Ny tilkommet dysuri er en av de beste indikatorene for mulig urinveisinfeksjon. Hos eldre som har høy forekomst av urogenitale symptomer bør man kun ta dyrkning dersom pasientens symptomer brått blir verre og det ikke fins annen mulig forklaring på dette (2, 6). Urinstrimmelanalyser (U-stix) skiller ikke mellom urinveisinfeksjon og asymptomatisk bakteriuri (7).

E. coli er vanligste etiologiske agens også i denne pasientgruppen, etterfulgt av andre gramnegative tarmbakterier (*Klebsiella*, *Proteus*) (8). *Actinobaculum Schaalii* har vært rapportert å kunne gi urinveisinfeksjon spesielt hos pediatriske pasienter og eldre (>60) pasienter. Det kan være nødvendig med CO₂ for å få vekst (anaerob atmosfære er også nevnt, men urin er i de aller fleste tilfeller ikke egnet til anaerob dyrkning) (7). Det anbefales alltid å sende urin til dyrkning og resistensbestemmelse før oppstart antibiotika, på grunn av økende forekomst av kolonisering og infeksjon med resistente mikrober med økende alder (2).

Tolkning og signifikansgrenser som hos pasienter <65 år. Ved funn av mer enn 2 uropatogene i mengde > 10⁵cfu/ml, rapporteres det blandingsflora uten resistensbestemmelse, eventuelt med tillegg av kommentar om at «Forurensning sannsynlig, ny prøve anbefales dersom fortsatt mistanke om infeksjon». (6, 9)

Rutinemessig kontrollprøve etter behandling er som regel ikke anbefalt (2).

PROBLEMOMRÅDE 2

Forurensning av urinprøven med hud-, vaginal-, eller tarmflora forekommer i 5-40% av tilfellene. Det er noe kontrovers i litteraturen for hvordan man bør ta prøven for å minimere forurensning av prøven, men midtstrømsprøve er fortsatt anbefalt metode for urindyrkning, både for menn og

kvinner (7). For kvinner kan separering av kjønnslepper gi mindre kontaminasjon, men dersom det ikke blir gjort kan prøven fortsatt sendes til dyrkning (2). Vask med antiseptika er ikke anbefalt (2). Noen kilder anbefaler vanlig vask med vann og evt. såpe (7), mens andre kilder sier at det har lite å si på kontaminasjonsraten (2, 10). Ved inkontinent eller sengeliggende pasient er det likevel fornuftig å anbefale vask av urogenitalområdet før prøvetaking (11).

Særlig for eldre pasienter kan det være vanskelig å følge instruksjonene om riktig prøvetaking av midtstrømsprøve (10). Prøve til urindyrkning bør derfor kun tas ved klare symptomer på urinveisinfeksjon og der man vet at man får tatt en prøve av god kvalitet. Ved inkontinens gjøres forsøk på clean-catch i steril container, oppsamlingsposer kan evt. benyttes (2).

REFERANSER

1. Antibiotika i primærhelsetjenesten Helsedirektoratet: Helsedirektoratet; 2022 [cited 2023. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primærhelsetjenesten>.
2. England PH. Diagnosis of urinary tract infections: quick reference tool for primary care. www.gov.uk/phe: PHE; 2020 [updated 19 October 2020; cited 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/urinary-tract-infection-diagnosis>.
3. al GBe. EAU - Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology; 2023 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.
4. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019;68(10):e83-e110.
5. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. Clin Geriatr Med. 2016;32(3):523-38.
6. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. Jama. 2014;311(8):844-54.
7. McElvania E, Singh K. Chapter 19: Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology. Manual of Clinical Microbiology. 12th ed 2019. p. 302-30.
8. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. Infect Dis Clin North Am. 2017;31(4):673-88.
9. UK Standards for Microbiology Investigations - Investigation of urine: Public Health England; 2019 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-41-investigation-of-urine>.
10. Llor C, Moragas A, Aguilar-Sánchez M, García-Sangenís A, Monfà R, Morros R. Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review. Fam Pract. 2023;40(1):176-82.
11. Urinprøvetaking Norsk elektronisk legehåndbok [updated 01.11.22.

PREOPERATIV URINPRØVETAGNING

Forfatter: Audun Sivertsen, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

audun.sivertsen@helsebergen.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –

I forkant av urologisk kirurgi der en kan regne med mucosablødning anbefales urinprøvetakning for påvisning av bakteriuri. Urinprøven anbefales **tatt 1-2 uker før inngrep** for å at prøvesvar er tilgjengelig før kirurgi, slik at preoperativ behandling kan målrettes.

ANBEFALING 2 –

Signifikansgrense for uropatogene mikrober og gjærsopp er **$\geq 10^5$ CFU/ml der det vokser ≤ 2 mikrober i prøven**. Resistensbestemmelse utføres.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Forfatter har gjennomgått litteratur angående preoperativ. Klinisk skjønn bør brukes i spesialtilfeller.

PROBLEMOMRÅDER

Hva gjøres ved manglende kliniske opplysninger? Hva kommenteres dersom prøve taes samme dag som inngrep finner sted? Rapportering til kliniker/kirurg ved funn av multiresistente mikrober med få/uten perorale midler?

BAKGRUNN

DEFINISJON

Preoperativ prøvetagning innebærer å identifisere pasienter som har bakteriuri i forkant av operative inngrep. Hensikten er da å gjøre suppresjonsforsøk med målrettet terapi mot påvist uropatogen. Signifikant vekst er $\geq 10^5$ CFU/ml i prøve tatt innenfor to uker før inngrep.

HVILKEN TYPE KIRURGI KREVER PREOPERATIVE URINPRØVER?

I utgangspunktet bør pasienter som skal til invasive urologiske inngrep der en regner med mucosaskade få eradikert påviste mikrober med rettet terapi dersom de har bakteriuri^{1,2}.

Inngrep med størst risiko for postoperative infeksjoner er rekonstruktiv urologisk kirurgi med bruk av tarmsegment (radikal cystektomi), transuretral reseksjon av prostata (TURP), transuretral reseksjon av blæreslimhinne (TURB), perkutan nefrolithotomy (PCNL), ureterskopi (URS), extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), nefrektomi, prostatektomi og evt. transrektal prostatabiopsi (nå stort sett erstattet med transperineal prostatabiopsi).

Diagnostisk cystoskopi, BCG-installasjon³ o.l. er ikke regnet som prosedyrer der skade på mucosa regelmessig forekommer og som dermed trenger testing for bakteriuri.

RASJONALE FOR ANBEFALINGER

Bakgrunnen for anbefalt testing av bakteriuri er RCTer^{4,5} og to prospektive studier^{6,7} fra 80-tallet der rettet behandling av bakteriuri med mikrober i konsentrasjon $\geq 10^5$ CFU/ml førte til færre postoperative bakteriemier og var bedre enn å kun gi preoperativ profylakse. Påvisning av mikrober i lavere konsentrasjoner har ikke vært i kliniske studier og har derfor usikker betydning. Én preoperativ dose antibiotika målrettet mot funn i preoperativ prøve 30-60 minutter før inngrep var like virksom for å motvirke postoperativ infeksjon som en full antibiotikakur^{8,9}.

Der finnes gode data på at testing for og behandling av bakteriuri ved andre ikke-urologiske inngrep (hjerte-, vaskulær- og ortopediske operasjoner) ikke har positiv effekt på per- eller postoperativ forløp. Påvisning av bakteriuri i disse pasientgruppene dermed ikke er anbefalt^{1,10,11}.

TOLKNING AV FUNN OG BESVARING

Funn av ≤ 2 uropatogener og gjærsopp^{12,13} i konsentrasjon $\geq 10^5$ CFU/ml rapporteres med resistensbestemmelse. For gjærsopp kan besvare empirisk følsomhet istedenfor å utføre resistensbestemmelser.

REFERANSER

1. European Association of *Urology* Guidelines for urological infections. in *Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023*.
2. Nicolle, L. E. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **68**, e1121 (2019).
3. Poletajew, S., Zapała, P. & Radziszewski, P. Safety and Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Presenting with Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review. *Urol Int* **99**, 1–5 (2017).
4. Grabe, M., Forsgren, A., Björk, T. & Hellsten, S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol.* **6**, 11–17 (1987). 5. Grabe, M., Forsgren, A. & Hellsten, S. The Effect of a Short Antibiotic Course in Transurethral Prostatic Resection. *Scand J Urol Nephrol* **18**, 37–42 (1984).
6. Cafferkey, M. T., Falkiner, F. R., Gillespie, W. A. & Murphy, D. M. Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. *J Antimicrob Chemoth* **9**, 471–477 (1982).
7. Murphy, D. M. *et al.* Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. *J Clin Pathol* **37**, 673 (1984).
8. Chong, J. T. *et al.* Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. *J Spinal Cord Medicine* **38**, 187–192 (2015). 9. Kutlu, S. S. *et al.* Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? *J Infect Dev Ctries* **6**, 143–147 (2011).
10. Salazar, J. G. *et al.* Association of Screening and Treatment for Preoperative Asymptomatic Bacteriuria With Postoperative Outcomes Among US Veterans. *Jama Surg* **154**, 241–248 (2019).
11. Köves, B. *et al.* Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol* **72**, 865–868 (2017).
12. Ang, B. S. P., Telenti, A., King, B., Steckelberg, J. M. & Wilson, W. R. Candidemia from a Urinary Tract Source: Microbiological Aspects and Clinical Significance. *Clin Infect Dis* **17**, 662–666 (1993).
13. Beck, S. M., Finley, D. S. & Deane, L. A. Fungal Urosepsis After Ureteroscopy in Cirrhotic Patients: A Word of Caution. *Urology* **72**, 291–293 (2008).

MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK ETTER INNGREP I URINVEIER

Forfatter: Heidi Cecilie Villmones, Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Tønsberg. heivil@siv.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –

Ved mistanke om infeksjon etter inngrep i urinveiene gjelder standard dyrkningsmetodikk og uropatogene mikrober identifiseres og resistensbestemmes uansett mengde ($>10^3$ cfu/ml). Tvilsomme patogene må også vurderes identifisert og resistensbestemt for eksempel $>10^4$ cfu/ml, også i blandingsflora.

Anaerob diagnostikk kun ved mistanke (abscess eller nekrose).

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Undertegnede har kun vurdert vanligste urologiske inngrep i Norge. Anbefalingene kan tilpasses lokale forhold.

Anbefalingene har ikke fokusert på barn. I tilfelle spesialisert rekonstruktiv kirurgi på små barn kan utvidet urindyrkning være aktuelt.

PROBLEMOMRÅDE 1

Kort innledning/bakgrunn:

Inngrep i urinveier betinger slimhinne- eller vevskade. Inngrep med størst risiko for postoperative infeksjoner er rekonstruktiv urologisk kirurgi med bruk av tarmsegment (radikal cystektomi), transuretral reseksjon av prostata (TURP), transuretral reseksjon av blæreslimhinne (TURB), perkutan nefrolithotomy (PCNL), ureterskopi (URS), extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), nefrektomi, prostatektomi og evt. transrektal prostatabiopsi (nå stort sett erstattet med transperineal prostatabiopsi). Preoperativ antibiotikaprofylakse er oftest indisert (1).

Bakterievekst i urinprøver etter inngrep i urinveier kan inhiberes som følge av antibiotika gitt i forkant eller under inngrepet (2). I tillegg må urinprøver ofte tas på ustandardiserte måter dvs. at urinen ikke har fått stå 2-3 timer i blæra før prøvetaking. Urin kan typisk dryppes direkte fra midlertidige stenter i nyrebekkenet som for eksempel etter radikal cystektomi. Derfor foreslås lavere signifikansgrenser.

Uropatogene tas med uansett mengde ($>10^3$ cfu/ml). Tvilsomme patogene mikrober kan også ha betydning og vurderes rapportert. Stor rekonstruktiv urologisk kirurgi innebærer lang operasjonstid og immunsvekket pasientstatus og det er vist økt risiko for candidemi postoperativt (3, 4). Tvilsomme patogene mikrober inklusive gjærsopp, bør derfor da vurderes rapportert for eksempel ved vekst $>10^4$ cfu/ml (5). I tilfelle klar vekst av apatogene mikrober i blandingsflora, kan prøven evt. vurderes som kontaminert og ny prøve kan etterspørres.

Standard dyrkningsbetingelser med 1 µl i CO¹- beriket atmosfære 18-24 timer vil være tilstrekkelig. Utvidet urindyrkning er sjelden nødvendig, tolkningen er mer avgjørende. Der kliniker spesifikt etterspør gjærsopp kan sabouraud agar legges til.

Anaerob dyrkning vurderes bare nødvendig i tilfelle opplysninger om abscess eller nekrotisk vev siden anaerobe infeksjoner er uvanlige komplikasjoner etter urologiske inngrep. Et unntak er transrektale prostatabiopsier, men disse er nå i all hovedsak erstattet av transperineale biopsier.

REFERANSER

1. EAU Guidelines on Urological infections. Bonkat et al. European Association of Urology. 2022.
2. Helsedirektoratet; Antibiotika i sykehus. Antibiotikaprofylakse ved urologisk kirurgi. Urologisk kirurgi - Helsedirektoratet
3. Ghoreifi et al. Urinary tract infections following radical cystectomy with enhanced recovery protocol: A prospective study. Urologic oncology: Seminars and original investigations. Volume 38, Issue 3, March 2020, Pages 75.e9-75. E14.
4. Upubliserte data fra urologisk og mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold.
5. García-Agudo L, Rodríguez-Iglesias M, Carranza-González R. Nosocomial candiduria in the elderly: microbiological diagnosis. Mycopathologia. 2018;183:591-6.

KATETERASSOSIERT URINVEISINFEKSJON (KAUVI)

Forfatter: Audun Sivertsen, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.
audun.sivertsen@helsebergen.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –

Indikasjon for prøvetaking er sannsynlig febril/øvre UVI.

ANBEFALING 2 –

Ved klinisk KAUVI/prøve tatt på indikasjon, behandles prøven som ordinær UVI med identifikasjon og resistensbestemmelse.

ANBEFALING 3 -

Ikke opplysning om KAUVI: Resistensbestemmelse utføres kun dersom vekst $\geq 10^5$ CFU/ml av inntil to uropatogener. Funn av mikrober under 10^5 CFU/ml besvares med identifikasjon og uten resistensbestemmelse.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Forfatter har gjennomgått litteratur om kateterassosiert urinveisinfeksjon. Klinisk skjønn anvendes i spesielle tilfeller.

PROBLEMOMRÅDER

Endring i signifikansgrense og økning i antall positive prøver. Hvordan sikre at prøve blir tatt på indikasjon, og besvaring dersom prøven ikke er det?

BAKGRUNN**DEFINISJON**

KAD (Kateter á demeure) betegner transuretrale og transkutane urinveiskateter som ligger fast i pasienten over lengre tid. Kateterassosiert urinveisinfeksjon (KAUVI) er definert som symptomer på øvre UVI med feber samt direkte eller indirekte symptomer på UVI som ikke kan forklares av annen årsak. Symptomer kan være flankesmerter, suprapubisk ømhet eller urgency. Dysuri og pollakisuri er direkte symptomer som kan maskeres av kateteret. Kateteret må ha vært inne i minst 2 sammenhengende dager før symptomdebut, eventuelt vært seponert maksimalt to døgn før^{1,2}. KAUVI er en vanlig årsak til sykehusassosiert infeksjon og har en stabil nedadgående trend og punktprevalens på rundt 0,6% i norske sykehus³.

ETIOLOGI

Katetere i urinveiene er å regne som et fremmedlegeme, og urin er et ypperlig vekstsubstrat for bakterier. Insidens av bakteriuri øker med 3-8% for hver dag kateteret ligger inne, og brukstid er den viktigste risikofaktoren for utvikling av KAUVI⁴. Andre risikofaktorer for KAUVI er kjønn (kvinne), langvarig kateterisering, diabetes og langvarig intensivopphold⁵. Det er dårlig korrelasjon mellom lukt av urin, grums i urinen og andre indirekte tegn på UVI, og risiko for utvikling av pyelonefritt⁴. Dersom kateteret har stått en tid, får en ofte polymikrobiell infeksjon og biofilmdannelse, enten ved migrasjon av hudmikrober på yttersiden, kontaminasjon av tuppen ved innsetting, eller kontaminasjon ved åpning av katetersystemet^{6,7}. Dyrkning av urin fra katetersystem er ikke indikativt for totalsammensetning av mikrober i biofilmen⁷.

Grunnet rask kolonisering av mikrober i og på kateteret, er det viktig å kontinuerlig vurdere indikasjonen for at pasienten skal ha kateter. Sykepleierdrevne protokoller for å tilse korrekt innsetting, bruk, og at kateter seponeres i tide, er vist å beskytte mot KAUVI^{8,9}.

Enkelte problem-mikrober som ureaseproduserende Proteus er assosiert med dannelse av krystallinsk biofilm som kan medføre steindannelse og obstruksjon av kateteret, men en har ikke gode metoder for å unngå tilstedeværelse av denne type biofilmer⁶. Katetere med hydrofil coating er vist til å kunne forsinke biofilmdannelse/kolonisering, men evidensen er svak¹⁰.

Bakterielle agens er, med små variasjoner, det samme som ved UVI hos andre pasientgrupper. Som et apropos har tankegangen rundt asymptomatisk bakteriuri endret seg noe, og det kan argumenteres for at kolonisering i urinveiene av lavpatogene mikrober kan beskytte mot utvikling av ascenderende infeksjon av mikrober med høyere virulens dersom nisjen allerede er opptatt¹¹⁻¹³.

INDIKASJON FOR PRØVETAGNING OG KLINISKE OPPLYSNINGER

Gitt at asymptomatisk bakteriuri (ABU - Funn av $>10^5$ bakterier, samme stamme, over to etterfølgende prøver) næmest alltid er forekommende hos pasienter med KAD, er indikasjon for prøvetaking øvre UVI uten annen og mer sannsynlig årsak til infeksjonssymptomer^{1,2,4,14,15}. En bør tilstrebe at kliniker presenterer symptomer på rekvisisjonen, enten ved avkrysningsbokser for feber og/eller flankesmerter, eventuelt "sannsynlig øvre urinveisinfeksjon" eller "skal gjennomføre urologisk inngrep", og om mulig forklarende tekst.

PRØVETAKING

For å sikre at en finner infeksjøst agens (og ikke koloniseringsmikrobene fra kateteret) bør kateteret skiftes på forhånd, og urin få samle seg i blæren minst et par timer før urinprøve kan taes. Prøve taes fra prøvetagningsport etter at denne har blitt desinfisert med sprit¹⁴. Urinkateterspisser og kateterposeprøver aksepteres ikke som prøvemateriale¹⁴.

DIAGNOSTIKK I DET MIKROBIOLOGISKE LABORATORIET

Mikrobiologisk kan en KAUVI defineres som symptomer samt signifikant vekst av en eller flere uropatogener i en midtstrømsprøve fra en pasient som fikk sitt kateter fjernet innen de siste 48 timer². Om kateter er inneliggende kan ikke pyuri, grums eller lukt brukes til å stille diagnosen KAUVI, men fravær av mikrober kan avkrefte urologisk årsak til infeksjonssymptomer hos pasient².

SIGNIFIKANSGRENSER OG BESVARING AV FUNN

Som generell regel utføres ID og resistensbestemmelse på alle primære og sekundære uropatogener med signifikant vekst. Retningslinjer har hatt ulike definisjoner på signifikant vekst - både $\geq 10^3$, 10^4 , og 10^5 CFU/ml er satt som referansegrenser, men europeiske og amerikanske retningslinjer har siden 2009 og fremover satt signifikansgrense til $\geq 10^3$ CFU/ml^{2,14,16-18}. I Norge har en brukt $\geq 10^5$ CFU/ml siden forrige strategimøte, og vår nåværende praksis er dermed forskjellig fra gjeldende retningslinjer.

Dersom tilstrekkelige kliniske opplysninger foreligger kan prøven analyseres med identifikasjon og resistensbestemmelse med signifikansgrense $\geq 10^3$ CFU/ml for ett uropatogen, og $\geq 10^4$ CFU/ml dersom vekst av inntil to uropatogene mikrober. Dersom vekst av >2 mikrobearter, besvares prøven med blandingsflora og eventuelt behov for ny prøve^{1,17}.

Der foreslåes at en legger inn et klinisk kriterium for besvaring, da dette er relevant for tolkning av prøvesvaret. Dersom der ikke er klinikk på sannsynlig KAUVI, for eksempel opplysninger om positiv stix, beholdes $\geq 10^5$ CFU/ml som signifikansgrense for rapportering og resistensbestemmelse for funn av inntil 2 uropatogener. Ved vekst mellom 10^3 og 10^5 CFU/ml foreslåes det at en rapporterer funn av ≤ 2 uropatogener med navn, samt kommentar om at kateterurin ofte er kolonisert med mikrober, og at resistensbestemmelse utføres i samråd med kliniker dersom denne vurderer at pasienten sannsynligvis har en KAUVI.

Bakgrunnen for forslaget er at en ønsker sammenfall mellom norske og internasjonale retningslinjer, og at en sannsynligvis vil få flere positive prøvesvar ved endring av signifikansgrense fra $\geq 10^5$ til $\geq 10^3$ CFU/ml. Siden en ofte har problemer med angivelse av symptomer i rekvisisjon, kan det være fordelaktig at kliniker aktivt må ta stilling til funnet. Dette får klinikerne anledning til ved en ordning som er skissert over.

En slik praksis kan passe godt med AFA's nullpanel¹⁹ dersom mikrobefunn er usikker som årsak til infeksjon. Resistensbestemmelse utføres, men rapporteres ikke med mindre kliniker mener funnet er relevant.

Dersom kliniske opplysninger ikke foreligger, bør en kommentere at ABU og cystittsymptomer uten febrilia vanligvis ikke skal behandles.

REFERANSER

1. NHSN. *Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-CatheterAssociated Urinary Tract Infection [UTI]) Events*.
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscscauticurrent.pdf> (2023).
2. Hooton, T. M. *et al.* Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **50**, 625–663 (2010).
3. Helsedirektoratet. Sykehus - forekomst av helsetjenesteassosierte infeksjoner.
<https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/infeksjoner/forekomst-avhelsetjenesteassosierte-infeksjoner-i-sykehus> (2023).
4. European Association of Urology Guidelines for urological infections. in *Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023*.
5. Li, F. *et al.* Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Adv Nurs* **75**, 517–527 (2019).
6. Pelling, H. *et al.* Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters. *Lett Appl Microbiol* **68**, 277–293 (2019).
7. Wilks, S. A., Koerfer, V. V., Prieto, J. A., Fader, M. & Keevil, C. W. Biofilm Development on Urinary Catheters Promotes the Appearance of Viable but Nonculturable Bacteria. *Mbio* **12**, e03584-20 (2021).
8. Tyson, A. F. *et al.* Implementation of a Nurse-Driven Protocol for Catheter Removal to Decrease CatheterAssociated Urinary Tract Infection Rate in a Surgical Trauma ICU. *J. Intensiv. Care Med.* **35**, 738–744 (2018).
9. Mody, L. *et al.* A National Implementation Project to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Nursing Home Residents. *JAMA Intern. Med.* **177**, 1154–1162 (2017).
10. Rognoni, C. & Tarricone, R. Intermittent catheterisation with hydrophilic and non-hydrophilic urinary catheters: systematic literature review and meta-analyses. *Bmc Urol* **17**, 4 (2017).
11. Wullt, B., Sundén, F. & Grabe, M. Asymptomatic Bacteriuria is Harmless and Even Protective: Don't Treat if You Don't Have a Very Specific Reason. *European Urology Focus* **5**, 15–16 (2019).
12. Cai, T. *et al.* The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? *Clin Infect Dis* **55**, 771–777 (2012).
13. Wullt, B. & Svanborg, C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria—A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens* **5**, 52 (2016).
14. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 3.12.1-3.12.33 (2019)
doi:10.1128/9781555818814.ch3.12.
15. Nicolle, L. E. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **68**, ciy1121 (2019).
16. Svenska Infektionsläkarföreningen: Urinvägsinfektioner hos vuxna.
<https://infektion.net/wpcontent/uploads/2022/12/vardprogram-uvi-201106.pdf>.
17. Kouri, T. *et al.* *The EFLM European Urinalysis Guideline Update 2023*.
http://hdmbim.hr/images/vijesti/2023/31-01/EFLM_European_Urinalysis_Guidelines_Draft.pdf.
18. *UK Standards for Microbiology Investigations: Investigation of urine*.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/770688/B_41i8.7.pdf (2019).
19. AFAs anbefalte resistenspaneler; Versjon 4.1, 2021-02-19; ISBN 978-82-92345-45-0.
<https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20>

sentre%20og%20fagr%C3%A5d/AFA%20-
%20arbeidsgrupper%20for%20antibiotikasp%C3%B8rsm%C3%A5l/Resistenspaneler/19.02.21
%20AFAs%20anbefalte%20resistenspaneler.pdf.

MIKROBIOLOGISK URINDIAGNOSTIKK AV URETRITT

Forfatter: Odd Alexander Tellefsen, Mikrobiologisk avdeling, Sørlandet Sykehus.
odd.alexander.tellefsen@sshf.no

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1 –TILNÆRMING VED URETRITT

Anbefalt primærdiagnostikk ved mistenkt uretritt, er i dag NAAT fra førstestråleurin hos menn (10-20 mL), og vaginalprøve hos kvinner (Kan være selvtatt).

Det anbefales at det primært undersøkes for både *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium*. Testing for *Mycoplasma genitalium* anbefales generelt ikke hos asymptotiske pasienter

ANBEFALING 2 – N. GONORRHOEA

For *N. gonorrhoeae*, kan prøve til dyrkning også vurderes primært ved sterk klinisk mistanke om infeksjon, men bør alltid suppleres med NAAT for økt sensitivitet. Prøve til dyrkning anbefales alltid for resistenstesting *før* oppstart av behandling, og bør kommenteres i et positivt NAAT svar.

ANBEFALING 3 – M. GENITALIUM

Alle *M. genitalium*-positive prøver bør følges opp med genotypisk testing for makrolidresistens.

ANBEFALING 4 – U. UREALYTICUM

Rutinemessig testing av *U. urealyticum* ved symptomer på uretritt anbefales ikke. **Relevante kliniske opplysninger bør være en forutsetning for testing.**

ANBEFALING 5 – MINDRE VANLIGE AGENS

Diagnostikk av andre agens (*T. vaginalis*, Adenovirus, Herpes Simplex virus-1 og -2) vil først være aktuelt ved vedvarende symptomer etter at *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis* og *M. genitalium* er utelukket.

Rutinemessig testing anbefales ikke. Relevante kliniske opplysninger bør være en forutsetning for testing.

AVGRENSNINGER RELEVANTE PROBLEMSTILLINGER

Diagnostikk ved mistenkt uretritt er det som først og fremst er vurdert her. For flere agens og pasientgrupper, vil det også være indisert med testing fra andre lokalisasjoner (Rektalprøver, halsprøver, konjunktiva, etc). Dette er ikke vektlagt i større grad her.

PROBLEMOMRÅDE-VALG AV ANALYSE BASERT PÅ KLINISKE OPPLYSNINGER

Da flere av de ulike agens smittes ved seksuell kontakt, vil en diagnostisk utredning være avhengig av om pasienten har (i) Symptomer forenelig med uretritt, (ii) komplikasjoner som følge av en ubehandlet uretritt, eller (iii) risiko for SOI (screening) som kan være asymptomatisk.

Det bør fremkomme opplysninger på rekvisisjonen om det foreligger symptomer på uretritt eller om det er mistanke om SOI uten symptomer

BAKGRUNN.

En diagnostisk tilnærming av uretritt har tradisjonelt sett vært delt inn i gonoreisk uretritt (GU), og non-gonoreisk uretritt (NGU). Dette har i praksis vært basert på at GU har vært enkelt å sannsynliggjøre ved bruk av mikroskopi, og følgelig starte empirisk behandling

Primærdiagnostikk for agens som er omtalt her ved mistenkt uretritt er i dag NAAT fra førstestråleurin hos menn, og vaginalprøve hos kvinner. Dette muliggjør en syndrombasert tilnærming basert på risiko og/eller symptomer. Denne strategien reflekteres også i de fleste kliniske retningslinjer (10, 13). Avhengig av seksuell praksis vil vi også få prøver fra andre lokalisasjoner enn urogenitale. Slike reservoarer kan igjen være et reservoar for smitte ettersom de ofte er vanskeligere å behandle.

For enkelte agens vil det også være indisert med anbefalinger om kontrollprøve for smittefrihet, inklusivt råd om et spesifikt tidsvindu for å unngå falske positive kontrollresultater.

Neisseria gonorrhoea

For diagnostikk av *N. gonorrhoeae*, har NAAT generelt en høyere sensitivitet enn dyrkning, spesielt for hals- og rektumprøver. NAAT fra førstestråleurin hos kvinner anses ikke som optimalt, da det er vist å gi ca. 10% lavere sensitivitet sammenlignet med en vaginalprøve (1,7). Det kan derimot være et alternativt i tilfeller hvor det er vanskeligheter med å ta vaginalprøve. En selv tatt vaginalprøve har vist å gi tilnærmet like god sensitivitet som prøver fra endocervix (14)

En positiv NAAT bør vurderes bekreftet med en alternativ test, men dette er ofte ivaretatt ved bruk av et assay som dekker flere målgen. Bekreftende testing anbefales spesielt ved NAAT-positive halsprøver, grunnet fare for kryssreaktivitet med andre ikke-patogene *Neisseria*-arter (1).

Viabiliteten til *N. gonorrhoeae* faller raskt under transport, og risikoen for et falskt negativt dyrkningsresultat er stor. Mikroben er også følsom for miljøfaktorer, og prøver som har overgått 24 timer bør kommenteres (5). I de fleste tilfeller vil pasienten allerede ha startet behandling, og ny prøve til dyrkning er derfor ikke alltid hensiktsmessig.

For dyrkning, anbefales det penselprøver med et Amies-basert transportmedium (5). Det anbefales at prøver tas fra uretra hos menn, og fra endocervix hos kvinner. Dyrkningsprøver fra vagina er ikke

optimalt, men kan være et alternativ hos prepubertale jenter eller kvinner som har fått utført en hysterektomi (2, 7). Dette er vist å gi en isolasjonsrate tilnærmet 100% ved utsæd etter 6 timer, og >90% etter 12 timer (7). Det er noe sprikende anbefalinger vedr. optimal temperatur før transport. En studie fra 2018 har vist at ved bruk av Amies transportmedium, vil oppbevaring i kjøleskap øke viabiliteten i prøven (6). Dette er også i tråd med anbefalingene til WHO fra 2013 (7)

Dyrkning anbefales utført på et selektivt medium som inneholder antibiotika, for eksempel Thayer–Martin, modifisert Thayer–Martin medium (MTM), eller New York City agar (NYC). Tillegg av en ikkeselektiv skål (For eksempel sjokoladeskål) kan vurderes ved dyrkning av urogenitalt prøvemateriale, da det er beskrevet gonokokkisolater (ca. 2%) som er følsomme for den 3–4 mg/l konsentrasjonen av Vancomycin som er i enkelte selektive medier (5)

Skålene bør inkuberes i 35–37°C i 5% CO₂, og avleses etter 18–24 timer, ev. 48 timer dersom ingen vekst. Vekst av oksidase positive, Gram-negative diplokokker med typisk kolonimorfologi på et selektivt medium, vil være høyt prediktivt for *N. gonorrhoeae*.

Konfirmerende testing av suspekterte bakteriekolonier er også anbefalt, og det finnes ulike biokjemiske, immunologiske og molekylære tester til dette. MALDI-ToF er i dag tilgjengelig ved de fleste Norske laboratorier, og det finnes flere studier som angir god spesifisitet lik den ved bruk av API NH for MALDI-ToF direkte fra koloni (1, 3–4). Et annet alternativ er NAAT fra koloni. Krav til konfirmerende testing vil være høyere ved ekstragenitalt prøvemateriale eller i tilfeller hvor prøvesvaret kan ha juridisk konsekvens (f.eks. etter overgrep).

Kontrollprøver for smittefrihet (NAAT) er i alle tilfeller anbefalt tidligst 2 uker etter avsluttet kur. Ved vedvarende symptomer etter behandling, anbefales det i tillegg prøve til dyrkning 3–7 dager etter endt kur (1)

Resistensbestemmelse av *Neisseria gonorrhoeae* er alltid indisert ved positiv test. EUCAST har ikke etablert metode for lappediffusjon, og MIC-metode anbefales. Flere kommersielle skåler er tilgjengelige, og det oppfordres til å følge produsentens anbefalinger.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis er en den vanligste årsaken til NGU. Den lar seg ikke rutinemessig isolere ved dyrkning, og man er helt avhengig av molekylære tester for rutinediagnostikk. Serologi har ingen rolle i primærdiagnostikk eller screening. *Chlamydia trachomatis* infeksjon er ofte asymptomatiske, og kan føre til komplikasjoner som bekkeninfeksjon og infertilitet hos kvinner. Mindre vanlig komplikasjon er epididymitt-orkitt hos menn. Det er lite data på om *C. trachomatis* gir økt infertilitet hos menn.

Førstestråleurin hos kvinner anbefales ikke grunnet lavere sensitivitet sammenlignet med vaginalprøve (8). Andre lokalisasjoner (rektal, hals og konjunktiva) bør vurderes konfirmert med en alternativ test (8). Halsinfeksjon er som regel asymptomatisk, men kan gi lett ubehag som sår hals. Rektalinfeksjon er også oftest asymptomatisk, men kan føre til proktokolitt. Lymphogranuloma venereum (LGV) er en egen variant forårsaket av serovar L1–L3, og forløper som en invasiv ulcerativ infeksjon med mange likhetstrekk til IBD. LGV er endemisk blant MSM i Europa. Opptil 25% vil være asymptomatiske, og utgjør derfor et reservoar for videre smitte. LGV bør derfor vurderes hos HIVpositive menn som har IBD-lignende symptomer og/eller proktitt.

Kommersielle NAAT for *C. trachomatis* DNA/RNA diskriminerer ikke mellom mellom LGV og non-LGV genovar, og positive rektalprøve bør sendes til samarbeidende laboratorium om ikke analysen utføres lokalt. LGV hos heteroseksuelle er sjeldent (8–9)

Kontrollprøve etter behandling for *C. trachomatis* er ikke nødvendig med unntak av gravide, mistanke om dårlig compliance, vedvarende symptomer, og/eller fare for resmitte (8). En ev. kontrollprøve (NAAT) bør tas tidligst 4 uker etter fullført behandling.

Mycoplasma genitalium

Som ved *C. trachomatis*, lar bakterien seg ikke rutinemessig isolere ved dyrkning, og man er helt avhengig av molekylære tester for rutinediagnostikk. Europeiske retningslinjer for *M. genitalium* ble oppdatert i 2021 med en innsnevring av indikasjon for testing og ev. behandling. Asymptomatisk bærerskap er vanlig, og det er manglende data på det naturlige forløpet av et asymptomatisk bærerskap. Det er derfor ikke anbefalt å teste asymptomatiske pasienter grunnet økende resistens og bivirkninger assosiert med moxifloxacin. Unntaket er i tilfeller hvor partner har fått påvist infeksjon (10). Hos kvinner har studier vist at vaginalprøver har noe høyere sensitivitet enn prøver tatt fra endocervix.

I Europa er det med økende makrolidresistens, en sterk anbefaling for testing av makrolidresistens i primærdiagnostikken. Kontrollprøver anbefales for alle tidligst 3 uker etter fullført behandling, og bør kommenteres ved et positivt prøvesvar.

Ureaplasma urealyticum

Betydningen av *U. urealyticum* i urinveiene, og dens rolle som årsak til uretritt har lenge vært omdiskutert. Bakterien overføres ved seksuell kontakt.

I 2019 gikk IUSTI Editorial board igjennom tilgjengelig litteratur på testing og behandling av *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* og *Ureaplasma Urealyticum*.

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon frarådes det rutinemessig testing og behandling av symptomatiske og asymptomatiske kvinner og menn (11).

De fleste eldre studier er utført med dyrkningsbasert påvisning av mikroben som har vanskeligheter med å skille *U. urealyticum* fra *U. parvum*. *U. parvum* er sannsynligvis mer vanlig enn *U. urealyticum* hos menn, og assosieres ikke med uretritt. Flere tidlige PCR assay skiller heller ikke mellom de ulike species, og kommersialisering av ulike NAAT-baserte tester har ytterligere forverret unødvendig testing og behandling.

U. urealyticum er derimot vist å være assosiert med NGU hos unge menn, men er anslått til å være årsak i kun en brøkdel av tilfellene der mikroben påvises ved en uretritt. Best evidens for kausalitet ved NGU er det hos yngre menn med få seksualpartnere. Men selv i denne gruppen vil tilstedeværelse av mikroben oftest ikke føre til uretritt. Det antas at adaptiv immunitet spiller en viktig rolle, hvor vedvarende eller repeterende eksponering for mikroben vil føre til et asymptomatisk bærerskap.

I tilfeller hvor *U. urealyticum* er vurdert som sannsynlig årsak til uretritt hos unge menn er funnet oftest assosiert med en høy bakteriebyrde i prøvematerialet. IUSTI anbefaler derfor at molekylær testing utføres med muligheter for kvantitativ påvisning. Dette vil øke den positive prediktive verdien av undersøkelsen betydelig.

Hos kvinner er det foreløpig heller ikke gode data på at påvist *U. urealyticum* alene er sikker årsak til cervicitt, uretritt, vulvovaginit, eller infertilitet. De fleste studier har ikke tatt hensyn til samtidig høyere prevalens av andre seksuelt overførbare agens og/eller vaginal dysbiose i denne pasientgruppen. Flere studier er nødvendig

Antimikrobiell behandling av mikroben er også vanskelig, og overbehandling kan føre til resistensutvikling. Behandlingssvikt er ikke uvanlig.

Trichomonas vaginalis

Trichomoniasis skyldes en seksuell overførbart infeksjon med den ekstracellulære protozoen *Trichomonas vaginalis*. Den er uvanlig i Norge. Menn har sjeldent symptomer, men kan i sjeldne tilfeller utvikle uretritt, epididymitt eller prostatitt.

Førstevalg for diagnostikk er NAAT fra førstestråle urin hos begge kjønn, eller vaginalprøve hos kvinner (12)

Adenovirus

Tilstanden er estimert til å utgjøre mellom 2-4% av NGU og er selvbegrensede. Rutinemessig testing anbefales ikke.

Prøve for adenovirus kan være aktuelt ved samtidig konjunktivitt og uretritt med erytem rundt urinrørsåpningen. Kliniske studier oppgir NAAT fra førsteståleurin eller penselprøve fra uretra som aktuell diagnostikk.

Herpes Simplex virus-1 og -2

Tilstanden er estimert til å utgjøre mellom 2-3% av NGU. Genital herpesinfeksjon kan gi infeksjon i og rundt uretra. Herpetiforme lesjoner ses hos kun 1/3 av pasientene, og de fleste har sterk dysuri uten utflod. Studier angir NAAT fra førsteståleurin eller penselprøve fra urethra som aktuell diagnostikk (13)

REFERANSER

1. Meyer T, Buder S. The Laboratory Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: Current Testing and Future Demands. *Pathogens*. 2020 Jan 31;9(2):91.
2. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020 Oct 29:956462420949126.
3. Buchanan R, Ball D, Dolphin H, Dave J. Matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Sep;22(9):815.e5815.e7.
4. Morel F, Jacquier H, Desroches M, Fihman V, Kumanski S, Cambau E, Decousser JW, Berçot B. Use of Andromas and Bruker MALDI-TOF MS in the identification of *Neisseria*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Dec;37(12):2273-2277.
5. Leber, A. L. (Ed.). (2016). *Clinical microbiology procedures handbook* (4th ed.). American Society for Microbiology.
6. Serra-Pladevall J, Gulin Blanco C, Vila Olmo N, Arjona Camacho P, Andreu Domingo A. Preservation of *Neisseria gonorrhoeae*: should swabs be refrigerated or not?: *Neisseria gonorrhoeae* preservation. *J Microbiol Methods*. 2018 Feb;145:37-39.
7. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Geneva: World Health Organization; 2013. *Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including Human Immunodeficiency Virus*.
8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016 Apr;27(5):333-48.
9. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, Unemo M. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct;33(10):1821-1828.
10. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 May;36(5):641-650.
11. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Nov;32(11):1845-1851.
12. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS*. 2018;29(13):1258-1272.
13. Sadoghi B, Kränke B, Komericki P, Hutterer G. Sexually transmitted pathogens causing urethritis: A minireview and proposal of a clinically based diagnostic and therapeutic algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 26;9:931765.
14. Stewart C M W, Schoeman S A, Booth R A, Smith S D, Wilcox M H, Wilson J D et al. Assessment of self taken swabs versus clinician taken swab cultures for diagnosing gonorrhoea in women: single centre, diagnostic accuracy study *BMJ* 2012; 345 :e8107

URINSTEINER

Forfatter: Einar Nilsen

FORSLAG TIL ANBEFALINGER (RØD SKRIFT = TIL DISKUSJON KONTROVERSIELLE)

ANBEFALING 1

Ureaseproduserende mikrober skal håndteres som andre mikrober ved tolkning, reistensbestemmelse og svar

ANBEFALING 2

Å teste for ureaseproduksjon gir liten klinisk nytte og anbefales ikke gjort rutinemessig.

ANBEFALING 3

Dyrkning av urinsteiner bør bare gjøres dersom det også gjøres bestemmelse av steintype

ANBEFALING 4

Steinkulturer: Prosedyrer for tolkning og bruk av svar i klinisk praksis bør etableres i samarbeid med lokalt fagmiljø innen urologi før tilbudet etableres. Prosedyrene må jevnlig oppdateres i henhold til eventuelle publikasjoner som undersøker hvorvidt funn i steinkulturer gir relevant veiledning for behandling

ANBEFALING 5

Dyrkning av urinsteiner bør gjøres på standardisert metode, forslagsvis metode beskrevet i «clinical microbiology procedures handbook, american society for microbiology»

ANBEFALING 6

Ved kombinasjonen struvittsteiner og negativ dyrkning av urin og evt steinkultur, bør pasienten undersøkes for *Ureaplasma urealyticum*. PCR er foretrukket metode, test of cure noen uker i etterkant av behandling er sannsynligvis nyttig da det er beskrevet resistens for de fleste aktuelle antibiotika.

PROBLEMMOMRÅDER

Infeksjonssteiner utgjør bare en liten andel av urinsteiner (5-15%), men alle typer steiner kan bli kolonisert av mikrober og øker risikoen for sekundære urinveisinfeksjoner (1). Det er et stort antall bakterie spp. som kan spalte urea og dermed gi opphav til infeksjonssteiner. Noen er obligate ureasedannere, men flertallet er ikke-obligate(2, 3). Bare en liten andel av de med UVI eller bakteriuri p.g.a ureasedannende mikrobe vil danne urinsteiner. Man kan derfor ikke sannsynliggjøre hvilken type urinstein det er snakk om ut fra dyrkningsfunn; til dette må det gjøres en analyse for steinens kjemiske sammensetning.

Etter at urinstein er kolonisert med en mikrobe er det usannsynlig at man klarer å sterilisere denne uansett hvilken antibiotikabehandling man gir, og definitiv behandling av stein/steinrelatert UVI er fjerning av urinstein. Hos pasienter hvor man på grunn av komorbiditer eller andre årsaker ikke klarer å fjerne hele steinen, så kan det være aktuelt å gi vedvarende antibiotikabehandling og eventuelt en ureasehemmer. Skal det være aktuelt å gi en ureasehemmer så må man både vite at steinen er helt eller delvis en struvitstein, og at infiserende mikrobe er/potensielt er ureaseproduserende(2).

For struvitsteiner viser de fleste studier god sammenheng mellom funn i urinprøve og funn ved steindyrkning, slik at dyrkning av urinprøve sammen med bestemmelse av steintype vil være nok for å kunne velge antibiotikabehandling og eventuelt bruk av ureasehemmer. For metabolske steiner er sammenhengen mellom funn i urin og ved dyrkning av stein dårligere, men betydning av ulike funn i stein og urin er usikker (3-8).

Dyrkning av urinsteiner kan være en bedre prediktor for post- operativ infeksjon etter steinfjerning enn dyrkning av pre-operativ urinprøve (4). Det er imidlertid ikke gjort studier som undersøker behandlingssuksess ved valg av behandling ut fra steindyrkning vs. urindyrkning eller empirisk behandling. Det er derfor stor usikkerhet knyttet til relevansen av mikrobefunn i urinsteiner, og usikkerheten er spesielt stor knyttet til metabolske steiner. Det er sannsynlig at mange av mikrobene som dyrkes fra metabolske steiner er kolonisorer som ikke er klinisk relevante. At et dyrkningsvar vil komme 1-3 døgn etter at en urinstein er fjernet vil også begrense muligheten til å bruke svaret for å styre en eventuell pre-emptiv antibiotikabehandling etter steinfjerning.

Ureaplasma spp har ikke blitt vist å forårsake pyelonefritt. Imidlertid produserer de urease og induserer krystallisering av struvitt/kalsiumfosfater i urin in vitro og i dyremodeller. I noen eldre studier fant man oftere Ureaplasma hos pasienter med struvitsteiner enn hos de med metabolske steiner(9, 10). Få(ingen?) laboratorier dyrker og resistensbestemmer ureaplasma, så det er mest nærliggende å bruke PCR for påvisning. Det finnes resistens for både tetrasykliner, makrolider og kinoloner. «Test of cure» noen uker i etterkant av behandling vil sannsynligvis være nyttig.

Obligat ureaseproduserende mikrober (>98%)

Proteus spp.
Providencia rettgeri
Morganella morganii
Corynebacterium urealyticum
Ureaplasma urealyticum

Fakultativt urease-produserende mikrober

Enterobacter gergoviae

Klebsiella spp.

Providencia stuartii

Serratia marcescens

Staphylococcus spp.

OBS: Opptil 5% av Escherichia coli, Enterococcus spp. og Pseudomonas aeruginosa stammer produserer urease.

REFERANSER

1. Hsiao CY, Chen TH, Lee YC, Hsiao MC, Hung PH, Chen YY, Wang MC. Urolithiasis Is a Risk Factor for Uroseptic Shock and Acute Kidney Injury in Patients With Urinary Tract Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:288.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
3. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. *Annals of Translational Medicine*. 2016;5(2):32.
4. Gupta A, Vyas N, Sharma G, Priyadarshi S, Maghnani D, Swain PK. A comparison of pre-operative urine culture with intra-operative stone culture: a prospective observational study. *African Journal of Urology*. 2020;26(1):78.
5. Korets R, Graversen JA, Kates M, Mues AC, Gupta M. Post-percutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response: a prospective analysis of preoperative urine, renal pelvic urine and stone cultures. *J Urol*. 2011;186(5):1899-903.
6. Paonessa JE, Gnessin E, Bhojani N, Williams JC, Jr., Lingeman JE. Preoperative Bladder Urine Culture as a Predictor of Intraoperative Stone Culture Results: Clinical Implications and Relationship to Stone Composition. *J Urol*. 2016;196(3):769-74.
7. Shafi H, Shahandeh Z, Heidari B, Sedigiani F, Ramaji AA, Pasha YR, et al. Bacteriological study and structural composition of staghorn stones removed by the anatrophic nephrolithotomic procedure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(2):418-23.
8. Shah P, Baral R, Agrawal CS, Lamsal M, Baral D, Khanal B. Urinary Calculi: A Microbiological and Biochemical Analysis at a Tertiary Care Hospital in Eastern Nepal. *International Journal of Microbiology*. 2020;2020:8880403.
9. Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S. Urinary infection stones caused by *Ureaplasma urealyticum*: a review. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1988;53:46-9.
10. Kokkayil P, Dhawan B. *Ureaplasma*: current perspectives. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33(2):205-14.

VEDLEGG: Påmeldte deltakere

Påmeldt til fysisk deltakelse

Anja Guleng	Sykehuset Østfold, Kalnes	Innleder; Representant
Anne-Marthe Urdal Sand	OUS-Rikshospitalet	Representant (delt med Jørgen V. Bjørnholt)
Anne Torunn Mengshoel	FHI	FHI-arbeidsgruppen
Astrid L. Wester	FHI	FHI-arbeidsgruppen
Audun Sivertsen	Haukeland	Innleder;
Dipali Gulati	Ahus	Innleder; Observatør;
Erik Hansen Aslaksen	St. Olavs hospital	Observatør;
Fabian Åhrberg	Helse Nord-Møre, Molde og Ålesund	Representant (delt med Einar Nilsen som deltok digitalt)
Gaute Syversen	OUS, Ullevål	Representant
Hanne M. Gilboe	OUS, Ullevål	Innleder
Heidi Cecilie Villmones	Sykehuset Vestfold, Tønsberg	Programkomite;
Heidi Johanne Espvik	Ahus	Innleder
Jørgen V. Bjørnholt	OUS-Rikshospitalet	Representant
Kamila Karolewska	Førde sentralsjukehus	Representant; Innleder;
Kjersti Wik Larssen	St. Olavs Hospital	Referansegruppen
Kyriakos Zaragkoulias	St. Olavs Hospital	Innleder;
Linn Drægni	Vestre Viken, Drammen	Programkomite; innleder
Liv Reidun Tverelv	UNN, Tromsø	Observatør;
Maria Schei Haugan	St.Olavs hospital	Representant
Niclas Raffelsberger	UNN, Tromsø	Innleder;
Nora Elisabeth Nyquist	Ahus	Representant; Innleder;
Odd Alexander Tellefsen	Sykehuset Sørlandet	Innleder
Paula Hillestad	Unilabs	Representant
Peter Huszthy	Ahus	Observatør;
Polina Katsioulari	FHI	FHI-arbeidsgruppen
Rolf-Arne Sandnes	Sykehuset Innlandet	Innleder; representant;
Ruben Dyrhovden	Helse Bergen, Haukeland	Representant
Sandra Åsheim	Nordlandssykehuset, Bodø	Representant
Ståle Tofteland	Sørlandet sykehus	Representant; Referansegruppen
Therese Johansen	Nordlandssykehuset, Bodø	Innleder;
Trond E. Ranheim	Fürst Medisinske Laboratorium	Programkomite; innleder
Zoey Drageset	FHI	FHI arbeidsgruppen
Aasmund Fostervold	Helse Stavanger	Representant
Åshild Marvik	Sykehuset i Vestfold	Representant

Påmeldt til digital representasjon

Einar Nilsen	Helse Møre og Romsdal	Representant
Liv Jorunn K. Hafne	Helse Fonna, Haugesund	Representant

Påmeldt til digital observasjon*

Aleksandra Jakovljević	St. Olavs Hospital, Trondheim
Amalie Marie Nordskog	Sørlandet sykehus, Kristiansand
Carina Thilesen	Unilabs Laboratoriemedisin
Berit Harbak	Sykehuset Levanger
Bodil Nord	Sykehuset innlandet, Lillehammer
Carina Williksen	Sykehuset Levanger
Cathrine Mørch	Unilabs laboratoriemedisin
Elisabeth Sirnes	Førde sentralsjukehus
Ghantous Milad Chedid	Helse Fonna, Haugesund
Hilde Fardal	Stavanger
Håkon Kinck Borén	Rikshospitalet
Kristina Papp	Unilabs Laboratoriemedisin
Kristin Jørgensen	Sykehuset Vestfold, Tønsberg
Monica Alme	Unilabs Laboratoriemedisin
Nils Olav Hermansen	OUS Ullevål
Nina Beate Johansen	Fürst medisinsk laboratorium
Paul Christoffer Lindemann	Helse Bergen, Haukeland
Rebecca Jonsson	Sykehuset Innlandet, Lillehammer
Renate Sørjoten	Fürst Medisinske Laboratorium
Siri Tandberg Knoop	Helse Bergen, Haukeland
Sissel Grønvold	Fürst Medisinsk Laboratorium

* reelt antall var høyere, siden lenke til møtet kunne deles til andre ved samme laboratorium

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

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no