

Urinmikroskopis diagnostiske værdi ved urinvejsinfektioner i almen praksis - Et systematisk review



Forskningstræningskursus i almen
medicin, hold 32 nord
Sophie Heidemann, Emil Heilmann
Lydicksen, Lise Elsborg Fenger
Vejleder Morten Bondo Christensen

Indhold

Introduktion	2
Metode	3
Resultater	5
Diskussion	10
Opsamling af diskussion	12
Konklusion	12
Fremtidige perspektiver	13
Bilag 1	14
Referenceliste	15

Introduktion

Urinvejsinfektion (UVI) eller symptomer herpå udgør en væsentlig del af konsultationer i almen praksis. Undersøgelser viser at disse udgør cirka 2-5% af alle patientkontakter i almen praksis, og omkring halvdelen af disse patienter præsenterer sig med bakteriuri (ref. 1).

I DSAMs vejledning om diagnostik og behandling af UVI i almen praksis fremgår det at urinstix kan erstattes af urinmikroskopi som led i diagnostikken heraf (Bilag 1). Det understreges dog, at præcisionen af mikroskopi afhænger af personalets kompetencer (ref. 2), hvilket kan føre til tvivl om metodens pålidelighed. Har urinmikroskopi i så fald fortsat sin plads som metode til urinanalyse i almen praksis? Vi har undervejs gennem vores færd i almen praksis indtryk af, at mikroskopi sjældent benyttes isoleret til at diagnosticere UVI, men suppleres i reglen med urinstix og/eller point-of-care (POC) urindyrkning. Dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt urinmikroskopi er et overflødig led i diagnostikken, og om metoden kan undværes uden at kompromittere nøjagtigheden af UVI-diagnosen og -behandlingen.

For at sikre korrekt behandling af patienter med UVI og for at undgå overbehandling, bør diagnosen understøttes af flere trin. Det første trin i diagnosticeringen er en grundig anamnese, hvor de typiske symptomer inkluderer bl.a. pollakisuri, dysuri og øget vandladningstrang. Det næste led i diagnostikken bør være en analyse af urinen, og her findes der flere metoder, der omtales nedenfor. Indledningsvist findes der mange fejlkilder blot ved aflægning af urinprøven. Urin er som oftest sterilt, indtil det forlader urinvejene, og der er derfor risiko for kontaminering under opsamling af prøven. For at undgå falsk positive resultater er det vigtigt at sikre korrekt opsamling, hvilket indebærer grundig afvaskning før opsamling af midtstråleurin i en egnet beholder. Det er også essentielt at skelne mellem asymptomatisk bakteriuri og UVI, for at finde de patienter det bør behandles.

Den ideelle metode til urinundersøgelse i almen praksis bør være enkel, hurtig, sikker og kunne udføres, mens patienten afventer resultatet i konsultationen.

Urinstix er en hurtig, enkel og omkostningseffektiv metode til undersøgelse af urin. Hyppigst testes parametre som: leukocytter, nitrit, protein, pH, erythrocytter, ketoner og glukose. I diagnostikken af UVI er de primære relevante parametre leukocytter og nitrit. Udslag for nitrit afhænger af bakteriernes evne til at omdanne nitrat til nitrit, hvilket betyder, at positive resultater kun ses ved kolonisering af nitrat-omdannende bakterietyper (f.eks. E. coli). Derudover påvirkes resultatet af faktorer som inkubationstid og lagring af urin i blæren før analysen. Derfor vil ikke alle patienter med UVI teste positivt for nitrit.

Forekomsten af leukocytter i urinen, ved UVI, sker på baggrund af den inflammation, som bakterierne forårsager. Urinstix reagerer på enzymet leukocyttesterase, der findes i leukocytter, men testen er meget sensitiv og kan derfor give positivt udslag selv ved små mængder leukocytter. Disse små mængder kan også være til stede i andre patologiske eller ikke-patologiske tilstande, hvilket kan komplicere tolkningen.

Urinstix kan aflæses enten manuelt eller mere standardiseret og automatiseret ved analyseapparat. Tolknings af urinstix er dog omdiskuteret. Studier har vist, at tilstedeværelsen af nitrit øger sandsynligheden for bakteriuri, mens fraværet af nitrit taler imod (ref. 3). Urinstix bør dog altid sammenholdes med bla. symptomer, som i sig selv, kan være vejledende ift. behandlingsvalg.(ref. 2)

Urinmikroskopi er en enkel og relativ hurtig metode, som undertiden benyttes i almen praksis til urinanalyse. Metoden udføres ved, at placere dråber af urin mellem to glasobjekter, og bakterier, hvis tilstede, kan detekteres gennem mikroskopet. Et anerkendt kriterium (Kass) for signifikant bakteriuri er et bakterietal på $>10^3/\text{mL}$ af midtstråleurin (ref. 4). I almen praksis er fasekontrastmikroskopi den mest anvendte teknik til urinmikroskopi. Fordelen ved denne metode er, at den ikke kræver præparering, farvning eller tilsætning af medier, hvilket gør den at foretrække frem for andre mikroskopimetoder (eksempelvis olieimmersion).

For at identificere bakterier i urinprøven, er det essentielt, at personalet besidder de rette kompetencer, og at disse kompetencer opretholdes gennem regelmæssig anvendelse af teknikken.

Både urinmikroskopi og urinstix som analysemetode kan understøttes af et sidste led: en **mikrobiologisk dyrkning**, hvor bakterier, hvis til stede, dyrkes frem. Undersøgelsen kan udføres som en POC test i almen praksis eller indsendes til laboratoriedyrkning - sidstnævnte anses for golden standard. Metoden udføres ved at afsætte velblandet urin på forskellige agarplader, som inkuberes i et varmeskab ved 35 grader i minimum 16 timer. Herefter aflæses pladerne for vækst, herunder antal, bakterietyper og eventuelle resistensmønstre (ref. 5). Metoden kræver tid, og resultaterne er først tilgængelige efter 1-3 dage, afhængig af om undersøgelsen udføres som POC test i praksis eller indsendes til laboratorieanalyse.

Vi er igennem vores kandidatuddannelse og diverse uddannelsesstillinger på forskellige afdelinger lært op med, at man som initial diagnostik af UVI kan bruge urinstix og efterfølgende urindyrkning med resistensbestemmelse. Ingen af de afdelinger vi har været på, har haft urinmikroskopi til rådighed.

Når vi har været i almen praksis har ca. halvdelen af stederne haft urinmikroskopi til rådighed. Ingen af os tre har været på kursus i urinmikroskopi eller er grundigt oplært, hvorfor vi har fravalgt denne mulighed når den har været til stede. Et mikroskop er en ekstra udgift ved anskaffelse og kræver ekstra tid ift. udelukkende at bruge urinstix i den initiale diagnostik. Vores tutorlæger er alle overbeviste om at urinmikroskopi øger deres diagnostiske sikkerhed ved den initiale diagnostik af UVI, men vi stiller os udfordrende ift. dette.

Vi ønsker at lave et systematisk review af litteraturen for at belyse relevansen af urinmikroskopi i den initiale diagnostik af UVI i almen praksis, sammenlignet med alternative diagnostiske metoder i form af urinstix og POC urindyrkning.

Metode

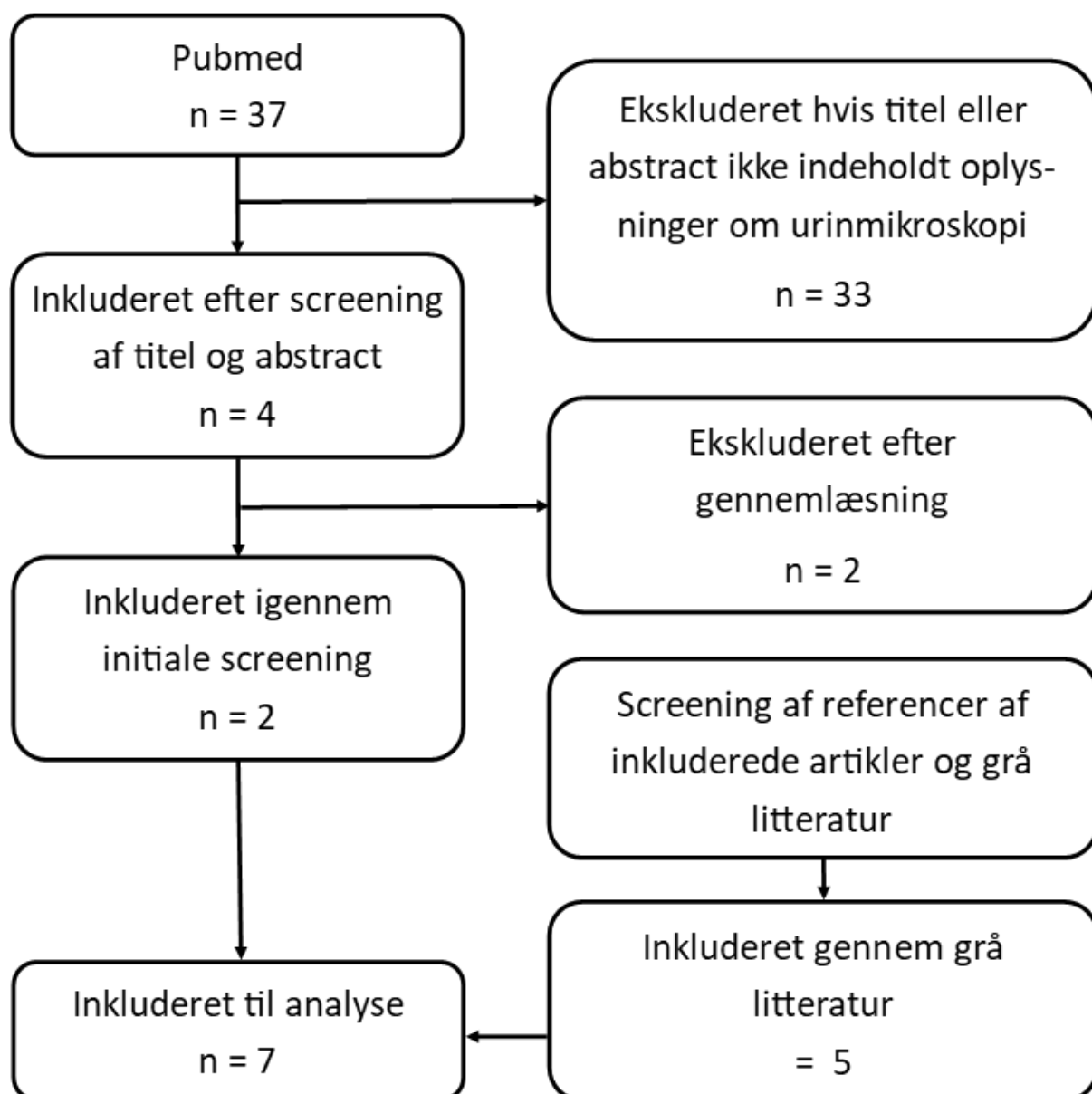
Vi besluttede, at vi ved et systematisk review hurtigst kunne få overblik over mest mulig data. Vi brugte PubMed-databasen til at lave litteratursøgning. Søgestrengen blev sammensat af forskellige søgeord for urinstix, urinvejsinfektion og almen praksis samt urinmikroskopi. Dette gav kun fem resultater, hvorfor sidstnævnte søgeord blev suppleret med MESH for urinalysis (urinprøve/urinundersøgelse). Dette gav søgestrengen

("urine microscopy" or "urinalysis"[MeSH Terms]) AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR "Urinary tract infection" OR "UTI" OR "acute cystitis" OR "bladder infection" OR "bacteriuria") AND ("primary health care"[MeSH Terms] OR "primary care" OR "family doctor" OR "primary health care" OR "primary medical care" OR "general practitioner" OR "general practice" OR "family practice" OR "family medicine" OR "family physician") AND ("urine dipstick" OR "dipstick" OR "dipstick test*")*

Denne søgestreng gav 37 resultater. Alle tre i gruppen gennemgik titel og abstract på artiklerne, for at finde egnede artikler, og hvis der var uoverensstemmelser, nåede vi til enstemmig enighed om hvilke artikler vi skulle inkludere. I alt blev der sorteret 33 artikler fra. Efter gennemlæsning af de fire artikler inkluderede vi to artikler i vores opgave (Bhansali et al. 2020, Hoelmkjaer et al. 2019).

Da antallet af artikler var for begrænset til udelukkende at basere vores review på, blev der også søgt efter grå litteratur. Dette inkluderede både referencelisterne fra de inkluderede artikler samt en bredere søgning på internettet over emnet. I denne søgen har vi også inddraget studier som ikke indeholder information om urinstix, for at være sikker på at få nok studier til denne forskningstræningsopgave.

I den grå litteratursøgningen blev yderligere fem relevante artikler inddraget i opgaven. Samlet set er der således syv artikler, der danner grundlag for denne forskningstræningsopgave.



Flowchart der illustrerer screening og udvælgelse af litteratur.

Resultater

Hoelmkjaer et al. (ref. 6)

Formålet med studiet var at sammenligne tre POC tests – urinstix, urinmikroskopi og urindyrkning – i diagnosticeringen af UVI i almen praksis, og undersøge om en forsinkelse i analysen på op til fire timer påvirker nøjagtigheden af testene. Studiet inkluderede 117 kvinder med symptomer på UVI, der afgav både første-stråle urin (FVU) og midt-stråle urin (MSU) fra samme miktion.

Resultaterne viste, at POC dyrkning havde den højeste sensitivitet (87-90%) for både FVU og MSU, uanset forsinkelse i analysen. Specificiteten var 80% for MSU og lavere for FVU (63-75%). Urinmikroskopi havde en lavere sensitivitet (61-71% for MSU og 69-77% for FVU), men højere specificitet for MSU (81-91%) sammenlignet med FVU (52-74%). Urinstix havde en sensitivitet på 65-73% for MSU og 73-81% for FVU, og en specificitet på 75-78% for MSU og 55-65% for FVU. Forfatterne konkluderede derfor, at urindyrkning var den mest præcise POC test til diagnosticering af UVI i almen praksis, især når det blev udført på MSU.

Samlet overensstemmelse for FVU og MSU med referencedyrkningen var for POC dyrkning signifikant både ved øjeblikkelig analyse (76% $P=0,03$) og efter en times forsinkelse (74% $P=0,003$). Urinstix havde 63% (signifikant ved $t=0$ $p=0,04$) samlet overensstemmelse mens mikroskopi viste højere samlet overensstemmelse ved længere forsinkelse (54% $P=0,005$ ved øjeblikkelig analyse og 71% $P=0,03$ ved 4 timers forsinkelse). Fejlrate for MSU var generelt lavere end for FVU på tværs af dyrkning, mikroskopi og urinstix. Studiet konkluderer, at den lavere fejlrate for MSU indikerer, at det er en mere præcis metode end FVU til at diagnosticere UVI ved POC test i almen praksis.

Holm et al. (ref. 7)

Formålet med dette studie var at undersøge, om tilgængeligheden af POC mikroskopi eller POC dyrkning i almen praksis kunne føre til en mere passende behandling af patienter med mistanke om UVI, mens man ventede på dyrkningen fra det mikrobiologiske laboratorium. Studiet inkluderede 1545 patienter fra 76 almen praksisser i København, der blev randomiseret til enten at modtage retningslinjer for diagnosticering af UVI eller fortsætte med sædvanlig praksis. Hovedresultatet var, at tilgængeligheden af POC dyrkning var forbundet med en signifikant øget andel af passende behandlinger (71% vs. 65%, $p=0,042$), mens tilgængeligheden af mikroskopi ikke viste nogen betydelig forskel (70% vs. 69%, $p=0,54$). De konkluderer på baggrund heraf at praksisser bør vælge en strategi, hvor de enten udfører dyrkning i praksis eller sender urin til laboratoriet for dyrkning.

Kollerup et al. (ref. 8)

Studiets formål var at vurdere anvendelsen og kvaliteten af POCT (urinmikroskopi, -dyrkning og -resistensbestemmelse) i almen praksis. Vi vil ikke kommentere på resistensdelen her, da det ikke er det vi ønsker belyst med denne opgave. Almen praksisser modtog årligt seks standardiserede urinprøver med uropatogene bakterier, som blev analyseret med rutinetests. Resultaterne blev sammenlignet med analyser fra referencelaboratorier, og data fra 5361 prøver blev indsamlet.

Resultaterne af undersøgelsen viser, at kvaliteten af POC testene i almen praksis varierede betydeligt. Samlet set viste resultaterne, at mens *E. coli*-infektioner kunne diagnosticeres med acceptabel præcision ved begge testmetoder (dyrkning 87%; mikroskopi 78,3%), var der større variation ved mikroskopi og urin dyrkning i praksis, når andre bakterier var involveret, men overordnet præsterede POC dyrkning bedst.

Smith et al. (ref. 9)

Studiet har til formål at evaluere på udvalgte metoder, herunder urinstix og fasekontrast mikroskopi, under diagnosticeringen af UVI, og derigennem udvikle en praktik som kunne optimere sandsynligheden for at de indsendte dyrkninger også har et klinisk brugbart resultat. Studiet ønskede også at afklare andre mulige prædiktive parametre, som ikke redegøres yderligere for her, idet emnerne er udenfor fokusområdet.

Der blev undersøgt i alt 500 urinprøver af midstråle/kateterurin, med ukendt symptomatologi, blandet ifht køn og alder, indsendt til laboratorie indenfor ti timer efter opsamling af prøven. Urinprøven blev testet med urinstix og efterfølgende, undersøgt ved fasekontrast mikroskopi, for til sidst at undergå dyrkning iht. laboratorie protokol, og dyrkningssvaret aflæst atten timer senere. Dyrkningssvaret kategoriseres ud fra væksten, herunder bl.a. vækst af patogene bakterier. Af de 500 prøver, havde 77 udelukkende vækst af patogene bakterier og yderligere 18 havde en blandet bakterievækst, men domineret af patogene bakterier..

Studiet vælger at se på de pågældende metoders evne til at forudse fraværet af patogener i urinen, netop med reference i dyrkningssvaret. De finder at korrelationen mellem negativt fund ved mikroskopi og negativt dyrkningsresultat, gav en høj positiv prædiktiv værdi på 92%. I sammenhængen mellem urinstix og dyrkningssvar, findes også en høj positiv prædiktiv værdi på 94%, og kan dermed næsten sidestilles ift. at forudse fravær af patogener. Kombinationen af de to metoder, dvs. tilfælde hvor både urinstix og urinmikroskopi frembød med negative svar, højnede derimod ikke den prædiktive evne signifikant.

Beyer et al. (ref. 10)

Studiet sigter mod at undersøge validiteten af mikroskopi som et diagnostisk redskab ved UVI i almen praksis. Studiet gennemgår systematisk litteratur, herunder i alt 8 studier, som inkluderede urinmikroskopi, udført i almen praksis eller lignende, på patienter med symptomer på UVI og med reference til mikrobiologisk dyrkning. Fire af studierne havde moderat risiko for bias, og fire med lav risiko, herunder hovedsageligt grundet patientselektion.

Derudover varierer studierne bla. ift. mikroskopi teknik. Kun et enkelt studie benyttede fasekontrast mikroskopi, to studier redegjorde ikke for metoden og resten benyttede lysmikroskopi. Prævalensen af UVI spænder vidt blandt studierne fra 17-82%, sammen med sensitiviteten 47-97% og specificiteten 27-100%.

Den positive prædiktive værdi for urinmikroskopi var generelt høj blandt studierne (73-100%), imens den negative prædiktive værdi varierede mere vidt (41-97%). Fasekontrast mikroskopi havde høj specificitet (97%), men lavere sensitivitet (74%), hvor nøjagtigheden var højere ved lysmikroskopi.

Bhansali et al. (ref. 11)

Studiets formål er at undersøge kvaliteten af urinstix i diagnosticeringen af urinvejsinfektion, i en del af Indien, hvor der ikke er urindyrkning til rådighed. Derudover tester de også ved urinmikroskopi. I studiet testes sensitivitet og specificitet af urinstix og urinmikroskopi ved 136 patienter med symptomer på UVI fra Indien. Urindyrkning og resistensbestemmelse er brugt som golden standard. De finder at sensitiviteten for hhv. urinstix (leukocyt eller nitrit positiv) og urinmikroskopi er 51 (95% CI = 38-65) % og 86 (95% CI = 77-95) %. Specificiteten for urinstix (leukocyt eller nitrit positiv) og urinmikroskopi er 83 (95% CI = 75-91) % og 39 (95% CI = 28-49) %. Resultaterne er signifikante, da konfidensintervallerne ikke overlapper. De konkluderer at urinstix kan bruges som POCT i denne del af verden, hvor der ikke er mange ressourcer til

rådighed, fordi specificiteten, særligt for nitrit alene, er høj. Urinstix kan ikke bruges som screening, da sensitiviteten er lav.

Hiraoka et al. (ref. 12)

Formålet med studiet er at undersøge om mikroskopi med immersionsolie kan skelne mellem kokker og stave ved mikroskopi. Derudover sammenligner de almindelig urinmikroskopi med Gram-farvnings-metode. Golden standard i studiet er urindyrkning. De får 325 urinprøver fra 130 personer uden symptomer på urinvejsinfektion. 109 af urinprøverne var fra personer som allerede var i behandling med antibiotika. Efterfølgende laves der både normal urinmikroskopi, gramfarvning og urindyrkning. I de tilfælde hvor de er i tvivl ved normal urinmikroskopi suppleres med immersionsolie. Af de 325 urinprøver finder de signifikant bakteriuri i 37 prøver. Ved normal urinmikroskopi findes der bakterier i 33 prøver. I alt 44 prøver beskrives som udefinerbare, og der findes ved brug af immersionsolie yderligere fire med bakteriuri. Således har urinmikroskopi samlet en sensitivitet på 94,6 % og specificitet på 99,3 %.

Forfatterne konkluderer at urinmikroskopi er en god metode til urinundersøgelse, og den er tilpas sensitiv til at diagnosticere bakteriuri og at man dermed kan undgå urindyrkning hvis der ikke findes bakterier ved mikroskopi.

Tabel 1 Karakteristika for de enkelte studier				
Studie	Data årstal	Land	Population	Studiedesign
Hoelmkjaer et al. 2018	2015-2016	Danmark	117 kvinder med symptomer på UVI i 3 almen praksisser i København	Prospektivt kohorte studie
Holm et al. 2020	2016	Danmark	1530 patienter med symptomer på UVI i 76 almen praksisser i København	Prospektive observationel studie med cluster randomisering
Kollerup et al. 2021	2013-2018	Danmark	5361 standardiserede urinprøver analyseret i almen praksis Nordjylland (gennemsnitlig 149 deltagende årligt)	Kvalitetsprogram, beskrivende undersøgelse
Smith et al. 2003	2002	USA	500 urinprøver, fra patienter med ukendt symptomatologi, blandet køn og alder	Prospektivt observationel studie

Beyer et al. 2019	1979 - 2015	Europa, Asien og Afrika	4582 patienter i alt, varierende fra 100 - 1663 patienter pr. studie	Systematisk review af i alt 8 studier
Bhansali et al. 2020	2017-2019	Indien	136 personer med symptomer på UVI	Prospektivt kohorte studie
Hiraoka et al. 2009	2001-2002	Japan	325 urinprøver fra 130 personer uden symptomer på UVI	Prospektivt kohorte studie

Tabel 2 Resultaterne for de enkelte studier

Studie	Sensitivitet urinstix* (95% CI) %	Specificitet ved urinstix* (95% CI) %	Sensitivitet POC urindyrkning (95% CI) %	Specificitet POC urindyrkning (95% CI) %	Sensitivitet urinmikroskopi (95% CI) %	Specificitet urinmikroskopi (95% CI) %
Hoelmkjaer et al. 2018	** MSU t=0 73 (59-84) t=1 69 (57-82) t=4 65 (52-78) FVU t=0 81 (67-90) t=1 73 (61-85) t=4 79 (68-90)	** MSU t=0 75 (63-85) t=1 78 (68-88) t=4 78 (68-88) FVU t=0 55 (43-68) t=1 65 (53-76) t=4 65 (53-76)	** MSU t=0 88 (88-97) t=1 88 (88-97) t=4 87 (77-96) FVU t=0 90 (82-98) t=1 88 (80-97) t=4 89 (80-97)	** MSU t=0 80 (70-90) t=1 78 (68-88) t=4 82 (72-91) FVU t=0 68 (56-79) t=1 63 (51-75) t=4 75 (65-86)	** MSU t=0 61 (47-75) t=1 58 (44-71) t=4 71 (59-83) FVU t=0 69 (55-81) t=1 77 (65-88) t=4 75 (63-98)	** MSU t=0 82 (70-90) t=1 81 (72-91) t=4 91 (84-98) FVU t=0 52 (50-65) t=1 65 (53-76) t=4 74 (63-85)

Holm et al. 2020	-	-	*** 1,29 (1,01-1,64) <i>p</i> 0,042	-	*** 1,08 (0,83-1,41) <i>p</i> 0,54	-
Kollerup et al. 2021	-	-	**** P. mirabilis 88.2 (84.2–91.5) E. faecalis 87.7 (84.4–90.5) E. cloacae 78.4 (70.9–84.7) K.pneumoniae 72.9 (67.7–77.7) S.saprophyticus 77.5 (70.2–83.7) E. coli 87.0 (85.2–88.7)	-	**** P. mirabilis 66.8 (60.3–72.9) E. faecalis 64.1 (58.8–69.2) E. cloacae 72.3 (63.1–80.4) K.pneumoniae 57.0 (50.2–63.5) S.saprophyticus 30.7 (22.4–40.0) E. coli 78.3 (75.7–80.8)	-
Smith et al 2003	83	76	-	-	76	74
Beyer et al 2019	-	-	-	-	74	97
Bhansali et al. 2020	51 (38-65)	83 (75-91)	-	-	86 (77-95)	39 (28-49)
Hiraoka et al. 2009	-	-	-	-	94,6	99,3

* Enten nitrit eller leukocyt positiv **t=tiden fra miktion til håndtering af prøven ***Oddsratio
****procentwise korrekte svar

Diskussion

Hoelmkjaer et al.

Studiet viser, at POC dyrkning er den mest præcise POC-test til diagnostik af UVI, med høj sensitivitet og specificitet for både MSU og FVU, særligt når testen udføres inden for 1 time efter miktion. MSU viste sig at være mere egnet end FVU. Alle tre POCT viste en signifikant højere grad af overensstemmelse med referenceprøven, når de blev udført på MSU i stedet for FVU, og at nøjagtigheden for urinmikroskopis vedkommende øges i takt med analyseforsinkelse. Dette kan antyde, at mikroskopi er mindre effektiv i realtidsdiagnostik, og dermed er mindre egnet til brugen i almen praksis.

En styrke ved studiet er objektiviteten i dataindsamlingen, da der blev sikret blinding og at der ikke blev registreret manglende data. En svaghed er valget af MSU som referenceprøve, hvilket kan have introduceret bias. Samlet set understøtter studiet POC dyrkning som den mest pålidelige metode i almen praksis.

Holm et al.

Resultaterne af studiet indikerer, at tilgængeligheden af POC dyrkning kunne resultere i en marginal, men signifikant øgning i korrekt behandling, mens tilgængeligheden af POC mikroskopi ikke havde nogen statistisk signifikant indvirkning. Dette tyder på, at dyrkning er mere afgørende for behandlingsbeslutninger ved UVI-diagnostik end mikroskopi, som i dette studie ikke giver tilstrækkelig præcision til at justere behandlingsstrategien uden yderligere bekræftelse gennem urindyrkning. Dog stiller vi os enige med forskerne i, at POC dyrkning kunne have en marginal positiv effekt på behandlingsbeslutninger, men at forskellen ikke er klinisk signifikant. Man bør derfor, hvis muligt, vente med at opstarte antibiotika til der foreligger et dyrkningsvar fra mikrobiologisk afdeling.

Studiet har flere styrker, herunder en relativt stor population og praktisk relevans, da det omfatter almen praksis med og uden POC udstyr, hvilket giver et realistisk billede af, hvordan tilgængeligheden af diagnostiske teknologier påvirker klinisk praksis. Imidlertid er der også flere metodologiske begrænsninger, herunder et begrænset antal registrerede patientvariabler, som kunne have overset potentielt relevante faktorer såsom komorbiditeter eller graviditet. Desuden kan selektionsbias have påvirket resultaterne, da de deltagende praksisser generelt var større og bedre udstyret, hvilket kan have skabt en skævhed i behandlingspraksisserne. Endelig kan den beskedne kliniske effekt af POC dyrkning også afspejle en allerede restriktiv antibiotikabrug i almen praksis eller det faktum, at behandlingsbeslutninger i praksisser uden POC udstyr stadig blev truffet med forsigtighed. Samlet set tyder resultaterne på, at selvom POC dyrkning kan have en vis positiv effekt på behandlingen, er denne effekt begrænset.

Kollerup et al.

Den varierende præcision mellem de forskellige agens var særlig udtalt ved urinmikroskopi, hvilket indikerer, at mikroskopi, selvom det er en hurtig og enkel metode, kan have begrænsninger, især når det gælder visse bakterier, hvilket kan føre til fejldiagnoser.

Studiet har flere styrker, der øger pålideligheden og gyldigheden af resultaterne. For det første inkluderer undersøgelsen en stor prøvestørrelse med 5361 simulerede urinprøver, hvilket giver en stærk statistisk base og forbedrer pålideligheden af de fundne resultater. Desuden er der tale om et repræsentativt udvalg, da alle deltagende praksisser var forpligtet til at deltage i et kvalitetskontrolprogram, hvilket mindsker selektionsbias og sikrer, at udvalget af deltagende praksisser er bredt og varieret.

På den anden side er der flere svagheder, der kan begrænse studiets generaliserbarhed. For det første er dataene kun indsamlet fra Nordjylland, hvilket kan gøre det vanskeligt at overføre

resultaterne til andre dele af Danmark, hvor bakterieprofiler og kliniske forhold kan være forskellige. En anden svaghed er, at undersøgelsen anvender enkelt-strain kulturer, som ikke nødvendigvis afspejler den virkelige kliniske praksis, hvor blandede kulturer oftere findes i urinprøver.

Smith et al.

Studiet finder, at urinstix, som en simpel, prisbillig og hurtig metode er ideel, til at ansøre, hvorvidt urindyrkningerne har klinisk relevans, og herunder sandsynligheden for om urinprøven vil fremdyrke bakterier. De fandt, når urinstixen var negativ, fremdyrkede kun 2% af prøverne patogene bakterier. Urinstix vinder derfor indpas som indikator for relevante urindyrkninger.

Studiet fortæller dog meget lidt omkring prøveudvælgelsen, herunder er symptomologien ved prøvetagningen ikke redegjort for. Fordelingen af populationen er forholdsvis jævnt fordelt, med overvægt mod midaldrende kvinder, som muligt kan repræsentere en gruppe der oftere og mere sandsynligt netop får UVI, hvorfor populationen som generaliserbar gruppe bør overvejes. Derudover er prøverne indsamlet fra hospitalsektoren, uden at specificere præcis om prøverne er fra indlagte eller ambulante patienter - indlagte patienter, kan qua komorbiditet og andet, være mere syge og/eller have andre og mindre almindelige patogene bakterier, herunder ikke-nitrit dannende bakterier.

Fasekontrastmikroskopi er netop en hurtig og simpel metode, og særlig brugbar i almen praksis, men ikke nødvendigvis den mest præcise metode. Studiet har ikke redegjort for den udøvende del, idet metoden i høj grad afhænger af teknisk uddannet personale, dog er der tale om et laboratorium, hvorfra der må antages at være uddannet personale ansat.

Den statistiske analyse fokuserer nærmest udelukkende på betydningen af negative resultater, hvad muligt skal ses i lyset af laboratoriets interesse for at udføre relevant arbejde, og i praksis at frasortere de dyrkningsprøver, som med høj sandsynlighed vil udkomme negative. At benytte metoden som et redskab, ex. i almen praksis, savnes uddybende databehandling.

Beyer et al.

Resultaterne af de inkluderede studier viste stor variation, både i teknik, prøvetagning, patientantal og tærskelværdier for diagnosen UVI. Denne heterogenitet gør det svært at konkludere på nøjagtigheden af mikroskopi, som metode til diagnostik i almen praksis. Som artiklen konkluderer, fandtes der ikke solid evidens for den kliniske validitet af mikroskopi som metode. Olieimmersion ved lysmikroskopi gav de mest nøjagtige resultater, men dette er ikke nødvendigvis en gængs metode i almen praksis, både grundet praktiske, tidsmæssige omstændigheder, og metoden er derfor ikke som udgangspunkt overførbart.

Den generelt høje positive prædiktive værdi, kan indikere at mikroskopi kan have potentiale i at bekræfte diagnosen UVI, men kan være mindre pålidelig i at udelukke infektion hos patienter med få symptomer. Resultaterne skal dog vurderes ud fra at de netop indeholder data fra alle de inkluderede mikroskopimetoder, herunder at kun et enkelt studie undersøgte data for fasekontrastmikroskopi.

Fasekontrastmikroskopi fremviste høj negativ prædiktiv værdi på 95% og med en specificitet på 97%, kan det tolkes, at metoden bedst benyttes til at forudsige fraværet af evt. UVI, og kan betragtes på linje med urinstix.

Hiraoka et al.

I studiet af Hiraoka et al. 2009 undersøges urinen fra 130 asymptomatiske patienter (med 325 urinprøver), hvoraf patienten i 109 af urinprøverne er i behandling med antibiotika. Ud fra dette vil

vi forvente at mange urindyrkninger er negative - både fordi patienterne er asymptomatiske og fordi patienten i 34 % af urinprøverne allerede er i behandling med antibiotika, som vil påvirke en urindyrkning til at være uden vækst, på trods af at der måske er bakterier i urinen. Det sker dog kun i et tilfælde ud af 33 fund af bakterier i urinmikroskopier. Forfatterne kommenterer ikke på dette i artiklen.

Der findes en meget høj sensitivitet (94,6 %) og specificitet (99,3 %), hvilket ikke genfindes i nogle af de andre inkluderede studier. Det er ikke beskrevet hvem der mikroskoperer, men studiet foregår i hospitalssetting, hvorfor det kan tænkes at det foretages af en mikrobiolog/bioanalytiker eller andet personale som er specialiseret i urinmikroskopi.

Bhansali et al.

Forfatterne undersøger om urinstix og urinmikroskopi kan bruges uden urindyrkning i et fattigt område i Indien. Settingen minder ikke om den vi kender fra almen praksis i Danmark, for her vil vi bruge urinstix og/eller mikroskopi supplerende til urindyrkning. Dog har det ikke indflydelse på resultatet, da de i selve studiet både laver urinmikroskopi og urindyrkning.

En svaghed i studiet er den lille population på 136 patienter. De har beregnet populationsstørrelsen på forhånd ud fra viden om at specificiteten af urinstix er 89 % fra et enkelt studie (Ref. 13).

Forfatterne skriver i diskussionsafsnittet at der kunne være en stor del af patienterne som har taget antibiotika før aflevering af urinprøven, og at det kan have påvirket resultatet. Dog skriver de i metodeafsnittet at patienter som har fået antibiotika inden for 14 dage er ekskluderet. Det er uvist om det er fordi patienterne kan have løjet eller taget fejl af antibiotikaforbrug ved inklusion, eller at der er en fejl i studiet, og forfatterne ikke har fået ekskluderet korrekt på denne baggrund.

Opsamling af diskussion

Diskussionen af de inkluderede studier indikerer, at urinmikroskopi, selvom det kan anvendes som en hurtig POC undersøgelse, ikke sikkert har tilstrækkelig diagnostisk præcision til at fungere som en isoleret metode i den initiale diagnostik af UVI i almen praksis. Flere studier, herunder Holm et al. og Hoelmkjaer et al., understøtter, at POC urindyrkning er den mest pålidelige POC metode, der er tilgængelig i almen praksis, omend Holm et al. stiller spørgsmålstejn ved den kliniske relevans. Mikroskopi og urinstix kan derimod anvendes som supplementære metoder, muligvis til at udelukke infektioner, men de viser begrænset præcision, når de benyttes i realtidsdiagnostik, hvilket bekræftes af resultaterne fra Kollerup et al., Beyer et al og Smith et al.

Selvom mikroskopi har en høj positiv prædiktiv værdi, som dokumenteret i Hiraoka et al., er dens anvendelse som en diagnostisk metode i almen praksis problematisk, da dens pålidelighed som enkeltstående diagnostisk værktøj er begrænset samlet set ud fra de inkluderede studier.

Konklusion

Vores forskningstræningsopgave har undersøgt forskellige POC tests til diagnosticering af UVI i almen praksis. Resultaterne viser, at hverken urinstix eller urinmikroskopi alene kan give en sikker diagnose af UVI. I vores inkluderede studier er der en tendens til, at POC dyrkning er et mere præcist redskab til at diagnosticere UVI i almen praksis (ref.6-8). Dog er dette både en ydelsesmæssigt dyrere og langsommere metode end urinstix og/eller mikroskopi. Samtidig stilles der i et af studierne spørgsmålstejn ved, om der er en klinisk signifikans ved at POC dyrke urinen, og vi kan ej heller her sikkert argumentere for, at dette bør være den foretrukne metode.

Overordnet må det konkluderes, at ingen af POC testene sikkert kan stå alene, og at urinmikroskopi ikke sikkert hverken bedrer eller forværrer den initiale diagnostik af UVI, hvorfor vi i overensstemmelse med DSAM's retningslinjer anbefaler følgende:

- Urinmikroskopi kan anvendes som alternativ til urinstix
- Der mangler solid evidens for præcisionen af disse metoder
- Om muligt bør antibiotisk behandling udsættes, indtil der foreligger dyrkningssvar fra mikrobiologisk afdeling

Fremtidige perspektiver

Urinmikroskopi kan fortsat have en rolle i almen praksis, men vores studier kan ikke entydigt afgøre, om det er at foretrække i forhold til urinstix. POC urindyrkning fremstår som et potentielt bedre diagnostisk værktøj, men der kræves yderligere undersøgelse af dets kliniske relevans og omkostningseffektiviteten i primærsektoren.

Bilag 1

Side 1 via linket <https://www.dsam.dk/vejledninger/urinvejsinfektioner>



dsam
Dansk Selskab for Almen Medicin

FAQta-ark om urinvejsinfektioner i almen praksis

Ingen antibiotika uden urinundersøgelse.
Ingen urinundersøgelse uden typiske symptomer.
Konfusion, mavesmerter og svimmelhed er ikke typiske symptomer på urinvejsinfektion (UVI).

Diagnostik

Patient med nyopståede typiske symptomer på UVI: Dysuri eller pollakisuri: 50 % sandsynlighed for UVI.
Start med urinstix af midtstråle-urin.
Mikroskopi kan bruges i stedet, men der mangler god evidens for præcisionen.

Nitrit positiv og leukocyt positiv (90 % sandsynlighed for UVI):

D+R ikke nødvendig ved ukompliceret UVI. Ved kompliceret UVI: altid dyrkning og resistensbestemmelse (D+R) (gravide kun på klinisk mikrobiologisk afdeling).

Nitrit negativ og leukocyt negativ (15 % sandsynlighed for UVI):

Se tiden an eller overvej differentialdiagnostik. Ved kraftige, typiske symptomer: lav D+R. Vent med behandling, til der er svar, når patientens præferencer og kliniske tilstand tillader dette.

Andre svar på urinstix er inkonklusive:

Lav D+R. Vent med behandling, til der er svar, når det er muligt.

Behandling af ukompliceret cystitis	Behandling af kompliceret cystitis	Behandling af pyelonefritis
Førstevalgsbehandling: Pivmecillinam 400 mg x 3 i 3 dage, evt. som vent-og-se-recept. Ca. 25 % af ukomplicerede tilfælde af UVI forsvinder indenfor en uge uden behandling. Ukompliceret cystitis udvikler sig sjældent til pyelonefritis. Penicillinallergi: Nitrofurantoin 50-100 mg x 2-4 eller Trimethoprim 200 mg x 2 i 3 dage.	Førstevalgsbehandling af voksne: Pivmecillinam 400 mg x 3 i 5 dage. Justeres iht. resistenssvar. Penicillinallergi: Nitrofurantoin 50-100 mg x 2-4 i 5 dage. Førstevalgsbehandling af børn: Pivmecillinam 20 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser i 5-7 dage (findes ikke som mixtur). Alternativt: Amoxicillin 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Gruppe-B streptokokker (GBS) hos gravide: Penicillin V 1 MIE x 3 i 7 dage.	Førstevalgsbehandling: Pivmecillinam 400 mg x 3 i 7-10 dage. Justeres iht. resistenssvar. Penicillinallergi: Ciprofloxacin 500 mg p.o. x 2 i 7 dage. Børn, gravide og andre komplicerede tilfælde indlægges.
Kontrol af urin efter endt behandling er unødvendig, hvis symptomerne er væk.		

Referenceliste

Ref. 1 Ugeskrift for læger, 2. nov 2005: Lars Bjerrum, Per Grinsted & Per Søgaard - Kan man stole på urinmikroskopi og dyrkning i almen praksis? <https://ugeskriftet.dk/videnskab/kan-man-stole-pa-urinmikroskopi-og-dyrkning-der-er-udfort-i-almen-praksis>

Ref. 2 DSAM; urinvejsinfektioner i almen praksis, evidensgrundlag og referencer. <https://content.dsam.dk/storage/uvi-evidensgrundlag.pdf>

Ref. 3 Medicinerrådet, sammenholdt i alt 9 studier https://medicinraadet.dk/media/lhfmpyhj/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-urinvejsinfektioner-vers-10_adlegacy.pdf
Health Technol Assess. 2009; Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study.

Ref. 4 SSI, diagnostisk håndbog; Bakteriologisk undersøgelse almindelig (mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse) <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/b/101>

Ref. 5 Klinisk mikrobiologisk håndbog; Urindyrkninger

Ref. 6 Hoelmkjaer Pernille, Bjerrum Lars, Mäkelä Marjukkaa, Siersma Volkert and Holm Anne - Sampling of urine for diagnosing urinary tract infection in general practice – First-void or mid-stream urine?

Ref. 7 Anne Holm, Volkert Siersma, Lars Bjerrum and Gloria Cordoba - Availability of point-of-care culture and microscopy in general practice - does it lead to more appropriate use of antibiotics in patients with suspected urinary tract infection?

Ref. 8 Ida Kollerup, Anne Kathrine Aagaard Thomsen, Jette Brommann Kornum, Kirsten Inger Paulsen, Lars Bjerrum and Malene Plejdrup Hansen - Use and quality of point-of-care microscopy, urine culture and susceptibility testing for urinalysis in general practice

Ref. 9 Peter J. Smith., Arthur J. Morris and L. Barth Reller - Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy

Ref. 10 Anja Kofod Beyer, Gloris Cristina Cordoba Currea and Anne Holm - Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice - a systematic review

Ref. 11 Abilash J Bhansali, Leebek R Inbaraj, Carolin E George Gift Norman - Can urine dipstick test be an alternative to detect urinary tract infection in limited resource setting? - A validity study from Bangalore, India

Ref. 12 M Hiraoka 1, Y Hida, Y Mori, H Tsukahara, Y Ohshima, H Yoshida, M Mayumi - Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria

Ref. 13 Kim Gibson, Joseph Toscano, - Urinary Tract Infection Update