Gravide bør screenes for asymptomatisk bakteriuri

DEBATT

TRULS E. BJERKLUND JOHANSEN

tebj@medisin.uio.no

Truls E. Bjerklund Johansen er overlege ved Urologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og professor i urologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han leder der en forskningsgruppe for inflammasjon og infeksjon i urinveiene.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOMMASO CAI

Tommaso Cai er overlege ved Urologisk avdeling, Santa Chiara Regional Hospital i Trento, Italia.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KURT NABER

Kurt Naber er assisterende professor i urologi ved Technische Universität München, Tyskland.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINDSAY E. NICOLLE

Lindsay E. Nicolle er professor emeritus ved Department of Infectious Diseases, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Canada.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ZAFER TANDOĞDU

Zafer Tandogdu er overlege ved University College London Hospitals, Storbritannia.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TONE TØNJUM

Tone Tønjum er overlege ved Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus og professor i medisinsk mikrobiologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

FLORIAN WAGENLEHNER

Florian Wagenlehner er avdelingsleder og professor i urologi ved Urologisk avdeling, Justus-Liebig-Universität i Giessen, Tyskland.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER-HENRIK ZAHL

BELA KOVES

Bela Koves er overlege og assisterende professor ved Urologisk avdeling, South-Pest Teaching Hospital, Budapest, Ungarn.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Alle gravide norske kvinner screenes i dag for asymptomatisk bakteriuri. Nyten er omstridt på grunn av svakt kunnskapsgrunnlag. Vi mener imidlertid at screeningen bør fortsette i form av en nasjonal registerstudie.

Tidligere ble asymptomatisk bakteriuri sett på som en infeksjon. I dag anses det for å være én av mange risikofaktorer for infeksjon (1). At friske kvinner har steril urin, er en myte.

Med *asymptomatisk* bakteriuri forstås vanligvis 10^5 bakterier, målt som kolonidannende enheter per milliliter urin (cfu/ml) i to påfølgende prøver. Tilstanden finnes hos 2–15 % av gravide og hos 30–50 % av postmenopausale kvinner (2). Med *symptomatisk* bakteriuri forstås mikrobiologisk verifisert urinveisinfeksjon klassifisert etter klinisk alvorlighetsgrad (1).

I Norge anbefales screening for bakteriuri med dyrkning og resistensbestemmelse for gravide, for pasienter som skal gjennomgå operative inngrep på urinveiene, ved prevalensregistrering av infeksjoner i urologiske avdelinger og hos kvinner med residiverende urinveisinfeksjoner.

Screening av gravide

I 1950-årene ble asymptomatisk bakteriuri identifisert som en risikofaktor for pyelonefritt hos gravide. Studier det neste tiåret dokumenterte at gravide med ubehandlet asymptomatisk bakteriuri hadde 20–30 % risiko for pyelonefritt og at risikoen ble betydelig redusert ved antibiotikabehandling (3). Det ble også funnet at behandling ga signifikant reduksjon i forekomsten av barn med fødselsvekt < 2 500 g.

Etter hvert ble screening innført i flere høyinntektsland. Studiene som anbefalingene om screening bygde på, hadde imidlertid svakheter ved design, inklusjonskriterier, antibiotikabehandling og endepunkter sammenlignet med dagens krav (4).

«Studiene som anbefalingene om screening bygde på, hadde imidlertid svakheter ved design, inklusjonskriterier, antibiotikabehandling og endepunkter»

En nederlandsk kohortstudie fra 2015 viste at behandling av bakteriuri hos gravide ikke førte til reduksjon i forekomsten av for tidlig fødsel og at den absolutte risikoen for pyelonefritt var lav (5). Noen tar disse resultatene til inntekt for å fraråde screening. Studien skiller seg imidlertid fra tidligere studier på flere måter. Eksklusjonskriteriene var strengere enn i andre studier. For eksempel var for tidlig fødsel definert som fødsel før uke 34, i motsetning til uke 37 eller 38 i andre studier (6). Kohortstudien besto av 5 621 pasienter og inkluderte en randomisert kontrollert studie der 85 pasienter med asymptomatisk bakteriuri ble randomisert til antibiotikabehandling eller ingen behandling. Det primære

endepunktet var definert som pyelonefritt med eller uten for tidlig fødsel. Forekomsten viste seg å være lavere enn forventet, og studien ble derfor stoppet på grunn av for lav statistisk styrke til å gjøre pålitelige analyser. Dermed endte man med å analysere et strengere effektmål enn vanlig i en gruppe gravide med lavere risiko enn vanlig. Resultatene er derfor lite representative for den pasientpopulasjonen de var ment å veilede. Men til tross for seleksjonen fant man at asymptomatisk bakteriuri gir firedoblet risiko for pyelonefritt hos gravide.

En Cochrane-rapport fra 2019 konkluderte med at antibiotikabehandling reduserer risikoen for pyelonefritt hos gravide og forekomsten av lav fødselsvekt og tidlig fødsel. Alle studiene hadde imidlertid høy eller uklar risiko for seleksjonsskjevhet (bias) (7).

Selv om kunnskapsgrunnlaget for screening av gravide fortsatt er svakt, argumenterer vi likevel for screening ved å vise til lærdom av screening hos andre pasientgrupper.

Screening av urologiske pasienter

Screening for bakteriuri anbefales før operative inngrep på urinveiene, ettersom bakteriuri øker risikoen for postoperativ sepsis (8). Urologene gir imidlertid ikke automatisk antibiotikabehandling ved asymptomatisk bakteriuri, men vurderer den totale risikoen for infeksjon hos den enkelte pasient.

Screening for bakteriuri i forbindelse med prevalensregistrering av sykehusinfeksjoner anbefales fordi undersøkelsen gir viktig informasjon om forekomst og typer av mikroorganismer og antibiotikaresistens hos innlagte pasienter. Ved hjelp av registre og matematisk modellering kan vi forutsi noe om fremtidig utvikling. Informasjonen danner grunnlag for anbefalinger om antibiotikaproylaks og empirisk behandling (8). Slik etterleves prinsippet om optimalisering av antibiotikabehandling (*antimicrobial stewardship*) (9).

Hos kvinner med residiverende urinveisinfeksjoner er asymptomatisk bakteriuri én av mange risikofaktorer for tilbakefall. Urologene anbefaler at risikofaktorer klassifiseres deskriptivt med såkalt fenotyping og at denne klassifikasjonen anvendes i behandlingsstudier (1, 10). En pasients totale risiko for residiv innenfor de nærmeste 12 månedene kan forutsies med validerte nomogram (11). Eliminering av risikofaktorer kan føre til at nye infeksjoner unngås. De overveielsene som utløses ved funn av asymptomatisk bakteriuri hos andre risikogrupper, bør også komme gravide til gode.

Fordeler og ulemper ved screening

Urindyrkning hos alle gravide gir verdifull informasjon om forekomsten av bakterier og resistens i en presumptivt frisk del av befolkningen og gir muligheter for viktig forskning i en tid med økende antibiotikaresistens. Urindyrkning kan også vise om den gravide er kolonisert med gruppe B-streptokokker (GBS, *Streptococcus agalactiae*). For den nyfødte er sepsis med gruppe B-streptokokker en livstruende tilstand, og kvinners predisposisjon for kolonisering med *S. agalactiae* bør derfor utredes nærmere.

«De samfunnsøkonomiske konsekvensene av å behandle asymptomatisk bakteriuri hos gravide mener vi er neglisjerbare»

Svært få norske gravide blir innlagt på grunn av infeksjoner i nyrene, men vi vet ikke hvordan tallene ville vært uten screening og behandling for asymptomatisk bakteriuri. De samfunnsøkonomiske konsekvensene av å behandle asymptomatisk bakteriuri hos gravide

mener vi er neglisjerbare. Behandlingen består i en syv dagers kur med et peroralt antibiotikum, og behandling av denne pasientgruppen utgjør omtrent 0,5 promille av Norges totale forbruk av antibiotika per år (12).

Dersom asymptomatisk bakteriuri behandles, løper både mor og barn en liten risiko for at egne bakterier utvikler resistens mot det antibiotikumet som gis. Risikoen for dette er imidlertid mindre ved en peroral kur med et smalspektret antibiotikum mot asymptomatisk bakteriuri enn ved en kur med ett eller flere bredspektrede antibiotika mot alvorlig pyelonefritt.

Hensikten med den detaljerte anamnesen og alle undersøkelsene som gjøres ved svangerskapskontrollene er å screene for ulike risikofaktorer for sykdommer og komplikasjoner hos mor og barn. Screening for bakteriuri utgjør en svært liten del av dette. Forebygging av komplikasjoner forsvaret store kostnader til svangerskapsomsorg.

Data fra screeningen må utnyttes bedre

Svakt kunnskapsgrunnlag/evidens rundt nytten av screening for asymptomatisk bakteriuri hos gravide er ikke ensbetydende med at screening bør avvikles. Alle systematiske analyser peker på behovet for ny og bedre forskning. I Cochrane-rapporten fra 2019 etterlyses konkret en oppdatert kostnad–nytte-analyse av diagnostiske algoritmer og mer informasjon om det finnes en gruppe kvinner med lav risiko som ikke vil ha nytte av behandling av asymptomatisk bakteriuri (7). Slike spørsmål kan vi finne svar på ved bedre utnyttelse av data fra den pågående screeningen.

«Ved hjelp av allerede eksisterende registre kan vi gjennomføre de nødvendige studiene på en kostnadseffektiv måte»

Ved hjelp av allerede eksisterende registre kan vi gjennomføre de nødvendige studiene på en kostnadseffektiv måte. Vi bør ta lærdom av den nederlandske forskningsgruppen og legge prospektive randomiserte studier inn i den løpende registreringen og velge representative inklusjons- og eksklusjonskriterier for populasjonen av gravide kvinner (5). Til dette trenger vi kunnskap som ikke bare baseres på eksisterende randomiserte kontrollerte studier, men også andre typer studier kombinert med klinisk erfaring og ekspertvurderinger (13). Det er denne typen kunnskap som har gjort at anbefalingen om screening er blitt stående til tross for gammel og svak evidens (14).

Asymptomatisk bakteriuri hos gravide bør ikke automatisk behandles med antibiotika. Behandlingsindikasjonen bør baseres på individuell vurdering av risikofaktorer, på samme måte som vi håndterer kvinner med residiverende urinveisinfeksjoner og pasienter før urologiske inngrep. Asymptomatisk bakteriuri kan med fordel håndteres i samråd med spesialist, slik vi håndterer gravide med andre risikofaktorer, som f.eks. forhøyet titer av blodtypeantistoff.

Antibiotikasenteret for primærmedisin ønsker å vurdere screening av gravide for asymptomatisk bakteriuri ved revisjon av nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk (15). Arbeidsgruppen for disse retningslinjene omfatter imidlertid verken obstetrikere, neonatologer eller urologer. Det er derfor bekymringsfullt hvis denne gruppen skal ha siste ord i saken.

En forskningsbasert videreføring av screening for asymptomatisk bakteriuri hos gravide gir mulighet for forskning på høyt internasjonalt nivå og vil være i overensstemmelse med de tiltak Jim O'Neills rapport anbefaler for å unngå den apokalypsen som økende antibiotikaresistens vil føre til (9).

LITTERATUR

1. Johansen TEB, Botto H, Cek M et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (Suppl): 64–70. [PubMed][CrossRef]
2. Schneeberger C, Kazemier B. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy – is it still necessary to screen & treat? I: Johansen TEB, Wagenlehner FME, Matsumoto T et al, red. *Urogenital infections and inflammations*. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House, 2018.
3. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1252–4. [PubMed][CrossRef]
4. Köves B, Cai T, Veeratterapillay R 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* 2017; 72: 865–8. [PubMed][CrossRef]
5. 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. [PubMed][CrossRef]
6. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD000490. [PubMed]
7. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub4. [PubMed][CrossRef]
8. Tandogdu Z, Koves B, Cai T et al. Condition specific surveillance in health care associated urinary tract infections can improve empirical antibiotic treatment: analysis of 15 years point prevalence data from European urology departments using Bayesian WISCA. *World J Urol* 2020; 38: 27–34. [PubMed][CrossRef]
9. O'Neill J. Chair. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance, 2016: 1–84.
10. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 586–600. [PubMed][CrossRef]
11. Cai T, Mazzoli S, Migno S et al. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol* 2014; 21: 929–34. [PubMed][CrossRef]
12. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Antibiotikaforbruksrapporter for norske sykehus. <https://www.antibiotika.no/antibiotikaforbruksrapporter-for-norske-sykehus/> Lest 16.6.2021.
13. Cai T, Cocci A, Gacci M et al. Guidelines in urology: Lights and shadows. *Urologia* 2020; 87: 125–9. [PubMed][CrossRef]
14. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF 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: 83–110. [CrossRef]
15. Høye S. Rutinemessig urindyrkning hos gravide – fordeler og ulemper. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0022. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 2. august 2021. *Tidsskr Nor Lægeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0379

Mottatt 5.5.2021, godkjent 6.7.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. april 2023.