

Er der evidens for kontrolundersøgelse af urin efter behandling for nedre urinvejsinfektioner hos kvinder?

Et litteraturstudie



Ali Youssef

Mads Rams Mejdahl

Forskningstræningskursus i almen medicin

Århus Universitet

Holdnummer 35, Nord

Vejleder: Hans Christian Kjeldsen

Indhold

Baggrund	3
Metode:	6
Resultater	8
Nicolle LE et al	8
Kazemier BM et al.....	10
Cai T et al, Asymptomatic bacteriuria	12
Cai T et al: "The Role.....	13
Diskussion	15
Resume af hovedfund.....	15
Inkluderede studiers styrker og svagheder	15
Opgavens styrker og svagheder	16
Perspektivering.....	17
Konklusion	18
BILAG	20
BILAG 1	21
BILAG 2	24
BILAG 3	27

Baggrund

Infektion i urinvejene er en hyppig tilstand, og en hyppig kontaktårsag i almen praksis. Den tegner sig for op imod 5% af alle henvendelser (1, 2). Kønsmæssigt udgør kvinder langt hovedparten af patienterne med symptomer fra urinvejene. Ifølge sundhedsdatastyrelsens lægemiddelstatistikregister er urinvejsinfektion langt den hyppigste indikation for udskrivelse af antibiotika i almen praksis (3) og må derfor antages ikke alene at optage en stor del af den almen praktiserende læges tid, men også stå for en ikke ubetydelig økonomisk belastning, både for patienter og samfundet som helhed. I 2016 blev der udskrevet antibiotika mod urinvejsinfektion til omkring 250.000 kvinder i Danmark, og flere af kvinderne fik udskrevet mere end en recept (3). Resistensudvikling er et stigende problem i hele verden, og det store antibiotikaforbrug er med til at fremme denne negative udvikling. I litteraturen beskrives en stigende resistensproblematik særligt i USA og i Sydeuropa, og der nævnes flere studier som påviser dette, herunder en stigende forekomst af Ciprofloxacin-resistente E.coli fra 3%-17% i perioden 2000-2010 (4).

Symptomerne på infektion i de nedre urinveje omfatter akut debut af dysuri (svie og smerte ved vandladning), pollakisuri (hyppig vandladning) samt evt. hæmaturi (mikroskopisk eller makroskopisk blod i urinen) og muligvis suprapubiske smerter. Infektion i de øvre urinveje ledsages også ofte af feber, kulderystelser, flankesmerter samt kvalme og opkastninger (1). Urinvejsinfektioner opdeles klassisk i øvre og nedre urinvejsinfektioner, hvor infektion i de øvre urinveje er lokaliseret til nyrebækken og nyrer, mens infektion i de nedre urinveje er lokaliseret til blære og urethra (5). Yderligere kan urinvejsinfektioner opdeles i ukompliceret (voksne, ikke-gravide, raske kvinder uden malformationer i urinvejene eller betydende komorbiditet) (6) og kompliceret (børn, mænd og kvinder med malformationer i urinvejene eller komorbiditet, herunder dårligt reguleret diabetes, graviditet, hospitalserhvervet infektion, akut eller kronisk nyresvigt, nyretransplanteret eller ved immunsupprimerende behandling herunder højdosis kortikosteroid, samt visse hæmatologiske sygdomme og HIV)(4). Se desuden boks 1 for definitioner og begrebsforklaring.

Boks 1 / Definitioner	
Øvre UVI	Symptomgivende infektion lokaliseret til nyrebækken og nyrer
Nedre UVI	Symptomgivende infektion lokaliseret til blære og urethra.
Ukompliceret UVI	Akut nedre UVI hos voksne raske ikke-gravide kvinder i den fertile alder samt ældre.
Kompliceret UVI	Akut nedre UVI hos børn, mænd samt kvinder med komorbiditet, graviditet og/eller malformationer i urinvejene.
Asymptomatisk bakteriuri	Ikke symptomgivende signifikant bakteriuri (to på hinanden følgende korrekt opsamlede urinprøver med vækst af samme bakteriestamme med vækst af $>10^5$ cfu/mL (7).
Reinfektion	Recidiverende symptomgivende urinvejsinfektion med en udefrakommende mikroorganisme, som enten er en ny bakteriestamme eller en tidligere isoleret stamme, som persisterer i tarm eller vagina. (8)
Relapse	Tilbagevendende symptomgivende urinvejsinfektion, hvor persisterende stammer hidrører fra tidligere underbehandlet urinvejsinfektion. (8)
Recidiverende UVI'er	≥ 2 symptomgivende urinvejsinfektioner i en periode på 6 måneder eller ≥ 3 symptomgivende urinvejsinfektioner indenfor en periode på 12 måneder. (9)
<i>UVI (urinvejsinfektion)</i>	

Sandsynligheden for at en kvinde har en nedre urinvejsinfektion er >50% ved tilstedeværelse af et karakteristisk symptom for urinvejsinfektion. Ved samtidig tilstedeværelse af dysuri og pollakisuri og fravær af vaginalt udflåd eller irritation stiger sandsynligheden til >90%. Ved sidstnævnte kan urinundersøgelse derfor helt undlades, men udføres alligevel ofte i differentialdiagnostisk øjemed (1, 4). I forhold til sidstnævnte er der divergerende holdninger, og der findes således også litteratur som anbefaler konsekvent urinundersøgelse ved mistanke om urinvejsinfektion (5). Hvis der ikke er tegn på øvre- eller kompliceret nedre urinvejsinfektion kan diagnosen med stor sikkerhed stilles på grundlag af anamnese og urinstix. Ved mistanke om komplicerende forhold bør der foretages mikrobiologisk undersøgelse (1). Mange alment praktiserende læger har egne laboratoriefaciliteter som muliggør dyrkning og resistensbestemmelse på urinprøver. Alternativt kan urinprøverne undersøges på den lokale kliniske mikrobiologiske afdeling (2).

Formålet med at behandle nedre urinvejsinfektioner er at sanere infektionen, at undgå progression til øvre urinvejsinfektion eller urosepsis samt at undgå recidiverende urinvejsinfektioner (4). Da ukompliceret nedre urinvejsinfektion sjældent progredierer til invasiv sygdom kan man i litteraturen finde beskrivelser af sammenligningsforsøg hvor man undersøger bl.a. behandling med NSAID i forhold til bredspektret antibiotika. Her finder man en øget forekomst af bl.a. øvre urinvejsinfektioner. Derfor er den generelle anbefaling at man behandler med antibiotika ved symptomatisk bakteriuri. Ukompliceret nedre urinvejsinfektion skyldes i 75%-95% af tilfældene *E. Coli*. Sjældnere ses *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella Pneumoniae* og *Staphylococcus Saprophyticus*(4). Anbefalingen til behandling af ukompliceret nedre urinvejsinfektion har igennem en årrække været en 3-dages behandling med enten Sulfamethizol eller Pivmecillinam, hvilket fortsat er anbefalingen (5). Behandlingen af den komplicerede urinvejsinfektion er ofte anderledes i forhold til den ukomplicerede urinvejsinfektion. Behandling af kompliceret urinvejsinfektion bør rettes efter dyrkning og resistensbestemmelse, men ved behov for empirisk behandling anbefales i Danmark Pivmecillinam, dog med længere behandlingsvarighed (5, 10). Ved recidiverende symptomatiske urinvejsinfektioner er der flere mulige behandlingsstrategier, herunder kontinuerlig antibiotika-profylakse, enkelt-dosis-behandling postcoitalt eller at kvinderne kan udstyres med antibiotika til selvbehandling ved symptomer (9).

Ved tilstedeværelse af bakterier i urinen med samtidigt fravær af symptomer er der tale om asymptomatisk bakteriuri (se boks 1). Rutinemæssig screening og behandling af asymptomatisk bakteriuri anbefales generelt ikke fraset hos enkelte grupper, herunder gravide kvinder (11).

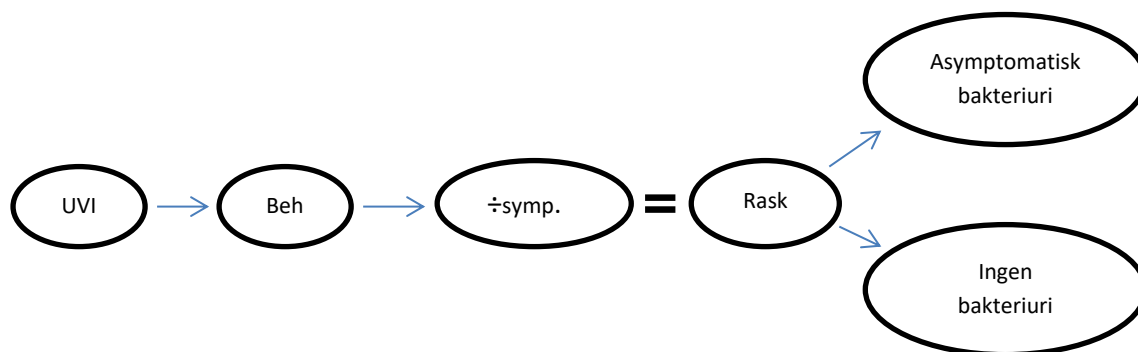
Gængse instrukser, guidelines og artikler giver forskellige anbefalinger til hvordan man bør håndtere patienten med urinvejsinfektion efter endt behandling. Ved fornyede symptomer umiddelbart efter endt behandling er der bred enighed om at der bør foretages fornyet urinundersøgelse mhp. diagnosticering af reinfektion eller relapse (se boks 1) (1, 4, 5). Der er divergerende holdninger til hvorvidt man skal kontrollere urinen efter endt behandling for urinvejsinfektion ved fravær af symptomer idet et positivt bakteriefund i sådanne tilfælde vil repræsentere asymptomatisk bakteriuri. Ved ukompliceret urinvejsinfektion og fravær af hæmaturi er der generel enighed om at urinen ikke bør kontrolundersøges efter endt behandling (1, 2, 4). Trods fravær af symptomer anbefaler en del af litteraturen kontrolundersøgelse af urinen efter afsluttet behandling for kompliceret urinvejsinfektion (5, 12) mens anden litteratur er mere diffus og uden nogen klar anbefaling (10). En tredje part fraråder kontrolundersøgelse efter kompliceret urinvejsinfektion ved fravær af symptomer(13). Gravide udgør en særlig undergruppe blandt gruppen af komplicerede urinvejsinfektioner, hvor asymptomatisk bakteriuri kan have alvorlige sundhedsmæssige konsekvenser for både mor og barn(8). Derfor anbefales kontrolundersøgelse efter behandling for urinvejsinfektion hos denne gruppe, også ved fravær af symptomer(14). Den manglende konsensus har medført at håndteringen af urinvejsinfektioner i almen

praksis og særligt opfølgning efter behandling varierer betydeligt, hvor nogle læger konsekvent laver opfølgende kontrolundersøgelser efter endt behandling, hvor andre konsekvent aldrig laver opfølgende undersøgelser mens en tredje gruppe er mindre konsekvente og vurderer fra patient til patient. Man kunne forestille sig at en ikke indiceret kontrolundersøgelse af urinen med fund af bakterier ville kunne få uheldige konsekvenser for både patienten og samfundet, som følge af øget antibiotikaforbrug og heraf stigende resistensudvikling, bivirkninger, økonomisk belastning mv.

Børn og mænd med urinvejsinfektion udgør en mindre gruppe i almen praksis og kræver oftere specialiseret udredning og behandling, ofte på specialafdeling eller ved indlæggelse, mens gruppen af voksne kvinder udgør hovedparten af patienter med nedre urinvejsinfektioner i almen praksis. Derfor har vi besluttet at fokusere på sidstnævnte gruppe.

Det har fra starten været vores egentlige formål at undersøge og belyse hvad der foreligger af evidens for urinundersøgelse efter en vellykket behandling af nedre urinvejsinfektion hos voksne kvinder. Så vidt vi ved, findes der ikke litteratur som specifikt undersøger denne praksis, hvilket formentlig også er en af årsagerne til de divergerende holdninger til spørgsmålet.

Vi har derfor været nødsaget til at antage at voksne kvinder som er blevet asymptomatiske efter afsluttet behandling for nedre urinvejsinfektion og hvor der er persisterende bakteriuri, kan betragtes som havende asymptomatisk bakteriuri i lighed med de som findes ved opportunistisk screening.



Figur 1: Illustrativ fremstilling af antagelse i formålet. UVI=urinvejsinfektion, Beh=antibiotisk behandling, ÷symp=asymptomatisk

Med den antagelse at velbehandlede asymptomatiske kvinder er sammenlignelige med raske er formålet med vores opgave via litteraturgennemgang at belyse om der er evidens for at udføre opfølgende bakteriologisk urinundersøgelse hos asymptomatiske voksne kvinder behandlet for ukompliceret eller kompliceret nedre urinvejsinfektion.

Metode:

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er baseret på søgning i databasen PubMed samt gennemgang af relevante referencelister, personlig henvendelse til førende danske forskere indenfor området samt personlig henvendelse til relevante sygehusafdelinger herunder mikrobiologisk afdeling og pædiatrisk afdeling.

Til baggrundsmateriale er anvendt danske og internationale vejledninger, guidelines og oversigter, herunder fra www.lægehåndbogen.dk, www.edok.rm.dk, www.uptodate.com samt www.maanedsskriftet.dk.

Pubmed søgningerne er foretaget i perioden 06.11.2017-07.11.2017. Ved søgningerne er der anvendt kombinationer af følgende MESH-ord: "Urinary Tract Infections" and "Recurrence", kombineret med fritekstsøgninger på ordene "asymptomatic bacteriuria" og "follow-up". Ved søgningen er der anvendt følgende filtre i forskellige kombinationer til nærmere afgrænsning: "clinical trials", "reviews", "humans", "female", periode "01.01.2002-31.12.2017", "adult", "english and danish", "has abstracts".

Ved ovenstående søgekombinationer på Pubmed er fremkommet 177 artikler hvoraf et mindre ikke specificeret antal var gengangere. Artiklerne er screenet af begge forfattere ved overskrift, relevante abstracts gennemlæst.

Udvælgelsen af artikler er foretaget med udgangspunkt i opgavens formål med følgende inklusions- og eksklusionskriterier:

- Inklusion: reviews, kliniske studier og guidelines primært omhandlende opfølgning ved symptomatisk nedre urinvejsinfektioner samt asymptomatisk bakteriuri hos voksne kvinder.
- Eksklusion: studier udelukkende omhandlende mænd og børn, studier med særlige irrelevante fokusområder, herunder hæmatologiske og onkologiske lidelser, nyretransplantationer, kateterbrugere og sten-patienter.

Ud fra ovenstående pubmed-søgninger og gennemlæsning af abstracts blev 2 studier som opfyldte in- og eksklusionskriterierne udvalgt (15, 16). Ved efterfølgende søgning efter yderligere litteratur af samme forfattere, fremkom yderligere et studie (17). Ved referencegennemgang af diverse baggrundsartikler var der særligt et studie som var hyppigt refereret og da dette studie ligeledes opfyldte kriterierne blev også dette studie udvalgt (8). De personlige henvendelser gav ikke yderligere brugbart materiale.

Der findes en række alment accepterede validerede instrumenter til brug ved vurdering af validitet og systematisk kritisk gennemgang af videnskabelig litteratur. Med udgangspunkt i tidligere erfaring er nedenstående instrumenter anvendt:

- CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), er en 25 punkt tjekliste, til RCT. Consort er udarbejdet af to projektgrupper bestående af eksperter, som redaktører for medicinske tidsskrifter, kliniske forskere, epidemiologer og metodologer. Consort blev til i 1996, med det formål at udvikle en ny skala til vurdering af kvaliteten af RCT. Tjeklisten er sidenhen blevet opdateret og den nyeste liste er fra 2010. Den fokuserer på at redegøre for, hvordan forsøget er sat op, hvordan det er analyseret, samt fortolket. Ved brug af denne tjekliste sikrer vi en grundig,

ensartet kritisk gennemgang, som omhyggeligt favner den kvantitative analysemetode, og er relevant i forhold til studiets design(18).

- STROBE statement. En checkliste over punkter som bør være inkluderet i rapportering af observationelle studier (19).
- AGREE*-instrumentet, september 2001: Ramme for bedømmelse af kvaliteten af kliniske vejledninger og referenceprogrammer. (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Instrumentet består af 23 nøgleemner opdelt på 6 hovedområder. Hvert hovedområde har til formål at kortlægge en særlig dimension af kliniske vejledningers kvalitet med beregning af en standardiseret score angivet i procent for hvert af disse hovedområder (20).
- Hutchinson BG, Critical Appraisal of Review Articles, Canadian Family Physician vol. 39, May 1993, 1097-1102: Guideline til kvalitetsvurdering af oversigtsartikler(21).

Resultater

Nicolle LE et al, Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults (8)

Ovenstående vejledning er udarbejdet med formålet at give anbefalinger til diagnosticering og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos den voksne population > 18 år. Vejledningen er udarbejdet på baggrund af en litteraturgennemgang og resultaterne præsenteret som anbefalinger med tilhørende evidensniveauer, se tabel 1 for beskrivelse af evidensniveauerne.

Tabel 1 Infectious Disease Society of America-US Public Health Service - karaktersystem for rangering af anbefalinger i kliniske vejledninger - Oversat fra engelsk.

Kategori	Definitioner
Styrken af rekommendationen	
A	God evidens som støtter en anbefaling for brug; bør altid tilbydes
B	Moderat evidens som støtter en anbefaling for brug; bør generelt tilbydes
C	Svag evidens som støtter en anbefaling; valgfri
D	Moderat evidens som støtter en anbefaling mod brug; bør generelt ikke tilbydes
E	God evidens som støtter en anbefaling mod brug; bør aldrig tilbydes
Kvaliteten af evidensen	
I	Evidens fra ≥ 1 godt randomiseret, kontrolleret forsøg
II	Evidens fra ≥ 1 veltilrettelagt klinisk forsøg uden randomisering; fra kohorte- eller case-kontrollerede analytiske studier (helst fra \geq center); fra multiple tidsserier; eller fra bemærkelsesværdige resultater fra ukontrollerede eksperimenter.
III	Evidens fra respekterede autoriteters opfattelser, baseret på klinisk erfaring, deskriptive studier eller rapporter fra ekspertkomiteer

Foruden hos gravide, anbefales screening og behandling af asymptomatisk bakteriuri kun før urologiske indgreb med risiko for mucosa-blødning og hos kateterbehandlede kvinder med persisterende bakteriuri ≥ 48 timer efter seponering af kateteret. Se tabel 2 for resume af vejledningens anbefalinger.

Tabel 2 Vejledningens resultater og anbefalinger opdelt efter subgruppe i tabelform (uden angivelse af resultater som udelukkende gælder mænd). Evidensniveauer defineret i tabel 1

Subgruppe	Anbefaling	Evidens-niveau
Præmenopausale, ikke-gravide voksne kvinder	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er ikke indiceret.	(A-I)
Gravide kvinder	Bør screenes for bakteriuri ved urindyrkning mindst en gang tidligt i graviditeten, og bør behandles hvis resultaterne er positive <ul style="list-style-type: none"> • Varigheden af antibiotikabehandlingen bør være 3-7 dage. • Periodisk screening for recidiverende bakteriuri bør foretages efter behandling. • Det er ikke muligt at komme med anbefalinger for eller imod gentagen rutine-screening på dyrkningsnegative kvinder i graviditetens sene fase. 	(A-I) (A-III) (A-III)
Diabetiske kvinder	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er ikke indiceret.	(A-I)
Ældre personer bosiddende i lokalsamfundet	Rutinescreening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er ikke anbefalet.	(A-II)
Ældre institutionaliserede personer	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er ikke anbefalet.	(A-I)
Personer med rygmarvsskade	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er ikke anbefalet.	(A-II)
Patienter med kateter	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri eller fungiuri er ikke anbefalet. <ul style="list-style-type: none"> • Man kan overveje antibiotisk behandling af asymptomatisk bakteriuri hos kvinder med kateter-induceret bakteriuri som persisterer 48 timer efter kateterfjernelse. 	(A-I) (B-I)
Urologiske interventioner	Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri anbefales før urologiske	(A-III)

	procedurer hvor man kan forvente mucosa-blødning.	
Immunkompromitterede patienter og andre	Der kan ikke gives anbefalinger for screening eller behandling af asymptomatisk bakteriuri hos nyretransplanterede eller organtransplanterede i det hele taget.	(C-III)

Kvalitetsvurdering

Vejledningen er gennemgået vha. AGREE-instrumentet. Som det fremgår af tabel 3 under bilag 1 opnår vejledningen høje standardiserede scores for afgrænsning og formål samt for klarhed og præsentation, moderate standardiserede scores for stringens og uafhængighed mens den opnår lave scores for inddragelse af interessenter og anvendelighed. På baggrund af denne gennemgang har vi vurderet at give vejledningen den samlede vurdering: Anbefales (med forbehold eller ændringer). Forbeholdene relaterer sig særligt til det faktum at vejledningen ikke klart definerer en målgruppe – selvom patienterne beskrevet i vejledningen primært er patienter som må formodes undersøgt og behandlet i primærsektoren. At vejledningen ikke forholder sig til økonomiske konsekvenser ser vi ikke som et stort problem, ligesom det ikke udgør et større problem at vejledningen ikke kommenterer på evt. organisatoriske hindringer, idet en anbefaling om ikke at udføre en undersøgelse næppe vil udløse store organisatoriske hindringer. Se bilag 1 for hele kvalitets vurderingen/bedømmelsen af vejledningen vha. AGREE instrumentet.

Kazemier BM et al, Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial (16).

I dette Hollandske studie undersøges materielle og neonatale konsekvenser ved behandlet og ubehandlet asymptomatisk bakteriuri under graviditeten. Studiet er designet som et nationalt prospektivt kohortestudie, som ved screening af 5621 raske kvinder med normal graviditet i gestationsalder 16-22 i perioden 11.10.2011-10.06.2013 undersøger konsekvenserne af asymptomatisk bakteriuri. Indlejret i dette studie er et understudie, et randomiseret kontrolleret studie, som undersøger 248 kvinder med påvist asymptomatisk bakteriuri for konsekvenserne af antibiotisk behandling med nitrofurantoin vs ingen behandling.

I det prospektive kohortestudie påvises en lille men signifikant overhyppighed af pyelonefritis i gruppen med påvist asymptomatisk bakteriuri (2,4%) vs ikke-påvist asymptomatisk bakteriuri (0,6%). Der kan ikke påvises nogen signifikant forskel i hyppigheden af præterm fødsel de to grupper imellem. Ved undersøgelse af de materielle konsekvenser findes en signifikant øget hyppighed af behandlingskrævende urinvejsinfektion (20,2% vs 7,9%) og recidiverende behandlingskrævende urinvejsinfektioner (8,7% vs 2,6%) de to grupper imellem. Der påvises ingen forskel på de to grupper ved undersøgelse af de neonatale konsekvenser (se tabel 4).

Tabel 4 Selekeret uddrag af de materielle og neonatale konsekvenser ved asymptomatisk bakteriuri under graviditeten i det prospektive kohortestudie.			
Outcome	Påvist asymptomatisk bakteriuri Ubehandlede eller placebobehandlede (n=208)	Ikke påvist asymptomatisk bakteriuri (n=4035)	Justeret Odds ratio (95% CI)
Primære effektmål			
Sammensat mål: Pyelonefritis, fødsel <34 uger eller begge.	6 (2,9%)	77 (1,9%)	1,5 (0,6-3,5)
Pyelonefritis	5 (2,4%)	24 (0,6%)	3,9 (1,4-11,4)
Fødsel <34 uger	2 (1,0%)	54 (1,3%)	0,7 (0,2-2,8)
Maternelle konsekvenser			
Behandlingskrævende UVI under graviditeten	42 (20,2%)	317 (7,9%)	2,9 (2,0-4,2)
Behandlingskrævende recidiverende UVI under graviditeten	18 (8,7%)	105 (2,6%)	3,5 (1,8-6,7)
Neonatale konsekvenser			
Kønsfordeling (pige)	129 (62,0%)	1978 (49,0%)	1,7 (1,3-2,2)
<i>UVI=urinvejsinfektion</i>			

Det randomiserede kontrollerede studie påviser ingen signifikant forskel mellem de behandlede vs de ikke-behandlede eller placebobehandlede kvinder med asymptomatisk bakteriuri (se tabel 5).

Tabel 5 Selekeret uddrag af de materielle og neonatale konsekvenser ved behandling af asymptomatisk bakteriuri under graviditeten i det randomiserede kontrollerede studie			
Outcome	Påvist asymptomatisk bakteriuri behandlet med nitrofurantoin (n=40)	Påvist asymptomatisk bakteriuri ubehandlet eller placebobehandlet (n=208)	Risk difference (95% CI)
Primære effektmål			
Sammensat mål: Pyelonefritis, fødsel <34 uger eller begge.	1 (2,5%)	6 (2,9%)	-0,4 (-3,6 til 9,4)
Pyelonefritis	0	5 (2,4%)	-2,4 (-19,2 til 14,5)
Fødsel <34 uger	1 (2,5%)	2 (1,0%)	-1,5 (-15,3 til 18,5)
Materielle konsekvenser			
Behandlingskrævende UVI under graviditeten	4 (10,0%)	42 (20,2%)	-10 (-27,9 til 6,8)
Behandlingskrævende recidiverende UVI under graviditeten	0	18 (8,7%)	-8,7 (-25,4 til 8,3)
Neonatale konsekvenser			
Kønsfordeling (pige)	22 (55,0%)	129 (62,0%)	-7,0 (-23,9 til 10,0)
<i>UVI=urinvejsinfektion</i>			

Studiet er kritisk gennemgået vha. CONSORT checklist med enkelte supplerende punkter fra STROBE statement idet studiet består af såvel et prospektivt kohortestudie såvel som et randomiseret klinisk studie, Se bilag 2. Artiklen er velskrevet og indeholder næsten alle relevante punkter i ovenstående checklister. Der er en præcis og klar beskrivelse af såvel baggrund, formål, studiedesign, population, effektmål, randomisering, allokering, blinding og statistiske metoder. Resultaterne er overskueligt visuelt fremstillet i tabelform og flowdiagrammer.

Validiteten af det prospektive kohortestudie vurderes at være god, og resultaterne derfor pålidelige og generaliserbare.

Cai T et al, Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen – and when to treat? (17)

Ovenstående er en oversigtsartikel fra marts 2017 af *Tomasso Cai et al.* Hensigten med oversigtsartiklen er en grundig gennemgang af nyeste litteratur med hensyn til håndtering af asymptomatisk bakteriuri (ABU) hos urologiske og ikke-urologiske patienter.

Evidensen i litteraturen for håndtering af ABU gennemgås og omsættes afsluttende til anbefalinger såvel for de raske, herunder gravide, ældre institutionsbeboere og postmenopausale, men også de syge som blandt andet omfatter diabetikere, nyretransplanterede samt urologiske patienter og kateterbærere.

Anbefalingerne i reviewet er klare med hensyn til generel screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos raske kvinder, kvinder med ukomplicerede urinvejsinfektioner, ældre plejehjemsborgere samt permanente kateterbrugere (både patienter med KAD, suprapubiske katetre og nefrostomi): Der er ikke evidens for at screene for eller behandle ABU i disse grupper. Enkelte studier i reviewet argumenterer for en skadelig effekt af behandlingen af ABU med antibiotika mens andre studier hævder at unkladelse af behandling hos ovenstående patientgrupper med ABU har en beskyttende effekt.

Studiet afslutter med anbefaling for screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos særligt to grupper: den gravide kvinde og patienten som skal igennem invasiv, mucosabrydende urinvejskirurgi, se tabel 6.

Tabel 6: anbefalinger fra Den Europæiske association af urologiske guidelines for håndtering af ABU				
	Screening ?	Behandling?	Bemærkninger	Antal artikler i reviewet
Raske patienter	%	%		3 kliniske studier
Gravide kvinder	+	+	Der henvises til nationale guidelines	2 systematiske reviews 3 kliniske studier 1 guideline
Postmenopausale	%	%		2 kliniske studier
Kvinder med recidiverende UVI	%	%	Behandling for ABU kan ligefrem være skadelig	3 kliniske studier
Diabetes	%	%		2 kliniske studier
plejehjemsbeboere	%	%		2 kliniske studier
nyretransplanterede	%	%		1 review 1 RCT
Urinvejskirurgiske pt	+	+	Kun ved mucosabrydende urinvejskirurgi	2 RCT
Kateterbærere	+	+		1 guideline

Ved gennemgang af Mulrows checkliste (Hutchison BG)(21) for kritisk vurdering af videnskabelige reviews ses studiet at have et klart mål og hensigt som fremgår klart allerede i abstract feltet. Reviewet mangler dog et metodeafsnit og beskrivelse af litteraturen som indgår i reviewet. Der mangler eksklusions og inklusionskriterier. I forlængelse af det manglende metode-afsnit må den metodologiske validitet vurderes at være ringe.

Cai T et al: "The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat?"(15)

Ovenstående er et randomiseret, nonblindet klinisk forsøg på 673 voksne kvinder i aldersgruppen 18-40 år med recidiverende urinvejsinfektioner og asymptomatisk bakteriuri. Forsøgspersonerne blev rekrutteret via et center for seksuelt overført sygdom. Der er foregået en prospektiv rekruttering i perioden mellem januar 2005 og december 2009. Der foreligger klare inklusions- og eksklusionskriterier. Efter afgivet samtykke og udfyldelse af spørgeskema samt urologisk undersøgelse afleverede kvinderne 2 midtstråle urinprøver. Kvinderne blev randomiseret til to grupper ved hjælp af et computer-genereret skema. Den ene af grupperne (gruppe B) fik antibiotika behandling for asymptomatisk bakteriuri mens første gruppe (gruppe A) ingen behandling fik. Studiets primære effektmål var at undersøge behandling af asymptomatisk bakteriuri med antibiotika på varigheden af recidivfri periode i de to grupper. Sekundære effektmål var at belyse ændringer i det mikrobiologiske miljø konstateret ved urindyrkning. Der blev lavet follow-up 3, 6 og 12 måneder efter studiestart.

Ved baseline er de to grupper meget sammenlignelige og der findes ingen signifikant forskel på de to grupper med hensyn til de kliniske, laboratoriemæssige og mikrobiologiske karakteristika. Man finder ved baseline at gennemsnitsvarigheden fra det symptomatiske event til det næstfølgende asymptomatiske var 6,3 måneder i gruppe A og 5,8 måneder i gruppe B. Se tabel 7.

Tabel 7: kliniske og mikrobiologiske data til hver follow-up kontrol.				
	Baseline	Follow-up kontrol		
		3 mdr	6 mdr	12 mdr
Gruppe A				
<i>Symptomatisk</i>	0	11(3,5%)	23(7,6%)	41(14,7%)
<i>Asymptomatisk</i>	312	301	278	237
E.coli	120	107	68	26
Entoroc. faecalis	102	101	149	177
Gruppe B				
<i>Symptomatisk</i>	0	32(8,8%)	98(29,7%)	169(73,1%)
<i>Asymptomatisk</i>	361	329	231	62
E.coli	142	131	142	17
Entoroc. faecalis	120	92	36	11

Gruppe A: Kvinder med ABU, ikke behandlede. Gruppe B: Kvinder med ABU, behandlet med antibiotika.

Ud fra ovenstående tabel ses statistisk signifikant tendens til at kvinderne i den antibiotika behandlede gruppe har større recidivrate sammenlignet med de ubehandlede. Ved første follow-up var RR 1,05 (95% CI, 1.01-1.10; p=0,051) mens follow-up ved 6 måneders kontrol viste betydeligt større signifikant forskel på de to grupper (RR, 1.31; 95% CI, 1.21-1.42; p<0,0001). Forskellen mellem de symptomatiske patienter de to grupper imellem vokser yderligere som funktion af tiden og ved 12 måneders follow-up kontrollen ses betydelig signifikant forskel med RR 3,17 (95% CI 2,55-3,90; P<0,0001).

Yderligere finder man i studiet øget vækst af antibiotika-resistente E.coli, især i tilfælde hvor man har behandlet på urindyrkninger indeholdende Entoroc. Faecalis uafhængigt af det valgte antibiotika.

Studiets er kritisk gennemgået vha. CONSORT-statement 2010 (se bilag 3). Studiets svagheder omfatter bl.a at det er udført på en population af kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner som følges på et center

for seksuelt overført sygdom, hvorfor der er risiko for selectionsbias. Studiet er ikke blindet da den ubehandlede gruppe (Gruppe A) ikke fik placebo.

Et af studiets styrker er at det indeholder en stor, repræsentativ gruppe af ellers raske præmenopausale kvinder, og studiepopulationen vurderes at kunne repræsentere og dermed generaliseres til kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner i almen praksis. Studiet er randomiseret og foregår under kontrollerede forhold.

På baggrund af den kritiske gennemgang, og trods de nævnte svagheder, vurderer vi at studiets fund er valide og generaliserbare.

Diskussion

I denne opgave har vi kritisk gennemgået 4 forskellige studier, to kliniske studier, en oversigtsartikel og en guideline mhp. at belyse evidensen for at udføre kontrol urinundersøgelse efter vellykket endt antibiotisk behandling af nedre urinvejsinfektion hos voksne kvinder, under antagelse af at gruppen er at betragte som i øvrigt raske (figur1). Generelt er resultaterne i materialerne entydige og homogene, hvilket styrker konklusionens generaliserbarhed.

Resume af hovedfund

Der kan ikke påvises evidens for at screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri er indiceret hos præ- eller postmenopausale i øvrigt raske kvinder, kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner, plejehjemsboere, kateterbrugere, diabetikere eller nyretransplanterede patienter (8, 15, 17). For kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner er der yderligere fundet tegn på at antibiotisk behandling af persisterende asymptomatisk bakteriuri er forbundet med hyppigere symptomatisk recidiv, og tegn på at bakteriefloraen blandt de behandlede kvinder ændres, med udvikling af multiresistente bakteriestammer(15). Hos kvinder som skal have foretaget urinvejskirurgiske procedurer med risiko for skade på slimhinderne i urinvejene, ses en association mellem asymptomatisk bakteriuri og postoperative komplikationer iform af bakteræmi og sepsis. Derfor anbefales forudgående screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos disse patienter (8, 17). Hos kvinder med persisterende asymptomatisk bakteriuri > 48 timer efter fjernelse af midlertidigt kateter findes en øget risiko for udvikling af symptomatisk urinvejsinfektion. Man kan derfor hos denne lille subgruppe overveje at screene for og behandle asymptomatisk bakteriuri, om end der ikke er tungtvejende evidens for denne anbefaling (8). Historisk har der været konsensus om at man bør tilbyde screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos gravide pga. en øget forekomst af præterm fødsel, intrauterin væksthæmning samt hyppigere udvikling af pyelonefritis under graviditeten (8). Et nyere studie har derimod sået tvivl om disse anbefalinger og har ikke kunnet genfinde associationen mellem asymptomatisk bakteriuri under graviditeten og præterm fødsel eller væksthæmning. Selvom der fortsat kan påvises en øget relativ risiko for udvikling af pyelonefritis, er den absolutte risiko så lav, at den ikke nødvendigvis retfærdiggør generel screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri under graviditeten (16). Med udgangspunkt i nyeste forskning og den historiske lave grad af evidens som ligger til grund for de tidligere anbefalinger vedr. håndtering af asymptomatisk bakteriuri hos gravide, henviser *Cai et al* i et nyere review til at man følger nationale guidelines (17).

Inkluderede studiers styrker og svagheder

De 4 udvalgte artikler adskiller sig fra hinanden i både studiedesign og undersøgt population. Anbefalingerne i guideline af *Nicole et al* (8) er underbygget af tungtvejende evidens og deres metodologiske metoder er beskrevet. Studiet har anvendt anerkendte instrumenter til kritisk gennemgang af artikler herunder CONSORT statement. Studiet er hyppigt citeret og vurderes som værende en hjørnesten indenfor emnet. Ved den kritiske gennemgang fandt vi at studiet overordnet set var validt om end der som beskrevet var mangler i forhold til enkelte emner i AGREE-instrumentet. Forfatterne berører ikke selv studiets svagheder hvilket i sig selv er en relativt alvorlig svaghed. Et af studiets andre svagheder er at der er en række potentielle interessekonflikter. Flere af forfatterne har fået finansieringsmidler og arbejdet som konsulent i medicinalindustrien, herunder for Bayer, Aventis, Merck og Pfizer. I beskrivelsen

af den litteratursøgning som ligger til grund for studiets anbefalinger er der ikke angivet søgeord og studiet er derfor svært at reproducere.

Som beskrevet under gennemgangen af *Kazemier et al* (16) er studiet velskrevet og opfylder også de fleste punkter i de anvendte instrumenter til kritisk kvalitetsvurdering. Studiet er opbygget som et prospektivt kohortestudie med et indlejret randomiseret klinisk forsøg hvilket får artiklen til at fremstå usystematisk og præget af manglende orden. Det indlejrede randomiserede kontrollerede studie er designet under antagelse af en i litteraturen tidligere beskrevet relativt høj forekomst af pyelonefritis, på hvilken baggrund den initielle styrkeberegning er foretaget. Ved interim analyse fandt man overraskende en meget lav forekomst af pyelonefrit. Da styrkeberegningen blev gentaget med disse nye forudsætninger, viste det sig at studiet ikke havde styrke til at påvise nogen effekt af antibiotisk behandling af asymptomatisk bakteriuri på et af de primære effektmål, pyelonefritis. På den baggrund blev studiet afsluttet før planlagt, og det er vores vurdering at validiteten af det indlejrede randomiserede kontrollerede forsøg derfor ikke er tilfredsstillende. Resultaterne herfra vurderes derfor ikke sikkert pålidelige og bør derfor ikke tillægges stor betydning.

I oversigtsartiklen af *Cai et al – Asymptomatic bacteriuria* (17) er anbefalingerne præsenteret på overskuelig vis i henhold til subgrupperne. Studiet er af nyere dato og kan på den baggrund antages at formidle nyeste viden på området. Det er en styrke at studiets referenceliste byder på primært nyere litteratur af indenfor området anerkendte forfattere, kliniske studier og metaanalyser. Der er ingen interessekonflikter eller finansiell indblanding. Svaghederne i studiet omfatter et fuldstændig manglende metodeafsnit på hvilken baggrund studiet ikke kan reproducere. Det medvirker ligeledes at det som læser ikke er muligt at forholde sig kritisk til den udvalgte litteratur og de deraf udledte resultater. Ligeledes har forfatterne undladt selv at forholde sig kritisk til metode og resultater hvilket også må betragtes som en væsentlig svaghed.

Styrkerne i *Cai et al – The Role* (15) udgøres bl.a. af et gennearbejdet tydeligt metodeafsnit med et klart formål. Der undersøges en stor og repræsentativ studiepopulation som kan generaliseres til almen praksis. Der er ingen interessekonflikter. En af studiets svagheder er at der ikke er beskrevet hvornår og hvorfor studiet er afsluttet ligesom det også anses for en svaghed at studiets design først afsløres i metodeafsnittet og ikke i titel eller abstract.

Opgavens styrker og svagheder

I forbindelse med vores daglige kliniske arbejde i almen praksis, blev vi opmærksomme på at praktiserende læger håndterer urinvejsinfektioner og særligt opfølgning efter endt behandling forskelligt. Vi blev derfor interesserede i at undersøge hvad der var af anbefalinger på området. I den forbindelse fandt vi at anbefalingerne ikke er entydige og at der ikke er fuldstændig konsensus på dette område. Formålet med denne opgave var derfor at belyse hvad der foreligger af evidens for evt. opfølgende urinundersøgelse efter behandling af nedre urinvejsinfektion hos kvinder.

Studiet er designet som et litteraturstudie. Ved vores initiale litteratursøgninger kunne vi ikke finde litteratur som specifikt undersøgte problemstillingen i vores formål. Vi fandt det derfor nødvendigt at lave den antagelse at kvinder som behandles for symptomatisk urinvejsinfektion og efterfølgende bliver asymptomatiske, men fortsat har bakteriuri ikke adskiller sig fra raske kvinder jf. figur 1. Den antagelse medfører nogle potentielt alvorlige svagheder da antagelsen udelukkende baserer sig på teoretiske overvejelser. Vi ved ikke om en nylig urinvejsinfektion og behandling heraf ændrer bakteriefloraen eller

virulensen i forhold til kvinder med asymptomatisk bakteriuri fundet ved opportunistisk screening, ligesom vi heller ikke ved om der er andre demografiske relevante forskelle grupperne imellem. Cai et al (15) undersøger evidensen for screening og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner, og finder at antibiotisk behandling har negative konsekvenser med øget virulens og hyppigere symptomatiske urinvejsinfektioner. Der findes ikke tegn til at ubehandlet asymptomatisk bakteriuri hos denne gruppe adskiller sig i forhold til evt. negative konsekvenser sammenlignet med kvinder med asymptomatisk bakteriuri fundet ved opportunistisk screening. Disse fund understøtter at vores antagelse om at asymptomatisk bakteriuri ikke adskiller sig hos kvinder som netop har overstået en antibiotisk behandling for symptomatisk bakteriuri fra kvinder som får påvist asymptomatisk bakteriuri ved opportunistisk screening.

Urinvejsinfektion er generelt en hyppig tilstand som har givet anledning til en omfattende mængde forskning, og der findes litteratur opdelt på mange små specifikke subgrupper og behandlingsmodalitet. Det har derfor været en stor udfordring at udforme en søgestrategi som gav et overskueligt antal studier uden at frasortere de relevante. Det har vi forsøgt gjort ved brug af filtre i søgningen bl.a. ved at begrænse søgningen til nyere litteratur, hvorved vi naturligvis kan have frasorteret relevant materiale. Det studie som blev udvalgt ud fra referencelisterne (8) fremkom ikke ved pubmed-søgningerne da det vha. filtre blev frasorteret pga. publikationsdato og manglende abstract. Når vi prøver at eftersøge de artikler vi har udvalgt, skal vi brede søgningen ud så den giver >4000 hits før denne artikel fremkommer ved søgningen. Den artikel som blev udvalgt på baggrund af søgning på forfatter (17) fremkommer ikke ved ovennævnte bredere søgning men kan kun genfindes ved søgning på forfatter. Vi valgte at udføre søgningen udelukkende i databasen PubMed, hvilket også kan have begrænset mængden af brugbar litteratur. Man kunne forestille sig at mængden af litteratur havde været større, hvis søgningen var udbredt til andre database, herunder Embase og Cochrane. Ved gennemgang af referencelisterne er yderligere studier udvalgt, og i den forbindelse er der en reel risiko for selektionsbias.

Udvælgelsen af artiklerne til gennemgang er foretaget vha. foruddefinerede in- og eksklusionkriterier, dog med det forbehold at udvælgelsen kunne have været mere systematisk. Det havde været fordelagtigt hvis søgningen havde været bredere og inkluderet flere databaser, og hvis udvælgelsen var sket systematisk med gennemlæsning af et større antal artikler og herefter skarp selektion på baggrund af veldefinerede in- og eksklusionskriterier. Tiden har været en begrænsende faktor i arbejdsprocessen.

En af styrkerne i studiet har været anvendelsen af anerkendte instrumenter og checklister til kritisk artikelgennemgang. Det har sikret at alle relevante facetter er blevet belyst, og dermed givet et øget fokus på studiernes styrker og ikke mindst svagheder.

Perspektivering

Fundene i denne opgave adskiller sig ikke nævneværdigt fra hvad der i øvrigt anbefales i vejledninger for almen praksis på området. Dog anføres i flere vejledninger lidt diffuse anbefalinger til opfølgende kontrol med ord som "kan overvejes" (1) og "kan eventuelt kontrolleres" (10). Med udgangspunkt i vores fund, mener vi at man med fordel kan præcisere disse anbefalinger. I forhold til de gravide kvinder er anbefalingerne i Danmark at man foretager rutinemæssig undersøgelse for asymptomatisk bakteriuri som bør behandles (11). Med udgangspunkt i vores fund, kan man overveje om evidensen for denne praksis er tilstrækkelig, de potentielle risici herunder bivirkninger, resistensproblematik og økonomiske- og

ressourcebelastninger taget i betragtning, idet der i vores studie ikke har kunnet påvises betydelige negative konsekvenser ved ubehandlet asymptomatisk bakteriuri i denne gruppe.

Ved symptomatisk urinvejsinfektion ses ikke sjældent ledsagende hæmaturi. Denne problematik har vi valgt ikke at berøre, da der også her mangler klare anbefalinger for håndtering. Hæmaturi i forbindelse med urinvejsinfektion kan være et første symptom på cancer i urinvejene, og ved persisterende hæmaturi bør cancerdiagnosen derfor overvejes – kontrolundersøgelse af urinen efter en urinvejsinfektion med ledsagende hæmaturi kan derfor være indiceret (5).

Konklusion

Vi har ikke kunnet påvise evidens for generelt at anbefale kontrolundersøgelse af urin efter behandling for urinvejsinfektion hos voksne kvinder. Opgaven har en del potentielle svagheder, hvorfor man ikke alene på baggrund af denne kan anbefale at de gældende retningslinjer ændres. Vores fund indikerer at kontrolundersøgelse kun er indiceret i få tilfælde, herunder forud for urinvejskirurgiske procedurer samt efter kortvarig kateterbehandling med vedvarende bakteriuri > 48 timer efter seponering. I forhold til de gravide indikerer nyere forskning at den gældende praksis med rutineundersøgelse kan være obsolet.

På baggrund af vores fund og de mange potentielt negative konsekvenser ved behandling af asymptomatisk bakteriuri herunder udvikling af bakterieresistens, bivirkninger ved antibiotisk behandling og økonomiske og ressourcemæssige belastninger er der behov for yderligere forskning på området.

1. Lægehåndbogen. Cystit ukompliceret Lægehåndbogen.dk2016 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/cystit-ukompliceret/>].
2. Bjerrum L, Paulsen KI. Urinvejsinfektioner i almen praksis - hvordan stilles diagnosen? iPraksis: Månedsskrift for almen praksis, Ipraksis, 2015, 2. Maj; [
3. Sundhedsdatastyrelsen. Antibiotika - lægetype og indikation <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/LSR/ANT/Sider/L%C3%A6getype-og-indikation.aspx>: eSundhed, Sundhedsdatastyrelsen; 2016 [
4. Hooton TM, Gupta K. Acute uncomplicated cystitis and pyelonefritis in women. UpToDate: <http://www.uptodate.com>, Waltham, MA (Accessed on September 28, 2017).
5. Bjerrum L, Grinsted P, Højbjerg T. Diagnostik af urinvejsinfektion i almen praksis. Maanedsskrift for Praktisk Laegegerning. 2012 feb;90(2):134-45.
6. Holm A, Cordoba G, Arpi M, Bjerrum L. Urinvejsinfektioner i almen praksis - symptomer, epidemiologi og mikrobiologi. Månedsskrift for almen praksis. 2017;95(6/7):540-7.
7. Fekete T, Hooton TM. Approach to the adult with asymptomatic bacteriuria. UpToDate: <http://www.uptodate.com>, Waltham, MA (Accessed on September 28, 2017).
8. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.
9. Hooton TM, Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. UpToDate: <http://www.uptodate.com>, Waltham, MA (Accessed on September 28, 2017).
10. Lægehåndbogen. Cystitis kompliceret Lægehåndbogen.dk2016 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/cystitis-kompliceret/>].
11. Lægehåndbogen. Asymptomatisk bakteriuri 2016 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/symptomer-og-tegn/asymptomatisk-bakteriuri/>].
12. Arildsen H. Cystitis 1.11.1. 4 ed. <http://edok.rm.dk> - Assessed 13.11.2017: Aarhus Universitetshospital - Infektionsmedicinsk Afdeling Q; 2016.
13. Hooton TM. Acute complicated cystitis and pyelonefritis. UpToDate: <http://www.uptodate.com>, Waltham, MA (Accessed on September 28, 2017).
14. Lægehåndbogen. Urinvejsinfektion hos gravide Lægehåndbogen.dk2017 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/urinvejsinfektion-hos-gravide/>].
15. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis. 2012;55(6):771-7.
16. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, 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(11):1324-33.
17. Cai T, Koves B, Johansen TE. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen - and when to treat? Curr Opin Urol. 2017;27(2):107-11.
18. Group TC. CONSORT statement 2010 [Available from: <http://www.consort-statement.org/>].
19. group S. STROBE statement [Available from: <https://strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>].
20. Collaboration TA. Vurdering af kliniske vejledninger - AGREE instrumentet 2001 [Available from: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_Danish.pdf].
21. Hutchison BG. Critical appraisal of review articles. Can Fam Physician. 1993;39:1097-102.

BILAG

BILAG 1

AGREE gennemgang af artiklen: **Nicolle LE et al , Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults**

Tabel 3. Evaluering af artiklen *Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults*(8) vha AGREE-instrumentet med angivelse af hovedområder og standardiseret score for hvert område.

Hovedområde	Standardiseret score	Kommentar
Afgrænsning og formål	89%	Overordnede formål og kliniske spørgsmål er klart beskrevet, patientgruppen defineret.
Inddragelse af interessenter	8%	Der mangler information om skrivegruppens specialesammensætning, der er ingen patientinddragelse og vejledningens målgruppe er ikke klart defineret.
Stringens i udarbejdelsen	67%	Forfatterne har haft en systematisk tilgang til fremskaffelse af relevant litteratur og har haft klare og specifikke kriterier for udvælgelsen. Hver anbefaling er på relevant vis bakket op af referencer og evidensstyrkeniveauer. Der er manglende plan for ajourføring af vejledningen.
Klarhed og præsentation	92%	Anbefalingerne i vejledningen er klare, entydige og lette at identificere.
Anvendelighed	0%	Potentielle organisatoriske udfordringer/hindringer samt økonomiske konsekvenser er ikke angivet og der er ej heller præsenteret vurderingskriterier for monitorering.
Redaktionel uafhængighed	50%	Skrivegruppens tilhørsforhold til den bidragydende organisation er ikke angivet, hvorfor redaktionel uafhængighed ikke kan afklares. Mulige interessekonflikter er belyst.

Nr.	Nøgleemne	Point	Kommentar
Afgrænsning og formål			
1.	Den kliniske vejlednings overordnede formål er klart beskrevet	4	Side 644. Formålet er at give anbefalinger for diagnose og behandling af asymptomatisk bakteriuri hos voksne >18 år.
2.	De(t) kliniske spørgsmål, der er omfattet af den kliniske vejledning, er klart beskrevet	4	Side 644. 1) Er asymptomatisk bakteriuri associeret til ugunstige udfald? (nærmere defineret) 2) Kan screening og antibiotisk behandling forbedre ovenstående ugunstige udfald?
3.	Den patientgruppe, som den kliniske vejledning omhandler, er klart beskrevet	3	Side 644. Voksne >18 år og kun relevant for asymptomatisk bakteriuri, men der er ikke nærmere beskrivelse af følgesygdomme. Der er gennem vejledningen løbende klassifikation af gruppen, men ingen samlet definition, derfor fratræk af 1 point.
Hovedrådets standardiserede score:		89%	

Inddragelse af interessenter			
4.	Den arbejdsgruppe, der har udarbejdet den kliniske vejledning, indeholder personer fra alle relevante faggrupper	2	Side 643. Arbejdsgruppen er nævnt med forfatternavne og universitetstilknytning, men ingen info om speciale mv. Tilhører Infectious Disease Society of America. Side 645. Angivelse af at eksperter hjælper med identifikation af relevant litteratur men ikke yderligere angivelse.
5.	Patienternes synspunkter og ønsker er søgt inddraget	1	Ingen angivelse
6.	Den kliniske vejlednings målgruppe er klart defineret	1	Ingen angivelse
7.	Den kliniske vejledning har været afprøvet af målgruppen	1	Ingen angivelse
<i>Hovedrådets standardiserede score:</i>		8%	
Stringens i udarbejdelsen			
8.	Systematiske metoder er anvendt for at fremskaffe evidens	3	Side 644-645. Beskrivelse af database, gennemgang af referenceliste og ekspertudvælgelse, men ingen beskrivelse af søgeord.
9.	Kriterierne for udvælgelse af evidens er specifikt beskrevet	4	Side 645. Inklusion af studier beskrevet inkl. Eksklusionskriterier.
10.	De metoder, der er anvendt til formulering af anbefalingerne, er tydeligt beskrevet	2	Side 645. Studierne er når det er fundet relevant gennemgået med CONSORT-statement, men der er ikke yderligere beskrivelse.
11.	De sundhedsmæssige fordele, bivirkninger og risici er taget i betragtning ved udarbejdelsen af anbefalingerne	4	Anbefalingerne er undergruppeopdelt og for hver gruppe er beskrevet både positive og negative resultater, herunder bivirkninger og resistensproblematik.
12.	Der er nøje sammenhæng mellem anbefalingerne og den evidens, der ligger til grund	4	For hver anbefaling er et afsnit med baggrund og diskussion af studier og resultater. Herefter angivelse af anbefaling med evidens styrkeniveau.
13.	Den kliniske vejledning er blevet vurderet eksternt af eksperter, før den blev offentliggjort	3	Side 652. Taksigelse til reviewer's med angivelse af navn men ingen titel og ingen beskrivelse af hvilken metode der er anvendt til den eksterne gennemgang.
14.	Der er beskrevet en procedure for ajourføring af den kliniske vejledning	1	Ingen angivelse
<i>Hovedrådets standardiserede score:</i>		67%	
Klarhed og præsentation			
15.	Anbefalingerne er specifikke og entydige	4	Side 643-644. "Summary of recommendations" samt løbende klare og præcise anbefalinger for

			hver undergruppe.
16.	De forskellige muligheder for behandling af sygdommen er klart beskrevet	4	Side 645. Grundig beskrivelse af diagnose. Side 645-646. Mikrobiologi. Side 648. Behandling for de grupper hvor det er relevant.
17.	De centrale anbefalinger er lette at identificere	4	Side 643. "Summary of recommendations".
18.	Den kliniske vejledning er forsynet med redskaber til anvendelse	3	Side 643. "Summary of recommendations", men ikke yderligere grafer eller flowcharts eller lignende.
<i>Hovedrådets standardiserede score:</i>		<i>92%</i>	
Anvendelighed			
19.	Potentielle organisatoriske hindringer ved brug af anbefalingerne er diskuteret	1	Ingen diskussion eller kommentarer til evt. organisatoriske hindringer.
20.	Potentielle økonomiske konsekvenser ved at følge anbefalingerne er taget i betragtning	1	Ingen angivelse af potentielle økonomiske konsekvenser.
21.	Den kliniske vejledning indeholder vigtige vurderingskriterier (indikatorer) for monitorering og/eller auditformål	1	Ingen identificerbare indikationer for monitorering.
<i>Hovedrådets standardiserede score:</i>		<i>0%</i>	
Redaktionel uafhængighed			
22.	Den kliniske vejledning er redaktionelt uafhængig af den bidragydende organisation	1	Side 643. Udviklet på vegne af "Infectious Disease Society of America" og der er ikke angivet yderligere omkring den bidragydende organisation og dens interesser.
23.	Der er redegjort for interessekonflikter blandt arbejdsgruppens medlemmer	4	Side 652. "Potential conflicts of interest"
<i>Hovedrådets standardiserede score:</i>		<i>50%</i>	
SAMLET VURDERING: <i>Anbefales med forbehold eller ændringer.</i>			

BILAG 2

CONSORT 2010 Checklist of information to include when reporting a randomised trial: **Kazemier BM et al, Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial**

Title and abstract	No	Checklist item	Reported on page No
	1a	Identification as a randomized trial in the title	1324
	1b	Structured summary of the trial design, methods, results, and conclusions	1324
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1325
	2b	Specific objectives or hypotheses	1325
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design including allocation ratio	1325 + 1326
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	1325
	4b	Settings and locations where the data were collected	1325+1329
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	1326
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	1326+1327
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	1327
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	1327
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1326
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	1326
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	1326
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1326
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (eg participants, care providers,	1326

		those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	1326
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	1327
	12b	Methods additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.	1328
Results			
Participant flow (diagram?)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	1327
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	1327+1329
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	1325+1326+1329
	14b	Why the trial ended or was stopped	1327
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	1328
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	1327+1328+1329+1330
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% CI)	1329+1330
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory.	1328
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group	NA
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	1332
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	1332
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	1324+1332+1333
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1329
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	NA
Funding	25	Sources of funding and other support (such as	1324+1329+1333

		supply of drugs), role of funders	
--	--	-----------------------------------	--

STROBE statement – checklist of items that should be included in reports of observational studies (de elementer som adskiller sig fra CONSORT statement)

Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	1324
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	1325
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	1326+1327
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	??

BILAG 3

CONSORT 2010 Checklist of information to include when reporting a randomised trial: **Cai T et al, The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat og Not to Treat?**

Emne	Item nr.	Checkliste item	Sideangivelse
Titel og abstract			
	1a	Identifikation som randomiseret forsøg i titel	Nej. Første gang angivet på s. 772: klinisk, prospektiv kontrolleret studie
	1b	Struktureret resume af design, metode mm.	Ja. S. 771
Introduktion			S. 771
Baggrund	2a	Videnskabelig baggrund og forklaring af rationale	
formål	2b	Specifik formål eller hypotese	S. 771 + 773
Metode			
Forsøgsdesign	3a	Beskrivelse af forsøgsdesign	S. 772
	3b	Vigtige metodeændringer efter forsøgsstart	Ingen
Deltagere	4a	Inklusionskriterier	S. 772. Klart og detaljeret
	4b	Setting og lokation	S. 772. Klart beskrevet.
interventioner	5	Detaljeret intervention, som tillader replikatoen, oplysninger om hvordan og hvornår administreret	S.772+773. Detaljeret beskrivelse.
Effektmål	6a	Komplet predefineret primære og sekundære mål inkl hvor og hvornår	S.772+773. Klart beskrevet i study shedule afsnittet.
	6b	Ændringer af effektmål efter forsøgsstart	Ingen
Sample størrelse	7a	Hvordan man bestemmer samplestørrelse	S. 773. Detaljeret redegørelse nederst under statistisk analyse.
	7b	Statistisk analyse	S73+774. Godt beskrevet.
Randomisering			
Sekvens	8a	Metode brugt til tilfældig allokering	S. 772 under study shedule. Klart beskrevet.
- Generering	8b	Type af randomisering/detaljer vedr. restriktioner	S. 772: simpel 1:1 randomisering.
Allokering	9	Mekanisme brugt til at implementere tilfældig allokeringsskvens	S. 772.
Implentering	10	Hvem genererede det tilfældige allokationsskvens, indskrev deltagere og fastsætter deltager-intervention	S. 772.
Blinding	11a		S. 773 øverst. Ikk-blindet forsøg.
Statistisk metode	12a	Statistisk metode anvendt til at sammenligne	S. 773-774.

		grupperne mht primære og sekundære effektmål	
	12b	Metoder for yderligere analyse	S. 773-774.
Resultater			
Deltager flow diagram	13a	For hver gruppe antal deltagere randomiseret, modtaget behandling mm.	S. 773 nederst.
	13b	For hver gruppe eksklusion/frafald og årsager	S. 773 nederst.
Rekruttering	14a	Rekrutteringsdato og follow-up	S. 774.
	14b	Hvorfor forsøget ender eller stopper	Fremgår ikke af resultat-afsnittet.
Baseline data	15	Skema som viser baseline demografi og kliniske karakteristika	S. 775.
Antal analyseret	16	Antal deltagere inkluderet i analysen for hver gruppe	S. 774-775.
Effektmål og estimat	17a	Effektmål og precision efter gruppe	S. 774
	17b	Binære effektmål og præsentation af både absolut og relativ effektstørrelse	S. 774-775
Medfølgende analyser	18	Resultater af enhver analyse, herunder subgruppe	S. 775
Skader	19	Vigtige skader eller utilsigtede effekter i hver gruppe	S. 775
Diskussion			
Begrænsninger	20	Begrænsninger i forsøget, kilder til bias, manglende precision mm	S. 777
Generaliserbarhed	21	Extern validitet, anvendelighed	S. 777
Fortolkning	22	Fortolkning konsistent med resultater	S. 776+777
Andet information			
Registrering	23	Registreringsnummer og navn på forsøgsregister	Mangler
Protokol	24	Tilgængelig protokol	Mangler
Finansiering	25	Finansieringskilder og anden støtte	Mangler