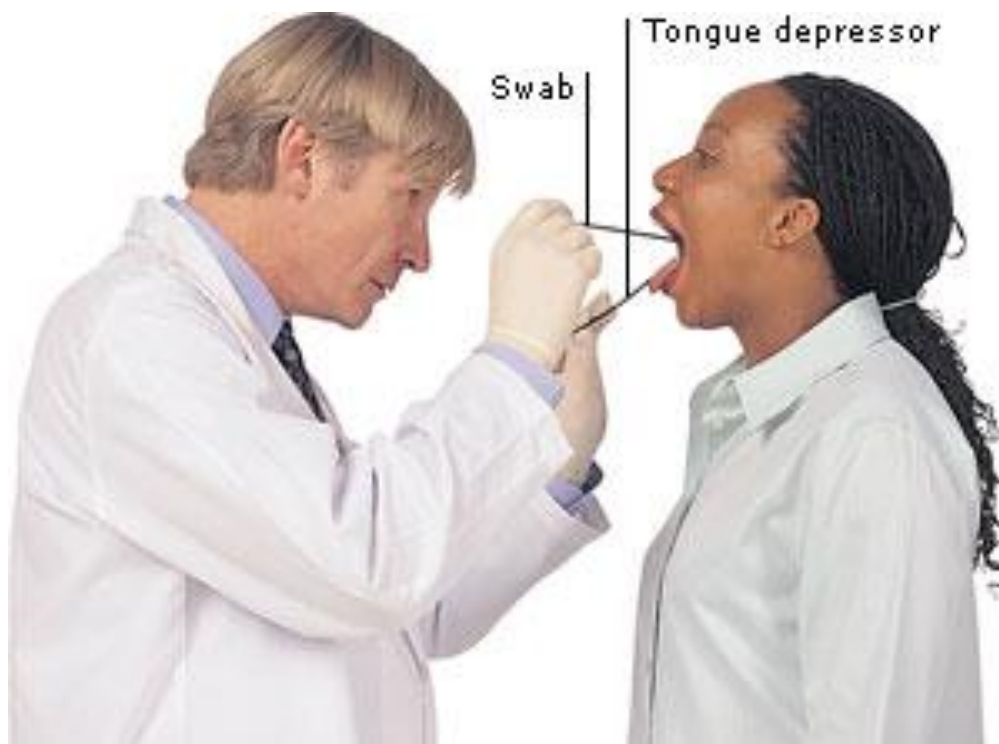


## Mycoplasma Pneumoniae

Har svælgpodning en plads i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i almen praksis?



### Udarbejdet af:

Louise Søgaard Selmer

Mikkel Saksø

Camilla Mølsted Pedersen

Anders Vibæk

**Vejleder:** Bo Chrisensen

**Hold:** 32

## Indledning:

Samfunds-erhvervet pneumoni er en hyppig tilstand og en signifikant årsag til morbiditet og mortalitet på verdensplan. I Danmark udgør pneumoni 2,5% af kontaktårsagerne alene i almen praksis<sup>1</sup>. Pneumokokker er hyppigste ætiologiske agens ved bakteriel pneumoni og optræder sporadisk. Med års mellemrum optræder epidemier med andre mikroorganismer som ofte har et mere broget symptombillede. Incidensen er højest i efterårs- og vintermånederne, og som praktiserende læger bliver vi jævnligt udfordret af patienternes frygt for ”kold lungebetændelse”, andre gange betegnet ”atypisk pneumoni”. Begge betegnelser er uheldige. Patienterne tror med rette, at man ikke har feber under en ”kold lungebetændelse”, og som læge er det vanskeligt at forklare patienterne, hvad der klinisk kendetegner den ”atypiske pneumoni”, da symptombilledet er varierende og ikke lader sig klart adskille fra symptomerne ved andre bakterielle og virale pneumonier<sup>2</sup>.

Begrebet ”atypisk” opstod for 60 år siden for at beskrive et antal pneumonier, hvor det ikke var muligt at dyrke bakterier. Udviklingen af polymerase chain reaction (PCR) analyser har de seneste årtier muliggjort detektion af såvel vanskeligt dyrkbare bakterier som forskellige luftvejsvira<sup>3</sup>. Med undtagelse af få studier er mycoplasma pneumoniae (MP) fundet at være det hyppigste ætiologiske agens ved atypisk pneumoni, efterfulgt af chlamydia pneumoniae og legionella pneumophila<sup>4</sup>. På børneafdelingerne i hhv. Randers og Skejby har vi erfaret, at man ved mistanke om atypisk pneumoni ofte anvender svælgpodning eller trakealsug til detektion af mycoplasma vha. PCR.

Ved gennemgang af guidelines vedrørende diagnostik af mycoplasma pneumoni rettet mod almen praksis i Danmark, anfører DSAM<sup>1</sup> og IRF<sup>2</sup> samstemmende, at mikrobiologisk udredning af pneumoni sjældent er relevant i almen praksis. PCR analyse bør forbeholdes tilfælde med bestyrket mistanke om sjældnere ætiologier herunder kendt udbrud, nylig rejseaktivitet eller eksposition for fugle.

Ifølge opslagsværket Lægehåndbogen kan mycoplasma pneumoni diagnosticeres ud fra følgende kriterier<sup>5</sup>:

- Typisk klinik: langvarig tør hoste, feber
- Manglende effekt af penicillin
- Positiv nasopharynx podning

Vores erfaring er, at det primært er den typiske klinik eller manglende effekt af penicillin som ligger til grund for praktiserende lægers ordination af makrolid mod atypisk pneumoni.

Anbefalingerne vedrørende anvendelse af svælgpodning som diagnostisk test ved udredning af mycoplasma pneumoni er således kun sparsomt omtalt i danske kliniske vejledninger rettet mod almen praksis, og der er ikke beskrevet klare fordele og ulemper ved anvendelse af testen. Vi vil derfor undersøge, om svælgpodning for MP er en valid test til at påvise mycoplasma pneumoni i almen praksis. Og på baggrund heraf diskutere fordele og ulemper ved anvendelse af testen i klinisk praksis.

*Hypotese: ”Anvendelse af PCR-baseret svælgpodning for MP vil øge den diagnostiske sikkerhed af mycoplasma pneumoni i almen praksis”*

## Baggrund:

Mycoplasma pneumoniae optræder i epidemier ca. hvert 4-6 år og i Danmark senest i 2010-2011 samt 2015-2016. Ifølge Statens Serum Institut (SSI) er der tale om en epidemi, når andelen af positive podninger for MP stiger fra normalt < 5 % til > 15% af indsendte analyser<sup>6</sup>. Smitte sker ved dråbeinfektion fra person til person i tætte miljøer og er hyppigst blandt unge skolebørn 5-15 år og familiemedlemmer. Positiv-raten af indsendte analyser fra børn under MP epidemier kan være op til 50% mod 10-20% hos voksne<sup>7</sup>.

MP forårsager et vidt spektrum af luftvejsinfektioner herunder primært øvre luftvejs-manifestationer som pharyngitis, tracheobronkitis og ikke mindst en langvarig, generende hoste<sup>8</sup>. Det skønnes, at kun 3-10% af MP infektioner medfører radiologisk påviselig pneumoni<sup>2</sup>. Inkubationstiden er 2-3 uger. Sygdomsforløbet er ofte mildt, selvlimiterende og kun få patienter har behov for indlæggelse. MP har ingen cellevæg og er således naturligt resistent over for beta-lactam antibiotika. Under epidemier med MP stiger forbruget af makrolid antibiotika betragteligt. Med den viden, vi har i dag, vurderes det kun at være de få procent som udvikler mycoplasma pneumoniae, der har gavn af antibiotika, men hosten kan persistere i flere uger efter endt behandling pga. epithelskade.

Gennemgang af litteraturen viser at der inden for de seneste årtier er sket en betydelig udvikling i den mikrobiologiske diagnostik af mycoplasma pneumoniae<sup>3</sup>. Tidligere har dyrkning været anvendt som guldstandard. Dette har vist sig at være en udfordrende og tidskrævende procedure fortrinsvis grundet MPs ernæringsmæssige komplekse krav, der ofte kræver op til 3 ugers observation, før der kan registreres vækst. Testen har høj specificitet (90-100%), men lav sensitivitet (55%) sammenholdt med serologi, og er grundet tidsfaktoren ikke anvendelig i den akutte fase<sup>9</sup>. Sammenholdt med nyere metoder, der er langt mere tilgængelige, anbefales dyrkning således ikke længere rutinemæssigt.

Serologi har igennem en lang periode afløst dyrkning i diagnostikken af MP. Med større tilgængelighed og højere sensitivitet er denne procedure nu oftest anvendt på verdensplan og betragtes i flere studier som diagnostisk guldstandard, imod hvilken de øvrige tests sammenholdes. Til verificering af diagnosen anvendes fortrinsvis parrede blodprøver med 2-4 ugers interval til registrering af stigning i IgG antistoffer, hvor sufficient titerstigning af specifikt IgG bekræfter aktuel infektion. Testen er nem at udføre, men metoden er langsommelig og afhængig af patientcompliance, i henhold til fremmøde til blodprøvetagning i den såkaldte restitutionfase (2-4 uger efter første henvendelse). Der opnås herved et forsinket resultat, der er mindre brugbart i forhold til ønsket om hurtig diagnostik i den akutte fase. Test for IgG antistoffer er således mere et epidemiologisk end diagnostisk anvendeligt redskab<sup>10</sup>.

Til sammenligning anvendes også tilstedeværelsen af specifik IgM til diagnostik af MP. Metoden giver et hurtigere resultat. Sensitiviteten er lav tidligt i forløbet idet IgM først er målbare en uge efter symptomdebut og herefter er stødt stigende med højest detekterede niveauer i uge 3. Sensitiviteten er således set stigende fra 76% til 94 fra 1. til 3. uge<sup>11</sup>. Andre studier har vist en langt lavere sensitivitet i akutfasen (8-33%), dog med lignende stigning med tiden efter symptomdebut<sup>9</sup>.

Specificiteten for testen er høj (90-98%), hvilket er sammenligneligt med tests for IgG antistoffer og PCR<sup>3</sup>. Fravær af IgM antistoffer i akutfasen udelukker ikke aktuel infektion, og der er en risiko for underdiagnostik af MP grundet falsk negative prøver tidligt i sygdomsforløbet.

Omvendt er IgM antistoffer fundet hos asymptomatiske individer i op til adskillige måneder efter overstået infektion, hvilket kan give anledning til falsk positive prøver og risiko for overdiagnostik af MP. Sammenholdt finder testen størst anvendelighed nogle uger efter symptomdebut og ikke i den akutte fase.

PCR baserede metoder har i den seneste årrække i stigende grad været anvendt i diagnostikken af MP. Metoden kan bl.a. anvendes på prøver taget fra nasopharynx, oropharynx samt trakealsug og benytter nucleic acid amplification techniques (NAATs) til amplifikation af MP. Man udnytter her kendskab til sekvenser i bakteriens arvemateriale. Der er i dag udviklet flere primers og prober, der specifikt detekterer et område på bakteriens DNA, ofte rettet mod 16S rDNA og P1 adhæsin genet, som amplificeres og herefter visualiseres ved hjælp af fluorescens. Den specifikke test afhænger af undersøgelsesstedet, hvor der som oftest er udviklet in-house PCR metode. Man skelner endvidere imellem konventionel PCR og real time PCR (RT-PCR), hvor sidstnævnte monitorerer amplifikationen direkte under processen til præcis vurdering af reaktionen samt udførelse af kvantitative analyser med mulighed for at undersøge for adskillige bakterier og vira samtidigt. Dette i modsætning til konventionel PCR, hvor der efter reaktionen må foretages end point analyse på agarplade/gel<sup>3</sup>.

RT PCR kan foretages allerede ved symptomdebut, den er hurtig og nem at udføre, og svaret kan forventes at foreligge dagen efter prøvetagning. Testen giver mulighed for hurtigere diagnosticering, hvilket er hensigtsmæssigt i forhold til valg af behandling. Ligeledes er der ved PCR fundet høj sensitivitet (93%) særligt i den akutte fase (indtil 3 uger efter symptomdebut), hvilket er betydeligt højere end for serologi i samme tidsrum<sup>12</sup>. Sensitiviteten er faldende med tiden fra symptomdebut, hvilket fortrinsvis skyldes faldende bakteriell load<sup>11</sup>. Specificiteten er ligeledes høj og findes som nævnt på niveau med serologi (90-98,5%)<sup>10</sup>. Metoden er anvendelig i den akutte fase og betragtes derfor mere og mere som den nye guldstandard<sup>3,12</sup>.

## Metode:

Vi foretog dataindsamling med tre forskellige metoder. 1. Litteratursøgning i databaserne PubMed og Medline. 2. E-mail kontakt til SSI og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (KMA AUH). 3. Spørgeskemaundersøgelse til lægerne i 4 almen praksis, som vi selv arbejder i.

Litteratursøgningen blev initialt foretaget i PubMed jf. søgestrengen specificeret i bilag 1. Vi anvendte begrænsningerne: ”humans”, ”adults” og ”publiceret indenfor 10 år”. Baggrunden for at kigge på voksne er at der er beskrevet en betydelig heterogenitet for mycoplasma pneumoni hos hhv. voksne og børn<sup>13</sup>. Herved fandt vi 121 artikler. Alle 121 artikler blev gennemgået manuelt af 2 personer for at ekskludere åbenlyst irrelevante artikler ud fra overskriften. Kun artikler ekskluderet af begge reviewers blev ekskluderet. Herefter havde vi 40 artikler, hvor vi læste abstract og kom frem til 14 artikler, som vi læste fuld tekst. Ved anvendelse af ”snowballing”, fandt vi yderligere 8 relevante artikler som også blev gennemlæst. Yderligere en artikel blev fundet via referencer på materialer fra SSI. Af de i alt 23 primære artikler udvalgte vi 11 artikler som vores hovedartikler, hhv. 5 artikler vedrørende diagnostik af MP, samt 6 artikler som var relevante for

## Forskningsstræningsopgave – ”Har svælgpodning en plads i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i almen praksis”.

baggrundsinformation og diskussion. Efterfølgende foretog vi søgning i Medline jf. søgestreng specificeret i bilag 2. For alle 85 artikler tilvejebragt via den primære søgning blev overskrifter læst igennem af 2 personer. Vi fandt 10 muligt relevante, hvor abstracts blev læst og kom frem til 5 muligt relevante artikler. Af de 5 artikler var 2 dubletter fra PubMed. De resterende 3 vurderedes ikke relevante jf. eksklusionskriterier i bilag 2.

Udover databasesøgning i PubMed og Medline, har vi gennemgået de danske guidelines anbefalinger vedrørende diagnostik af mycoplasma pneumoni: DSAM, IRF, Lægehåndbogen og Medibox.

Kontakten til SSI og KMA AUH blev foretaget via e-mail, hvor vi fik kontakt til nøglepersoner i forhold til PCR-diagnostik af MP. Vi spurgte til metode, specificitet, sensitivitet, pris og dokumentation for dette. Vi modtog datagrundlag for SSIs in-house PCR-analyse, interne valideringstests, samt prævalenstabeller for deres undersøgelser de seneste år. SSI har lovfæstet status som Danmarks centrallaboratorium med rådgivnings- og forskningsforpligtelse indenfor smitsomme sygdomme, samt fungerer som referencelaboratorium for landets øvrige laboratorier, herunder KMA AUH<sup>14</sup>. Vi betragter således på forhånd SSIs analysemetode som værende den aktuelle guldstandard i Danmark og har valgt at tage udgangspunkt i denne. KMA AUH kunne ikke fremskaffe en intern valideringsrapport for deres RT-PCR, men henviser til en artikel, hvor RT-PCR sammenlignes med to konventionelle PCR metoder med forskellige gen-targets<sup>15</sup>.

Data fra SSIs analyse blev ukorrigeret anvendt til beregning af PCR-analysens diagnostiske præcision i hhv. højprævalens- (simuleret epidemi) og lavprævalensperioder. Sensitivitet og specificitet for SSIs RT-PCR sammenlignede vi med data fra litteratursøgningen for at sikre korrelation, selvom testene ikke er fuldt sammenlignelige.

For at få et indtryk af prævalensen af pneumoni og atypisk pneumoni i almen praksis, samt brugen af svælgpodning i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i den kliniske hverdag udarbejdede vi et spørgeskema. Spørgeskemaundersøgelsen blev konstrueret som et simpelt spørgeskema (bilag 3), der blev delt ud til de praktiserende læger i de klinikker vi selv arbejder i. De overordnede spørgsmål blev udarbejdet i fællesskab. Spørgeskemaet blev rundsendt til hele gruppen til revidering i to omgange, inden det endelige spørgeskema blev delt ud. Alle respondenterne blev både mundtligt og skriftligt instrueret i udfyldelse af spørgeskemaet. Responsraten var 80% (12/15).

Baseret på litteratursøgningens resultater fandt vi prævalenser for mycoplasma pneumoni som indeholder meget stor variation alt efter undersøgelsernes inklusionskriterier, inklusionsperioden, anvendte diagnostiske test og om der udelukkende blev undersøgt patienter diagnosticeret med pneumoni eller alle med luftvejssymptomer<sup>10,12,16,17</sup>. På den baggrund foretog vi ud fra konstruerede prævalenser beregninger af den diagnostiske værdi for den RT PCR-test som anvendes på SSI i hhv. lav- (3%) og høj-prævalensperioder (15%). Disse beregninger anvendtes som udgangspunkt for vurdering af testens anvendelighed i almen praksis.

### Resultater:

SSI har i deres valideringsanalyse foretaget en sensitivitetsundersøgelse ved at anvende metoden på 87 dyrkningsverificerede tilfælde samt 50 serologisk verificerede tilfælde af MP. Ud af de 87

## Forskningstræningsopgave – "Har svælgpodning en plads i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i almen praksis".

dyrkningspositive patienter var 87 PCR positive, hvilket giver en sensitivitet på 100%. Ud af de 50 serologisk verificerede tilfælde var 43 PCR positive, hvilket giver en sensitivitet på 86%. Samlet set findes 130 PCR positive ud af 137 patienter, hvilket giver en kumuleret sensitivitet på 95%<sup>18</sup>.

Specificiteten er beregnet ved at anvende metoden på prøver fra 208 serologisk negative patienter. Undersøgelsen kræver mindst to negative prøver fra samme patient for at patienten beskrives serologisk negativ. Ud af 208 serologisk negative patienter var 205 PCR negative, hvilket giver en specificitet på 98,6%.

Testens kliniske værdi afhænger imidlertid af den population man undersøger, da de prædiktive værdier beregnes ud fra testens sensitivitet, specificitet og sygdommens prævalens. For at vurdere betydningen af om man bruger testen i en epidemiperiode eller ej, har vi regnet på to eksempler. Via litteraturgennemgangen er vi kommet frem til at et rimeligt estimat for prævalensen af mycoplasma pneumoni er ca. 15% under en epidemi, mens prævalensen i ikke-epidemiske perioder ligger på ca. 3%.

### Diagnostisk sikkerhed af RT-PCR under epidemi:

Ved en prævalens på 15% og en population på 1000 personer får vi således en positiv prædiktiv værdi (PPV), som er sandsynligheden for at de der bliver testet syge rent faktisk er syge på 92,3%.

Med samme forudsætninger får vi en negativ prædiktiv værdi (NPV), som angiver sandsynligheden for at de der bliver testet raske rent faktisk er raske på 99,1%.

	Syg	Ikke syg	I alt
Positiv test	142,5	11,9	154,4
Negativ test	7,5	838,1	845,6
I alt	150	850	1000

Prævalens: 15%. 1000 patienter. Sensitivitet: 95%. Specificitet: 98,6%.

PPV:  $142,5 / 154,4 = 92,3\%$

Dette giver en falsk positiv rate (FPR) på  $1 - 0,923 * 100 = 7,7\%$

NPV:  $838,1 / 845,6 = 99,1\%$

### Diagnostisk sikkerhed af RT-PCR udenfor epidemi:

Ved en prævalens på 3% og en population på 1000 personer får vi en PPV på 67,7%

Med samme forudsætninger får vi en NPV på 99,9%.

	Syg	Ikke syg	I alt
Positiv test	28,5	13,6	42,1
Negativ test	1,5	956,4	957,4
I alt	30	970	1000

Prævalens: 3%. 1000 patienter. Sensitivitet: 95%. Specificitet: 98,6%.

PPV:  $28,5 / 42,1 = 67,7\%$

Dette giver en FPR på  $1 - 0,677 * 100 = 32,3\%$

NPV:  $956,4 / 967,4 = 99,9\%$

KMA AUH kan ikke oplyse prisen på analysen. Af SSIs hjemmeside fremgår det at prisen for analysen er 686kr<sup>19</sup>.

### Spørgeskemaundersøgelse:

Ud af i alt 629 patienter mellem 18-65 år der over en 3 dages periode i december 2016 konsulterede deres alment praktiserende læge i de 4 udvalgte test-klinikker i region midt-øst, blev 12 patienter klinisk diagnosticeret med pneumoni (fig. 1.). Sammenlagt svarer det til at pneumoni udgjorde 1,9% af alle kontaktårsagerne. Ud af de i alt 12 pneumonier, mistænkte den praktiserende læge i 2 af tilfældene atypisk pneumoni hvilket svarer til 16,7%. Trods begrænset datamængde fandt vi således prævalenser sammenfaldende med litteraturen i høj epidemiske perioder, hvilket er i overensstemmelse med at SSI i oktober 2016 proklamerede ny epidemi af MP<sup>7</sup>.

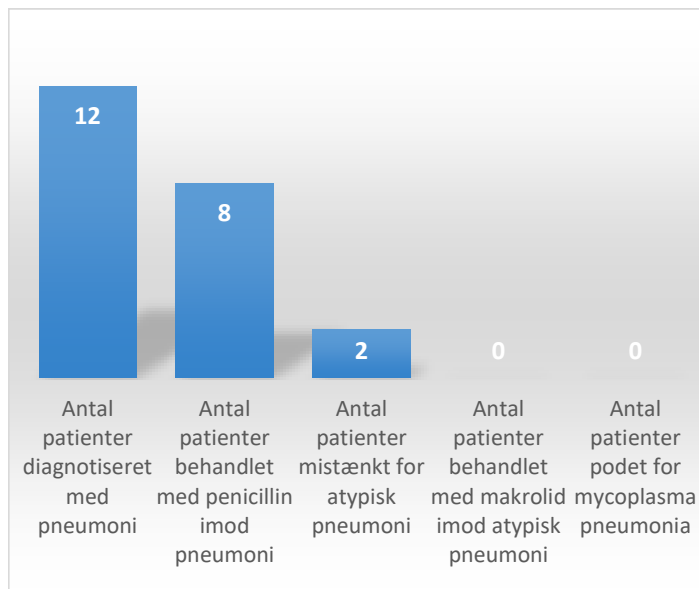


Fig. 1. Antal pneumonier i almen praksis (N = 629)

2/3 af patienterne med pneumoni blev behandlet med phenoxymethylpenicillin og kun 1 patient blev behandlet med et andet (uoplyst) antibiotikum. Ingen af patienterne mistænkt for atypisk pneumoni blev behandlet med makrolid. Ingen af de 629 patienter fik lavet svælgpodning for MP hvilket stemmer godt overens med vores antagelse om at testen sjældent anvendes i almen praksis i Danmark.

### Diskussion:

Pneumoni er primært en klinisk diagnose, evt. underbygget med paraklinik i form af røntgen eller biokemisk tegn til akut infektion. Ingen symptomer, objektive fund eller parakliniske undersøgelser har i sig selv tilstrækkelig validitet til med sikkerhed at stille diagnosen. Pneumonidiagnosen er således i sig selv usikker. Diagnosticering af mycoplasma pneumoni kompliceres yderligere af, at undersøgelser viser, at det ikke er muligt klinisk sikkert at skelne imellem atypisk pneumoni og penicillin følsomme pneumonier, særligt hos voksne<sup>13,20</sup>. Dette gør udviklingen af billige tests til hurtig og præcis diagnostik af MP meget eftertragtede.

Den RT PCR undersøgelse som anvendes på SSI, har en høj sensitivitet på 95%, hvilket betyder at testen er god til at identificere MP bakterien i svælgpodninger. Testen er ligeledes overordentligt god til at udelukke sygdom (specificitet 98,6%), hos personer, hvor mistænkes MP infektion, men der reelt er tale om en anden årsag til patientens symptomer. RT-PCR kan foretages allerede ved symptomdebut, den er hurtig og nem at udføre, og svaret kan forventes at foreligge dagen efter prøvetagning. Testen giver mulighed for tidligere diagnosticering, hvilket er hensigtsmæssigt i forhold til valg af behandling. Sensitiviteten for RT-PCR er faldende med tiden fra symptomdebut,

hvilket fortrinsvis skyldes faldende bakteriell belastning. Studier har her vist, at testen er betydeligt mere sensitiv ved prøvetagning indenfor de første 3 uger fra symptomdebut<sup>11</sup>. Specificiteten ved RT-PCR findes i vores litteraturgennemgang på 90-98,5%<sup>10</sup>, og er i god tråd med at en nyere RT-PCR teknik, som den der anvendes på SSI, har en sensitivitet på 98,6%.

PCR metoder vurderes ikke helt at kunne erstatte serologiske tests, hvilket primært skyldes den omtalte lavere sensitivitet fundet ved PCR udført 3-4 uger efter symptomdebut. På dette tidspunkt er sensitiviteten for serologisk identifikation af IgM antistoffer på sit højeste. Sensitiviteten af hhv. serologi og PCR er altså meget afhængig af, hvornår i sygdomsforløbet prøvetagningen foretages. Ulemperne ved RT-PCR er risikoen for forurening under forarbejdningen samt risikoen for falsk negative resultater som følge af hæmmende faktorer i de anvendte prøvekits. Forudsætningen for at minimere disse risici er at prøverne analyseres på et speciallaboratorium som f.eks. SSI eller KMA AUH.

RT-PCRs PPV er, som vores beregninger viser, meget afhængig af om en undersøgelse foretages i lav- eller højprævalens populationer. Således vil RT-PCR testen for MP udenfor epidemiperioder kun have en PPV på 67,7%, hvilket betyder at kun 2/3 af de personer, som har en positiv test, reelt vil have mycoplasma pneumoni. Dette skyldes at prævalensen af mycoplasma pneumoni er så lav at PPV bliver betydeligt forringet, selv om testen egentlig har en høj sensitivitet. Med en FPR på 32,3% vil man risikere en betydelig overbehandling, da andre undersøgelser har vist at praktiserende læger har en meget høj tilbøjelighed til at behandle med bredspektrede antibiotika, hvis der foreligger en positiv mycoplasma podning, uanset om symptomatologien klinisk understøtter pneumoni diagnosen<sup>20</sup>. Data fra spørgeskemaundersøgelsen, vi har udført, viser til gengæld at praktiserende læger behandler 75% af kliniske pneumonier med antibiotika. Heraf er alle på nær en enkelt behandlet med phenoxymethylpenicillin, på trods af at der i 2 tilfælde var mistanke om atypisk pneumoni. Ingen blev behandlet med makrolider. Dette kan enten skyldes at patienterne ikke var tilstrækkelig klinisk påvirkede til at antibiotika var indiceret eller at patienterne i stedet blev behandlet med penicillin. Svaghederne ved denne undersøgelse er at datagrundlaget er yderst sparsomt med blot 12 respondenter. Der er høj risiko for recall bias og multiple confoundere, da undersøgelsen var ublind og baseret på respondenternes rapportering af egen diagnostik. Under epidemier vil RT-PCRs PPV stige betydeligt og allerede ved en prævalens på 15% vil PPV være 92,3%, hvilket betyder at kun 7,7% af personerne med en positiv test vil være raske. Antalmæssigt vil dette fortsat kunne medføre en vis overbehandling med makrolider pga. det store patient flow i almen praksis. I den forbindelse er det yderligere problematisk, hvis testen ikke udelukkende anvendes på personer som opfylder de øvrige diagnostiske kriterier for pneumoni. Samtidig er det vist at MP ofte er en selvlimiterende infektion hos voksne, hvis primære gene er langvarig postinfektøs hoste, hvilket understreger vigtigheden af at antibiotikabehandling forbeholdes personer med klinisk påvirkning<sup>21</sup>.

Vi konkluderer at svælgpodning til diagnostik af MP ved hjælp af RT-PCR er en valid undersøgelse med høj sensitivitet og høj specificitet. Risiko for overbehandling med antibiotika ved rutinemæssig anvendelse af testen i almen praksis er betydelig, da den naturlige prævalens af MP er meget lav. Vi konkluderer derfor at testen sjældent vil være indiceret udenfor epidemiske perioder med baggrund i for høj FPR. Værdien af en negativ RT-PCR test for MP er meget høj både i høj- og lavprævalens perioder, men ulempen er at andre typer pneumoni ikke automatisk kan udelukkes. Dette har størst klinisk relevans for andre atypiske agens som chlamydia pneumoniae



Forskningstræningsopgave – **”Har svælgpodning en plads i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i almen praksis”**.

og legionella pneumophila, der heller ikke responderer på behandling med phenoxymethylpenicillin.

Vi anbefaler ikke rutinemæssig brug af svælgpodning til RT-PCR i diagnostikken for MP foretaget i almen praksis, men det kan være relevant hos personer som klinisk opfylder kriterierne for pneumoni under epidemi med MP for hurtigere at kunne foretage målrettet behandling.

Der foreligger fortsat meget få studier som undersøger værdien af tidlig behandling af MP i forhold til sygdomsforløbet, samt hindring af smittespredning til f.eks. børn. Endvidere mangler der undersøgelser af de socioøkonomiske konsekvenser ved brug af RT-PCR til diagnostik af MP i almen praksis, herunder forventet påvirkning af praktiserende lægers ordination af bredspektrede antibiotika, hvilket inviterer til yderligere forskning på området.

Forskningstræningsopgave – ”Har svælgpodning en plads i diagnostikken af mycoplasma pneumoni i almen praksis”.

### **BILAG 1: Specificering af litteratursøgning I PubMed.**

#1 Result: 2746 Database: PubMed User query: "mycoplasma"[MeSH] AND "pneumonia"[MeSH Terms]

#2 Result: 1120 Database: PubMed User query: "mycoplasma"[MeSH] AND "pneumonia"[MeSH Terms] AND "diagnosis"[MeSH Terms]

#3 Result: 354 Database: PubMed User query: "mycoplasma"[MeSH] AND "pneumonia"[MeSH Terms] AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])

#4 Result: 121 Database: PubMed User query: "mycoplasma"[MeSH] AND "pneumonia"[MeSH Terms] AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]) AND ("last 10 years"[PDat])

## Bilag 2: Specificering af litteratursøgning i Medline.

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 Pneumonia [Diagnosis] (6935)
  - 2 limit 1 to (humans) (2081)
  - 3 (Pneumonia and Diagnosis).hw\*. and Mycoplasma.af\*\*. (410)
  - 4 limit 2 to (english language and humans) (241)
  - 5 (Pneumonia and Diagnosis).hw. and Mycoplasma.af. and Adult.hw. (146)
  - 6 limit 3 to (english language and humans) (85)

\*hw = Subject Heading Word

\*\*af = All Fields

Eksklusionsårsager af 3 resterende artikler:

Wang, Jann-Yuan JY (12.2004). "Comparison of the clinical manifestations of severe acute respiratory syndrome and Mycoplasma pneumoniae pneumonia.". *Journal of the Formosan Medical Association (0929-6646)*, 103 (12), p. 894. **Abstract og artikel ikke tilgængelig – ikke vurderet relevant nok til at søge hjem via bibliotekar.**

Liu, Enchun M EM (02.2013). "Mycoplasma pneumoniae: the other masquerader.". *JAMA ophthalmology (2168-6165)*, 131(2), p. 251. **Læst, case report, ikke relevant.**

W. A. Clyde, Jr "Mycoplasma pneumoniae respiratory disease symposium: summation and significance." *Yale J Biol Med.* 1983 Sep-Dec; 56(5-6): 523–527. **Læst, symposium, begrænset relevans pga. PCR ikke med som sammenlignelig metode. På det tidspunkt kun kendskab til røntgen, serologi og dyrkning.**

### Bilag 3: Spørgeskema.

Dette spørgeskema handler om hyppighed og diagnostik af lungebetændelse.

Oplysningerne er anonymiserede. Alle spørgsmål omhandler voksne fra 18 – 65 år. Besvar hvert spørgsmål ved at angive den numeriske værdi der passer bedst (Du må gerne tjekke journal etc. først). Hvis du er i tvivl om, hvordan du skal svare, svar da venligst så godt du kan.

---

1. Hvor mange voksne patienter (18-65 år) har du set i din konsultation de seneste 3 dage?

Antal: \_\_\_\_\_

---

2. Hvor mange af disse patienter havde efter din vurdering lungebetændelse?

Antal: \_\_\_\_\_

2.b. Hvor mange af disse var nykonstaterede (ikke set før pga. lungebetændelse)?

Antal: \_\_\_\_\_

---

3. Hvor mange af patienterne med lungebetændelse mistænkte du for atypisk pneumoni (f.eks. Mycoplasma Pneumoniae)?

Antal: \_\_\_\_\_

---

4. Hvor mange af patienterne med lungebetændelse behandlede du med antibiotika?

Antal: \_\_\_\_\_

4.b. Hvor mange blev behandlet med penicillin ( el. makrolid pga. penicillinallergi)?

Antal: \_\_\_\_\_

4.c. Hvor mange blev behandlet med makrolid på indikation af atypisk pneumoni?

Antal: \_\_\_\_\_

---

5. Hvor patienter har du podet for Mycoplasma Pneumoniae de seneste 3 dage?

Antal: \_\_\_\_\_

## Referenceliste:

1. Bjerrum L, professor, praktiserende læge, ph.d. A for AM, Universitet K, Gahrn-Hansen B, ledende overlæge dr. med. KMA, et al. *Luftvejsinfektioner - Diagnose Og Behandling.*; 2014. <http://vejledninger.dsam.dk/media/files/13/luftvejsinfektioner-samlet-udgave-3-.pdf>.
2. Gahrn-Hansen B PS. *Nekrolog over Den Atypiske Pneumoni.*; 2013. [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedssblad/2013/nekrolog\\_over\\_den\\_atypiske\\_pneumoni.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2013/nekrolog_over_den_atypiske_pneumoni.htm).
3. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Nucleic Acid Amplification Techniques and Serological Diagnostics. *Front Microbiol.* 2016;7:448. doi:10.3389/fmicb.2016.00448.
4. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2003;362(9400):1991-2001. doi:10.1016/S0140-6736(03)15021-0.
5. Ringsbæk T, Kristensen JK, Lange P HB. Mycoplasmapneumoni. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/infektioner/mycoplasmapneumoni/>. Published 2016.
6. Uldum S, Emborg HD., Krause TD. Stigning i påviste Mycoplasma pneumoniae-infektioner. *EPI-NYT.* 2014;(Uge 45):1. [http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2015/Uge\\_45\\_-\\_2015.aspx](http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2015/Uge_45_-_2015.aspx).
7. Emborg HD, Krause TG, Voldstedlund M US. Epidemi med Mycoplasma pneumoniae. *EPI-NYT.* 2016;(Uge 41):4. [http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2016/Uge\\_41\\_-\\_2016.aspx](http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2016/Uge_41_-_2016.aspx).
8. Statens Serum Institut. *Mycoplasma Pneumoniae-Infektioner.*; 2015. [http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/M/Mycoplasma\\_pneumoniae-infektioner.aspx](http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/M/Mycoplasma_pneumoniae-infektioner.aspx).
9. Qu J, Gu L, Wu J, et al. Accuracy of IgM antibody testing, FQ-PCR and culture in laboratory diagnosis of acute infection by Mycoplasma pneumoniae in adults and adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):172. doi:10.1186/1471-2334-13-172.
10. Martínez MA, Ruiz M, Zunino E, Luchsinger V, Avendaño LF. Detection of Mycoplasma pneumoniae in adult community-acquired pneumonia by PCR and serology. *J Med Microbiol.* 2008;57(Pt 12):1491-1495. doi:10.1099/jmm.0.2008/003814-0.
11. Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, et al. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of Mycoplasma pneumoniae in community outbreaks. *Clin Infect Dis.*

2009;48(9):1244-1249. doi:10.1086/597775.

12. Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol.* 2008;8(1):93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
13. Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Wang K, ed. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;10:CD009175. doi:10.1002/14651858.CD009175.pub2.
14. Sundhedsloven § 222. <https://danskelove.dk/sundhedsloven/222>.
15. Hardegger D, Nadal D, Bossart W, Altwegg M, Dutly F. Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples by real-time PCR. *J Microbiol Methods.* 2000;41(1):45-51. doi:10.1016/S0167-7012(00)00135-4.
16. Holter JC, Müller F, Bjørang O, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):64. doi:10.1186/s12879-015-0803-5.
17. She RC, Thurber A, Hymas WC, et al. Limited utility of culture for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* for diagnosis of respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3380-3382. doi:10.1128/JCM.00321-10.
18. Personlig besked, Uldum S SSI. *VAL; Mycoplasma Pneumoniae, PCR.*; 2016.
19. Statens Serum Institut. No Title. <http://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik-priser/Bakterier.aspx>. Published 2016. Accessed December 11, 2016.
20. Foshaug M, Vandbakk-Ruther M, Skaare D, Grude N, Lindbaek M. *Mycoplasma pneumoniae* detection causes excess antibiotic use in Norwegian general practice: a retrospective case-control study. *Br J Gen Pract.* 2015;65(631):e82-e88. doi:10.3399/bjgp15X683509.
21. Jensen PS, Halber MD, Putman CE. *Mycoplasma pneumoniae*. *CRC Crit Rev Diagn Imaging.* 1980;12(4):385-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6767579>. Accessed January 16, 2017.