

Brugsvejledning

# FLEXICULT<sup>®</sup>

DANSK



# FLEXICULT® URINKIT

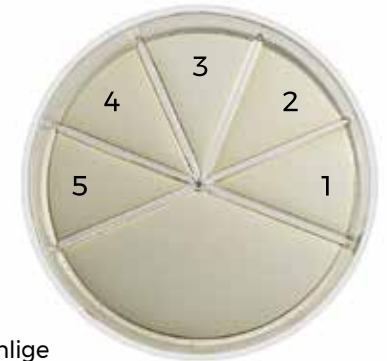
**Flexicult® URINKIT** er et dyrkningskit til diagnosticering af urinvejsinfektioner (UVI).

Samtidig med dyrkningen (kvantitering af mængden af bakterier) foretages resistensbestemmelse af den patogene bakterie overfor trimethoprim, sulfamethizol, ampicillin, nitrofurantoin og mecillinam.

Flexicult®-urinkit er udformet som en agarplade med forhøjede sider, opdelt i felter med skillevægge og et tilhørende låg. Der er ét stort tællefelt til semikvantitativ bestemmelse og 5 mindre felter med hvert deres antibiotikum.

## Felterne er markeret med tal i bunden af pladen:

- 5 = trimethoprim
- 4 = sulfamethizol
- 3 = ampicillin
- 2 = nitrofurantoin
- 1 = mecillinam



Da agaren indeholder en fastlagt mængde af de forskellige antibiotika, skal pladen aflæses med vækst/ikke vækst. Efter inkubering natten over ved 35°C, vil de enkelte bakterier være vokset frem til synlige kolonier. Bakterier vil vokse frem i de antibiotikumfelter, hvor de er resistente over for pågældende antibiotikum. Bakterier, der er følsomme, vil være hæmmet af antibiotikumkoncentrationen. Væksten i kontrolfeltet og i antibiotikumfeltet skal være ens, hvis bakterien er resistent for det pågældende antibiotikum.

## BAGGRUND

### Kriterier for urinvejsinfektion

Diagnosen UVI stilles ved påvisning af bakteriuri, dvs. bakterier i urinen. Hos en patient med de nedenfor angivne symptomer vil fund af  $\geq 10^3$  bakterier/mL urin af en typisk urinvejspatogen bakterie (se tabel side 7) være tegn på UVI. Der vil i reglen også være leukocyturi.

### Symptomer

- Smerter ved vandladning
- Hyppig vandladning
- Smerter over symfyen
- Eventuelt let feber

## UDARBEJDET AF

Niels Frimodt-Møller, Professor, overlæge dr.med.

### Urinvejsinfektioner (UVI)

- En af de hyppigste infektioner i almen praksis (3 - 400.000/år i DK)
- Forekommer 6 x hyppigere hos kvinder
- 20% af kvinder med UVI får recidiv
- Årsag til 1/5 af antibiotikaforbruget i almen praksis
- Årsag til 1/2 af *E. coli* bakteriæmier
- Oftest forårsaget af *E. coli*, som udgør 80% (kommer fra patientens egen tarmflora)

### DEFINITIONER

#### Klassifikation

- Asymptomatisk/symptomatisk
- Nedre/øvre
- Ukompliceret/kompliceret
- Akut/recidiverende/kronisk

#### Akut ukompliceret

- Cystitis:  
Kvinder mellem 14 - 60 år med symptomer på UVI (smerter ved vandladning, hyppig vandladning), men som ikke har feber, og som ikke har haft UVI indenfor 4 uger

#### Kompliceret

- Alle andre
- Børn, mænd, kvinder > 60 år
- Patologiske forandringer i urinvejene
- Gravide med UVI
- Recidiverende (3 x UVI indenfor 12 mdr.)
- Pyelonefrit:  
Feber, lændesmerter, ingen urologiske abnormiteter.  
Klinisk billede: påvirket almentilstand

Af patienter med ukompliceret UVI vil 20 - 30% have  $10^{3-4}$  bakterier/mL urin, mens resten vil have  $\geq 10^5$  bakterier/mL urin.

Hos de fleste patienter med kompliceret UVI, hvor de øvre urinveje er involveret (pyelonefritis), vil der være mindst  $10^5$  bakterier/mL urin.

Hos patienter uden symptomer på UVI er der tale om asymptomatisk bakteriuri, når der påvises  $\geq 10^5$  bakterier/mL af den samme bakterie i to urinprøver taget med mindst 24 timers mellemrum.

#### Gravide

Bakteriuri hos gravide kan være symptomatisk eller asymptomatisk. Behandles under alle omstændigheder for at nedsætte risikoen for kompliceret UVI omkring fødselstidspunktet. Gravide screenes for bakteriuri ved første graviditetsundersøgelse og et par gange under graviditeten. Gruppe B streptokokker (GBS) (*Streptococcus agalactiae*) forekommer i urinen (og i fæces) hos op til 30% af gravide kvinder, hvor den kan udgøre en risiko for det nyfødte barn. Gravide skal behandles ved fund af GBS. Bakterierne forårsager kun sjældent egentlig UVI hos den gravide kvinde. Gruppe B streptokokker gror kun sjældent på Flexicult®, send derfor prøven til lokal mikrobiologisk afdeling.

#### Prøvetagning

- Urinvejene er sterile indtil 1/2 cm fra meatus urethrae externae (m.u.e)
- Problem: Ved prøvetagning at undgå forurening fra m.u.e.
- **Løsning:**
  - 1) Midtstråle urin (MSU). Ved en MSU afvaskes området omkring m.u.e. med rent vand. Labiae ext. holdes til side og patienten lader en portion urin, der skyller urethra ren. Herefter opsamles urinprøven fra en ny urinstråle (midtstråle) i en ren (helst steril) beholder.
  - 2) Hos ældre patienter, fx på plejehjem, bør overvejes engangskaterisation.
  - 3) Punktur (suprapubisk blærepunktur, nefrostomi). Hos børn under 2 år anbefales suprapubisk blærepunktur, som udføres på børneafdelinger.

For en urinprøve ved engangskaterisation, suprapubisk blæreurin eller efter nefrostomi gælder ovenstående retningslinjer ikke. Her vil ethvert fund af bakterier være patologisk og tegn på UVI.

**NB! Urinprøver tilsat borsyre kan ikke anvendes i Flexicult®, idet syreindholdet vil påvirke antibiotikaresistensen.**

## DIAGNOSTIK

### Dyrkning - fremgangsmåde

1. Patient med mistænkt urinvejsinfektion (UVI) leverer en urinprøve.
2. Mærk prøven med patientens navn og dato.
3. Afsæt med pipette 2 dråber urin i hvert antibiotikafelt og 6 dråber i tællefeltet, vip pladen således at alle felterne kommer i kontakt med urinprøven.

4. Pladen stilles på bordet op til 10 min. inden inkubering.

#### ELLER

1. Urinprøven hældes kortvarigt (5 - 10 sek.) over agaren. Dækker urinprøven ikke alle agarfelter, vippes pladen, således at alle felter kommer i kontakt med urin.
2. Overskydende urin hældes fra henover antibiotikafelterne.
3. Låget påsættes og agarpladen inkuberes med låget nedad ved 35°C natten over.
4. Pladen aflæses næste dag.



### Aflæsning af Flexicult® urinkit

Efter inkubation natten over aflæses pladen for vækst.

*E. coli* og *Proteus* sp. vil vokse godt med store kolonier: 2 - 4 mm.

*Klebsiella* sp. og *Enterobacter* sp. vil vokse med endnu større, fede kolonier.

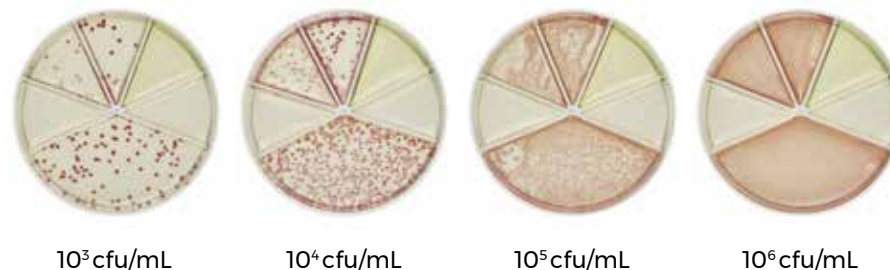
Enterokokker og streptokokker vokser med små kolonier (0,5 - 1 mm),

stafylokokker og *Candida* sp. lidt større (1 - 2 mm).

Bakterie/Svampe	Kolonistørrelse	Kolonifarve	Agarfarve
<i>E. coli</i>	Stor	Rød	-
<i>Klebsiella</i> sp.	Stor, fed	Mørkeblå/violet	-
<i>Enterobacter</i> sp.	Stor	Mørkeblå/violet	-
<i>Proteus</i> sp.	Stor	Lysebrun	Brun
<i>Proteus vulgaris</i>	Stor (sværm)	Grønbrun	Brun
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Stor	Gråhvid/grønlig	Grønlig
<i>Enterococcus faecalis</i>	Små	Grøn/grønblå	-
<i>Enterococcus faecium</i>	Små	Grønlig/grå	-
<i>Staphylococcus</i> sp.	Små	Hvid/rosa	-
<i>Candida</i> sp.	Stor/mindre	Hvid	-

### Aflæsning af antal bakterier/mL urin

Koloniantallet vurderes i forhold til billederne nederst på denne side. Vokser der flere bakteriearter samtidigt vurderes mængden af hver bakterie. Ud fra billederne på siderne 11-21 vurderes det, om der vokser en urinvejspatogen bakterie i en mængde på  $\geq 10^3$  bakterier/mL. Antal bakterier tælles på agarplader som antal kolonier og angives også som "colony forming units", CFU (se figurer herunder). Hvis der er én patogen bakterie i blanding med normal urethralflora, ses der bort fra sidstnævnte. Er der mere end én patogen bakterie vurderes det, om én er dominerende, dvs. i mængde 10 gange højere end den anden. Hvis dette ikke er tilfældet, og hvis der er flere end to urinvejspatogene bakterier, kan prøven ikke vurderes, og der bør tages en ny prøve. Der vil ofte forekomme normal- eller forureningsflora i op til 20-25% af urinprøver, selv om prøvetagningen er udført korrekt. Der er i 95% af tilfælde med UVI kun én patogen bakterie, der forårsager infektion. Hvis der er flere urinvejspatogene bakterier i samme mængde på Flexicult®, fx  $> 10^5$  af både *E. coli* og *Klebsiella* sp., anbefales det at tage en ny prøve med omhyggelig afvask osv. for at finde den relevante patogene bakterie. Tilstedeværelse af flere urinvejspatogene bakterier er derimod et hyppigt fund hos patienter med kateter a demeure.



Bakterier/ Svampe/mL urin	Bakteriearter	Patient med symptomer	Patient uden symptomer, fx gravid
<10 <sup>3</sup>	Uanset arter	Ikke UVI	-
10 <sup>2</sup> - 10 <sup>4</sup>	Normal flora	Ikke UVI	-
>10 <sup>3</sup>	Renkultur, urinvejspatogen	UVI	Ny prøve mhp asympt. bakteriuri
≥10 <sup>3</sup>	Dominerende urinvejspatogen i blanding med normalflora	UVI	Ny prøve mhp asympt. bakteriuri
≥10 <sup>3</sup>	Flere urinvejs- patogener	Mulig UVI Ny prøve anbefales	-
≥10 <sup>3</sup>	<i>Candida</i> sp.	Ikke UVI	-

#### Aflæsning

- Symptomatisk UVI:  
> 10<sup>3-4</sup> bakterier/mL urin af urinvejspatogene bakterier (*Enterobacteriaceae*, *S. saprophyticus*, enterokokker m.fl.)
- Asymptomatisk UVI:  
≥ 10<sup>5</sup> bakterier/mL urin af samme bakterie i to prøver taget med 24 timers mellemrum

#### Aflæsning af resistens

Vokser der i tællefeltet mere end ≥ 10<sup>3</sup> bakterier/mL af en urinvejspatogen bakterie enten alene eller i dominerende mængde, kan resistensen aflæses. Væksten i antibiotikumfelterne sammenlignes med væksten i tællefeltet. Hvis væksten i et antibiotikumfelt er meget mindre, dvs 100 x reduktion i bakterietal, end i tællefeltet-eller slet ingen vækst - vurderes bakterien som følsom (S) for det pågældende antibiotikum. Hvis bakterien vokser i antibiotikumfeltet i samme mængde som i tællefeltet, aflæses den som resistent (R).

I tabellen på næste side vises hvilke bakterier, der har en naturlig resistens over for de fem antibiotika, fx er *Klebsiella* sp. altid resistent overfor ampicillin, enterokokker resistente overfor trimethoprim, sulfamethizol, mecillinam, *Pseudomonas* sp. og *Candida* sp. er altid resistente overfor alle fem antibiotika i Flexicult® pladen.

Bakterie/ Svampe	Resistent = R				
	Trime- thoprim	Sulfame- methizol	Ampicillin	Nitrofu- rantoïn	Mecilli- nam
<i>E. coli</i>	•	•	•	•	•
<i>Klebsiella</i> sp.	•	•	R	•	•
<i>Enterobacter</i> sp.	•	•	R	•	•
<i>Proteus</i> sp.	•	•	•	R	•
<i>Proteus vulgaris</i>	•	•	R	R	•
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	R	R
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	•	•	R
<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	•	•	R
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	•	•	•	•	•
<i>Candida</i> sp.	R	R	R	R	R

R kan *in vitro* se ud som følsom, men klinisk er der ingen effekt og skal svares R

#### Normalflora (hudflora)

Selv om prøveopsamlingen foregår meget omhyggeligt, vil der i en urinprøve ofte være normalflora, som vokser frem på agarpladens kontrolfelt. Normalfloraen består hovedsageligt af koagulase negative stafylokokker (KNS), der på kontrolfeltet vokser frem som små hvide kolonier. En urinvejsinfektion (UVI) forårsaget af *E. coli* vil let kunne adskilles fra normalfloraen, idet *E. coli* vokser frem med større og rødlige kolonier. Urinprøvens indhold af normalflora varierer.

#### Typiske urinvejsbakterier

Enterobacteriaceae:	
• <i>E. coli</i>	70 - 80 %
• <i>Klebsiella</i> sp.	3 - 5 %
• <i>Proteus</i> sp.	2 - 4 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5 - 10 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 - 15 %
<i>Enterococcus faecium</i>	< 2 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 2 %

Enterokokker forekommer ofte som forurening, også i renkultur; vigtigt at vurdere symptomer og klinik.

## Behandling

### • Behandling overvejes:

Symptomatisk, ukompliceret UVI hos kvinder. Ved symptomer og fund af *E. coli*, uanset mængde  $\geq 10^5$  bakt/ml er behandling indiceret. Gravid: Ved asymptomatisk bakteriuri hos gravide bør der foretages 2 urindyrkninger, og kun ved fund af samme bakterie i begge dyrkninger behandles med antibiotika.

### • Behandling påkrævet:

Kompliceret UVI (børn, mænd, kvinder > 60 år, gravide med UVI) Asymptomatisk bakteriuri hos gravide.

### • Skal ikke behandles:

Asymptomatisk bakteriuri hos alle andre inkl. kateterbærere.

## Stiks

Principper for stiks undersøgelse af nitrit. Nitrit reaktionen kræver at urinen har stået mindst 2 timer i blæren, så bakterierne har nået at omdanne nitrat til nitrit. Gram-positiv kokker (enterokokker og stafylokokker) reducerer ikke nitrat. Nitrit reaktionen er indstillet til en koncentration på  $\geq 10^5$  bakterier/mL urin.

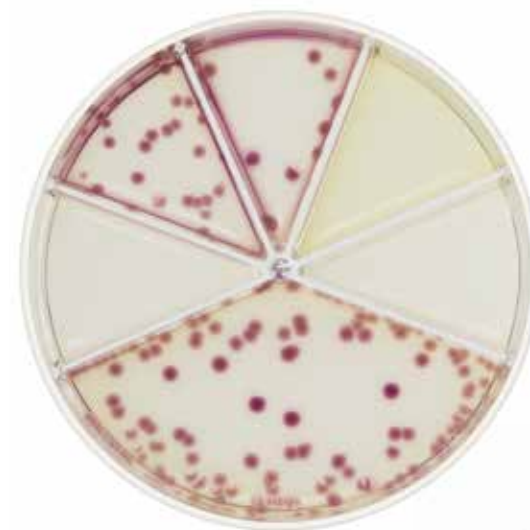
## Tolkning af stiksundersøgelse

Nitrit	Leukocyt	Tolkning
+	+	Patienten har med stor sandsynlighed UVI
-	-	Patienten har næppe UVI. OBS: op til 10 - 40% falsk negativ*
+	-	Patienten har bakteriuri, muligvis UVI
-	+	Patienten har muligvis UVI, 50% er ikke inficeret

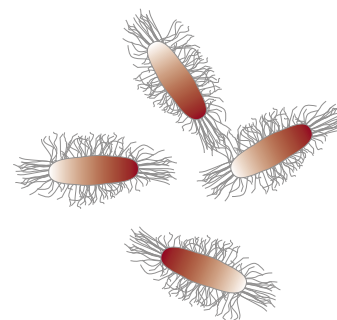
\* Hyppigheden af falsk negative afhænger af, hvilken population der undersøges.

## E. COLI

Colibakterier er store gram-negative oftest bevægelige stave. *E. coli* er den mest almindelige bakterie isoleret fra kliniske prøver.



$10^3$  cfu/mL



Bakterierne vokser med store rødlige kolonier.

Ca. 70-80% af alle urinvejsinfektioner er forårsaget af *E. coli*.



$10^5$  cfu/mL

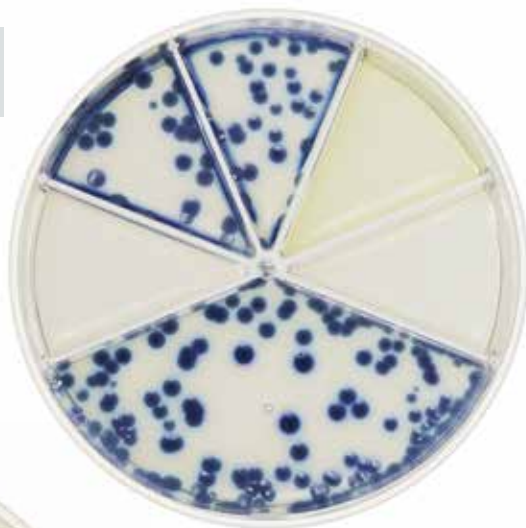
## KLEBSIELLA SP.

*Klebsiella* er store ubevægelige gram-negative stave.

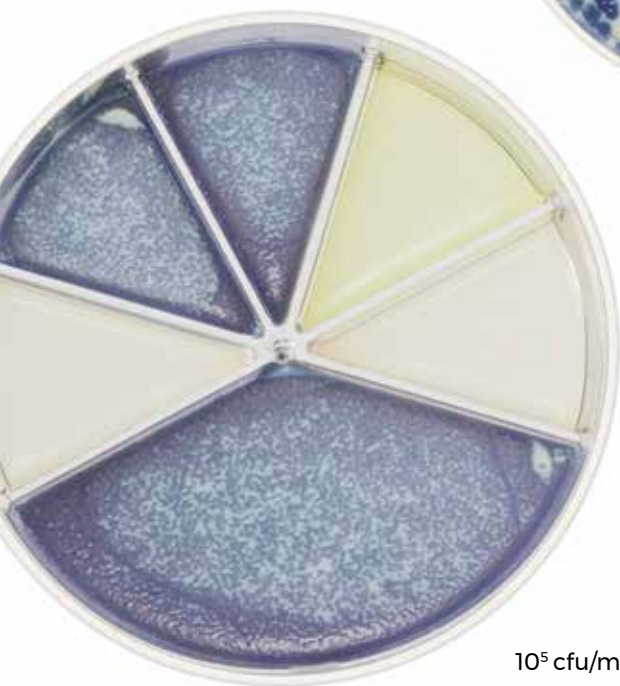
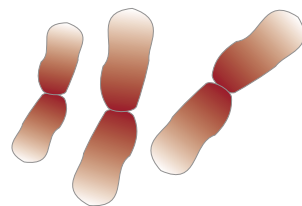
Bakterierne vokser med store fede mørkeblå/violet kolonier.

*Klebsiella* er altid resistent for ampicillin

Ca. 3-5% af alle urinvejsinfektioner er forårsaget af *Klebsiella* sp. eller *Enterobacter* sp.



$10^3$  cfu/mL



$10^5$  cfu/mL

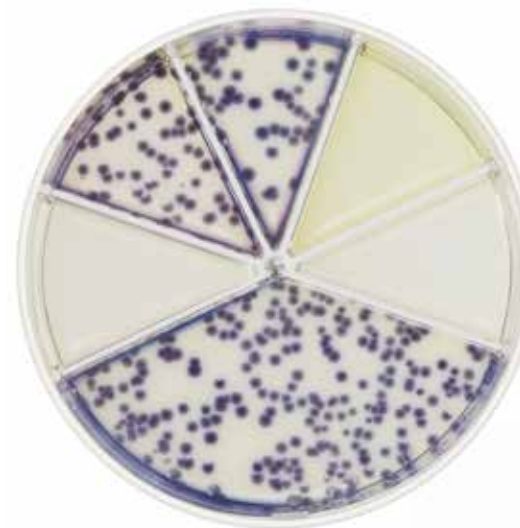
## ENTEROBACTER SP.

*Enterobacter* er store bevægelige gram-negative stave.

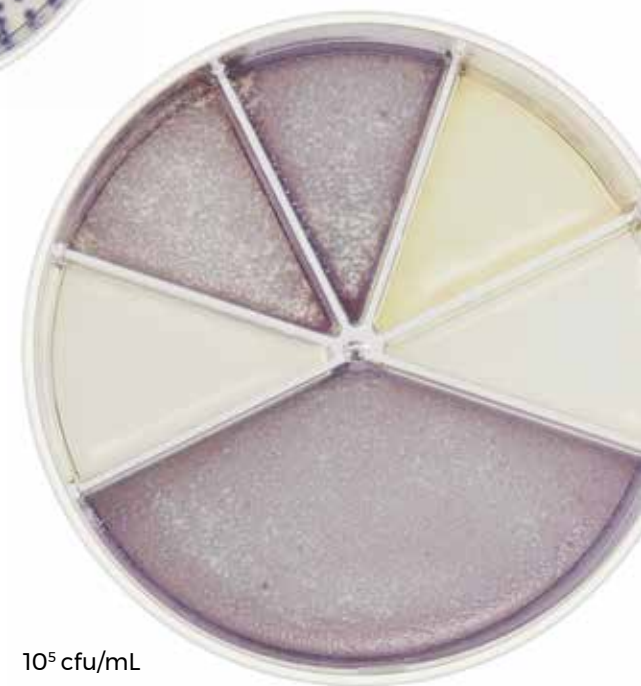
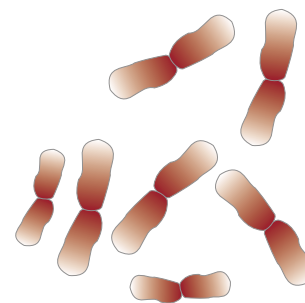
Bakterierne vokser med store mørkeblå/violet kolonier.

*Enterobacter* er altid resistent for ampicillin.

Ca. 3-5% af alle urinvejsinfektioner er forårsaget af *Enterobacter* sp. eller *Klebsiella* sp.



$10^3$  cfu/mL



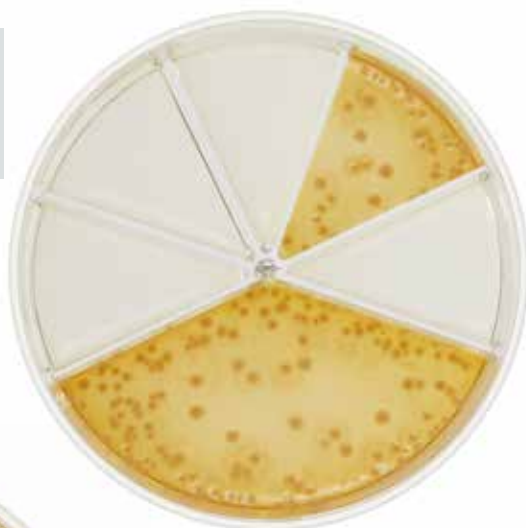
$10^5$  cfu/mL

## PROTEUS SP.

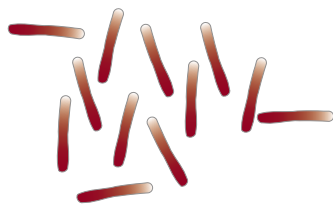
*Proteus* er store bevægelige gram-negative stave.

Bakterien vokser med store lysebrune/brune kolonier. Der vil være en brunfarvning af agaren rundt om bakterien.

*Proteus* sp. er medvirkende til stendannelse, idet bakterien spalter urinstof under dannelse af ammoniak.



10<sup>3</sup> cfu/mL



Det bevirker, at urinen bliver alkalisk, hvorved der udfældes en del salte fx calciumfosfat. Ca. 2 - 4% af urinvejsinfektioner er forårsaget af *Proteus* sp. hyppigst *P. mirabilis*.

10<sup>5</sup> cfu/mL

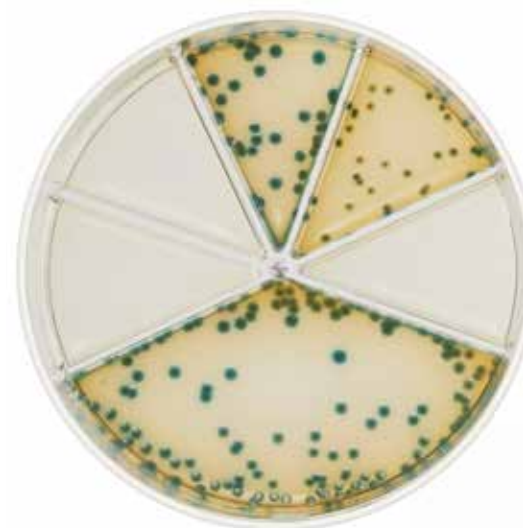


## PROTEUS VULGARIS

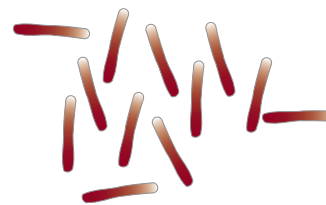
*Proteus* er store bevægelige gram-negative stave.

Bakterien vokser med store grønbrune kolonier. Der vil være en brunfarvning af agaren rundt om bakterien.

*Proteus* er medvirkende til stendannelse, idet bakterien spalter urinstof under dannelse af ammoniak.

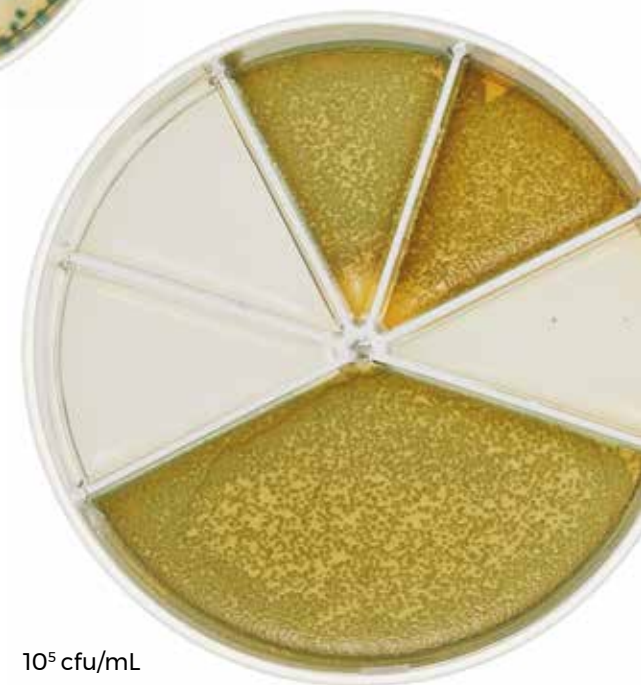


10<sup>3</sup> cfu/mL



Det bevirker at urinen bliver alkalisk, hvorved der udfældes en del salte fx calciumfosfat.

10<sup>5</sup> cfu/mL





## PSEUDOMONAS AERUGINOSA

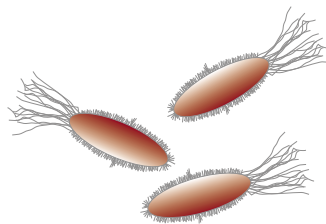
*Pseudomonas* er tynde bevægelige gram-negative stave.

Bakterien vokser med gråhvide/grønne kolonier, ofte vil agaren få en grønlig farve, og pladen vil have en sødlig lugt.

Desuden får kolonierne ofte et metalagtigt skær



10<sup>3</sup> cfu/mL



*Pseudomonas* vil være resistent for alle antibiotika i pladen. Ca. 0 - 2% af alle urinvejs-infektioner er forårsaget af *Pseudomonas*.

10<sup>5</sup> cfu/mL



## ENTEROCOCCUS FAECALIS

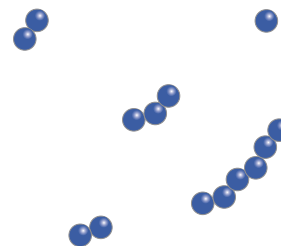
Enterokokker er gram-positive kokker i korte og lange kæder.

Bakterierne vokser med små grønne/grønblå kolonier.

*Enterococcus faecalis* er altid resistent overfor trimethoprim, sulfamethizol og mecillinam.

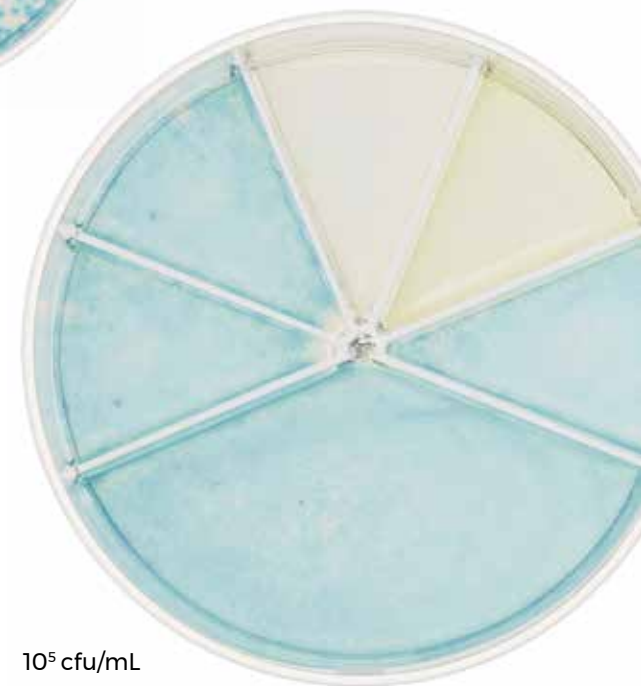


10<sup>3</sup> cfu/mL



Ca. 4 - 15% af alle urinvejs-infektioner er forårsaget af *Enterococcus faecalis*.

10<sup>5</sup> cfu/mL



## ENTEROCOCCUS FAECIUM

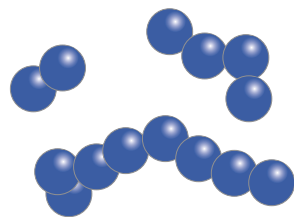
Enterokokker er gram-positive kokker i korte og lange kæder.

Bakterierne vokser med små grønlig /grå kolonier.

*Enterococcus faecium* er altid resistent overfor trimethoprim, sulfamethizol og mecillinam.



$10^3$  cfu/mL



Ca. 0 - 2% af alle urinvejsinfektioner er forårsaget af *Enterococcus faecium*.

$10^5$  cfu/mL

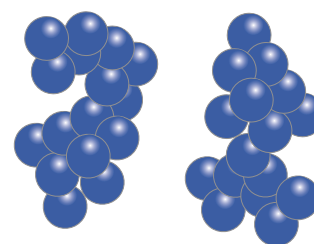
## STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

Stafylokokker er gram-positive kokker lejret i hobe.

Bakterierne vokser med små kolonier der er hvide/rosa.



$10^3$  cfu/mL



Ca. 5 - 10% af alle urinvejsinfektioner er forårsaget af *Staphylococcus saprophyticus*, bakterien ses især hos kvinder i den fertile alder.

$10^5$  cfu/mL

## CANDIDA SP.

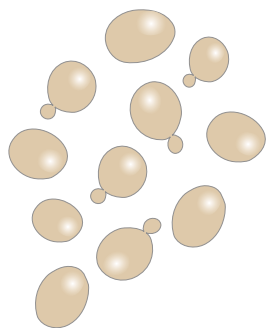
*Candida* er gærsvampe, der farves gram-positiv.

*Candida* vokser med mellemstore hvide kolonier.

*Candida* er resistent overfor samtlige antibiotika i pladen.

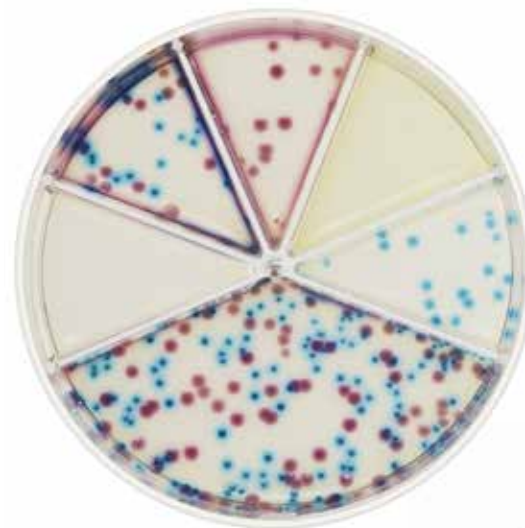


$10^5$  cfu/mL



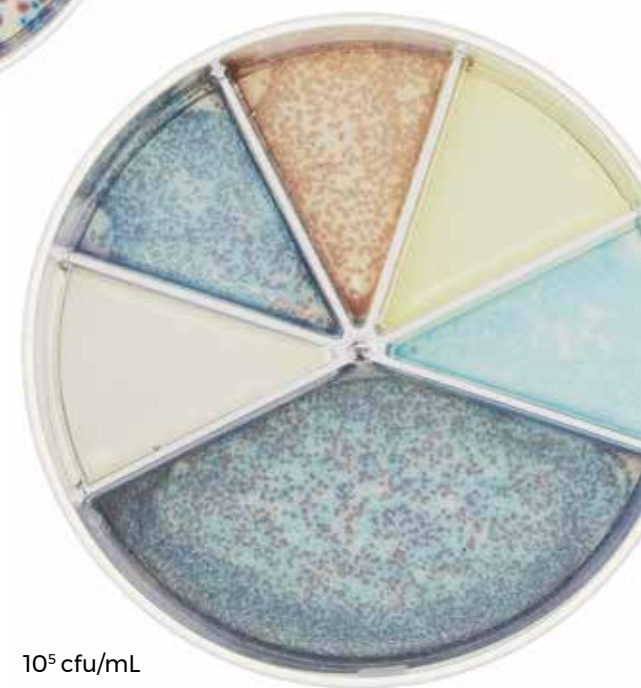
## BLANDINGSFLORA

Blandingsflora af  $10^3$  cfu/mL *E. coli* og  $10^3$  cfu/mL *Enterococcus faecalis*.



$10^3$  cfu/mL

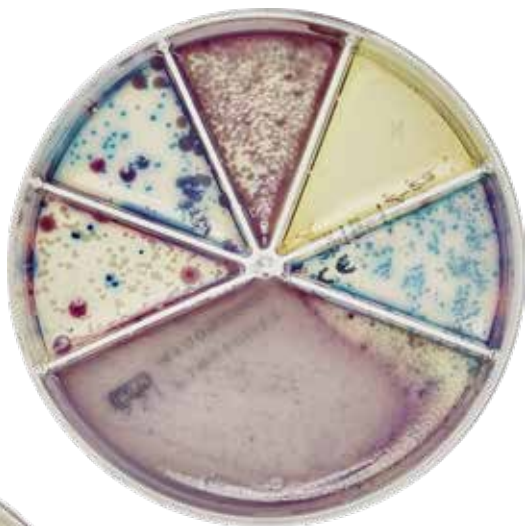
Blandingsflora af  $10^5$  cfu/mL *E. coli* og  $10^5$  cfu/mL *Enterococcus faecalis*.



$10^5$  cfu/mL

## PATIENTPRØVER

Blandingsflora med  $10^6$  cfu/mL  
*E. coli* og  $10^3$  cfu/mL  
*Enterococcus faecalis*.



$10^3$  cfu/mL *E. coli* og  
 $10^4$  cfu/mL *Candida*.

## PATIENTPRØVER

Blandingsflora med  
 $10^5$  cfu/mL *E. coli*.



$10^4$  cfu/mL normalflora.



## IKKE-PATOGENE BAKTERIER (NORMALFLORA)

$10^4$  cfu/mL *Staph. epidermidis*  
(KNS).



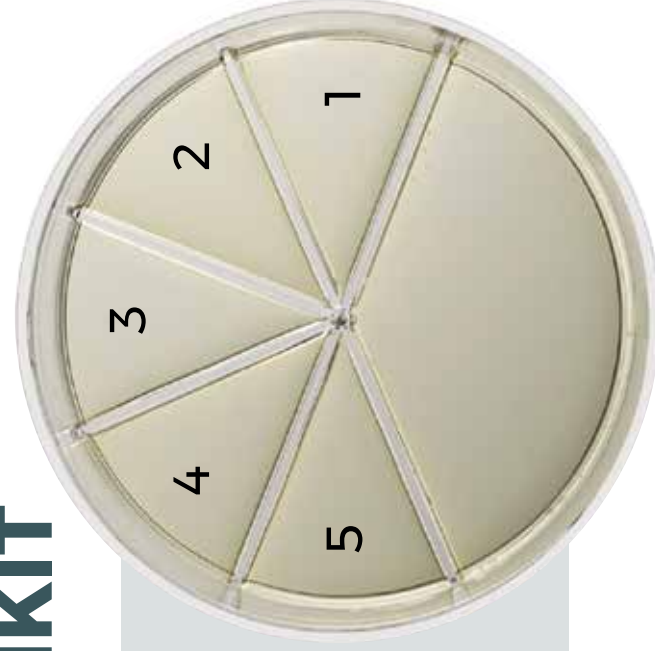
$10^3$  cfu/mL *Lactobacillus* sp.



**SSI**  
DIAGNOSTICA

## FLEXICULT® URINKIT

- 5 = trimethoprim
- 4 = sulfamethizol
- 3 = ampicillin
- 2 = nitrofurantoin
- 1 = mecillinam



FLEXICULT®-plade se fra oven

### Referencer

1. Stamm, W.E. et al, N. Engl. J. Med., 1982, 307, 463-8.
2. Kunin, C.M. et al, Ann. Inter. Med., 1993, 119/6, 454-460.
3. Blom, M. et al, Scand J Infect Dis, 2002, 34: 430-435.
4. Hooton, Thomas M et al. The New England Journal of Medicine, 2013, Vol. 369, 1883- 1891.
5. Bates, J. et al., BMC Family Practise, 2014, 15;187
6. Butler, C. et al., Family Practice 2017, Vol 34, No. 4, 392-399
7. Holm, A. et al., Månedsskrift for almen praksis, oktober 2017

### Opbevaring og holdbarhed

Flexicult® urinkit skal opbevares i køleskab (2 - 8°C). For at beskytte agarpladerne mod lys tages disse først ud af kartonemballagen umiddelbart inden brug. Sidste anvendelsesdato er angivet på kartonemballagens etiket og printet på bunden af pladen.

### Bortskaffelse

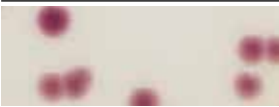









Brugte Flexicult® urinkit er infektiøst materiale, og skal håndteres som andet smittefarligt affald.

Flexicult® urinkit varenummer: 41005 (12 stk./pakke)

### Information

Yderligere information eller aftale om besøg kan fås ved henvendelse til:

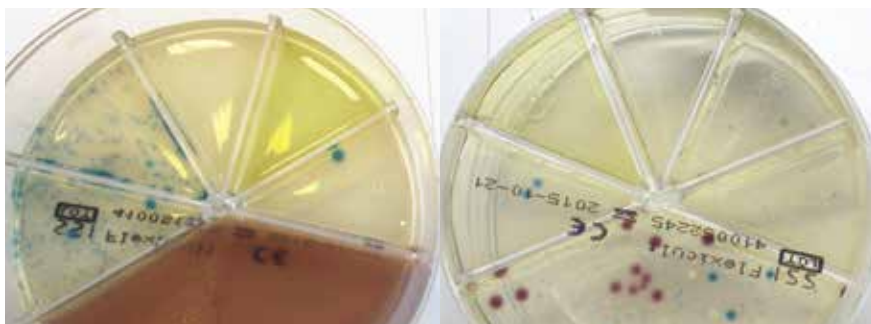
SSI Diagnostica A/S  
 Herredsvejen 2  
 3400 Hillerød  
 T 4829 9100  
 info@ssidiagnostica.com

Resistent = R		Trimethoprim	Sulfame-methizol	Ampicillin	Nitrofurantoin	Mecillinam
Bakterie/Svampe						
 <i>E. coli</i>		.	.	.	.	.
 <i>Klebsiella sp.</i>		.	.	R	.	.
 <i>Enterobacter sp.</i>		.	.	R	.	.
 <i>Proteus sp.</i>		.	.	.	R	.
 <i>Proteus vulgaris</i>		.	.	R	R	.
 <i>Pseudomonas sp.</i>		R	R	R	R	R
 <i>E. faecalis</i>		R	R	.	.	R
 <i>E. faecium</i>		R	R	.	.	R
 <i>S. saprophyticus</i>		.	.	.	.	.
 <i>Candida sp.</i>		R	R	R	R	R

R kan in vitro se ud som følsom, men klinisk er der ingen effekt og skal svares R

## PATIENTPRØVER

Prøvetagninger fra forskellige klinikker.

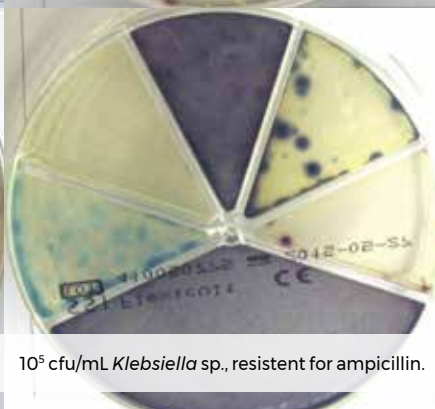


Blandingsflora med  $>10.5$  cfu/mL *E.-coli*.  
Føslom for alle antibiotika.

Blandet flora. Ingen behandling.



Blandet flora. Ingen behandling.



$10^5$  cfu/mL *Klebsiella* sp., resistant for ampicillin.



Blandet flora. Ny prøve udbedes.



Blandet flora. Ingen behandling.

**SSI Diagnostica A/S**  
Herredsvejen 2  
3400 Hillerød  
Danmark

[ssidiagnostica.com](http://ssidiagnostica.com)