

RAPPORT

2020

STRATEGIMØTE 2018

Diagnostikk av øyeinfeksjoner

Program • Oppsummering • Bakgrunnsinformasjon

Programkomité:

Hanne Brekke (OUS)

Monica Regine Romstad (SUS)

Tore Taksdal Stubhaug (SIV)

Sandra Åsheim, leder (NLSH-Bodø)

Strategimøte nr. 32, 2018
DIAGNOSTIKK AV ØYEINFEKSJONER

31. oktober 2018, kl. 09.30 – 16.00

Gjestehuset Lovisenberg

Programkomité

Hanne Brekke (OUS), Monica Regine Romstad (SUS), Tore Taksdal Stubhaug (SIV) og
Sandra Åsheim, leder (NLSH-Bodø)

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2018

Tittel:

Diagnostikk av øyefeksjoner

Publikasjonstype:

Strategirapport

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

Grafisk design omslag:

Fete Typer

Forord

Det 32. Strategimøte i regi av Referansegruppen for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi omhandlet øyeinfeksjoner og ble avholdt 31.10.2018 på Gjestehuset Lovisenberg i Oslo. På møtet deltok 40 personer fra 20 av landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier.

Ansvarlig programkomité, som også har ferdigstilt denne avsluttende rapporten, var Hanne Brekke, Monica Regine Romstad, Tore Taksdal Stubhaug og Sandra Åsheim (leder).

Rapporten inneholder sammendrag med anbefalinger, basert på bakgrunnsinformasjon og innleggene på møtet.

Sammendrag og anbefalinger er ført i pennen av programkomiteen i forståelse med de ansvarlige for innleggene i etterkant av møtet. Bakgrunnsinformasjonen er ført i pennen av de ansvarlige for innleggene i forståelse med programkomiteen, og ble sendt ut til deltakerne i forkant av møtet.

Vi håper rapporten blir nyttig for de enkelte laboratoriene.

Oslo, 18.02.2020

For Referansegruppen
Anne Torunn Mengshoel

Innhold

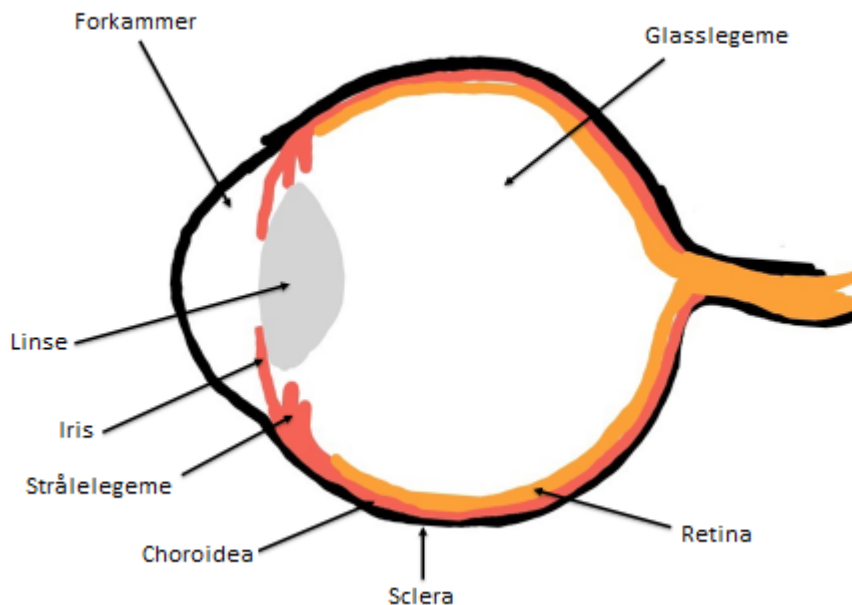
PROGRAM	6
SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER	8
Klinisk presentasjon, prøvetaking og behandling.....	8
Overfladiske øyefeksjoner.....	8
Intraokulære infeksjoner (endoftalmitt)	10
Prøvemateriale, medievalg, inkubasjon og mikroskopering.....	12
Molekylære bakteriologiske og mykologiske analyser.....	14
Vurdering av bakteriefunn	15
Overfladiske øyefeksjoner.....	15
Intraokulære infeksjoner.....	16
Resistensbestemmelse ved øyefeksjoner	18
Mykobakterieinfeksjoner i øyet	20
Soppinfeksjoner i øyet.....	22
Virale infeksjoner i øyet.....	24
Parasittinfeksjoner i øyet	25
Toxoplasmose.....	25
Toxocariasis	25
Acanthamoeba	26
Seksuelt overførbare infeksjoner, inkludert smitte fra mor til barn.....	27
Gonoré.....	27
Chlamydia.....	27
Syfilis.....	27
BAKGRUNNSINFORMASJON	29
DELTAKERLISTE	101

PROGRAM

Tids- punkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
9.30	30 min	Registrering	
10.00	10 min	Innledning	Leder for referansegruppen og leder for programkomiteen
		<u>Klinisk presentasjon og prøvetaking</u> Møteleder: Hanne Brekke	
10.10	15 + 5 min	Klinisk presentasjon, prøvetaking, behandling: Overfladiske øyefeksjoner	Olav Kristianslund (OUS)
10.30	20 + 5 min	Klinisk presentasjon, prøvetaking, behandling: intraokulære infeksjoner	Angelika Skarin (Malmö/Lund – Sverige)
		<u>Håndtering av prøve og vurdering av bakteriefunn</u> Møteleder: Hanne Brekke	
10.55	10 + 5 min	Mikrobiologisk prøvetaking ved øyefeksjoner	Nicola Kols (St.Olavs)
11.10	10 + 5 min	Analysevalg, medievalg, inkubasjon og mikroskopering	Karina Olsen (UNN)
11.25	10 min	Beinstrekk	
11.35	10 + 5 min	Vurderinger av bakteriefunn - overfladiske infeksjoner (konjunktivitt, keratitt)	Roar Bævre-Jensen (Drammen)
11.50	10 + 10 min	Vurderinger av bakteriefunn - intraokulære infeksjoner	Sandra Åsheim (Bodø)
12.10	45 min	Lunsj	
		<u>Resistensbestemmelse, Mykobakterier, Soppinfeksjoner, molekylære undersøkelser og virale undersøkelser</u> Møteleder: Sandra Åsheim	
12.55	15 + 10 min	Resistensbestemmelse ved øyefeksjoner (overfladiske og intraokulære)	Karianne W.Gammelsrud (AFA/OUS)

13.20	5 + 5 min	Diagnostikk av mykobakterieinfeksjoner i øyet	Anne Torunn Mengshoel (FHI)
13.30	10 + 5 min	Soppinfeksjoner i øyet	Cecilie Torp Andersen (OUS)
13.45	15 + 5 min	Molekylære bakteriologiske og mykologiske undersøkelser	Tore Taksdal Stubhaug (SIV)
14.05	5 + 5 min	Virale infeksjoner i øyet og diagnostikk (kort nevnt)	Andreas Christensen (St. Olav)
14.15	20 min	Pause	
		<u>Parasittinfeksjoner</u> Møteleder: Sandra Åsheim	
14.35	5 + 5 min	Diagnostikk ved Acanthamoeba-infeksjon	Elisabeth T. Landaas (OUS)
14.45	10 + 5 min	Parasittinfeksjoner i øyet med hovedvekt på Toxoplasma	Einar Weme (Drammen)
		<u>Seksuelt overførbare infeksjoner inkl. smitte fra mor til barn</u> Møteleder: Sandra Åsheim	
15.00	5 + 5 min	Syfilisinfeksjoner i øyet	Hanne Brekke (OUS)
15.10	10 + 5 min	Gonokokk- og klamydiainfeksjoner i øyet	Miriam Sare (OUS)
15.25	35 min	Avsluttende oppsummering	Alle
16.00		Slutt	

SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER



Figur 1. Oversikt over øyets anatomi.

Klinisk presentasjon, prøvetaking og behandling

Prøver fra øyet har ofte lite volum. Det anbefales at laboratorier og øyeavdelinger etablerer lokale avtaler/prosedyrer om håndtering av prøver, inkludert transportmedier og utsæd.

Overfladiske øyeinfeksjoner

Prøvetaking ved konjunktivitt

Klassiske konjunktivitter kan oftest behandles uten prøvetaking. Det bør alltid tas prøve ved purulent infeksjon hos nyfødte (under 4 ukers alder). I tillegg anbefales prøvetaking ved klinikk som gir mistanke om seksuelt overførbart infeksjon (SOI) som *Neisseria gonorrhoeae* (GC) eller *Chlamydia trachomatis* (CT) eller ved seksuell risiko adferd, eller ved annen spesifikk mistanke om uvanlige agens. Prøven tas ved å bruke en steril pensel fuktet med sterilt saltvann som rulles over konjunktiva, etter at puss er fjernet, men før bruk av topikale medikamenter. Dersom det er brukt topikal bedøvelse anbefales det at denne skylles vekk med sterilt saltvann før prøve tas.

I litteraturen anbefales iblant prøvetaking fra begge øyne ved unilateral affeksjon. Det ble etter diskusjon under strategimøtet konkludert med at man kun anbefaler prøvetaking fra affisert øye.

Prøvetaking ved keratitt

Prøvetaking er ikke nødvendig ved liten hvit prikk <1 mm (uten ulcer og relativt fredelig bilde). Alltid prøvetaking ved lesjon >1mm og ulcer, og det bør da tas prøve til dyrkning av bakterier og sopp, samt prøve til molekylære undersøkelser av virus og evt. CT/GC ved klinisk indikasjon. Fluorescein bør ikke brukes før prøvetaking til PCR, da det kan påvirke analysene (risiko for falskt negativt resultat).

Det anbefales først å ta prøve fra konjunktiva (samme fremgangsmåte som ved konjunktivitt) og deretter korneaavskrap fra ytterkanten av lesjonen. Det bør gis bedøvelsesdråper før avskrap tas (oksybuprokain er anbefalt), både for å redusere ubehag og for å rense korneas overflate. Man skraper kort fra forskjellige plasser i lesjonen med en steril Kimuraspatel i én retning. Det er viktig å holde øyelokket åpent og at man ikke kommer bort i øyevippene. Det anbefales å ta 3-5 avskrap per lesjon. Avskrapene strykes ut på en brunskål (f.eks. i C-form) umiddelbart etter prøvetaking. Materiale overføres også til en anrikningsbuljong ved at spatelen dyppes i buljongen. Agarperforasjon bør unngås ved utsåing av prøve, ev. gjentas prosedyren ved perforasjon. De inokulerte mediene sendes snarest til laboratoriet. Ved mistanke om infeksjon med *Acanthamoeba*, må laboratoriet alltid kontaktes i forkant av prøvetaking for å sikre riktig håndtering av prøven. Se avsnittet om *Acanthamoeba*-infeksjoner på side 26.

Det mest optimale er at mikrobiologisk laboratorium leverer ut skåler (brunskål) og anrikningsbuljong, slik at prøven kan sås ut direkte ved prøvetaking. Dette krever gode prosedyrer og opplæring av personell, og det må gjøres lokale vurderinger og tilpassinger ved det enkelte laboratorium.

Dyrkning av kontaktlinser og linsevæske anbefales ikke rutinemessig som ledd i diagnostikk av keratitt. Dyrkning av keratoprotese er ikke anbefalt. Dersom en keratoprotese løsner vil det ofte være mistanke om endoftalmitt; se avsnittet om denne tilstanden på side 10.

Infeksjon i periorbitale strukturer

Ved periorbital cellulitt bør det aspireres purulent materiale etter vask av huden og eventuelt incisjon. Materialet sendes i forseglet sprøyte for dyrkning og eventuelt mikroskopi. Infeksjoner i tåreapparatet er som regel selvbegrensende og det er sjelden indisert å ta prøver. Dersom prøve skal tas, anbefales følgende fremgangsmåte: Ved dakryoadenitt samles purulent materiale på pensel på samme måte som ved konjunktivitt. Ved dakryocystitt tas penselprøve fra konjunktiva etter at man har presset på tåresekken for å trykke ut purulent materiale. Eventuelt kan materiale fra tåresekken aspireres i sprøyte. Ved kanalikulitt presses puss ut ved å trykke på tårekanalene og deretter tas prøve som ved konjunktivitt.

Behandling

Ut fra det kliniske bildet vil øyelege i mange tilfeller få klar mistanke om agens og dermed også en indikasjon på hva som er mest hensiktsmessig behandling. Lokalbehandling med øyedråper (evt. salve) er hovedbehandlingen ved overfladiske øyefeksjoner. Kun unntaksvis er peroral- og/eller intravenøs behandling aktuelt, f.eks ved herpes zoster, soppinfeksjon eller ved keratitt komplisert med endoftalmitt.

Dersom det er indikasjon for behandling blir følgende midler hyppigst brukt til lokalbehandling (ved øyeavdelingen, OUS):

- Kloramfenikol: ved klassiske bakterielle konjunktivitter, alternativt brukes iblant fusidin eller azitromycin.
- Ciprofloksacin: ved klar mistanke om bakteriell keratitt, spesielt ved kontaktlinsebruk (økt risiko for *Pseudomonas aeruginosa*).
- Cefuroksim og gentamicin (apoteket lager løsning til lokalbehandling på basis av intravenøst preparat; dette kalles forsterkede dråper): ved alvorlige keratitter, spesielt hvis mistanke om *P. aeruginosa*. Pasienten innlegges som regel for behandling.

Intraokulære infeksjoner (endoftalmitt)

Intraokulære infeksjoner (endoftalmitt) er sjeldne, men potensielt ødeleggende for syn og øye. Mikroorganismer er ikke naturlig forekommende inne i øyet. Risikoen for total blindhet er stor og tilstanden må håndteres som øyeblikkelig hjelp.

Infeksjonen forårsakes av mikroorganismer (bakterier eller sopp) i fremre kammer og glasslegeme. Endoftalmitt er en klinisk diagnose som kan bekreftes ved dyrkning fra fremre kammer eller glasslegeme og molekylære analyser (se side 14). Negative bakteriologiske undersøkelser utelukker ikke infeksjon.

Prognosen avhenger av mikrobens virulensegenskaper og hvor fort behandling blir igangsatt.

Det finnes 2 ulike hovedtyper av endoftalmitter:

- **Eksogen endoftalmitt** inndeles i 5 undergrupper, se tabell 3 på side 16. Infeksjonsårsak er penetrasjon gjennom øyets vegg, f.eks. intraokulære operasjoner eller injeksjoner, perforerende keratitter eller traume.
- **Endogen endoftalmitt** - mikroorganismene spres med blodet fra annet fokus (f.eks. meningitt, endokarditt) gjennom øyets blodtilførsel (choroidea). Immunsuppresjon eller tidligere inngrep i øyet er predisponerende faktorer.

Årsaker etter hyppighet

1. Kataraktkirurgi, 0,017% utvikler endoftalmitt ifølge det svenske kataraktregisteret
2. Anti-VEGF-injeksjon er en stadig hyppigere behandlingsform for makuladegenerasjon og medfører ca 0,05% risiko for endoftalmitt
3. Vitrektomi, trykksenkende kirurgi, traume
4. Hematogen spredning (endogen endoftalmitt)

Prøvetaking ved endoftalmitt

Ved mistanke om akutt endoftalmitt aspireres væske fra fremre kammer og glasslegeme. Ved samme inngrep injiseres antibiotika intraokulært (f.eks. ceftazidim og vankomycin). Dyrkning eller molekylær undersøkelse i materiale fra fremre kammer er ofte negativt, mens prøver fra glasslegemet oftere gir positivt resultat. Fra fremre kammer kan man få ut ca 0,1-0,2 ml. Fra glasslegemet kan det være vanskelig å få ut større volum enn fra fremre kammer ettersom glasslegemet er viskøst. Ved vitrektomi kan man aspirere og samtidig klippe opp det viskøse glasslegemet, mens man tilfører fysiologisk saltvann for å opprettholde normalt trykk i øyet. I beste fall kan man få ut 0,5 – 1 ml. Det trekkes først ut ufortynnet glasslegeme, før man starter gjennomskylling. Etter at skylling er startet kan det tas ut ytterligere fortynnet glasslegeme. Fortynnet og ufortynnet væske må merkes. Ufortynnet væske bør prioriteres til dyrkning, mens fortynnet væske kan brukes til molekylær undersøkelse dersom det ikke er tilstrekkelig med ufortynnet væske. Fortynnet væske kan også brukes til f.eks. cytologiske undersøkelser.

Materialet bør ikke overføres til blodkulturflaske eller annet transportmedium, fordi dette kan forspille muligheter for f.eks. molekylær undersøkelse. Da det oftest vil være lite prøvemateriale, og generell bakteriell molekylær analyse er følsom for kontaminasjon, anbefales det at prøvematerialet bringes intakt til laboratoriet og at laboratoriepersonalet fordeler materiale til de ulike analysene. Prøven bør bringes til laboratoriet så raskt som mulig, og i mellomtiden oppbevares i kjøleskap.

Ved mistanke om infeksjon i intraokulær linse etter gjennomgått kataraktoperasjon er bakteriene ofte festet til linsekapselen eller nær den intraokulære linsen. I tillegg til vitrektomi bør også biopsi fra mistenkte forandringer i linsekapselen eller hele linsen sendes for dyrkning og molekylær undersøkelse.

Fremmedlegeme etter traume anbefales ikke dyrket.

Profylakse

Etter kataraktkirurgi gis alltid antibiotikaprofylakse, vanligvis cefuroksim intraokulært. Etter traume brukes systemisk og/eller intraokulær antibiotikaprofylakse: cefotaksim eller cefuroksim.

Endoftalmitt etter traume er derfor sjelden i vår del av verden.

Behandling

Eksogen endoftalmitt

Eksogen endoftalmitt behandles med intravitreal injeksjon av antibiotika. Ved postoperativ endoftalmitt brukes vanligvis ceftazidim + vankomycin. Alternativt kan f.eks. amikacin brukes.

Endogen endoftalmitt

Ved endogen endoftalmitt gis antibiotika både intravitrealt og intravenøst. Ved soppendoftalmitt brukes vanligvis amfotericin B.

Prøvemateriale, medievalg, inkubasjon og mikroskopering

Tabell 1. Kliniske infeksjonstilstander i øye. Forslag til anbefalt prøvemateriale, medievalg og inkubasjon.										
Klinisk tilstand	Type prøve	Standard medievalg	Inkubasjon Temp 35-37° C		Tilleggsmedium	Inkubasjon av tilleggsmedium Temp 35-37°C		Anrikning	Inkubasjon av anrikning Temp 35-37°C	
			Atmosfære	Tid		Atmosfære	Tid		Atmosfære	Tid
Konjunktivitt	Pensel ¹ fra konjunktiva	Brun Blod	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂	40-48t 40-48t	-	-	-	-	-	-
SOI-klinikk og konjunktivitt/ Nyfødte	Pensel ¹ fra konjunktiva	Brun Blod	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂	40-48t 40-48t	Gonokokk-medium	5-10% CO ₂	40-48t	-	-	-
Blefaritt (kan være assosiert med andre infeksjoner)	Pensel ¹ fra konjunktiva/øyelokk	Brun Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 2-5dg	-	-	-	-	-	-
Orbital cellulitt	Aspirat fra affisert vev	Brun ² Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	5-7dg ³ 5-7dg ³ 5-7dg	Mykobakt. medium ⁸	Aerob	6-8 uker	BHI/Glu Anaerob buljong ⁴	Aerob Anaerob	5dg 5dg
Canaliculitt/ Dakryocystitt/Adenitt	Aspirat/puss	Brun ² Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 10dg ⁵	Mykobakt. medium ⁸	Aerob	6-8 uker	BHI/Glu Anaerob buljong ⁴	Aerob Anaerob	5dg 10dg ⁵
Keratitt	Cornea-avskrap	Brun ² Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	5-7dg ³ 5-7dg ³ 5-7dg	Sabouraud ⁶ Mykobakt. medium ⁸ Amøbe-medium ⁹	Aerob Aerob Aerob	7dg-4 uker ⁷ 6-8 uker 3 uker	BHI/Glu Anaerob buljong ⁴	Aerob Anaerob	5dg 5dg
Endoftalmitt	Corpus vitreum/ Aspirat fremre kammer	Brun ² Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	5-7dg ³ 5-7dg ³ 5-7dg	Sabouraud ⁶ Mykobakt. medium ⁸	Aerob Aerob	7dg-4 uker ⁷ 6-8 uker	BHI/Glu Anaerob buljong ⁴	Aerob Anaerob	5dg 5dg

Forkortelser

BHI = Brain Heart Infusion-buljong; Glu = Glukosebuljong.

Fotnoter

¹Pensel i vanlig bakteriologisk transportmedium (fast eller flytende).

²Standard medievalg: Ved lite materiale, prioriter å så ut på en brunskål og evt en anaerob skål der anaerob dyrkning er indisert.

³5-7 dagers inkubering er valgt for å kunne gi oppvekst også av sopp og hurtigvoksende mykobakterier. Foredragsholderne anbefalte 7 dager for dette formålet, men etter diskusjon på møtet konkluderte man av praktiske hensyn med å anbefale 5-7 dager.

⁴Anrikningsbuljong anbefales dersom nok materiale. Dersom det kun er nok materiale til én buljong, bør aerob anrikningsbuljong prioriteres. Anrikningsbuljonger inkuberes i 5 dager. Anrikningsbuljongene såes ut blindt og sekundærutsæden dyrkes i 2-5 dager.

⁵Den anaerobe dyrkningen utvides til 10 dager ved klinisk mistanke om canaliculitt/dakryocystitt eller mistanke om *Actinomyces* ved mikroskopi av grampreparat. Avles skålene etter 2, 5, og 10 dager.

⁶Sopp vil normalt vokse på brunskålen, men ved klinisk mistanke om soppinfeksjon anbefales tillegg av en Sabouraudskål. Inkuberes ved 35-37 grader. Dersom nok materiale eller penselprøve bør ytterligere en Sabouraudskål inkuberes ved 28-30 grader.

⁷Inntil 4 uker ved sterk klinisk mistanke, funn av sopp ved mikroskopi eller genteknologisk påvisning av sopp-DNA.

⁸Ved klinisk mistanke om infeksjon med mykobakterier. Både flytende (f.eks. Middlebrook 7H9) og fast (f.eks. Löwenstein-Jensen) medium anbefales. Bør inkuberes både ved 35-37 grader og 25-33 grader.

⁹Ved klinisk mistanke om *Acanthamoeba*-keratitt. Egen prøvetakingsprosedyre er nødvendig. For detaljer om medium, prøvetransport, utsæd og inkubering, se side 26.

Forslag til prøvemateriale, medievalg og inkubasjon er vist i tabell 1. Med unntak av konjunktivitter bør man ved øyeinfeksjoner alltid undersøke med tanke på sopp. Medier og inkubasjonstider er valgt for å sikre vekst av relevante organismer, inkludert sopp og hurtigvoksende mykobakterier.

Direkte mikroskopi kan være aktuelt i følgende tilfeller:

- Grampreparat av purulent konjunktivalsekret ved mistenkt gonokokkinfeksjon
- Calcofluor White-preparat ved mistenkt soppinfeksjon (om nødvendig kan grampreparat overfarges med Calcofluor White)
- Gram og/eller Calcofluor White-preparat av glasslegeme ved mistanke om endoftalmitt, dersom det er tilstrekkelig materiale igjen etter at man har sikret materiale til dyrkning og molekylær undersøkelse. Ved lite materiale bør direkte mikroskopi ikke prioriteres.
- Grampreparat av aspirat ved periorbital cellulitt. Ved lite materiale bør direkte mikroskopi ikke prioriteres.

Molekylære bakteriologiske og mykologiske analyser

Universell bakterie- og sopp-PCR

Ved endoftalmitt har universell bakterie-PCR (16S rDNA eller tilsvarende) bedre sensitivitet enn dyrkning, og kombinasjonen dyrkning pluss PCR gir større sannsynlighet for å påvise agens enn dyrkning alene.

Laboratorier som har universell bakterie-PCR tilgjengelig bør rutinemessig utføre denne analysen på alle glasslegemeprøver ved mistanke om endoftalmitt, i tillegg til dyrkning. Laboratorier som ikke har generell bakterie-PCR tilgjengelig bør etter avtale videresendelse prøvemateriale til et annet laboratorium som utfører analysen, forutsatt at det er klinisk mistanke om endoftalmitt.

Både fortennet og ufortynnet glasslegeme kan benyttes til PCR. Der det er lite materiale kan det være fornuftig å bruke fortennet materiale til PCR, slik at ufortynnet materiale kan benyttes til dyrkning. Minimumskravet til mengde prøvemateriale vil avhenge av ekstraksjonsmetoden som benyttes, og må avklares med laboratoriet som utfører analysen.

Det er ikke gjort utprøvinger av 16S rDNA PCR ved keratitt, men analysen antas å ha liten nytteverdi ved denne tilstanden pga. lite og usterilt materiale.

Universell sopp-PCR bør utføres ved klinisk mistanke om soppendoftalmitt, men anbefales ikke utført rutinemessig når det ikke er klinisk mistanke. Det er også tilgjengelig spesifikke molekylære analyser for ulike sopparter; se avsnittet om soppinfeksjoner på side 21.

Nestegenerasjons metoder (dypsekvensering direkte i materiale)

Metoder som baserer seg på dypsekvensering direkte i prøvemateriale, f.eks. 16S metagenomikk, er på fremmarsj og antas å bli stadig mer utbredt i årene som kommer. For øyeblikket er slike metoder ikke i rutinebruk til klinisk mikrobiologisk diagnostikk i Norge. I skrivende stund må denne metoden betraktes som eksperimentell, men basert på erfaringene fra 16S rDNA PCR og allerede publiserte utprøvningsresultater, antas det at metoden sannsynligvis vil være nyttig til bruk på glasslegemeprøver ved intraokulære infeksjoner når den blir tilgjengelig til rutinebruk.

Vurdering av bakteriefunn

Overfladiske øyefeksjoner

Dyrkningsfunn i friske øyne er vanlig. Alle mikrober kan i prinsippet gi konjunktivitt eller keratitt ved predisponerende faktorer, og polymikrobielle infeksjoner forekommer. Ved ukomplisert konjunktivitt er dyrkning i utgangspunktet ikke nødvendig.

Tabellen under oppsummerer forslaget som ble presentert på møtet, samt punkter som kom opp under diskusjonen. På møtet kom man ikke frem til en felles enighet om hvorvidt samme klassifisering bør benyttes for konjunktivitt og keratitt.

Ved konjunktivitt hos nyfødte (under 4 ukers alder), samt ved klinikk som gir mistanke om seksuelt overførbart infeksjon, bør det gjøres molekylær testing for *C. trachomatis* og *N. gonorrhoeae*. Dersom disse analysene ikke kan utføres i transportmediet som er benyttet bør laboratoriet kommentere forholdet og be om ny prøve.

Tabell 2. Vurdering av funn ved keratitt og konjunktivitt. Klassifisering av mikrober.		
1. Sikker assosiasjon med sykdom (Kan penetrere intakt epitel)	2. Sannsynlig assosiasjon med sykdom (Krever trolig en viss grad av svikt i epitel)	3. Mulig assosiasjon med sykdom (Kan forårsake sykdom under gitte forhold ³)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹ <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ¹ <i>Haemophilus aegyptus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> ¹ <i>Francisella tularensis</i> ¹	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹ <i>Corynebacterium macginleyi</i> <i>Neisseria meningitidis</i> ^{1,2} <i>Chlamydia trachomatis</i> ¹ <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus</i> species <i>Streptococcus</i> species <i>Enterobacterales</i> <i>Pseudomonas</i> species <i>Corynebacterium</i> species <i>Bacillus</i> species <i>Moraxella</i> species Listen er ikke uttømmende
Rapporteres uansett mengde-uten forbehold	Rapporteres uansett mengde-uten forbehold	Rapporteres dersom renkultur eller dominerende vekst- <u>med</u> forbehold ⁴ . Ved predisponerende faktorer/keratitt- rapporteres <u>uten</u> forbehold ⁵
Funn av hurtigvoksende mykobakterier eller sopp rapporteres alltid ved keratitt. For nærmere informasjon om de vanligste artene, se egne kapitler (side 20 og 22).		
¹ Funn bør rapporteres muntlig til rekvirent pga. alvorlig forløp, smittevern- eller behandlingmessig betydning.		
² Funn av <i>N. meningitidis</i> har en viss assosiasjon med systemisk sykdom og mikroben bør types.		
³ Enhver bakterieart kan i utgangspunktet forårsake infeksjon under gitte forhold som traume/epitelskader, kontaktlinsebruk, operasjon, immunsvikt, tørre øyne etc.		
⁴ Forslag til kommentar: «Usikker klinisk betydning. Kan være forurensing eller koloniserende flora, men kan også forårsake infeksjon i øyet under gitte forhold. Eventuell behandling kan vurderes avhengig av klinikk.» Ved funn av flere mikrober fra gruppe 3, uten at noen dominerer, bør dette angis som blandingsflora (evt. gram positiv/negativ blandingsflora). Ved blandingsflora fremheves evt. mikrober i gruppe 1 og 2 ihht. skjema.		
⁵ Ved predisponerende faktorer/keratitt og meget sparsom vekst/kun vekst i anrikningsbuljong, bør de likevel rapporteres med forbehold, se kommentar fotnote 4.		

Intraokulære infeksjoner

Tabell 3 viser hvilke agens som ifølge litteraturen er vanligst forekommende ved de ulike hovedtypene av endoftalmitt. Det finnes få nordiske studier. Forekomsten av bakterier er hovedsakelig basert på utenlandske studier. I Sverige finnes et eget nasjonalt kataraktregister hvor data om postoperative endoftalmitter samles, men noe liknende register finnes ikke i Norge.

Alle mikroorganismer kan forårsake intraokulære infeksjoner. Andre agens enn de som er oppgitt må også vektlegges.

Tabell 3. Vanligste påviste agens ved endoftalmitt.	
Eksogen endoftalmitt	
Akutt postoperativ endoftalmitt	<p>Vanligste påviste agens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koagulasenegative stafylokokker - vanligst • <i>Enterococcus</i> species • <i>Streptococcus</i> species • <i>Staphylococcus aureus</i> • Andre grampositive bakterier • <i>Cutibacterium acnes</i> • Gramnegative bakterier: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Enterobacterales</i>
Kronisk postoperativ endoftalmitt	<p>Vanligste påviste agens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cutibacterium acnes</i> • Koagulasenegative stafylokokker • <i>Corynebacterium</i> species • Gjær- og muggopp (se eget kapittel, side 22) • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Mycobacterium</i> species
Bleb-assosiert endoftalmitt ¹	<p>Plutselig <u>akutt oppstart</u> (sjelden) ligner på akutt postoperativ endoftalmitt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oftest forårsaket av koagulasenegative stafylokokker <p>Vanligste påviste agens ved <u>forsinket oppstart</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> species (viridans-streptokokker eller <i>Streptococcus pneumoniae</i>) • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • Gram negative staver andre enn <i>H. influenzae</i> (som f.eks <i>Serratia</i>) er rapportert – men er sjelden
Postinjeksjons-endoftalmitt ²	<p>Vanligste påviste agens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koagulasenegative stafylokokker • <i>Streptococcus</i> species (viridans-streptokokker vanligst) • <i>Staphylococcus aureus</i>

Posttraumatisk endoftalmitt	<p>Vanligste påviste agens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus cereus</i>-gruppen • Koagulasenegative stafylokokker • <i>Streptococcus</i> species • Gramnegative bakterier, f.eks <i>Klebsiella</i> species, <i>Pseudomonas</i> species og <i>Enterobacter</i> species • Gjær- og muggsopp (se eget kapittel, side 22) • <i>Clostridium</i> species • <i>Microsporidium</i> species
-----------------------------	---

¹ Sees primært etter trykksenkende kirurgi.

² Ofte etter anti-VEGF-injeksjon som behandling av makuladegenerasjon. Her sees nesten alltid funn av gram positive kokker.

Endogen endoftalmitt¹

	<p>Vanligste påviste agens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus</i> species, oftest: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Streptococcus agalactiae</i> • <i>Streptococcus anginosus</i>-gruppen • <i>Enterococcus</i> species • Gramnegative bakterier, spesielt <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Bacillus</i> species • <i>Nocardia</i> species² • Til forskjell fra eksogen endoftalmitt er soppinfeksjoner vanligere forekommende. Vanligste agens er <i>Candida</i>, sjeldnere muggsopp (hvorav <i>Fusarium</i> er hyppigst),
--	---

¹ Uvanlig form for endoftalmitt, 5 – 10% av alle endoftalmitter. Forårsaket av hematogen spredning til øyet. 1/3 av pasientene har bilateral involvering.

² Sees typisk hos immunsupprimerte, men kan også forekomme hos friske individer. Ofte bakenforliggende lungeinfeksjon der øyeinfeksjon ofte er presenterende symptom.

Resistensbestemmelse ved øyeinfeksjoner

Når skal resistensbestemmelse utføres?

- Alvorlig konjunktivitt – residiverende konjunktivitter der man ikke kommer i mål med behandling
- Konjunktivitt hos premature, og syke nyfødte inneliggende i nyfødtintensiv
- Keratitt
- Endoftalmitt
- Ved funn av gonokokker

Hvilke midler skal testes?

Resistensbestemmelse utføres i henhold til påvist mikrobe både hva gjelder valg av midler, metode og brytningspunkter. Man bør gi ut midler i henhold til de anbefalte resistenspanelene fra Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). Midler som benyttes til lokalbehandling bør imidlertid alltid gis ut. Tabellen nedenfor inkluderer innspill som er kommet fra AFA i etterkant av strategimøtet.

Tabell 4. Midler som er aktuelle for lokalbehandling av øyeinfeksjoner. Disse bør inkluderes dersom de ikke inngår i standard resistensoppsett. I tillegg bør man alltid teste for utvalgte resistensmekanismer av overvåkningshensyn.		
<u>Lokalbehandling</u> ¹ (Bør tas med i henhold til resistenspaneler)	<u>Intraokulær injeksjon</u> ⁴ (Kun aktuelt ved endoftalmitt)	<u>Resistensmekanismer som må testes</u>
Kloramfenikol Ciprofloksacin Fusidin Ev.	Vankomycin Cefuroksim Ceftazidim Gentamicin Ev.	MRSA Penicillinresistens hos pneumokokker ESBL VRE
Azitromycin ² Amfotericin B ³ Voriconazol ³	Amfotericin B Voriconazol	

¹ Dette er de vanligste midlene som er tilgjengelige som øyedråper. Noen øyeleger oppgir at de benytter cefuroksim/gentamicin eller tobramycin/klindamycin i behandling av keratitter. I så fall kan man teste og gi ut disse midlene dersom de ikke allerede inngår i standard resistensoppsett.

² Azitromycin kan testes, men bør kun gis ut ved forespørsel.

³ Ved soppkeratitter kan man gi øyedråper laget av infusjonssubstans fra apoteket med oppgitte midler.

⁴ De vanligste intraokulære injeksjonsmidlene er nevnt her. Apoteket kan lage løsning for intraokulær injeksjon også for andre antibiotika (som finnes til i.v. behandling) enn de som er nevnt i tabellen. Ved uvanlige bakteriefunn anbefales det at behandlende øyelege kontaktes og at en blir enige om hvilke andre antibiotika som kan være aktuelle. Øyelegen må ta stilling til om preparatet er toksisk for netthinnen.

Kombinasjonspreparat med oksytetracyklin og polymyxin B brukes iblant som øyesalve. Det finnes i skrivende stund ikke brytningspunkter for disse preparatene. For eventuell resistensbestemmelse for tetracykliner eller polymyxiner vises det til de til enhver tid gjeldende retningslinjer fra EUCAST.

AFA har anbefalte resistenspaneler for primærhelsetjenesten ved overfladiske øyeinfeksjoner (konjunktivitter). I løpet av 2019 vil reviderte sykehuspaneler ferdigstilles. Det anbefales å se på panelene fra AFA med tanke på hvilke midler som skal svares ut.

Hvordan bør resistensbestemmelsen svares ut?

Fordi kliniske brytningspunkter for antibiotika til lokal bruk mangler, bør det alltid følge en kommentar med besvarelsen (enten resistensbestemmelse er utført eller ikke) som forklarer denne usikkerheten.

AFAs forslag til ledsagende kommentarer ved bruk av antibiotika til lokal bruk:

- 1) "Banale" infeksjoner (f.eks. konjunktivitt) der *resistensbestemmelse ikke er utført*:
"Resistensbestemmelse er usikkert som grunnlag for lokalbehandling. Empirisk behandling anbefales."
- 2) Mer alvorlig infeksjon der det sannsynligvis benyttes lokale midler, i tillegg til at systemisk antibiotika kan være aktuelt (f.eks. nyfødte, keratitt/endoftalmitt, GC) og *resistensbestemmelse er utført*:
"Følsomhetskategorisering (S-I-R) er basert på systemisk behandling. Effekt ved lokalbehandling kan ikke utelukkes selv om in vitro testing viser resistens."

For de fleste antibiotika til lokalbehandling finnes det få/ingen farmakokinetiske data, og antibiotikakonsentrasjonene på infeksjonsstedet er ukjente. Mange antar at man vil få økt antibiotikakonsentrasjon på infeksjonsstedet når behandling er gitt lokalt i forhold til systemisk, men dette er ikke tilstrekkelig undersøkt, og kan faktisk også vise seg galt. EUCAST har ikke klart å komme til en konsensus og foreslår i sitt dokument to alternative tilnærminger: enten å bruke epidemiologisk cutoff (ECOFF) for alle midler ved lokalbehandling, eller å bruke kliniske brytningspunkter når disse foreligger og ECOFF når kliniske brytningspunkter mangler. NordicAST og EUCAST har et eget avsnitt om topikale midler i brytningspunkttabell. Her er det oppgitt både ECOFF og systemiske kliniske brytningspunkter for flere agens for en rekke antibiotika.

Prinsippene for antimykotiske midler til lokal bruk vil være de samme som for antibakterielle midler.

Mykobakterieinfeksjoner i øyet

Mykobakterieinfeksjoner i øyet kan skyldes enten mikrober i *M. tuberculosis*-komplekset (MTBK) eller non-tuberkuløse mykobakterier (NTM). Som en hovedregel gir MTB intraokulære infeksjoner etter hematogen spredning, som ledd i systemisk tuberkuløs sykdom. NTM gir vanligvis primære ytre infeksjoner i øye eller omliggende strukturer etter inngrep, traume, fremmedlegeme osv. For utfyllende generell informasjon om diagnostikk av mykobakterieinfeksjoner vises det til Strategirapport fra 2016.

Øyeinfeksjon med MTBK

Intraokulær infeksjon, med ulike former for uveitt, er vanligste infeksjon. I sjeldne tilfeller kan retina også bli affisert. Det typiske er granulomatøs inflammasjon, men manifestasjon uten granulomer kan også forekomme.

Av mer sjeldne manifestasjoner kan det sees primær ytre infeksjon av øyet (affeksjon av øyelokk og konjunktiva, ev. cornea, sclera og tårekjertelen), infeksjon i orbita og endoftalmitt/panoftalmitt.

Øyeinfeksjon med NTM

Til forskjell fra infeksjoner med MTBK er en primær ytre infeksjon av øyet (cornea, sclera og konjunktiva) eller omkringliggende strukturer (øyelokk, tårekjertel og orbita) vanligere enn intraokulær lokalisasjon. Affeksjon av cornea med keratitt sees hyppigst. Funn av hurtigvoksende mykobakterier rapporteres oftest, og *M. chelonae* er vanligst blant disse.

Typiske risikofaktorer for NTM-øyeinfeksjon er kirurgi, traume, fremmedlegeme, implantat, bruk av kontaktlinser og steroider. Spesielt kan man mistenke NTM-infeksjon ved en indolent og langsomt innsettende infeksjon etter et inngrep.

Immunsuppresjon som HIV/AIDS kan disponere for øyeinfeksjon med NTM. NTM kan også infisere øyet som et resultat av spredning fra primært infeksjonsfokus et annet sted i kroppen, men dette er svært sjeldent.

Typisk klinikk ved NTM-keratitt kan ligne på sopp- eller herpesviruskeratitt. Ved manglende respons på behandling av disse tilstandene, bør man derfor undersøke muligheten for NTM-infeksjon.

Håndtering ved mistanke om øyeinfeksjon med mykobakterier

Kartlegging av risiko

- Kan pasienten være smittet med tuberkulose eller har pasienten tuberkuløs sykdom?
- Foreligger det risikofaktorer for NTM-øyeinfeksjon (kirurgi, traume, kontaktlinser, steroidebruk)?
- Har pasienten infeksjon med NTM andre steder i kroppen?

Diagnostikk

Det vises til Strategirapport fra 2016 om mykobakteriediagnostikk for utfyllende informasjon om prøvetakning og forsendelse.

Da sensitiviteten ved både dyrkning og molekylær påvisning av mykobakterier i øyet er begrenset, vil mikrobiologiske undersøkelser ikke kunne utelukke mykobakterieinfeksjon. Spesielt ved intraokulære infeksjoner kan det være vanskelig å få bekreftet diagnosen, da det ofte er sparsomt med prøvemateriale fra infeksjonsfokus.

Det bør tas adekvat prøvemateriale, helst aspirat/biopsier/intraokulær væske.

Mykobakterieundersøkelser krever ofte et relativt stort prøvevolum, og mengden materiale som skal sendes må avklares med utførende laboratorium. Mykobakteriedyrkning, molekylær påvisning og mikroskopi for syrefaste staver bør utføres. Ved lite materiale prioriteres dyrkning og ev. molekylær påvisning.

Mykobakteriedyrkning bør utføres på flytende og faste medier ved vanlig temperatur 35-37° C, samt på lavere temperatur (25-33° C) ved mistanke om NTM-infeksjon, da noen NTM som for eksempel *M. chelonae* har et lavere temperaturoptimum.

For å kunne fange opp infeksjoner med hurtigvoksende NTM også i tilfeller der det primært ikke foreligger klinisk mistanke, bør medier til vanlig aerob dyrkning inkuberes i 7 dager for prøver fra cornea, intraokulært materiale eller biopsier fra periorbitale infeksjoner. Under diskusjonen på møtet ble man av praktiske hensyn enige om å anbefale 5-7 dagers inkubering. Se avsnittet om analysevalg, medievalg og inkubasjon på side 12.

Soppinfeksjoner i øyet

Når bør man tenke på soppinfeksjon i øyet?

Soppinfeksjoner i øyet ses hovedsakelig i form av keratitt og endoftalmitt. Dette er alvorlige tilstander med betydelig risiko for synstap. I og med at prøvematerialet er sparsomt bør undersøkelse for sopp alltid inngå i rutinediagnostikken (dyrkning) ved disse tilstandene.

Tilstander med spesiell risiko for soppinfeksjon inkluderer svekket immunitet (inkl. diabetes), langvarig bruk av steroiddråper, traume med vegetabilsk materiale eller ved soppinfeksjoner andre steder i kroppen (hematogen spredning).

Soppkeratitt

Ved keratitt er risikofaktorene for infeksjon med sopp de samme som for bakterielle infeksjoner og det er alltid viktig å ta høyde for sopp. Spesiell årvåkenhet anbefales når det foreligger predisponerende årsaker som nevnt ovenfor. Infiltrat med uklar avgrensning, fjæraktige utløpere og satellitt-lesjoner kan gi mistanke.

Det er store geografiske forskjeller når det gjelder vanligste agens. I Norge er *Candida*, *Fusarium* og *Aspergillus* vanligst, avhengig av predisponerende faktorer.

Soppendoftalmitt

Sees både i forbindelse med eksogen og endogen endoftalmitt. På samme måte som ved keratitt er risikofaktorene for infeksjon med sopp de samme som for bakterielle infeksjoner.

Eksogen endoftalmitt: Direkte inokulering fra øyets utside etter operasjoner, penetrerende skade eller alvorlig øyeinfeksjon. Vanligste agens er *Fusarium*, *Aspergillus* og *Candida*.

Endogen endoftalmitt: Hematogen spredning av mikroorganismer fra annen infeksjonskilde. Vanligste agens er *Candida*, sjeldnere muggsopp (hvorav *Fusarium* er hyppigst).

Diagnostikk

Det vises til Strategirapport fra 2013 om soppinfeksjoner for utfyllende informasjon.

Generelt bør rutinediagnostikken ved både keratitt og endoftalmitt være slik at man også sikrer oppvekst av sopp. Det er i utgangspunktet ikke nødvendig med rutinemessig bruk av eget soppmedium, da de aktuelle soppartene vokser på brunskål, men skålene må inkuberes lenge nok. På møtet ble man ut fra praktiske hensyn enige om å anbefale 5-7 dagers rutinemessig inkubering av disse prøvene for å ta høyde for soppinfeksjoner.

Ved klinisk mistanke om sopp anbefales dyrkning på en Sabouraudskål i tillegg til rutinemediene, og minst 7 dagers inkubasjon. Se tabell 1 på side 12.

Calcofluor White-mikroskopi vil raskt kunne påvise soppelenter/-hyfer, og bør utføres ved klinisk mistanke om soppinfeksjon forutsatt nok materiale. Laboratoriene bør også vurdere å utføre dette parallelt med Gramfarging i de tilfellene der man mikroskoperer corneaavskrap eller intraokulært materiale. Ved lite materiale kan Grampreparat overfarges med Calcofluor White.

Soppisolat fra endoftalmitt og keratitt bør sendes til Nasjonalt referanselaboratorium for medisinsk mykologi for identifikasjon og resistensbestemmelse. Referanselaboratoriet kan være hjelpelig med molekylær påvisning av ulike sopparter direkte i prøvematerialet der dette ikke

utføres lokalt/regionalt. Referanselaboratoriet har tilgjengelig PCR-analyser for påvisning av spesifikke sopparter (i skrivende stund *Aspergillus* og *Mucorales*). I tillegg kan generell sekvensering av sopp-DNA (ITS og D1D2) utføres i normalt sterilt prøvemateriale.

Behandling av soppinfeksjoner i øyet

Ved soppinfeksjoner i øyet kan topikal, intravitreal og/eller systemisk behandling med soppmidler brukes, eventuelt i kombinasjon. Ved soppendoftalmitt gis som regel kombinert intravitreal og systemisk behandling. Apotekene kan lage øyedråper eller løsninger til intravitreal injeksjon på basis av formuleringer til intravenøs bruk. Se også avsnittet om resistensbestemmelse på side 18.

Virale infeksjoner i øyet

Konjunktivitt og keratitt

De vanligste årsaker til viral konjunktivitt er adenovirus, enterovirus, Epstein-Barr-virus (EBV), influensavirus, herpes simplex-virus (HSV) type 1 og varicella-zoster-virus (VZV). Ved langtrukne forløp med viral klinikk, husk å tenke på *Chlamydia* som mulig årsak.

De vanligste årsaker til viral keratitt er HSV, adenovirus og VZV, ofte med karakteristiske kliniske bilder.

Diagnostikk baseres i all hovedsak på molekylær påvisning på penselprøve (f.eks. UTM-virustransportmedium). Prøvene undersøkes primært for adenovirus og HSV, ev. også for VZV eller andre agens avhengig av klinikk.

Fremre uveitt og skleritt

Fremre uveitt og skleritt er oftest ikke-infeksiøse. HSV og VZV kan forårsake infeksjoner, ofte forutgått av keratitt.

Ved fremre uveitt er forkammervæske det mest aktuelle materialet. Den mest aktuelle analysen er molekylær undersøkelse for HSV. På klinisk indikasjon kan man supplere med undersøkelse for VZV.

Retinitt

Viral retinitt kan skyldes cytomegalovirus (CMV), HSV, VZV eller EBV. Akutt og kronisk form forekommer, og tilstanden er assosiert med hiv-infeksjon eller annen immunsuppresjon.

Retinittdiagnostikken er komplisert og først og fremst klinisk/oftalmoskopisk. Dersom invasiv prøvetakning er aktuelt anbefales molekylær undersøkelse av glasslegemevæske (alternativt forkammervæske). Mest aktuelle agens er CMV, HSV og VZV.

Parasittinfeksjoner i øyet

Toxoplasmose

Toxoplasmose er en av de hyppigst forekommende årsakene til infeksiøs chorioretinit/bakre uveitt hos immunfriske personer i verden, men er sjelden i Norge. Primærinfeksjon gir oftest unilateral øyeaffeksjon, mens reaktivering med bilateral øyeaffeksjon er vanligere.

Typisk klinikk regnes som gullstandard for å stille diagnosen. Supplerende diagnostikk er stort sett kun aktuelt dersom øyelegen er i tvil. Primært undersøkes det for antistoffer i serum; negativ IgG taler mot okulær toksoplasmose. Ved mistanke om primærinfeksjon og kort sykehistorie kan repetisjon av antistoffundersøkelse være aktuelt. IgG tilkommer vanligvis etter 1-2 uker. Ved sterk immunsuppresjon kan IgG være fraværende. Påvisning av IgG i serum er ikke ensbetydende med diagnosen.

Aviditetsundersøkelse av IgG har liten diagnostisk verdi. IgM kan være positiv i mange år etter gjennomgått infeksjon og påvises sjelden ved reaktivering, og har derfor også liten diagnostisk verdi.

Ved atypisk klinikk og påvist IgG i serum er det aktuelt å undersøke kammervæske eller prøve fra glasslegemet med molekylær analyse, eller antistoffratio med beregning av Goldman-Witmer-koeffisient (prøve fra kammervæske og serum må tas samtidig). Ratiundersøkelse utføres per dags dato ved University Medical Center i Utrecht, Nederland.

Molekylærdiagnostiske metoder har lav sensitivitet hos immunfriske pasienter, sannsynligvis fordi det er få parasitter tilstede og symptomene hovedsakelig skyldes immunrespons. Hos immunsvekkede personer er det derimot høyere sensitivitet ved molekylærdiagnostikk pga. større antall parasitter. Negativ molekylærdiagnostikk og antistoffindeks taler sterkt imot diagnosen.

Nyere studier kan tyde på at immunoblot har en marginalt høyere sensitivitet enn antistoffindeksberegning.

Toxocariasis

Toxocariasis medfører abscesslignende forandringer under retina, ensidig synstap, feber og eosinofili.

Diagnosen okulær toxocariasis stilles ved klinisk mistanke, og supplerende diagnostikk gir liten ekstra nytte.

Primærdiagnostikk er antistoffundersøkelse i kammervæske og serum samtidig. Kryssreaksjoner med andre parasitter er vanlig, og et positivt resultat med EIA bør bekreftes med Western Blot, som er mer spesifikk.

Påvisbare antistoffer i kammervæske styrker den kliniske mistanken. Ved samtidig påvisning av antistoffer i serum og kammervæske beregnes Goldman-Witmer koeffisient. Dette tilbys i skrivende stund ikke i Norge, men ved University Medical Center i Utrecht, Nederland.

Antistoffundersøkelse med EIA i serum kan også gjøres ved Folkhälsomyndigheten i Sverige. Negativ serologi utelukker ikke toxocariasis, mens positiv serologi styrker den kliniske mistanken om okulær toxocariasis hos pasienter fra lavendemiske land. Hos pasienter fra høyendemiske land har serologisk undersøkelse liten diagnostisk nytteverdi.

Molekylærdiagnostiske metoder antas å ha lav sensitivitet pga. lav parasitmengde. Per dags dato utføres dette ved Rijksinstituut voor Volksgezondheit i Bilthoven, Nederland.

Acanthamoeba

Acanthamoeba-keratitt oppstår oftest gjennom rifter i cornea etter kontakt med forurenset vann. Sykdommen er stort sett unilateral. I den vestlige delen av verden sees infeksjonen stort sett hos kontaktlinsebrukere.

Den eneste diagnostikken som regnes som sikker er direkte påvisning av amøben i en corneabiopsi eller avskrap. Prøvetaking til *Acanthamoeba*-diagnostikk bør alltid avtales mellom øyelege og mikrobiolog på forhånd. Synlig mengde prøve tas med Kimuraspatel eller sprøytespiss. Penselprøve er ikke egnet, heller ikke på virustransportmedium. Sannsynligheten for påvisning av amøben øker med mengde prøvemateriale. Det var enighet på strategimøtet om at undersøkelse av kontaktlinser eller linsevæske ikke bør gjøres på grunn av usikker diagnostisk spesifisitet. Disse materialene kan inneholde *Acanthamoeba* uavhengig av hvorvidt pasienten har infeksjon.

Molekylær påvisning har høyere sensitivitet og gir raskere svar enn dyrkning, og utføres per dags dato ved Oslo universitetssykehus Ullevål etter telefonisk avtale. Ved behov kan OUS også kontaktes for generelle råd om amøbediagnostikk. Prøve sendes på separat glass (lite Eppendorfrør) tilsatt maksimalt 0,2 mL 0,9 % NaCl. Det anbefales fortsatt å ta prøve til dyrkning i tillegg til molekylær påvisning. Prøven må sås ut snarest mulig etter at den er tatt.

Amøbedyrkning skjer på en non-nutrient agarskål med en suspensjon av en ikke-mukøs koliform stavbakterie (hyppigst *E. coli*). Amøbene ernærer seg på mikrobene. Det finnes ingen enhetlig standard for bakteriesuspensjonen, og utførende laboratorium må sørge for at egen oppskrift er validert. Utstyr og reagenser bør ha romtemperatur for best mulig optimale vekstforhold. Skålene bør være klargjort på forhånd, slik at prøvemateriale kan deponeres direkte på skål ved prøvetakingen. Prøven deponeres midt på dyrkningsskålen, stedet merkes, og skålen lukkes så med tape langs kanten med ca 1 cm åpning for å slippe inn luft. Deretter bør skålen inkuberes snarest mulig. Alternativt kan prøven deponeres på en steril beholder med 0,2 ml 0,9 % NaCl som fraktes så raskt som mulig til laboratoriet for utsæd.

Dyrkningsskålen inkuberes vanligvis i vanlig atmosfære ved 35 °C i en uke og deretter ved romtemperatur i 2 uker. Enkelte stammer vokser bedre ved 30°, og lokale tilpasninger kan gjøres av hensyn til disse. Skålene bør mikroskoperes annenhver dag initialt, men etter hvert kan dette gjøres sjeldnere. En vekstkontroll i form av en kjent *Acanthamoeba*-stamme bør settes opp parallelt.

Amøbene visualiseres ved mikroskopi gjennom skålene, helst invertert mikroskopi. Vekst kan forekomme etter 24-48 timer. Trofozoittene er 15-45 µm store med tynne, spisse pseudopodier, og en stor kjerne med pulserende vakuole(r). Cystene er runde eller polygonale med dobbel vegg og 10-30 µm i størrelse.

Amøben har stor evne til overlevelse i miljøet og det kan være betydelig kontamineringsrisiko i laboratoriet. All prøvehåndtering bør derfor foregå i sikkerhetskabinett med smittefrakk og hansker. Alt engangsutstyr brukt må kastes som smittefarlig avfall, og annet mulig kontaminert utstyr må autoklaveres.

Seksuelt overførbare infeksjoner, inkludert smitte fra mor til barn

Gonorré

Neisseria gonorrhoeae kan medføre en hyperakutt konjunktivitt som raskt progredierer til en alvorlig keratitt. Smitte skjer seksuelt, eller fra mor til barn dersom mor er infisert ved fødsel.

Gonokokkene (GC) kan invadere intakt corneaepitel i løpet av 24 timer og forårsake corneaulcerasjon og -perforasjon. 10 % av GC-konjunktivitter progredierer til keratitt som kan medføre blindhet.

GC-infeksjon hos nyfødte (<4 uker) kan medføre en bilateral konjunktivitt med mye puss, ofte i løpet av de første 24-48 timene etter fødsel. Infeksjonen forekommer hos 30-50% av eksponerte nyfødte.

Ved mistanke om okulær GC-infeksjon bør det alltid utføres molekylær undersøkelse, som har betydelig høyere sensitivitet enn dyrkning og generelt kortere svartid. Dyrkning bør alltid gjøres parallelt for å kunne utføre resistensbestemmelse. Kort transporttid, helst under 12 timer, er viktig. I mellomtiden bør prøvene oppbevares i kjøleskap. Tidligere anbefalinger om at penselprøver til GC-påvisning bør oppbevares i romtemperatur har vist seg å ikke være nødvendig for dagens flytende transportmedier. Ved bruk av fast medium bør laboratoriene undersøke hvilke råd som gjelder for eget medium. Mikroskopi av puss kan gjøres som supplerende diagnostikk ved behov for rask avklaring, men anbefales ikke rutinemessig.

Ved okulær gonorré skal pasienten behandles systemisk. Angående tillegg av lokalbehandling ved alvorlig infeksjon er det sprikende anbefalinger, og dette må vurderes individuelt.

Chlamydia

Chlamydia trachomatis kan gi ulike typer akutt og kronisk øyeinfeksjon. Infeksjonen er vanligvis ensidig og kan også forekomme hos nyfødte. Tilstanden blir ofte verre etter 2 uker, og cornea kan bli affisert med overfladisk punktkeratitt. De fleste konjunktivittene er milde og selvbegrensende, men kan også utvikle seg mer alvorlig. Lymphogranuloma venerum (LGV) konjunktivitt er ofte mild og unilateral.

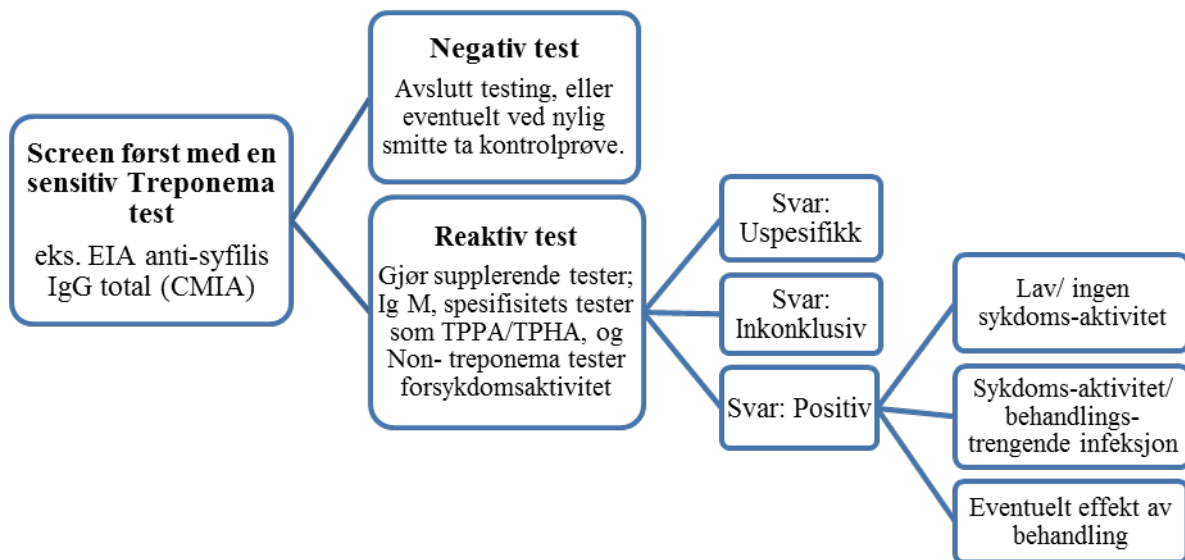
Serotypene D-K er seksuelt overførbare og kan gi follikulær konjunktivitt hos voksne, samt neonatal konjunktivitt hos nyfødte om mor er infisert ved vaginal fødsel. Gjentatte infeksjoner med serotypene A-C kan medføre trakom. De LGV-assosierte serotypene L1-L3 kan medføre Parinauds oculoglandulære syndrom.

C. trachomatis påvises ved molekylær undersøkelse. Ved påvisning av *C. trachomatis* og mistanke om LGV bør det utføres spesifikk undersøkelse for serotypene L1-L3.

Ved okulære infeksjoner med *C. trachomatis* skal pasienten behandles systemisk med azitromycin eller doksycylin. Lokalbehandling med azitromycin kan vurderes i tillegg.

Syfilis

Okulær infeksjon med *Treponema pallidum* kan ses i alle stadier av syfilis, og i alle deler av øyet. Uveitt er hyppigst, og kan medføre varig progredierende synstap. I tillegg kan øyesymptomer også forekomme ved nevrosyfilis. Spinalpunksjon bør alltid vurderes ved mistanke om øyeaffeksjon hos syfilissmittede pasienter. Både ved okulær syfilis og nevrosyfilis er spinalvæskeundersøkelse kun aktuelt når diagnosen syfilis allerede er stilt ved antistoffundersøkelse i serum. Førstelinjediagnostikken er derfor alltid å ta serumprøve til antistoffundersøkelse.



Figur 2. Forslag til screeningalgoritme i serum. For ytterligere informasjon om serologisk testing for syfilis vises det til relevante retningslinjer/strategirapporter.

Molekylær undersøkelse for *T. pallidum* kan utføres på corpus vitreum, kammervæske og spinalvæske, men negativt resultat utelukker ikke syfilis. Minimum prøvemengde er 200-500 µL. Ved mistanke om nevrosyfilis anbefales antistoffanalyse i spinalvæske med sammenlikning av antistoffnivå i spinalvæske og serum. Det er kun indikasjon for undersøkelse av øyeprøver eller spinalvæske dersom diagnosen syfilis allerede er stilt ved serologi.

BAKGRUNNSINFORMASJON

Klinisk presentasjon, prøvetaking og behandling av overflatiske øyeinfeksjoner

Strategimøte i bakteriologi, mykologi og parasittologi 2018

Olav Kristianslund, konstituert overlege, PhD, Fremre seksjon, Øyeavdelingen OUS, olakri@ous-hf.no

I dette notatet er det fokusert på overflatiske øyeinfeksjoner, spesielt konjunktivitt og keratitt. Viktige infeksjoner som da er utelatt er blant annet endoftalmitt og orbital cellulitt. Vurderingene er sett fra et universitetssykehusperspektiv, der man kun unntaksvis ser ordinære konjunktivitter. Disse ses mye hyppigere i allmennpraksis, noe som naturligvis gjenspeiles i terskelen for mikrobiologisk prøvetaking. Notatet har tatt utgangspunkt i hva som anses som vanlig praksis på Øyeavdelingen på OUS samt hva som står i avdelingens elektroniske metodebok (sesyn.no¹) og i den nylig utarbeidete anbefalingen for keratitt-prøvetaking på avdelingen (vedlagt til slutt i notatet). Norsk Oftalmologisk Forening (NOF) har i sin kvalitetshåndbok for håndtering av øyetilstander forsøkt å gi noen nasjonale anbefalinger, med egne omtaler av øyeinfeksjoner; se evt referanser.^{2,3} Det er verdt å merke seg at mange avgjørelser om prøvetaking (eller ikke prøvetaking) baserer seg på klinisk skjønn og kan dermed være ulik fra én lege til en annen, ikke minst relatert til graden av erfaring.

Anbefaling for prøvetaking på øyeavdeling

På sykehusenes øyeavdelinger vurderes overflatiske infeksjoner i hovedsak av vakthavende lege(r), hvertfall initialt, og det er da også disse som står for prøvetaking. Unntak ved akantamøbe omtales nedenfor.

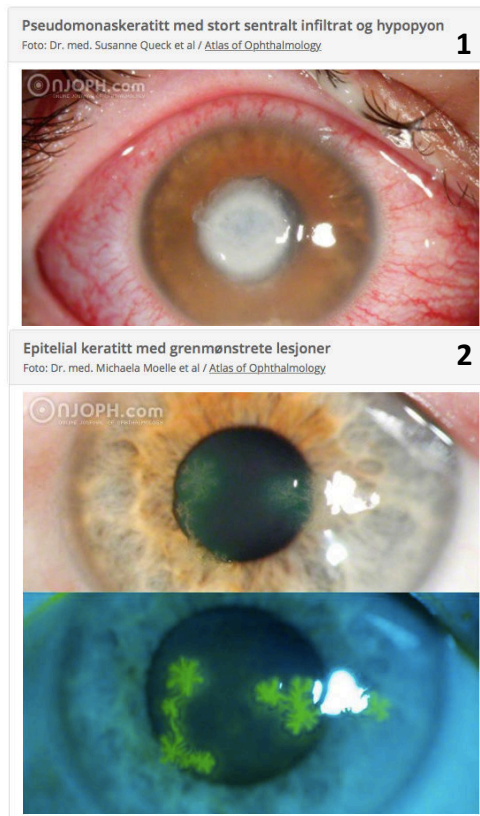
- Klassiske konjunktivitter krever oftest ikke prøvetaking. Anbefales ved spesifikk mistanke om uvanlige agens, eksempelvis gonokokker eller chlamydia, og bør alltid tas ved purulent infeksjon hos nyfødte.
- Adenovirus: Det er ingen spesifikk behandling mot adenovirus og mange pasienter med mistenkt adenovirus-konjunktivitt håndteres adekvat av allmennlege og/eller avtalespesialist uten prøvetaking. I tilfellene der slike pasienter ses i vaktmottaket på Øyeavdelingen ender man ofte med å ta prøver av flere grunner, bl.a. for å kunne ta hensiktsmessig smittehensyn og med tanke på differensialdiagnostikk (kan gi et uttalt klinisk bilde som omtalt nedenfor).
 - Prøvetaking er ikke nødvendig ved klassisk klinisk bilde uten planlagt oppfølging på avdelingen.
 - Prøvetaking anbefales ved uklart bilde og/eller dersom det må følges opp på avdelingen.
- Keratitter: Hovedvekten av mikrobiologisk prøvetaking er ved mistanke om infeksjons keratitt.
 - Spesielt er det viktig hos kontaktlinsebrukere (viktig risikofaktor) med begynnende hissig keratitt som omfatter en stor og/eller sentral del av kornea. Da kan påvisning av eksempelvis *Pseudomonas aeruginosa* med tilhørende resistensbestemmelse være essensielt for videre håndtering.
 - Også ved mindre uttalte keratitter tas som regel mikrobiologiske prøver *dersom pasientens ses på sykehusavdeling*. Men her er det noe ulik praksis på om prøver tas-, og isåfall hvilke.
 - En viktig, men tidvis vanskelig grenseoppgang er kontaktlinsebrukere som i forbindelse med av-/påtagning av kontaktlinser har fått smerter og etterhvert rødt øye og der man finner en hvit prikk på kornea (<1mm). Dette kan enten representere et overflatisk risp på kornea med litt ødem og inflammatorisk reaksjon rundt, eller det kan være en begynnende bakteriell keratitt. Som oftest gis i begge tilfeller antibiotika (kloramfenikol eller ciprofloxacin) dråper og/eller salve.
 - Et annet viktig grensetilfelle er subakutt oppståtte perifere keratitter (små lesjoner perifert på kornea). Som omtalt nedenfor finnes det flere typer slike sterile keratitter og prøvetaking kan ofte utelates, men beslutningen avhenger av klinisk erfaring til å kunne vurdere viktige diff.diagnoser opp mot hverandre.
 - Anbefaling:
 - Prøvetaking er ikke nødvendig ved liten hvit prikk <1 mm (uten ulcus og relativt fredelig bilde)
 - Alltid prøvetaking ved lesjon >1mm og ulcus; testes da på bakterier, sopp, virus, herpesvirus
 - Ved klar mistanke om akantamøbe-keratitt bør det tas prøver (biopsi + øvrige keratittprøver), etter egne prosedyrer.
- Blefaritt ("øyelokksbetennelse"): Blefaritter er i hovedsak utelatt fra dette notatet, men det er verdt å nevne at det har blitt økt oppmerksomhet på tilstedeværelse av midd i øyevippene hos noen av disse pasientene, spesielt Demodex.⁴ Aktuell diagnostikk er å trekke ut øyevipp med eventuell midd og deretter mikroskopere.

Vurdering av sannsynlig agens ut fra klinikk

I mange tilfeller kan man få klar mistanke om agens ut fra det kliniske bildet og dermed også en indikasjon på hva som er mest hensiktsmessig behandling. Utfordringen er at man i noen tilfeller tar feil eller at resistensmønsteret er annerledes enn forventet og at det da kan være "for sent" å ta prøver siden antibiotika allerede er startet opp. Videre er det, som nevnt innledningsvis, ulik terskel for prøvetaking hos allmennleger, avtalespesialister og sykehusavdelinger, samt mellom leger med ulik grad av erfaring. Ofte tas prøver av leger i spesialisering.

Følgende er typiske kliniske tegn for ulike agens (omtalen er ikke uttømmende):

- **Adenovirus:** kan gi en uttalt keratokonjunktivitt med chemose, konjunktivale blødninger, evt pseudomembraner og mange punktvis infiltrater på kornea. Det andre øyet smittes ofte.
- **Pseudomonas:** typisk kontaktlinsebruker med mye smerter og rask progresjon ("hissig infeksjon") med stort, dypt ulcus på kornea (Figur 1) og dårlig syn.
- **Herpes simplex:** grenformet fluoresceinopptak ("dendritika") på korneaepitelet (Figur 2), ikke puss. (OBS kan også forekomme i de andre lagene i kornea – stroma og endotelet – men hvis disse alene er det ingen hensikt å ta vanlige penselprøver.)
- **Herpes zoster:** vesikler/skorper på ene siden av ansiktet og spesielt hvis samtidig på nesetippen (Hutchinsons tegn) sammen med rødt øye og lesjon på kornea med fluoresceinopptak.
- **Gonokokker:** konjunktivitt med hyperakutt forløp, kraftig pussdannelse, ofte også korneal affeksjon
- **Akantamøbe:** grålig kornea, langtrukket forløp, evt. mye smerter, ikke fått oppvekst ved vanlig prøvetaking, begrenset bedring på vanlige antibiotikadråper, kontaktlinse vasket i springvann.
- **Sopp:** kan ha ulike presentasjonsformer (typisk lesjon med utløpere/satelitter), kan initialt bedres noe på vanlige antibiotikadråper og kan dermed være vanskelig å fange opp; bør spesielt tenkes på hos immunsupprimerte.
- **Differensialdiagnose - perifere, sterile keratitter:** Samlebetegnelse for flere ulike tilstander, eksempelvis ulcus marginale, flyktenule, rosacea keratitt, Dellen, Terrien marginal degenerasjon. Typisk for disse, til forskjell fra infeksjose keratitter, er beliggenhet perifert på kornea, ofte flere lesjoner, lite/ingen reaksjon i kornea rundt, subakutt forløp, kun lette smerter/ubehag, ikke purulent sekresjon.



Type prøvemateriale og ønskete analyser

Øyeavdelingen har nylig i et samarbeid med Mikrobiologisk avdeling utarbeidet en egen anbefaling for prøvetaking ved mistanke om keratitt, vedlagt i slutten av dette dokumentet (utarbeidet av Dr Hermansen, Dr Drolsum og Dr Kristianslund). Dette er en tidlig versjon som vil fornyes fortløpende i takt med tilbakemeldinger/konsensus. Som angitt i anbefalingen forholder avdelingen seg i hovedsak til følgende ved mistanke om overflatiske øyeinfeksjoner:

- **Prøvetakingsmedier:** Stuarts medium, UTM medium, flytende AMIES, agarskål, buljongglass. (Kun unntaksvis innsending av kontaktlinse/kontaktlinsevæske eller prøver på mikroskopiglass.)
- **Øyemateriale:** som regel fra lesjon/avskrap på kornea eller puss/væske fra konjunktiva.
- **Ønskete analyser:** Avhenger av klinikk; ved moderat til alvorlig keratitt anbefales prøve både til dyrkning (generelle bakterier og mugg- og gjærsopp) og til PCR (spesielt herpesvirus). Evt. adenovirus, klamydia og gonokokker. Det diskuteres fortløpende om PCR-diagnostikk bør brukes mer ved keratitter.
- **Korneabiopsi:** Anbefales å ta biopsi av kornea (hornhinnen) ved mistanke om parasitt/akantamøbe. Bør også vurderes ved mistanke om sopp når det ikke er påvist ved annen metode. På OUS gjøres korneabiopsi på operasjonsstue i regi av Fremre Seksjon (Øyeavdelingen). I forkant må all øyedråpebehandling seponeres i minst 3 dager. Prøvetakingen avtales med mikrobiolog på forhånd. 1 prøve på E-coli-beriket skål, 1 på vanlig.

- **Konfokalmikroskopi?** I enkelte tilfeller ved mistanke om akantamøbe eller sopp er det forsøkt gjort konfokalmikroskopi av kornea – der man ved å forstørre opp kornea kan være heldig å se parasitter eller sopphyfer. Anbefales fremover brukt i alle tilfeller på Øyeavdelingen der akantamøbe eller sopp mistenkes.
- **Evt mikroskopi?** Kan være aktuelt eksempelvis ved mistanke om gonokokker eller midd; brukes lite klinisk.

Antibiotika og resistensbestemmelse

Øyedråper (og salve) er hovedbehandlingen ved overflatiske øyeinfeksjoner. Kun unntaksvis er tablettbehandling og/eller iv-behandling aktuelt, f.eks ved herpes zoster, soppbehandling eller keratitt som i forløpet også har gitt endoftalmitt. Behandlingsanbefalinger for de ulike typene øyeinfeksjoner er gitt i avdelingens elektroniske metodebok.¹ Følgende er de vanligst brukte på Øyeavdelingen OUS:

- **Kloramfenikol**, dråper og salve: klassiske konjunktivitter (hvis antibiotika gis), "hvit prikk på kornea" der begynnende bakt. keratitt ikke kan utelukkes, evt. ved adenovirus forebyggende mot bakt. konjunktivitt
- Alternativt *Fucithalmic* (fusidinsyre) eller *Azyter* (acitromycin)
- **Ciprofloksacin (Cilox)**, dråper og evt salve: ved klar mistanke om bakteriell keratitt, spesielt ved kontaktlinsebruk (økt risiko for "hissige" bakterier). Krever intensiv drypping, i starten flere ganger per time.
- **Cefuroxim (Zinacef) og gentamicin (forsterket Garamycin)**, dråper: Ved alvorlige keratitter (sentral lesjon og/eller størrelse >1,5 mm og/eller ulcus) spesielt hvis mistanke om *Pseudomonas aeruginosa*. Vanligvis i 3-7 dager, første 1-2 døgn også på natten, pasienten legges som regel inn.

Ved de mildere formene er det ofte vesentlig klinisk bedring før resistenssvarene kommer. Behandlingen styres i noe grad av resistensbestemmelser ved de mer alvorlige keratittene. Tross manglende oversikt fra egen pasientpopulasjon har vi ikke inntrykk av at resistens er et stort problem ved keratitter,⁵ men det rapporteres at bl.a. MRSA er økende problem i noen land.⁶⁻⁷

Annen ikke helt uvanlig behandling gitt ved ikke-bakterielle infeksjoner på Øyeavdelingen OUS:

- **Ved herpes:** Aciklovir salve (*Zovirax*) og valaciklovir tablett (*Valtrex*)
- **Ved sopp:** vorikonazol (*VFEND*), amfotericin B (*AmBisome*), natacin, evt andre
- **Ved akantamøbe:** eksempelvis klorhexidin og propamidine isetionate (*Brolene*), evt andre

Corneal collagen crosslinking (CXL) kan av og til være et behandlingsalternativ ved alvorlig keratitt, men har foreløpig begrenset dokumentasjon av effekt.⁸

Referanser

1. Sesyn / Oslo universitetssykehus. <http://sesyn.no>, 2018. Accessed 6.9.18.
2. NOF ved Atle E. Østern. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi. Keratitter. 2015. Accessed 6.9.18. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/infeksjoner/ytre-oyeinfeksjoner-og-konjunktivitt>.
3. Norsk Oftalmologisk Forening ved Atle E. Østern. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi. Infeksjoner. 2015. Accessed 6.9.18. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/infeksjoner/keratitt>.
4. Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(2):95-102
5. Watson S, Cabrera-Aguas M et al. Keratitis antimicrobial resistance surveillance program, Sydney, Australia: 2016 Annual Report. *Clin Exp Ophthalmol* 2018, Epub ahead of print. doi: 10.1111
6. Shalchi Z, Gurbaxani A et al. Antibiotic Resistance in Microbial Keratitis: Ten-Year Experience of Corneal Scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology* 2011;118:2161–2165
7. Lichtinger A, Yeung SN et al. Shifting Trends in Bacterial Keratitis in Toronto. An 11-Year Review. *Ophthalmology* 2012;119:1785–1790
8. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* 2016;35:62-71.

Prøvetaking keratitt

Versjon 2 (06.09.18)

O. Kristianslund

Omfang av prøvetaking bestemmes ut fra alvorlighetsgrad og tentativ diagnose – ved moderat til alvorlig keratitt bør prøvetaking bestå av (minimum):

- 1 penselprøve fra kornealesjon på Stuarts medium (oransje kork)
- 1 penselprøve i UTM-medium (rød kork)
- 1 avskrap fra kornealesjon med spatel utsådd på brunskål (agar)
- 1 prøve dyppet i buljong

Det bør gis bedøvelsesdråpe før prøvetaking – både mtp ubehag og å rense korneas overflate. Men ikke gi fluorescein før prøvetaking til PCR, det kan påvirke analysene. ALT MÅ MERKES.

Følgende prøvetakingsmetoder finnes for keratittprøver på vakt

1. **Oransje kork (Stuarts medium):** Dyrkning av bakterier og sopp
Ved alvorlige keratitter kan man gjerne ta en prøve med denne først (merk "overflatisk penselprøve"), deretter avskrap på kornealesjon til agarskål, og til slutt ny prøve med denne samme sted som det er skrapet av lesjonen (merk "dyp penselprøve")



2. **Rød kork (UTM-medium):** PCR-påvisning av virus og klamydia.

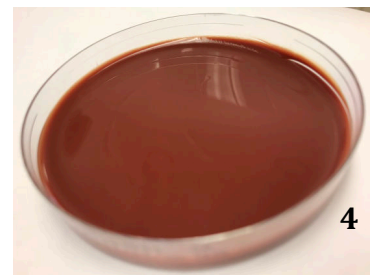


3. **Lilla kork (Flytende AMIES/TRANSSWAB):** Kun unntaksvis. Dyrkning og PCR analyse av ulike agens (inkl. bakterier og sopp). Brukes ved mistanke om gonokokk-infeksjon, samt i enkelte tilfeller der det er lite tilgjengelig materiale til agarskål og buljong, men diagnose er viktig, samt ved nylig/pågående antibiotikabruk.



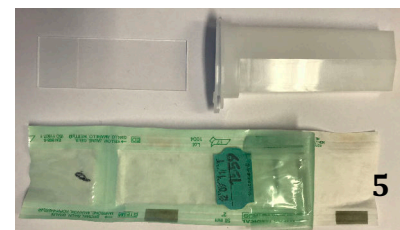
4. **Dyrknings-skål (brunskål) og buljongglass:**

- Kontroller holdbarhet på skålen, og kontroller at agaroverflaten er uten vekst. Ikke la den stå lenge uten lokk.
- Skriv pasient-id på undersiden av skålen (tusj eller lapp)
- Ta avskrap med Kimura-spatel fra lesjon
- Stryk ut prøven på brunskål (ikke viktig hvordan, eks. to C-er); ikke perforer agaroverflaten. Dypp deretter spatelen i serumbuljong. Ved overflateperforasjon behold prøven, men ta da gjerne en tilleggsskål.
- Fest lokket med tape.
- Vurder å gjenta hele prosedyren én gang til, med ny spatel, skål og buljong ved lite prøvemateriale/alvorlig klinikk eller perforert agaroverflate.
- Hvis samme prøve/spatel brukes for både en skål og buljong merkes de med samme prøvetakingsnummer (eks 1).



5. **Utstryk på objektglass til mikroskopi:**

- Utføres ikke rutinemessig; kfr. vakthavende mikrobiolog først.
- Tas eksempelvis som spatelprøve med fordeling av materialet tynt utover som stadig større sirkler. Skal lufttørke (ikke dekkglass, ingen spray). Legges i beholder som merkes.



6. **Sende kontaktlinse og/eller linsevæske:** Utføres ikke rutinemessig.

Ved ønsket analyse - sendes enten i ordinært linsekammer som merkes og sendes i egnet transporthylse av slagfast plast, eller linsevæske overført til merket, steril 20 ml plastbeholder (hvit skrukork).

Lagring og sending av prøver:

- Prøvene lagres i en gjennomsiktig plastpose i romtemperatur på benken på skyllerommet.
- Ved behov for rask analyse bør det avtales med vakthavende på mikrobiologisk avd. på forhånd (lege 18828 / bioingeniør 18830), og portør bør ringes for transport av prøven.

Spesielle tilfeller: Prøvetaking ved mistanke om **akantamøbe-infeksjon** krever egen prosedyre og gjøres alltid på Fremre Seksjon (dagtid).

Kan det være sopp? Ved klinisk mistanke om soppkeratitt, kryss av for gjær- og muggsoppdyrkning. Dette kan også rekvireres i etterkant (telefonisk) de nærmeste dagene dersom kun bakteriologisk dyrkning ble rekvirert på prøvetakingstidspunktet.

Abstract till norska referensgruppen i bakteriologi, mykologi och parasitologi
Oslo, 2018-10-31

av Angelika Skarin, Med. Dr. Överläkare, Skånes Universitetssjukvård, Lund, Sverige

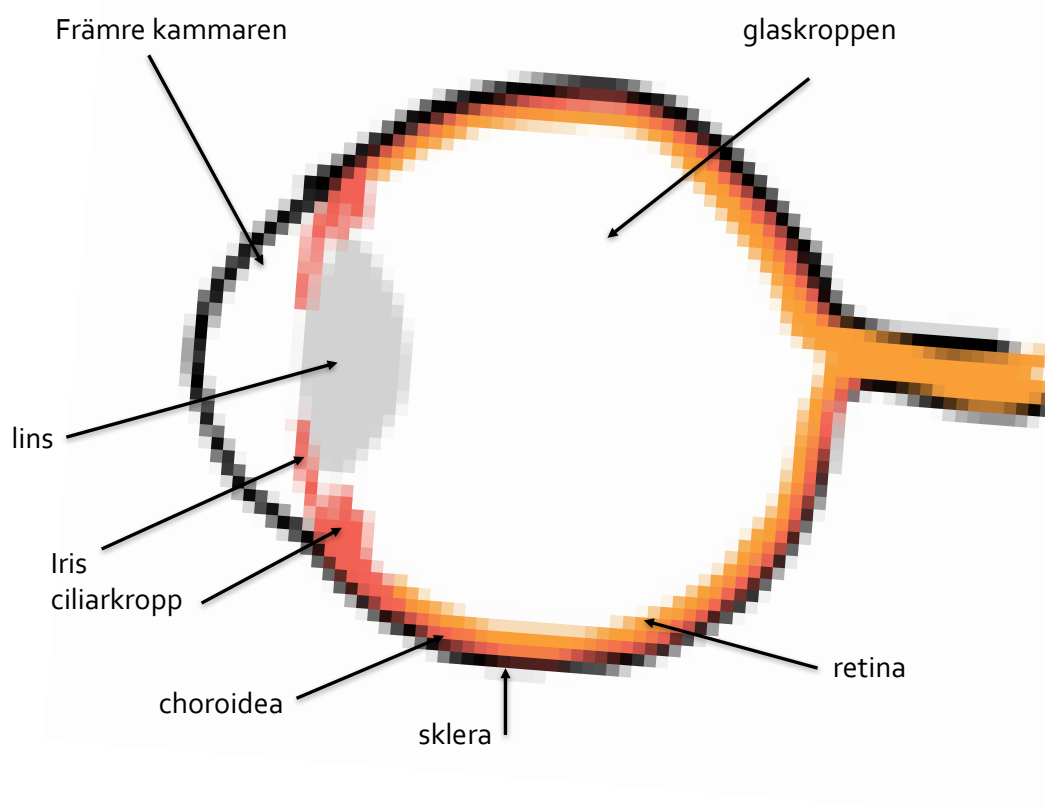
Klinisk presentasjon, prøvetaking, behandling: intraokulære infeksjoner

Angelika Skarin, Med. Dr. Överläkare, Skånes Universitetssjukvård (SUS), Klinikgatan 18, 22242 Lund, Sverige

Intraokulär inflammation (=uveit) är ett begrepp som innefattar både primärt icke-infektiösa och infektiösa inflammationer. De flesta typer av intraokulära inflammationer är icke-infektiösa.

Intraokulär infektion avser infektion som är lokaliserad till strukturer innanför sklera och som oftast leder till en kraftig inflammatorisk reaktion.

Mikroorganismer finns inte naturligt intraokulärt vilket betyder att introduktion och tillväxt av mikroorganismer och det inflammatoriska svar som de triggar igång kan leda till vävnadsskada. Främst är det näthinneskada som är mest allvarlig eftersom näthinneskada ger bestående synnedsättning eller blindhet.



Endoftalmit

(intraokulär infektion med bakterier eller, mer sällsynt, svamporganismer)

Bakterier kan introduceras i ögat vid intraokulära operationer (kataraktkirurgi, vitrektomi, trycksänkande kirurgi) eller penetrerande trauma. De kan också introduceras från blodbanan (bakteriemi, fungemi) via choroidea. Introduktion i samband med kirurgi står för minst 90 % av alla endoftalmiter(1).

Sedan ca 5-6 år har intraokulära injektion av läkemedel, främst anti-VEGF preparat för behandling av näthinneödem i gula fläcken blivit en allt vanligare orsak till endoftalmit i den utvecklade delen av världen(2).

Vid ögonkliniken SUS (Lund och Malmö) i Sverige har man de senaste åren odlat och behandlat fler misstänkta endoftalmiter av denna orsak än efter kataraktkirurgi som tidigare varit den vanligaste orsaken. Risken för endoftalmit efter kirurgi/injektion är ca 0,05%.

För att minimera risken för **postoperativ endoftalmit** efter kataraktkirurgi ges alltid antibiotikaprofylax i samband med ingreppet, vanligtvis cefuroxim intraokulärt (3). Vid injektionsbehandlingarna nöjer man sig som regel med noggrann antiseptik. Tvätt och droppning med Povidonjodin droppar ytligt på ögat.

Så kallad **endogen endoftalmit** är en septiska emboli i ögat. Alla patienter med bakteriemi kan riskera detta. Intensivvårdade patienter med långvariga intravenösa ingångar som utvecklar t.ex. candidasepsis under pågående behandling med bredspektrum antibiotika är en patientgrupp som löper risk för att få candidaendoftalmit. En annan patientgrupp men risk för endogen candidaendoftalmit är intravenösa missbrukare.(4)

Intraokulära infektioner orsakade av virus skiljer sig kliniskt från bakteriella infektioner. De startar i näthinnan (retinit) med ett karakteristiskt utseende. Sena stadier av virusretinit kan dock likna bakteriell infektion eller svampinfektion, varför det ibland kan bli aktuellt att ta prover för analys av både bakterier, svamp och virus vid samma tillfälle.

symtom

Bakteriell postoperativ endoftalmit ger vanligtvis en snabbt tilltagande intraokulär inflammation. Symtom startar inom några dagar efter operationen. De vanligaste symtomen är värk, rodnad och snabb synförsämring (timmar).

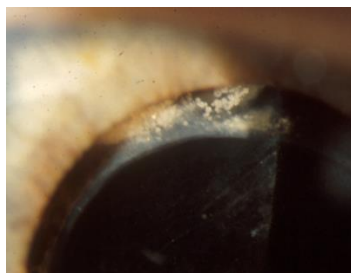
Agens är vanligtvis bakterier från den periokulära hudfloran.

Resultat efter behandling beror helt på agens och tiden från debut till rätt behandling.

Odlingar från främmande kroppar vid trauma är i de flesta fall meningslöst. Vid penetrerande ögonskador ges alltid någon typ av systemisk och/eller intraokulär antibiotikaprofylax, t.ex. cefotaxim eller cefuroxim. Endoftalmit efter trauma är därför mycket sällsynt i länder med tillgång till modern ögonsjukvård.



1)



2)



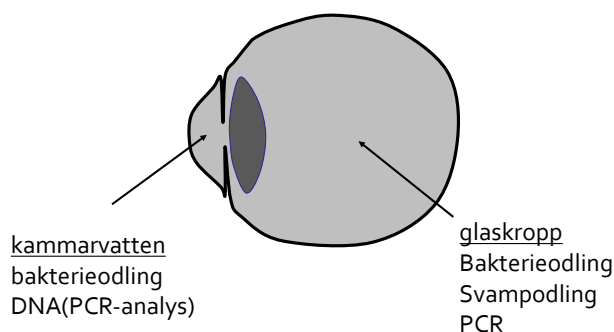
3)

Ovan 1) akut bakteriell endoftalmit, 2) *P. acnes* endoftalmit med bakteriekolonier i linskapseln efter gråstarr operation respektive bild av näthinna vid 3) endogen *Candida* endoftalmi

Provtagning

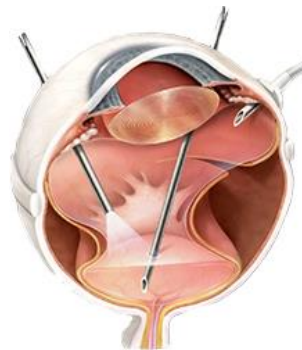
Vid första misstanke om akut endoftalmit aspireras vätska från främre kammaren och glaskroppen. Sprutor kan pluggas sterilt och skicks akut till baktlab eller vätskan kan injiceras i blododlingsflaskor (t.ex. jourtid). Vid samma ingrepp injiceras därefter antibiotika intraokulärt (t.ex. ceftazidim och vancomycin). Patienten följs dagligen. PCR/odling från främre kammaren är oftare negativt, medan glaskroppsprov oftare är positiva. Från främre kammaren kan man i bästa fall få 0,1-0,2 ml prov. Från glaskropp kan vara svårare att få större volymer än från främre kammaren pga att glaskroppen är viskös. Kraftig aspiration av större volymer av glaskropp kan leda till dragning i näthinnan som i sin tur kan leda till näthinneavlossning.

Intraokulär provtagning



Vitrektomi

Metoden innebär att man med ett instrument (vitrektor) aspirera och samtidigt klipper sönder den viskösa glaskroppssubstansen samtidigt som man tillför fysiologisk saltlösning för att hålla normalt tryck i ögat. Tekniken används vid näthinnekirurgi för behandling av näthinneavlossningar och t.ex. allvarlig diabetesretinopati med dragningar i näthinnan.



För mikrobiologisk analys kan denna metod väljas när vitrektomi är nödvändigt av medicinska skäl, t.ex. för att bättra syn och/eller för att få tillräckligt stora volymer för annan diagnostik utöver detektion av bakterier och svamp.

Vid vår klinik har kirurgerna ett PM där det finns instruktioner om hur stora volymer som behövs till respektive analys, baserat på våra lokala laboratoriers önskemål. Det kan vara aktuellt att göra bakterieodling/svampodling(PCR), ev. mikroskopi, virus PCR, cytologi+flödescytometri från glaskroppsvätskan och mätning av t.ex. cytokiner. Vid misstanke om atypisk toxoplasmos kan man ta glaskroppsprov för PCR-analys avseende toxoplasma. För odlingar/PCR skall helst utspädda prover tas tidigt under ingreppet, medan utspädda prover kan användas till cytologisk analys. Glaskroppen rymmer ca 4 ml. Hela denna volym kan inte tas ut utspädd pga risk för allvarliga näthinneskador. I bästa fall ca. 0,5-1 ml.

Referenser

1. Relhan N, Forster RK, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis: Then and Now. *Am J Ophthalmol.* 2018;187:xx-xxvii.
2. Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, et al. Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:88-93.
3. Friling E, Lundstrom M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(1):15-21.
4. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(6):627-35.

Diagnostiska vitrektomier, Ögonkliniken, SUS, ansvarig A. Skarin 2018-04-20

frågeställning	analys	provmaterial	transportmedium	remiss	transporttid
Endofalmit? Växt av bakterier?	odling (PCR)	outspridd glaskropp och kammarvatten i var sin steril pluggad spruta, helst > 1 ml	ordinarie tid: pluggad steril spruta jourtid: en Pedibactflaska (för snabbast möjliga diagnos är det utmärkt att droppa glaskropp/kammarvatten på en GAB-platta som skickas med sprutan eller flaskan till labbet. Plattan tejpas ihop och märks med patientdata i botten av agarskålen.	Mikrobiologi Lund	ring 73260 när proverna tagits och förvara om att de är på väg. Akut transport till provtagningens personal jourtid: Pedibactflaskan och agarplattan i rumstemperatur. Transport till bakt lab nästa morgon. akut transport
Växt av svamp? (t.ex. svampendofalmit)	Odling (PCR)	outspridd glaskropp (kammarvatten) 0,5 ml i steril rör	pluggad spruta	Mikrobiologi Lund	ordinarie transport (Lund)
Herpes-reinit? (ARN/ PORN)?	PCR alla herpesvirus	Outsprätt kammarvatten /outspridd glaskropp minst 0,1 ml i steril rör	sterilt rör	Virologi Lund	ordinarie transport (Lund). Virologen gör inte analysen men kan eventuell skicka vidare till annat laboratorium
Intraokulär antikropsproduktion mot t.ex virus? <i>Skicka alltid ett parallellt sermprov med samma frågeställning</i>	antikrops-mätning	outsprätt kammarvatten	sterilt rör	Virologi Lund	sermprovet skall skickas tillsammans med ögonprovet så att antikropsnivåerna kan jämföras
Tuberkulos?	PCR/odling	outspridd glaskropp eller kammarvatten 0,1 ml i steril rör	sterilt rör	Mikrobiologi Lund	ordinarie transport (Malmö)
Toxoplasmainfektion?	PCR	Outspridd glaskropp 0,5 ml i steril rör	sterilt rör	Smittskydds-institutet	Direkt till SMI, ordinarie transport eller med övriga prover till bakt lab (som kan skicka vidare till SMI om vi missat det).
maligna celler? lymfom? annan cytologisk analys Op skall göras på förmiddag så att prov hinnet till labbet samma dag.	cytologisk analys flödescytome tri avseende lymfom	Outspridd glaskropp minst 1 ml helst också utspridd glaskropp - lymfom	pluggad spruta/sterilt rör. uppsamlingspåse från vitrektor med utspridd glaskropp	1)Cytologi, 2) Hema-patologi (flödescytome tri) Lund	Skickas till Hemopatologi i Lund. Ring telefon:73514 ca 1 timme före provtagning för att meddela att prov är på gång. Transport helst ej längre än 1 timn.
Primärt intraokulärt lymfom, IL-10, kvoten IL-10/IL-6 (IL-10 förhöjt, IL-10/IL-6 > 1,0)	ELISA	Outsprätt kammarvatten och/eller glaskropp minst 0,5 ml	Steril pluggad spruta eller steril rör	Immunologi Lund	Om möjligt varna 2-3 dagar före analys

Laboratoriet kan använda samma material för flera analyser. Föruddat att provmängden räcker. I så fall skickas en remiss för varje frågeställning. Vid små volymer (som det ju nästan alltid är när det gäller ögonprover) måste den remitterande läkare tydligt markera på remisserna i vilken ordning analyserna skall prioriteras på laboratoriet.

Mikrobiologisk prøvetaking ved øyeinfeksjoner

Nicola Isabelle Kols, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital HF,
nicola.isabelle.kols@stolav.no

Innledning

Øyet er et komplisert organ hvor infeksjon kan oppstå i forskjellige områder. Det er klinisk relevant å fordele øyeinfeksjoner i overfladiske infeksjoner (øyelokk, tåreapparat, orbital og periorbital bløtvev) og strukturer i øyeeplet (sclera, cornea, iris, fremre og bakre øyekammer, linse, corpus vitreum, retina, choroidea, uvea, macula, fovea, og n. opticus). Overfladiske øyeinfeksjoner forårsakes som regel av bakterier tilhørende kolonisering eller normal hudflora og disse infeksjoner er ofte selvbegrensende. Infeksjoner i de indre strukturer forårsakes derimot av bakterier, virus, sopp, og parasitter, og det er viktig å identifisere infeksjonsårsak raskt for å bevare synet og selve øyet.

Prøvetaking og transport

For et laboratorium er riktig og adekvat prøvetaking og forsendelse første trinn i påvisning av forårsakende agens ved mistenkt øyeinfeksjon. Viktig er å anføre både på prøven og remissen fra hvilken anatomisk lokalisasjon prøvemateriale ble tatt, samt å oppgi kliniske opplysninger om pasientens symptomer, tidsforløp for problemet, og ev. (jobbrelatert) traume. Dersom begge øyer er infiserte, er det viktig å anføre hvilken prøve ble tatt fra høyre og hvilken prøve ble tatt fra venstre øye.

Generelt har laboratoriet en veiledende funksjon og det bør gis råd til klinikere om anbefalt prøvemateriale, prøvetakingsmåte og transportmedium, og å få transportert prøvemateriale raskt til laboratoriet for prøvebehandling.

Ved overfladiske infeksjoner kan det benyttes pensel med flyttende Amies transportmedium som vil holde bakterier og sopp levedyktig i 48 timer ved rom- og nedkjølt temperatur. Unntaket er *N. gonorrhoeae* som vil overleve i Amies transportmedium i 24 timer. *Chlamydia trachomatis* og virus kan sendes på UTM (universal transport medium) som gir gode forhold i minst 48 timer ved rom- og nedkjølt temperatur. Ved aspirasjon anbefales det aseptisk teknikk og forsendelse av sprøyte med lokk eller materiale på sterilt glass. Aspirert materiale må sendes umiddelbart til laboratoriet og dersom materialet ikke kan ankomme laboratoriet innen 2 timer, må det sendes nedkjølt.

Laboratoriet bør være behjelpelig med å levere medier (blodagar, sjokoladeagar, soppmedium ved behov) til øyeavdeling for de tilfellene hvor det er ønskelig at øyelegen sår ut prøvemateriale direkte etter prøvetaking.

Overfladiske øyeinfeksjoner

Prøvetaking ved overfladiske bakterielle øyeinfeksjoner skjer som regel etter bruk av topikal bedøvelse. Prøver til viruspåvisning eller *Chlamydia trachomatis* diagnostikk bør derimot tas før topikal bedøvelse brukes.

Konjunktiva og cornea vaskes med sterilt, nonbakteriostatisk (salt)vann for å skylle bort bedøvelsen som kan være inhiberende på mikroorganismer. Det anbefales å ta prøve fra både affisert og uaffisert øye for å sammenligne oppvekst og for å finne primærpatogen mikrobe i prøvemateriale

hvor det ofte finnes koloniseringsflora og normal hudflora.

Konjunktivitt og infeksjon i øyelokk

De fleste konjunktivitter forårsakes av bakterier eller virus assosiert med øvre luftveisinfeksjon. Konjunktivitt er selvbegrensende med ofte typiske symptomer som skiller mellom bakteriell eller viral årsak, og ofte blir prøvetaking ikke foretatt.

Prøven tas ved å bruke en steril og fuktet pensel som rulles over konjunktiva før bruk av topikale medikamenter. Det skal brukes én pensel til hvert øye.

Horisontale strek lages på halvparten av én dyrkingsस्कål med pensel tatt over høyre konjunktiva og vertikale strek på andre halvparten med pensel tatt over venstre konjunktiva. Dersom det er også tatt prøver fra øyelokkene, lages det en «H» og en «V» på en annen dyrkingsस्कål for å vise frem høyre og venstre øyelokk.

Hvis det lages preparater til mikroskopi, anbefales det å dryppe 1-2 dråper proparacain hydroklorid. Med en Kimura platinum spatel skapes over nedre tarsale konjunktiva. Prøvemateriale gnis ut på preparatglass i en sirkel med en diameter på 1 cm. Det anbefales å legge opp minst 2 preparater per øye.

Primærpatogener: *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Moraxella* spp., *N. gonorrhoeae*, *adenovirus*, *herpes simplex virus*.

Andre patogener viktig å nevne: *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *C. trachomatis*.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, Thayer-Martin agar.

Preseptal cellulitt

Lokal traume eller bakteriemi kan forårsake en periorbital cellulitt. Det anbefales å vaske huden med alkohol eller jodtinktur før prøvetaking. Hvis det ikke er et sår, inciderer kliniker affisert øyelokk. Hvis det er et sår, aspireres purulent materiale med nål i sprøyte. I tillegg anbefales det å ta blodkulturer ved septisk bilde. Prøvematerialene sendes umiddelbart i romtemperatur til laboratoriet for utsåing. Dersom prøven kommer til å være forsinket og forsendelse tar lenger tid enn to timer, bør prøvemateriale sås ut direkte etter prøvetaking. Inokulerte medier sendes deretter i romtemperatur til laboratoriet. Preparatene legges opp som beskrevet under «Konjunktivitt og infeksjon i øyelokk». Videre anbefales det prøvebehandling med henblikk på anaerobe bakterier ved laboratoriet.

Primærpatogener: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, anaerob blodagar.

Tåreapparat

Infeksjoner i tåreapparat anses overfladiske og selvbegrensende. Det er sjeldent indisert å ta prøver og innsendt materiale viser ofte agens tilhørende normal hudflora.

Ved dakryoadenitt samles purulent materiale med en pensel på samme måte som ved konjunktivitt. Det anbefales ikke å aspirere materiale fra tårekjertelen.

Ved dakryocystitt tas prøve fra konjunktiva. Tåresekken presses for å trykke ut materiale som samles med pensel for dyrking og opplegging av preparater, eventuelt aspireres materiale aseptisk med nål og sprøyte fra tåresekken. Prøven sendes til laboratoriet umiddelbart i romtemperatur ved aspirasjon. Videre anbefales det å sikre anaerob transport og prøvebehandling med henblikk på anaerobe bakterier ved laboratoriet.

Ved kanalikulitt presses puss ut ved å trykke på tårekanalene og deretter tas prøve som ved konjunktivitt. Preparatene legges opp som beskrevet under «Konjunktivitt og infeksjon i øyelokk». Videre anbefales det prøvebehandling med henblikk på anaerobe bakterier og sopp ved laboratoriet.

Primærpatogener: *S. aureus*, *S. pneumoniae*.

Andre patogener viktig å nevne: *P. aeruginosa*, anaerobe bakterier (spesielt *Actinomyces* spp.), *Candida* spp.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, anaerob blodagar.

Infeksjoner i de indre strukturer

Øyelege tas som regel prøve ved infeksjoner i de indre strukturer. Prøvene sås ut direkte på medier etter prøvetaking, deretter transporteres inokulerte dyrkingsmediene umiddelbart til laboratoriet. Konjunktiva blir stadig forurenset med bakterier fra huden og miljøet, dermed kan prøve fra konjunktiva brukes som kontroll for prøver tatt med invasiv teknikk.

Keratitt

Infeksjon av kornea finnes typisk hos tre pasientgrupper: de med traume pga. fremmedlegeme, de med komplikasjoner post-korneakirurgi, og de med dårlig hygiene ved kontaktlinsebruk. Reaktivert herpes simplex virus eller varicella-zoster virus kan også være årsak til keratitten.

Før prøvetaking dryppes det 1-2 dråper proparacain hydroklorid på affisert øye. Det anbefales å først ta prøve fra konjunktiva og deretter korneaavskrap fra ytterkanten av lesjonen. Det skal skrapes kort fra forskjellige plasser i lesjonen med en steril Kimura platinum spatel i én retning. Det er viktig å holde øyelokket åpent samt at det skal unngås å komme bort i øyevippene. Det anbefales å ta 3-5 avskrap per kornea. Avskrapene sås ut umiddelbart i C-formasjon etter prøvetaking. Preparatene legges opp ved å gni avskrap i en sirkel over preparatglass eller å trykke det mellom to preparatglass som trekkes fra hverandre. Inokulerte medier og preparater sendes umiddelbart til laboratoriet. Ved mistanke om infeksjon med *Acanthamoeba* spp., bør medisinsk mikrobiolog være behjelpelig i å bistå ved prøvetaking og utsåing på riktig dyrkingsmedium.

Primærpatogener ved traume/sår: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, viridans streptokokker, *Moraxella* spp., hurtigvoksende syrefaste bakterier, *Nocardia* spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., herpes simplex virus, varicella-zoster virus, adenovirus.

Primærpatogener postkirurgi: koagulasenegative stafylokokker, *C. acnes*, *Candida* spp.

Primærpatogener assosiert med bruk av kontaktlinser: Gramnegative staver (inkl. *P. aeruginosa*, *Serratia* spp.), *Bacillus* spp., *Acanthamoeba* spp., *Fusarium* spp.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, soppmedier (f.eks. inhibitory mold agar, brain-heart infusion agar), medier for syrefaste bakterier (Löwenstein-Jensen, Middlebrook agar, MGIT), viruskultur.

Endolftalmitt

Endolftalmitt oppstår enten etter eksogen introduksjon av en patogen etter traume eller kirurgi eller på grunn av endogen introduksjon av en patogen gjennom blod-øye-barriere. Virus og parasitter er sjeldne årsak til endolftalmitt, men infeksjon kan oppstå dersom traume eller grav immunsuppresjon.

Ved endofthalmitt aspireres materiale fra corpus vitreum, alternativt utføres det en paracentese av forkammer. Prøven er som regel av lite volum, det er derfor viktig å avgjøre hvilke analyser er prioriterte ut fra mistenkt agens. Som kontroll av pasientens normalflora tas det også prøver fra konjunktiva. Øyelegen bør så ut prøvemateriale umiddelbart ved å inokulere 1-2 dråper på mediene. Dersom kort transporttid til laboratoriet, kan prøvemateriale også sendes i sprøyte. Dersom det mistenkes at endofthalmitt har oppstått på grunn av hematogen spredning, anbefales det å sikre blodkulturer i tillegg.

Primærpatogener ved traume eller post-kirurgi: koagulasenegative stafylokokker, *S. aureus*, viridans streptokokker, *Bacillus* spp., *P. aeruginosa*, *C. acnes*, anaerob (inkl. *Clostridium* spp.).

Primærpatogener ved bakteriemi: *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, Gramnegative staver (inkl. *P. aeruginosa*).

Andre patogener viktig å nevne: *Candida* spp., syrefaste bakterier, *Nocardia* spp., andre bakterier eller sopp som forårsaker bakteriemi eller fungemi, *herpesviridae*, *T. gondii*, *Toxocara* spp., *Echinococcus* spp., *O. volvulus*.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, soppmedier (f.eks. inhibitory mold agar, brain-heart infusion agar), medier for syrefaste bakterier (Löwenstein-Jensen, Middlebrook agar, MGIT), viruskultur.

Orbital cellulitt

En sinusitt er som regel årsak til orbital cellulitt og diagnosen stilles ved positive blodkulturer eller materiale aspirert fra den subperiostale sinusregionen. Sprøyte med materialet sendes uten nål og med lokk i lekkasjesikker forpakning umiddelbart til laboratoriet.

Primærpatogener: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, Gramnegative staver (inkl. *P. aeruginosa*), *H. influenzae*, *S. pyogenes*, anaerobe bakterier, *Mucorales* (tidligere kjent som *Zygomycetes*), og *Aspergillus* spp.

Anbefalte medier: blodagar, sjokoladeagar, MacConkey agar, anaerob blodagar, soppmedier (f.eks. inhibitory mold agar, brain-heart infusion agar).

Uveitt og retinitt

Infeksjon i uvea eller retina er som regel på grunn av svikt i blod-øye-barriere og introduksjon av endogene mikrober til øyet.

Toxoplasma gondii er den mest vanlige årsak til retinitt. Diagnosen blir stilt klinisk og med samsvarende serologiske funn.

Retinitt forårsaket av cytomegalovirus har blitt sjeldent etter start av HAART for HIV-pasienter, men ses fortsatt hos pasienter med svikt i HIV-behandling eller pasienter med AIDS. CMV retinitt ses også som komplikasjon hos immunsupprimerte etter organ- og beinmargstransplantasjon. Diagnosen stilles oftest klinisk ved øyeundersøkelse der det ses karakteristiske lesjoner. Kvantitativ nukleinsyre amplifikasjonstest i perifer blod er nyttig for diagnosen og markør i behandling av retinitten.

Pasienter med syfilitisk uveitt har funn i CNS assosiert med akutt syfilitisk meningitt eller nevrosyfilis og samsvarende infeksjonsimmunologiske funn i serum og CSF.

Fremmedlegemer

Nytteverdi av dyrking av treflis, metallbiter, og lignende materialer funnet etter traume er ikke beskrevet i litteraturen.

Det anbefales ikke å dyrke materialer og gjenstander relatert til kontaktlinsebruk. Det resulterer ofte i falske positive dyrkinger da det er høy kontaminasjonsrate selv om pasienten har håndtert linser, linsevæske, og linsebeholder hygienisk og nøye.

Infeksiøs endofthalmitt ved keratoprotese er beskrevet i litteraturen. Prøvetaking foretas som beskrevet under «Endofthalmitt». Det er ikke beskrevet om dyrking av keratoprotese har en klinisk nytteverdi.

Konklusjon

Det finnes få studier som omtaler prøvetaking og effektiv diagnostikk. Dermed er det begrenset i litteraturen med evidensbaserte anbefalinger for diagnostikk rundt øyeinfeksjoner. Oppsummert kan det konkluderes at overfladiske øyeinfeksjoner ofte er selvbegrensende og at dersom en tar prøven, en pensel i Amies transportmedium eller UTM vil gi gode transportforhold for bakterier, sopp, og virus. Ved infeksjoner i de indre strukturer, anbefales det derimot å sikre godt prøvemateriale i sterile forhold med umiddelbar forsendelse til laboratoriet på sprøyte eller sterilt glass.

Referanser

1. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67 (6)
2. Church DL. Chapter 3.10: Ocular Cultures. In: Amy L Leber, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th ed. ASM Press; 2016
3. Baron EJ. Chapter 18 : Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, editors. *Manual of Clinical Microbiology* 11th ed. ASM Press; 2015
4. Dunn JJ. Chapter 79 : Specimen Collection, Transport, and Processing: Virology*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, editors. *Manual of Clinical Microbiology* 11th ed. ASM Press; 2015
5. McGowan KL. Chapter 114 : Specimen Collection, Transport, and Processing: Mycology. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, editors. *Manual of Clinical Microbiology* 11th ed. ASM Press; 2015
6. Copan. ESwab™ Liquid Amies Collection and Transport System [internet]. Accessed: 01-10-2018
7. Copan. UTM™ Viral Transport Media [internet]. Accessed: 01-10-2018
8. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(7):643.e7-643.e12
9. Yung MS, Boost M, Cho P, Yap M. Microbial contamination of contact lenses and lens care accessories of soft contact lens wearers (university students) in Hong Kong. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27:11-21

10. Szczotka-Flynn LB1, Pearlman E, Ghannoum M. Microbial contamination of contact lenses, lens care solutions, and their accessories: a literature review. *Eye Contact Lens* 2010 Mar;36(2):116-29

Bakterielle øyeinfeksjoner-Analysevalg, medievalg, inkubasjon og mikroskopering.

Karina Olsen, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge, 9038 Tromsø. Epost: karina.olsen@unn.no

Definering av problemstilling

Beskrive og komme med en anbefaling for standard bakteriologisk diagnostikk av øyeinfeksjoner. Hvilke analyser, dyrkingsmedier og type inkubasjon anbefales.

Temaet vil omhandle følgende tilstander:

- Konjunktivitt
- Keratitt
- Endoftalmitt
- Bløtdelsinfeksjoner i orbita

Følgende problemstillinger vil også bli berørt:

- I hvilke tilfeller er det indikasjon for anaerob dyrkning?
- I hvilke tilfeller bør det brukes selektivt medium for gonokokker?
- Direkte mikroskopi av aspirater ved øyeinfeksjoner: Indikasjon, metode og vektlegging av resultat
- Faste medier og buljonger.

Diagnostikk av virale-, sopp- og øyeinfeksjoner med *Chlamydia trachomatis* omtales ikke.

Bakgrunn

Øyeinfeksjoner kan forårsakes av eksogen overføring av mikroorganismer via kontaminerte hender, bruk av kontaktlinser, traume eller etter kirurgi. Hematogen spredning fra fokus annet sted på kroppen er også en viktig mekanisme. En rekke ulike mikroorganismer som bakterier, sopp og parasitter kan forårsake øyeinfeksjoner [1, 2].

Dyrkningsprøver fra øye kan i noen tilfeller bli kontaminert med hudflora. Dette må vurderes nøye i forhold til mulige patogener [2].

Konjunktivitt

Konjunktivitt er den hyppigst forekommende infeksjon i øye og er en av årsakene til rødt og gjenklistret øye. Konjunktivitt kan være akutt eller kronisk og den kan være i kombinasjon med infeksjon i øyelokk (blepharokonjunktivitt) eller cornea (keratokonjunktivitt) [1].

De vanligste bakterielle årsaker hos voksne er: *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* [1].

Bakteriell konjunktivitt hos nyfødte (innenfor 4 uker etter fødsel) kan i tillegg til bakterielle patogener hos voksne skyldes *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus parainfluenzae*, gruppe B streptokokker, enterokokker, enterobacteriales og *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Anbefalt prøvemateriale er puss fra konjunktiva på flytende transportmedium uten tilsatt kull (ESwab) eller evt. Amies transportmedium med tilsatt kull (kun ESwab kan benyttes til evt PCR undersøkelse). Det anbefales at prøven dyrkes aerobt. Hos nyfødte og de med klinikk på mulig seksuelt overført sykdom (SOS) anbefales det i tillegg å dyrke på gonokokker ved bruk av selektiv gonokokk (GC) skål [1].

Keratitt

Infeksiøs keratitt er en alvorlig infeksjon som krever rask diagnostikk og behandling. Predisponerende faktorer omfatter skade på cornea som kan skyldes bruk av kontaktlinser, underliggende herpes simplex virus keratitt, øyeskade, kirurgiske inngrep, laserkirurgi og bruk av lokale steroider. Infeksiøs keratitt kan skyldes en rekke ulike bakterier, sopp og parasitter. Viktige bakterielle agens omfatter stafylokokker, streptokokker, *Pseudomonas sp*, enterobacteriales, *Corynebacterium sp*, *Cutibacterium sp* (tidligere *Propionibacterium sp*), *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus sp*, *N. gonorrhoeae*, og hurtigvoksende atypiske Mykobakterier (*Mykobacterium fortuitum* og *Mykobacterium chelonae*) [1, 2]

Anbefalt prøvemateriale er avskrap fra cornea. Prøvematerialet er som regel sparsomt, noe som ofte nødvendiggjør en prioritering av ønskede analyser. Ved ønske om direkte mikroskopi av corneaavskrap kan det evt utføres ved å stryke ut litt av prøvemateriale på et objektsglass «bedside». Resten av prøvemateriale transporteres på steril sprøyte/lite prøverør med sterilt fysiologisk saltvann (for dyrkning og evt PCR-us) [2].

Ved mistenkt infiserte kontaktlinser eller kontaktlinsevæske sendes disse på steril prøvebeholder.

Prøvematerialet dyrkes primært aerobt og anaerobt i 2-5 dager. Ved for lite prøvemateriale til anrikning, bør primærutsæden dyrkes aerobt og anaerob i 5 dager. Aerob skål leses av daglig, mens den anaerobe skålen leses av etter 2- og 5 dager.

Endoftalmitt

Predisponerende faktorer til infeksiøs endoftalmitt er øyekirurgi, traume mot øyet og hematogen spredning fra annet infeksjonsfokus.

Anbefalt prøvematerialet er væske fra fremre øyekammer og fra corpus vitreum på sterilt prøveglass/steril sprøyte. Prøvemateriale på dyrkningspensel (ESwab) eller Amies kullmedium kan også benyttes. Prøven behandles som sterilt materiale og dyrkes ved primærutsæd aerobt og anaerobt i 2-5 dager. Ved tilstrekkelig materiale, er det aktuelt med anrikning. Det kan være aktuelt med direkte mikroskopi ved tilstrekkelig materiale spesielt ved akutte infeksiøse tilstander etter kirurgi eller traume [1, 2].

Bløtdelsinfeksjoner i orbita

- Orbital cellulitt
- Canaliculitt
- Blepharitt

Orbital cellulitt

Orbital cellulitt er en infeksjon i vevet i orbita. Infeksjonen kan skyldes traume, kirurgi eller en spredning av infeksjon fra paranasale sinus. Tilstanden er alvorlig og kan gi septisk trombose av sinus cavernosus, intracranielle infeksjoner og blindhet. Viktigste agens til infeksjonen er *S. aureus*, streptokokker, *P. aeruginosa* og anaerobes. Hos barn er også *H. influenzae* et viktig agens.

Anbefalt prøvemateriale er aspirat/ vevsprøver fra infisert område. Prøven behandles som sterilt materiale og må dyrkes både aerobt og anaerobt. Det er aktuelt med direkte mikroskopi av grampreparat og anrikning ved tilstrekkelig materiale [1].

Canaliculitt

Canaliculitt er en sjelden tilstand. Infeksjonen er vanligvis kronisk og skyldes ofte anaerobe bakterier som *Actinomyces israelii* eller *Propionibacterium propionicum*. Best egnet prøvemateriale er aspirat/puss fra canaliculi på steril sprøyte/sterilt lite prøveglass. Det anbefales at prøven dyrkes både aerobt og anaerobt. Grunnet langsomvoksende anaerobes som hyppig årsak til infeksjon, anbefales det at dyrkningstiden av anaerob skål utvides til 10 dager. Skålen leses av etter 2-, 5-, og 10 dager. Det er aktuelt med direkte mikroskopi av grampreparat og anrikning ved tilstrekkelig materiale [1, 2].

Blepharitt

Blepharitt kan være enten akutt eller kronisk og kan i tillegg til inflammasjon av øyelokkene også omfatte en konjunktivitt eller andre øyeinfeksjoner. Aktuelle mikrobiologiske agens omfatter også normalflora fra hud, noe som gjør vurderingen av funn krevende. Aktuelle bakterielle agens omfatter *S. aureus*, *Streptokokkus sp*, *Moraxella sp*, *Corynebacterium sp.* og *Cutibacterium acnes* (tidligere *Propionibacterium acnes*) [1]. Prøve fra øyelokksrand og evt fra konjunktiva på ESwab eller Amies kullmedium dyrkes aerobt og anaerobt i 2-5 dager.

Generelt om prøvemateriale

Dyrkningspensler for dyrkning av bakterier og sopp plasseres i egnet transportmedium. Det anbefales flytende transportmedium uten eller med tilsatt kull som eks. Copan ESwab eller Amies kullmedium. Fordelen med ESwab er at denne også kan benyttes til evt PCR undersøkelse i tillegg til dyrkning [3-6]. Prøven såes ut aerobt på blod- og brunskål og ved gitte kliniske tilstander også anaerobt. Skålene inkuberes i minimum 40-48 timer.

Dype prøver fra sterile områder som corneaavskrap, aspirat fra canaliculi, væske fra fremre kammer og fra corpus vitreum transporteres enten på steril sprøyte eller sterilt prøveglass. Ved nok prøvemateriale, kan også noe av materialet settes på en ESwab eller Amies kullmedium. Prøvematerialet transporteres raskest mulig til laboratoriet. Prøver fra det indre øye ved alvorlig klinikk bør meldes telefonisk. Prøvene tas i nært samarbeid med lokalt mikrobiologisk laboratorium fortrinnsvis mikrobiolog. Pga oftest begrenset mengde prøvemateriale må det gjøres en prioritering av de mest aktuelle analysene. Dette må gjøres i et nært samarbeid med behandlende oftalmolog. Etiologien av en øyeinfeksjon er en kombinasjon av det kliniske bilde og påviste mikrobiologiske agens. Det kliniske bilde gir viktig informasjon om hvilken infeksjon som er den mest sannsynlige og gir en helt avgjørende veiledning i analysevalg [1, 2].

Prøvemateriale fra sterile områder fra øyet bør såes ut og evt mikroskoperes av laboratoriet umiddelbart. Hvis det er vanskelig, oppbevares prøven i kjøleskap ved 2-8 °C til neste dag. Ved mistanke om infeksjon med gonokokker bør prøven oppbevares i romtemperatur [1, 2]. Prøven såes ut aerobt og anaerobt. Skålene inkuberes i 2-5dager (5 dager ved for lite prøvemateriale til anrikning). Hvis tilstrekkelig prøvemateriale utføres anrikning. Aktuelle anrikningsbuljonger er Brain Heart Infusion (BHI)/Glukose- og Thioglycollate buljong til hhv aerob- og anaerob anrikning. Aerobe og anaerobe blodkulturflasker er også meget gode anrikningsmedier.

Direkte mikroskopi av aspirater ved dype infeksjoner: Indikasjon? Metode? Vektlegging av resultat?

Ved tilstrekkelig prøvemateriale kan direkte mikroskopi være aktuelt fra corneaavskrap ved infeksjons keratitt og fra sterile materialer som aspirat/vevsprøver ved orbital cellulitt, canaliculitt og endoftalmitt [2]. Ved sparsomt prøvemateriale, bør normalt ikke direkte mikroskopi prioriteres.

Gramfarging er viktigste og mest brukte metode. Her kan man påvise bakterier og sopp [2].

Direkte mikroskopi av corneaavskrap kan være nyttig, dog angis sensitiviteten å øke dess lengre ut i forløpet tilstanden er kommet. Påvisning av dårlig fargede stavbakterier, kan indikere en mykobakterieinfeksjon. Preparatet kan refarges med Ziehl Nielsen der man evt kan påvise syrefaste staver. Dette kan være til stor hjelp for kliniker i vurderingen av behandling for en evt mykobakterieinfeksjon (mykobakterieinfeksjon etter laserkirurgi) [2]. I tillegg kan et slikt funn gi laboratoriet viktig informasjon i den videre diagnostikk/håndtering av prøven.

Direkte mikroskopi av aspirat fra canaliculi kan f. eks gi holdepunkter for gram positive filamentøse staver som kan indikere infeksjon med Actinomycetales [2].

Mikroskopi av grampreparat kan også påvise vanlige bakteriefunn som streptokokker og stafylokokker samt sopp. Sensitiviteten av påviste positive funn i corpus vitreum er variabel og kan være lav pga få mikrober [2].

Dyrkningsmetoder for bakterier

Det er viktig med en klar formening om hvilke infeksjøs agens man forventer kan være årsak til aktuell øyeinfeksjon. Dette vil ha betydning for analysevalg og derav også medievalg, inkubasjonsforhold og tid [1, 2].

De fleste prøver skal analyseres mtp bakterier og sopp.

Generelt ved aerob dyrkning inkuberes blod- og brunskål i 35-37°C i 5-10% CO₂ i minimum 40-48 timer. Skålene leses av etter 24 timer og 40-48 timer.

Prøvemateriale fra sterile områder (corneaavskrap, væske fra fremre kammer, vev fra corpus vitreum og fra orbitaområdet): Prøvematerialet dyrkes aerobt og anaerobt. Ved for lite materiale til anrikning bør inkubasjonstiden ved primærutsæd aerobt og anaerobt forlenges

fra 2 dager til 5 dager. De aerobe skålene leses av daglig og de anaerobe leses av etter 2- og 5 dager.

Andre viktige indikasjoner for anaerob dyrkning er overfladisk prøve tatt ved skader på øyet eller ved mistenkt postoperativ infeksjon. Dyrkningsvarighet skal minimum være 40-48 timer.

Ved klinisk mistanke om canaliculitt og/eller mistenkt actinomyces ved mikroskopi av grampreparat, bør dyrkningsvarigheten ved anaerob dyrkning forlenges til 10 dager. Skålene leses av etter 2-, 5- og 10 dager [1].

Bruk av anrikningsbuljong eller prøvemateriale satt på blodkulturflaske (aerob og anaerob) er aktuelt ved prøvemateriale fra sterile områder. Ofte må det gjøres en prioritering pga lite prøvemateriale. Aktuelle anrikningsbuljonger for aerob dyrkning er: Brain Heart Infusion (BHI) buljong og evt glukosebuljong. For anaerob anrikning, anbefales Thioglycollate buljong [1, 2]. Anrikningsbuljongene/ blodkulturflaskene inkuberes i minimum 5 dager. Anrikningsbuljongene såes ut blindt ved negativ dyrkning på primærutsæd og skålene dyrkes fra 2-5 dager.

Ved alvorlig klinikk og forutgående antimikrobiell behandling, kan det være aktuelt med analyser for påvisning av bakterie DNA (16s DNA sekvensering og spesifikke bakterie PCR undersøkelser) [2]. Det må da settes av prøvemateriale til det.

Oppsummering

Forslag til anbefalinger. Se egen tabell.

Referanser:

1. *UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of Bacterial Eye Infections*, in https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/612529/B_2i6.1.pdf. Issued by the Standard Unit, Microbiology Services, PHE. Bacteriology: London. p. 1-24.
2. Sharma, S., *Diagnosis of infectious diseases of the eye*. Eye (Lond), 2012. **26**(2): p. 177-84.
3. Tano, E. and A. Melhus, *Evaluation of three swab transport systems for the maintenance of clinically important bacteria in simulated mono- and polymicrobial samples*. APMIS, 2011. **119**(3): p. 198-203.
4. Nys, S., et al., *Comparison of Copan eSwab with the Copan Venturi Transystem for the quantitative survival of Escherichia coli, Streptococcus agalactiae and Candida albicans*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(4): p. 453-6.
5. Van Horn, K.G., et al., *Comparison of the Copan ESwab system with two Amies agar swab transport systems for maintenance of microorganism viability*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(5): p. 1655-8.
6. Rishmawi, N., et al., *Survival of fastidious and nonfastidious aerobic bacteria in three bacterial transport swab systems*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(4): p. 1278-83.

Tabell. Kliniske infeksjonstilstander i øye. Forslag til anbefalt prøvemateriale, analysevalg, medievalg og inkubasjon.											
Klinisk tilstand	Type prøve	Standard medievalg	Inkubasjon Temp 35-37° C		Tilleggsmedium	Inkubasjon av tilleggsmedium Temp 35-37°C		Anrikning	Inkubasjon av anrikning Temp 35-37°C		Bakterielle agens
			Atmosfære	Tid		Atmosfære	Tid		Atmos	Tid	
Konjunktivitt	ESwab el. Amies k.m.* fra konjunktiva	Brun Blod	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂	40-48t 40-48t	-	-	-	-	-	-	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> Gr. A, B, C, G. <i>streptokokker</i> <i>M. catharalis</i> <i>N. gon</i> <i>N. mening</i> <i>P. Aerug</i> <i>S. pneum</i>
SOS klinikk og konjunktivitt/ Nyfødte	ESwab el. Amies k.m.* fra konjunktiva	Brun Blod	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂	40-48t 40-48t	GC selektiv agar	5-10% CO ₂	40-48t	-	-	-	<i>N. gon</i>
Blepharitt (kan være assosiert med andre infeksjoner)	ESwab el Amies k.m.* fra konjunktiva /øyelokk	Brun Blod Ana	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 2-5dg	-	-	-	-	-	-	<i>S. aureus</i> <i>Streptokokkus sp</i> <i>Moraxella sp</i> <i>Coryneb sp</i> <i>Cutib. acnes</i>
Orbital cellulitt	Aspirat fra affisert vev	Brun Blod Ana ¹	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 2-5dg ¹	-	-	-	BHI Thioglycol late ²	Aerob Anaerob	5dg 5dg	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcer</i> <i>H. influenza</i> <i>Ps. aeruginosa</i> Anaerober
Canaliculitt/Dacrocystitt/Adenitt ³	Aspirat/puss	Brun Blod Ana ³	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 10dg ³	-	-	-	BHI Thioglycol late ³	Aerob Anaerob	5dg 10dg ³	Anaerober (spesielt actinomyces)

Klinisk tilstand	Type prøve	Standard medievalg	Inkubasjon Temp 35-37°C		Tilleggs medium	Inkubasjon av tilleggsmedium Temp 35-37°C		Anrikning	Inkubasjon av anrikning Temp 35-37°C		Bakterielle agens
			Atmos	Tid		Atmos	Tid		Atmos	Tid	
Keratitt	Cornea-avskrap/ Kontakt-linser/ linsevæske	Brun Blod Ana ¹	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 2-5dg ¹	-	-	-	BHI Thioglycol late ²	Aerob Anaerob	5dg 5dg	Bakterier (aerobe og anaerobe) Mykobakterier
Endoftalmitt	Aspirat fremre kammer/ Corpus vitreum	Brun Blod Ana ¹	5-10% CO ₂ 5-10% CO ₂ Anaerob	40-48t 40-48t 2-5dg ¹	-	-	-	BHI Thioglycol late ²	Aerob Anaerob	5dg 5dg	Bakterier (aerobe, anaerobe)

*Forkortelser: Amies k.m = Amies Kullmedium

¹Primærutsæd aerobt og anaerobt fra sterile områder kan vurderes inkubert i 5 dager (spesielt ved for lite prøvemateriale til anrikning). Skålene avleses da etter 2- og 5 dager.

²Fra sterile områder som vevsprøver, væske fra fremre kammer og fra corpus vitreum anbefales det hvis nok materiale at prøven anrikes.

Blodkulturflasker/anrikningsbuljonger inkuberes aerob og anaerobt i 5 dager. Anrikningsbuljongene såes ut blindt og dyrkes aerobt og anaerobt i 2-5 dager.

³Utvide den anaerobe dyrkningen til 10 dager ved klinisk mistanke om canaliculitt/dacrocystitt eller mistanke om actinomyces ved mikroskopi av grampreparat. Avles skålene etter 2,-5,-og 10 dager.

Vurdering av bakteriefunn – overfladiske øyeinfeksjoner

Roar Bævre-Jensen
Vestre Viken HF
Pb 800
3004 DRAMMEN
rjense@vestreviken.no

Definering av problemstilling

Hvordan kan mikrober klassifiseres i forhold til betydning ved keratitt og konjunktivitt. Hvordan bør de ulike kategorier rapporteres til kliniker?

Forslag til anbefalinger

Klassifisering

1) Sikker assosiasjon med sykdom

-kan penetrere intakt epitel

N. gonorrhoeae, C. diphtheriae, H. aegyptus, L. monocytogenes

2) Sannsynlig assosiasjon med sykdom

-vanlige evt viktige funn. Krever trolig en viss grad av svikt i epitel.

S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa, C. macginleyi, N. meningitidis, C. trachomatis, M. catarrhalis, S. pyogenes

3) Mulig assosiasjon med sykdom

-kan forårsake sykdom under gitte forhold som traume/epitelskader, kontaktlinsebruk, immunsvikt, tørre øyne etc

Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Enterobacterales, Pseudomonas spp, Corynebacterium spp, Bacillus spp, Moraxella spp.

Listen er ikke utfyllende. Enhver bakterieart kan i utgangspunktet gi infeksjon under gitte forhold. Renkultur/dominerende vekst samt opplysninger som tilsier predisponerende faktorer gir grunn til å vektlegge/rapportere funnet.

Rapportering til kliniker

Mikrober i gruppe 1) og 2) bør rapporteres uansett mengde og uten forbehold.

Mikrober som *N. gonorrhoeae, C. diphtheriae, C. trachomatis* og *P. aeruginosa* bør rapporteres muntlig til rekvirent.

Mikrober i gruppe 3) bør rapporteres hvis de er i renkultur eller dominerende vekst. Bør rapporteres med forbehold. Forslag til kommentar: «Usikker klinisk betydning. Kan være forurensing eller koloniserende flora, men kan også forårsake infeksjon i øyet under gitte forhold. Klinisk vurdering og evt empirisk behandling»

Ved funn av flere mikrober fra gruppe 3, uten at noen dominerer, bør dette angis som blandingsflora evt gram positiv/negativ blandingsflora.

Ved opplysninger om keratitt eller predisponerende faktor som for eksempel kontaktlinsebruk, skader eller operasjon bør også mikrober i gruppe 3 rapporteres uten forbehold (forutsatt renkultur/dominerende vekst).

Ved meget sparsom vekst, eller kun vekst i anrikningsbuljong, bør enkeltfunn i gruppe 3 rapporteres med forbehold (som angitt over) selv ved opplysning om keratitt eller predisponerende faktorer.

Hos nyfødte eller ved seksuel risikoaktivitet foreslås følgende kommentar: «Undersøkelsen utelukker ikke *C. trachomatis* eller *N. gonorrhoeae*. For å utelukke dette anbefales prøve for genmolekylær påvisning»

Bakgrunn

Hvorvidt øyet har sitt eget mikrobiom/normalflora er fremdeles gjenstand for diskusjon. Det kultiveres bemerkelsesverdig mindre mikrober fra øyeoverflaten (conjunctiva, cornea) enn fra andre steder med normalflora (som for eksempel øvre luftveier, hud og tarm). Øyets epitel og tårevæske utgjør en effektiv barriere. Likevel vil man med genteknologiske metoder kunne påvise spor av en rikholdig flora i prøver fra øyet. Dette kan være bakterier som ikke kan kultiveres med tradisjonelle metoder, genfragmenter fra døde bakterier, midlertidig flora/kolonisering eller forurensing. I flere studier kultiveres også en rekke mikrober fra friske øyne. Dette kan også betraktes som midlertidig flora/kolonisering fremfor normalflora, evt forurensing ved prøvetaking.

Det er en betydelig geografisk variasjon i funn fra både syke og friske øyne. Økt forekomst i friske øyne ser ut til å gi økt forekomst av infeksjoner. Etiologiske forskningsresultater fra andre deler av verden kan dermed i noen tilfeller ha begrenset nytte i vår egen region, da de i stor grad uttrykker mikrobens utbredelse og ikke mikrobens patogenisitet.

Enkelte mikrober har adhesjonsfaktorer/toxiner som gjør dem i stand til å invadere et intakt epitel. De fleste mikrobene er avhengige av varierende grad av epitelskader/ytre faktorer for å kunne gi infeksjon, og under gitte omstendigheter kan alle mikrober gi infeksjon i øyet. Likevel er de luftveispatogene mikrobene, samt *S. aureus*, dominerende i øyep prøver ved konjunktivitt.

P. aeruginosa påvises ikke veldig ofte i øyep prøver, men står i særstilling pga sin evne til å penetrere underliggende strukturer, noe som kan gi alvorlig forløp og synstap.

N. gonorrhoeae og *C. trachomatis* er relativt vanlige funn globalt, men er meget sjeldent i Norge. Det nevnes likevel særskilt, da de i tillegg bør behandles systemisk samt at tradisjonell diagnostikk som regel ikke vil fange dette opp. Det krever derfor en spesiell oppmerksomhet ved neonatal konjunktivitt og ved seksuell risikoaktivitet.

Ved kontaktlinsebruk øker sannsynligheten for epitelskade i øyet, i tillegg til at forekomsten av koloniserende flora øker/endrer seg. Dette øker risiko for keratitt, og gir grunnlag for en etiologi med stor diversitet. Andre viktige risikofaktorer for keratitt er synskirurgi, tørre øyne (forårsaket av

sykdom, medikamentbivirkninger, allergier etc), topikale medikamenter (kontaminering, nedsatt lokalt immunforsvar etc) og traumer.

Polymikrobielle infeksjoner forekommer. Hvis ingen av de påviste mikrober har særskilt hyppighet, spesielle virulensfaktorer eller er spesielt assosiert med alvorlig forløp vil det kunne være villedende og vektlegge enkeltmikrober.

En del mikrober vil kunne vektlegges forskjellig ut ifra om det foreligger opplysninger om keratitt eller ikke. Det er likevel viktig at en klassifisering av mikrobene er praktisk anvendelig i forhold til de kliniske opplysninger som er oppgitt. Ofte vil slike prøver ha manglende eller mangelfulle opplysninger. Spesielt opplysninger om predisponerende faktorer vil ofte mangle. En opplysning om kontaktlinsebruk må heller ikke brukes til å tolke et mikrobiologisk funn i retning keratitt, hvis den kliniske vurderingen er entydig konjunktivitt. Det vil derfor kunne være hensiktsmessig med samme mikrobeklassifisering for både konjunktivitt og keratitt.

¹ Mandell, Douglas and Bennet´s Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight Edition.

² Perkins RE, Kundsinn RB, Pratt MV, Abrahamsen I, Leibowitz HM. Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *Journal of Clinical Microbiology*. 1975;1(2):147-149.

³ Terrence P O'Brien, Bennie H. Jeng, Marguerite McDonald & Michael B. Raizman (2009) Acute conjunctivitis: truth and misconceptions, *Current Medical Research and Opinion*, 25:8, 1953-1961

⁴ Wadhvani M, D'souza P, Jain R, Dutta R, Saili A, Singh A. Conjunctivitis in the newborn- A comparative study. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:254-7

⁵ Prentice MJ, Hutchinson GR, Taylor-Robinson D. A microbiological study of neonatal conjunctivae and conjunctivitis. *The British Journal of Ophthalmology*. 1977;61(9):601-607.

⁶ Identification of Causative Pathogens in Eyes with Bacterial Conjunctivitis by Bacterial Cell Count and Microbiota Analysis Aoki, Rumi et al. *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 4, 668 - 676

⁷ Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2013;310(16):1721-1730. doi:10.1001/jama.2013.280318

⁸ Justel M, Alexandre I, Martínez P, Sanz I, Rodriguez-Fernandez A, Fernandez I, et al. Vertical Transmission of Bacterial Eye Infections, Angola, 2011-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):471-473.

⁹ Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ Clinical Evidence*. 2012;2012:0704.

¹⁰ Høvdig, G. (2008), Acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmologica*, 86: 5-17

¹¹ UpToDate "Conjunctivitis"

¹² UpToDate "Evaluation of the red eye"

¹³ Jousseaume A, Funke G, Jousseaume F, Herbertz G. *Corynebacterium macginleyi*: a conjunctiva specific pathogen. *The British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(12):1420-1422. doi:10.1136/bjo.84.12.1420.

¹⁴ Shin H, Price K, Albert L, Dodick J, Park L, Dominguez-Bello MG. 2016. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *mBio* 7(2):e00198-16. doi:10.1128/mBio.00198-16.

¹⁵ Zegans ME, Van Gelder RN. Considerations in Understanding the Ocular Surface Microbiome. *American journal of ophthalmology*. 2014;158(3):420-422. doi:10.1016/j.ajo.2014.06.014.

¹⁶ www.eucast.org

Vurdering av bakteriefunn – intraokulære infeksjoner

Sandra Åsheim, overlege, mikrobiologisk fagområde, Diagnostisk klinikk,
Nordlandssykehuset i Bodø
Epost: sandra.asheim@nlsh.no

Definering av problemstilling:

Hvilke bakteriefunn er relevante ved intraokulære infeksjoner?

Forslag til anbefalinger:

Under hver hovedtype av endoftalmitter er det i teksten nedenfor ramset opp de vanligste undergruppene og hvilke agens man kan forvente. Forslag til hvilke bakteriefunn som kan forårsake intraokulære infeksjoner står kursivt. I og med at alle mikroorganismer kan forårsake intraokulære infeksjoner, må også andre agens enn de som er oppgitt vektlegges.

Bakgrunn:

Intraokulære infeksjoner (endoftalmitt) er sjelden men potensielt ødeleggende for syn og øye. Mikroorganismer er ikke naturlig forekommende inne i øyet. Risiko for total blindhet er stor og tilstanden må håndteres som ø-hjelp.

Infeksjonen forårsakes av mikroorganismer (oftest bakterier eller sopp) i fremre kammer og glasskropp. Endoftalmitt er en klinisk diagnose som kan konfirmeres av positiv fremre kammer eller glasskropp dyrkning. Negativ dyrkning utelukker ikke infeksjon.

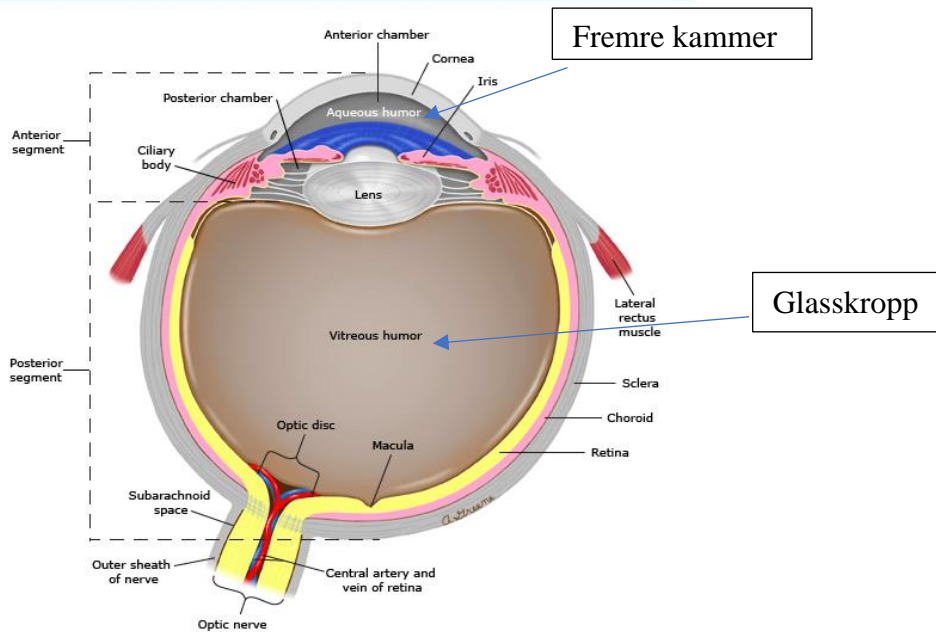
Prognosen avhenger av virulens til agenset og hvor fort behandling blir igangsatt.

Det finnes 2 ulike hovedtyper av endoftalmitter (1):

1. **Eksogen endoftalmitt** – forårsaket av penetrasjon gjennom øyets vegg f.eks intraokulære operasjoner eller injeksjoner, perforerende keratitter eller trauma.
 - Akutt postoperativ endoftalmitt
 - Kronisk postoperativ endoftalmitt
 - Bleb-assosiert endoftalmitt
 - Post-injeksjon endoftalmitt
 - Post traumatisk endoftalmitt – (dårligste prognosen)
2. **Endogen endoftalmitt** – mikroorganismene spres med blodet fra annet fokus (f.eks meningitt, endokarditt) gjennom blodtilførsel til øyet (choroidea).
 - Immunsupprimering eller tidligere inngrep i øyet er predisponerende faktorer.

Nedenfor følger de vanligste mikroorganismene som forårsaker endoftalmitt. Også andre mikroorganismer enn de som er nevnt kan forårsake infeksjon intraokulært.

Eye anatomy in cross section



Graphic 57690 Version 5.0

1) Eksogen endoftalmitt

Akutt postoperativ endoftalmitt:

Forekommer under 6 uker etter kirurgi – men hos 75% av tilfellene innen 1 – 7 dager. Oppstår vanligvis etter katarakt-kirurgi, men også andre typer kirurgi.

Insidens: 0.1 – 0.2 %. Tross lav forekomst, foretas det mange operasjoner som gjør tilstanden til viktig klinisk problemstilling (2).

Glasskroppen er mye mer følsom enn fremre kammer for infeksjoner med bakterier. Etter kataraktkirurgi forekommer ofte forbigående bakteriell kontaminasjon av fremre kammer fra pasientens egen konjunktival flora. Nesten all slags bakterier kan forårsake infeksjon. Immunsystemet klarer ta seg av liten mengde av relativt avirulente bakterier. Dersom kommunikasjon med glasskroppen skjer under operasjonen er risikoen for endoftalmitt mye høyere (14x) enn uten glasskroppens kommunikasjon (2).

Risikofaktorer: blefaritt, immunosupprimerte inkl. Diabetes mellitus, høy alder, intraoperative komplikasjoner f.eks uerfaren kirurg, lang operasjonstid, postoperativ sår lekkasje, materialet som blir brukt (1, 2)

Vitrectomi gir flest positive dyrkninger (90%), mens glasskropp aspirat gir 75 % positivitet ved dyrkning. Aspirat fra fremre kammer er kun positiv i 40% av tilfellene (2).

Største multisenter studie med best mikrobiologiske data er Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS). Prospektiv studie av 420 pasienter med postkatarakt endoftalmitt (3).

Det største nordiske studien med oversikt over endoftalmitt etter katarakt kirurgi etter er gjort i Sverige over 3 års periode. Det ble rapportert 112 postoperative infeksjoner. Funn av gram positive bakterier dominerte, forekomst av enterokokker var 25.3%. (6)

Ved påvisning av agens ved akutt postoperativ endoftalmitt er (6, 1, 2, 3) – sortert etter artikkel 6:

- Hvite stafylokokker - vanligst
- Enterokokker
- *Streptococcus species*
- Gule stafylokokker
- Andre gram positive bakterier
- *Cutibacterium acne* – tidligere *Propionebacterium acne* (6, 4)
- Gram negative bakterier (6, 2, 3, 4):
 - *Pseudomonas aeruginosa* (6, 4)
 - *H.influenzae* (6)
 - *Enterobacteriaceae* (6, 4)

Prognosen for synet avhenger av virulensen på mikroorganismen. Dårligste prognosen ses ved infeksjon med streptokokker og best prognose ved infeksjon med hvite stafylokokker eller dyrkningsnegative prøver.

Kronisk postoperativ endoftalmitt:

Også kalt forsinket onset endoftalmitt. Opptrer over 6 uker etter kirurgi (vanligvis måneder eller år etter kirurgi) (1)

Diagnostisering kan bli ytterligere forsinket pga snikende og diffust forløp, ofte uten smerter eller rødhet. Kan i noen tilfeller presentere seg på samme måte som akutt endoftalmitt.

I noen tilfeller blir tilstanden feildiagnostisert som kronisk pseudophakic endoftalmitt (pseudophakic=falsk lins(kataraktererad)). Her har man først behandlet med kortikosteroider grunnet mistanke om iritt. Det ses forbedring under behandling men symptomene kommer tilbake med en gang behandlingen med kortikosteroider stoppes. Ibland tar det måneder før korrekt diagnose stilles. Mange år trodde man at dette var en reaksjon på gjenværende linsedel og ble kalt toxic lens syndrome (2).

Relativt sjelden forekommende – kun 8% av all postoperativ endoftalmitt. Diagnose stilles på klinisk mistanke. Dyrkninger er ofte negative (1)

Dersom funn på dyrkning ved kronisk postoperativ endoftalmitt er vanligste mikroorganisme (1, 2, 4):

- *Cutibacterium acne* – tidligere *Propionebacterium acne* (vanligst)
- Hvite stafylokokker
- *Corynebacterium species*
- Soppinfeksjon
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staf. aureus*
- *Mycobacterium species*

Vanskelig å behandle, ofte må den “falske” linsen fjernes.

Bleb-assosiert endoftamitt

Kan forekomme etter trabekulektomi (filtrerende blåse i konjunktiva) men også vitrektomi, penetrerende keratoplastikk eller glaukom drenerende implantat (1).

Filtrerende bleb blir ofte brukt ved alvorlig glaukom der medikamentell behandling har mislykket. Det blir laget en kirurgisk «defekt» i sklera som kun dekkes av konjunktiva. Det medfører at øyevæske kan lekke ut fra øyets forkammer og på slik måte bli absorbert.

Infeksjon kan komme mange år etterpå som kan være vanskelig å skille fra postoperativt ubehag, eller at infeksjonen kommer så seint at tidligere kirurgisk inngrep er blitt «glemt».

Oftest er bleben plassert i øvre delen av øyet. Risiko for endoftalmitt er 0.06 – 13.2% (2). En studie på 239 øyne hos 198 pasienter viste at risikoen var 1.3% / år med risiko på 7.5% etter 5 år (2).

Infeksjon kan opptre akutt eller forsinket (mange måneder eller år etterpå).

Opptre med *plutselig akutt oppstart* - ligner på akutt postoperativ endoftalmitt. Dette er mer sjelden og i en studie var *mestdelen forårsaket av hvite stafylokokker* (2)

Forsinket oppstart – mer vanlig. Assosiert med mer virulent bakterie-stamme med dårligere prognose mtp synen.

Klinisk mistanke bekreftes med dyrkning fra glasskropp. Disse dyrkningene kan være negative i 45 % av tilfellene (2).

Vanligste påviste agens ved forsinket oppstart av Bleb-assosiert endoftalmitt er (1, 2):

- *Streptococcus species (viridans streptokokker eller S.pneumoniae)*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Enterococcus faecalis*
- *Gram negative staver (andre enn H.influenzae) f.eks Serratia er rapportert – men er sjelden.*

Prognosen for synet: Ofte dårlig. Kun 13% av 32 pasienter i en studie fikk 20/40 eller bedre syn. 50% fikk minimal syn (5/200) og 10 % ble blind (2).

Post-injeksjon endoftalmitt

Injeksjoner i glasskroppen: vanligst er anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) – gis rutinemessig for behandling av ulike retinale tilstander inklusive diabetisk makula ødem, aldersrelatert makula degenerasjon, etc. Risiko for endoftalmitt er lav (0.02 – 0.32%) (1).

Hver injeksjon gir like stor risiko som etter katarakt operasjon. En studie viste at risikoen er 0.02 - 0.09% / injeksjon (2). Ofte gis disse injeksjonene månedlig – gir kumulativ risiko. På mange senter ser man derfor dette tilstand oftere enn postkatarakt endoftalmitt.

Injeksjoner med kortikosteroider gir høyere infeksjonsrisiko enn VEGF – 0.13% men sterile inflammasjoner opptre hyppigere etter kortikosteroid injeksjoner (1.1 – 2.7%) (2)

Grunnet at intravitreale injeksjoner er blitt mer og mer vanlige, har insidensen økt dramatisk de siste 10 åren.

Sterile eller non-infeksiøse endoftalmitter kan forekomme etter intravitreal injeksjon, f.eks etter injeksjon av aflibercept, bevacizumab, ranibizumab og triamcinolone (kortikosteroid) (1). Årsaken kan være immunologisk respons til selve medisinen eller for triamcinolone kan det relateres til små medisin partikler som migrerer til fremre kammer i øyet. Det kan være

vanskelig å skille denne tilstanden fra infeksjøs årsak. Det er derfor forsvarlig å behandle dette tilstanden som infeksjøs. Det er også vært rapportert utbrudd grunnet kontaminerte batcher av bevacizumab og triamcinolone.

Bakteriologien ligner den etter postkatarakt endoftalmitt) (1), bortsett fra at forekomsten av viridansstreptokokker er mye høyere (30% vs 9%) (2). Årsak er at injeksjonene skjer utenfor operasjonsstua uten munnbind. Ved prating kan oral-flora spre seg i luften som kan kontaminere øye-overflaten. Det anbefales derfor å bruke munnbind. En studie i Frankrike (2) på 300 000 intravitreale injeksjoner viste infeksjonsrate på 0.021% når øyelegen brukte kirurgisk kleddsel, handskar, lue, munnbind.

Ved postinjeksjon endoftalmitt ses nesten alltid funn av gram positive kokker (1, 2)

- *Hvite stafylokokker*
- *Streptococcus species*
- *Staph aureus*

Posttraumatisk endoftalmitt:

Sjelden tilstand. Er assosiert med de mest virulente mikroorganismene med varierende agens. Etter åpen trauma på øye-eplet forekommer dette i 2 – 12% av tilfellene, men ved intraokkulære fremmedlegemer er det opp til 50% infeksjonsrisiko (1). Infeksjonsrisiko er avhengig av skademekanisme. F.eks skade med skitten materiale, plantemateriale, traumatisk linseruptur, mm.

Noen metalliske fremmedlegemer, f.eks 100% kobber kan forårsake sterile infeksjoner som kan være vanskelig å skille fra infeksjøs årsak.

80-90% av dyrkningspositive tilfeller er forårsaket av bakterier (1):

Vanligste agens ved posttraumatisk endoftalmitt er:

- *Bacillus cereus (1, 2, 4)*
- *Hvite stafylokokker (1, 2)*
- *Streptococcus species (1, 2, 4)*
- *Gram negative bakterier, f.eks Klebsiella (2) og Pseudomonas (1, 2) Enterobacter (1)*
- *Sopp (1, 2, 4)*
- *Clostridium species (4)*
- *Microsporidium species (4)*

Infeksjon med *Bacillus cereus* kan være ødeleggende for øyet og er vanlig årsak til endoftalmitt etter trauma (1). Gir hyperakutt presentasjon (ofte 12 – 24 timer etter øyeskade) og fulminant bakteriell endoftalmitt. Har ekstremt dårlig visuell prognose også etter rask oppstart med behandling (2).

2) Endogen endoftalmitt

Uvanlig form for endoftalmitt, 5 – 10% av alle endoftamitter.

Forårsaket av hematogen spredning til øyet. 1/3 av pasientene har bilateral involvering (1).

Diagnostisering kan noen ganger være utfordrende. Opp til 26% av tilfellene ble feildiagnostisert eller fikk forsinket diagnose i en studie (5).

Pasienter som ikke har systemiske symptomer blir ofte feildiagnostisert som uveitt (2). Endogen endoftalmitt må mistenkes hos alle pasienter som klager over nedsatt syn eller øyesmerter dersom de har bakteriemi eller er stoffermissbrukere.

Tilstanden ses primært hos multi morbid personer eller hos pasienter med bakom forliggende sykdom slik som f.eks sepsis, diabetes mellitus, malignitet, iv stoffavhengighet, immunsuppresjon og endokarditt (2).

I øst Asia er lever abscess forårsaket av *Klebsiella pneumoniae* den hyppigste årsaken (over 60% av tilfellene) (2).

Noen pasienter har ikke predisponerende sykdom. Her finner man sjelden infeksjonsårsaken (1).

Symptomdebut kan ligne på eksogen endoftalmitt og kan variere mellom pasienter beroende på virulens av mikroorganismen. Ettersom pasienten har hematogen spredning av infeksjon til øyet kan de også ha systemiske tegn på sykdom med feber og influensa lignende symptomer hos 1/3 av pasientene. 75% av pasientene har noen form av tegn på systemisk infeksjon.

Endogen endoftalmitt er vanligvis forårsaket av:

- *Staphylococcus aureus* (1, 4)
- *Streptococcus species mest* (1, 2, 4)
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Gruppe A streptokokker* (2) *Gruppe B streptokokker* (1, 2, 4)
 - *Streptococcus anginosus* gruppen (2)
- *Enterococcus* (1)
- *Gram negative bakterier* (2, 4), spesielt *Klebsiella pneumoniae* (1, 2)
- *Bacillus species* (4)
- *Nocardia* (1) – ses typisk hos immunsupprimerte men også hos ellers friske individer. Ofte bakom forliggende lungeinfeksjon der øye infeksjon ofte er presenterende symptom.
- *Til forskjell fra eksogen endoftalmitt er soppinfeksjoner vanligere forekommende* (1).

I Asia er gram negative bakterier vanligst, spesielt *Klebsiella pneumoniae*. Forekomst av gram negative bakterier er også økende i vår del av verden.

Det er viktig å ta blodkulturer. Antall positive funn varierer fra studie til studie mellom 30 – 75% (1, 2, 4). Glasskroppsbiopsi anbefales. Her er andelen positive prøver mellom 75 – 87% i ulike studier (1, 2).

Det må utføres systemisk undersøkelse for å finne infeksjonsfokus, helst sammen med infeksjonsmedisinere.

Prognose av syn: Avhenger av virulens av mikroorganismen som forårsaker sykdommen.

Referanser:

1. Nora V.Laver, Charles S. Specht: The Infected Eye – Clinical Practice and Pathological Principles
2. UpToDate, Bacterial endophthalmitis: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-endophthalmitis>
3. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, Kelsey SF: Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. Am J Ophthalmol. 1996;122(1):1.
4. UK Standards for Microbiology Investigations, SMI B2: Investigation of bacterial eye infections: <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-2-investigation-of-eye-swabs-and-canalicular-pus> and https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/612529/B_2i6.1.pdf
5. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas: Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. Surv Ophthalmol. 2014 Nov-Dec;59(6):627-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.002. Epub 2014 Jun 18.
6. G.Wejde, P.Montan, M.Lundström, U.Stenevi, W.Thorburn: Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective surey 1999-2001. Acta Ophthalmologica. Feb 2005; Volume 83, Issue 1 page 7 – 10.

Resistensbestemmelse ved øyeinfeksjoner (overfladiske og dype)

Karianne Wiger Gammelsrud, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus og AFA.

Programkomiteen ønsket særlig tre problemstillinger belyst:

- 1) Når skal det resistensbestemmes?
- 2) Hvilke midler skal testes?
- 3) Hvordan bør resistensbestemmelse svares ut?

Det som skiller øyeprøver fra en del andre prøver, er at behandlingen ofte er lokal, evt. i kombinasjon med systemiske midler. I tillegg er det stor forskjell på alvorlighetsgraden til de ulike øyeinfeksjonene. Generelt deler vi inn øyeinfeksjonene i overfladiske (f.eks. konjunktivitt) og dype (f.eks. endoftalmitt). Vurdering av hvilke mikrober som anses som klinisk relevante vil bli gjennomgått i andre innlegg.

1) Når skal det resistensbestemmes?

Relevante funn ved dype øyeinfeksjoner bør alltid resistensbestemmes da det vil være indikasjon for systemisk antibiotikabehandling. For øvrig er det noen av de overfladiske infeksjonene som også alltid bør resistensbestemmes: Keratitt samt konjunktivitt hos premature eller syke nyfødte inneliggende nyfødt intensiv.

I tillegg skal alltid gonokokker resistensbestemmes, uavhengig av lokalisasjon.

2) Hvilke midler skal testes?

Ved dype infeksjoner og keratitt utføres resistensbestemmelse i henhold til mikroben som er funnet. I tillegg bør lokalmidler legges til dersom de ikke inngår i standard resistensoppsett: Kloramfenikol, fusidinsyre (Gram-positive) og ciprofloksacin. Rutinemessig resistensbestemmelse bør også omfatte screening for *resistensmekanismer* av særlig klinisk og smittevernmessig betydning.

I AFAs anbefalte resistenspaneler, versjon 4 (primærhelsetjenesten), basert på selektiv rapportering, anbefales følgende panel for overfladiske øyeinfeksjoner¹:

Kun midler til lokal behandling. Vurder indikasjon for å rapportere systemiske midler i tillegg.

Midler og resistensmekanismer	Pneumokokker	Stafylokokker	Haemophilus influenzae	Moraxella catarrhalis
Kloramfenikol ^G	M1	M1	M1	M1
Fusidinsyre ^G	-	M1	-	-
Ciprofloksacin ^G	-	- X	M3	M3

MRSA	-	MS	-	-
PRP (penicillinresistente pneumokokker)	MS	-	-	-

M1 = førstehåndsmidler; **M3** = reservemidler; **MS** = screening for resistensmekanismer

^G Ved opplysninger om graviditet eller amming: Vurder klinisk relevans og behov for rapportering av flere midler. ^X Rapportering anbefales ikke, selv om middelet kan kategoriseres som virksomt i henhold til tolkningskriteriene i brytningspunkttabellen.

3) Hvordan bør resistensbestemmelse svares ut?

En av hovedutfordringene ved besvaring av resistensbestemmelse for øyeinfeksjoner, er at vi mangler kliniske brytningspunkter (bp) for antibiotika til lokalbehandling; alle bp baserer seg på antibiotika til systemisk bruk.

EUCAST har flere "EUCAST Guidance Documents in susceptibility testing". Et av dokumentene, "Breakpoints for topical use of antimicrobial agents"², omtaler utfordringene rundt bp for antibiotika til lokalt bruk. For de fleste lokale preparatene finnes det lite/ingen farmakokinetiske data, og antibiotikakonsentrasjonene på infeksjonsstedet er ukjente. Mange antar at man vil få økt antibiotikakonsentrasjon på infeksjonsstedet når behandling er gitt lokalt i forhold til systemisk, men dette er ikke tilstrekkelig undersøkt, og kan faktisk også vise seg galt. EUCAST har ikke klart å komme til en konsensus og foreslår i sitt dokument to alternative tilnærminger:

- 1) Bruk ECOFFs for alle midler ved lokalbehandling
- 2) Bruk kliniske bp når disse foreligger og ECOFFs når kliniske bp mangler

EUCAST har et eget avsnitt om "topical agents" i brytningspunkttabellen³. Denne vil bli innlemmet i NordicASTs brytningspunkttabell fra 2019. Her er det oppgitt både ECOFF og systemiske kliniske bp for *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* A, B, C and G, *H. influenzae*, *Moraxella* spp. for en rekke antibiotika, bl.a. gentamicin, ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, kloramfenicol, colistin (polymyxin B), fusidinsyre, neomycin, bacitracin.

Selv om det ikke er noe eget dokument som omhandler antimykotiske midler til lokal bruk, vil prinsippene være de samme som for antibakterielle midler.

Der man enten avstår fra resistensbestemmelse, eller resistensbestemmelsen vil gjelde lokal antibiotikabehandling, bør rapporten inneholde en kommentar som forklarer usikkerheten, for eksempel: "Den prediktive verdien av resistensbestemmelse som veiledning for lokalbehandling er usikker" eller "SIR kategorisering er basert på systemisk behandling og gjenspeiler ikke nødvendigvis effekt ved lokal applikasjon".

Forslag til anbefalinger:

Relevante mikrober fra dype øyeinfeksjoner og keratitt, samt konjunktivitt hos premature og syke nyfødte bør alltid resistensbestemmes. Resistensbestemmelsen utføres i tråd med den

enkelte mikrobe, men bør suppleres med typiske lokalmidler (kloramfenikol, fusidinsyre og ciprofloksacin).

Fordi kliniske brytningspunkter for antibiotika til lokal bruk mangler, bør det alltid følge en kommentar med besvarelsen (enten resistensbestemmelse er utført eller ikke) som forklarer denne usikkerheten.

Referanser

1. I AFAs anbefalte resistenspaneler, versjon 4 (primærhelsetjenesten):
<https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester.%20-sentre%20og%20fagråd/AFA%20-%20arbeidsgruppen%20for%20antibiotikaspørsmål/Resistenspaneler/AFAs%20anbefalte%20resistenspaneler%20version%204.pdf>
2. Breakpoints for topical use of antimicrobial agents (EUCAST Guidance Documents in susceptibility testing), Version 2 19 December 2016:
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Topicals_guidance_note_v2.pdf
3. EUCAST Clinical breakpoints - bacteria (v 8.1):
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf

Sammendrag

Tittel: Diagnostikk av mykobakterieinfeksjoner i øyet

Navn: Anne Torunn Mengshoel, Folkehelseinstituttet

Problemstilling

Når er det aktuelt å undersøke for mykobakterier?

Ved hvilke kliniske problemstillinger bør man tenke på NTM infeksjoner?

Hvordan skal prøven transporteres til laboratoriet?

Hvilke mikrobiologiske undersøkelser er aktuelt å utføre?

Hva skal prioriteres når det er lite prøvemateriale?

Forslag til anbefaling

Nært samarbeid med øyelege for å vurdere sannsynlighet for mykobakterieinfeksjon ut ifra det kliniske bildet

Forenklet kan man si at «*Mycobacterium tuberculosis*-complex» (MTBC) vanligvis gir intraokulær infeksjoner etter hematogen spredning fra infeksjonsfokus et annet sted, mens «non-tuberculouse mycobacteria» (NTM) vanligvis gir en primær ytre infeksjon av øyet eller omkringliggende strukturer, etter inngrep, traume, fremmedlegeme etc. Men en rekke ulike manifestasjoner kan sees ved mykobakterieinfeksjoner, så spesialkompetanse/litteratur kan være nødvendig for å avgjøre sannsynligheten for MTBC eller NTM infeksjon.

Kartlegge risikofaktorer for mykobakterieinfeksjon

Er pasienten smittet med tuberkulose? Har pasienten tuberkuløs sykdom?

Foreta klinisk undersøkelse og diagnostikk mtp dette. Foreligger en aktiv eller latent infeksjon? Utføre IGRA for å bekrefte latent infeksjon.

Foreligger det risikofaktorer for NTM øyeinfeksjon?

Har pasienten gjennomgått et inngrep eller vært utsatt for traume eller fremmedlegeme? Benytter pasienten kontaktlinser eller steroider?

Har pasienten NTM infeksjon andre steder?

Foreta relevant klinisk undersøkelse og diagnostikk mtp dette. Foreligger det risikofaktor for NTM infeksjon generelt? Er pasienten immunosupprimert eller kronisk lungesyke?

Foreligger det manglende respons på annen behandling?

Mikrobiologisk diagnostikk ved mistanke om mykobakterieinfeksjon

Viser til Strategirapport fra 2016 om mykobakteriediagnostikk for prøvetakning og forsendelse.

Det er viktig at adekvat prøvemateriale blir tatt og at dette blir sendt til mikrobiologisk diagnostikk. Mengde av prøvemateriale som er tilgjengelig vil være avhengig av hvor infeksjonen er lokalisert. Anbefalte undersøkelser:

Utføre direkte mikroskopi mtp syrefaste staver.

Utføre «nucleic acid amplification test» (NAAT) direkte i prøvematerialet for påvisning av MTBC hvis tuberkulose kan være aktuelt, og event. NAAT for påvisning av bakterier generelt.

Inkubere medier til alminnelig bakteriologisk dyrkning minimum 7 dager for å kunne fange opp hurtigvoksende mykobakterier.

Utføre mykobakteriedyrkning på flytende og faste medier ved vanlig temperatur 35-37° C og lavere temperatur 25-33° C ved mistanke om NTM infeksjon (for eksempel *M. chelonae* har et lavere temperatur optimum).

Ved lite prøvemateriale bør dyrkning event. NAAT prioriteres.

Men diagnosen kan ikke alltid bekreftes mikrobiologisk, spesielt vil dette gjelde intraokulære infeksjoner hvor det kan være vanskelig å få tak i materiale fra infeksjonsfokus og sensitiviteten ved undersøkelse av intraokulær væske ikke er høy nok til å utelukke infeksjon.

Kort innledning/bakgrunnsstoff

Mykobakterier er aerobe stavbakterier, danner ikke sporer, er ubevegelige og «syrefaste» (lar seg ikke avfarge med syre-alkohol ved spesialfarging). Veksthastigheten er generelt lav, men varierer og danner grunnlag for inndeling i hurtig- og langsomtvoksende arter. Hurtigvoksende arter vokser på fast medium innen 7 dager etter utsæd fra flytende bakteriekultur.

Slekten mykobakterier omfatter arter i *M. tuberculosis*-komplekset (MTB) og «non-tuberculose mycobacteria» (NTM). MTB er langsomtvoksende, mens NTM kan være både hurtig- og langsomtvoksende. I motsetning til MTB, finnes NTM normalt i våre omgivelser, f.eks. i jord og vann, men kan gi opportunistiske infeksjoner.

Med introduksjon av nye molekylære metoder har stadig flere NTM arter blitt identifisert, per i dag er 186 mykobakteriearter og 13 underarter identifisert (1). Spesielt for NTM er inndeling i grupper/kompleks, arter og underarter vært i endring den senere tid, avhengig av hvilken metode som er benyttet til identifikasjon. Ved bruk av helgenomsekvensering har man fått ny innsikt om slektskapet mellom mykobakterieartene (2).

Prøvevolum (med eller uten dekontaminasjon) for påvisning av mykobakterier: 0,5 ml til MGIT rør og fra 0,2 til 0,5 ml til LJ rør, fra 100 til 750 µl til NAAT for påvisning av MTBC eller bakterier generelt.

Øyeinfeksjon med MTBC

MTBC kan gi infeksjoner i og omkring øyet, men dette er ikke den vanligste formen for ekstrapulmonal tuberkulose (TB). Øyeinfeksjon kan forekomme med eller uten symptomer på tuberkuløs sykdom i andre organ.

Den rapporterte incidensen av tuberkuløse øyeinfeksjon varierer, avhengig av hvilke kriterier som er benyttet for å stille diagnosen og hvilken populasjon som er undersøkt (3).

Øyet kan bli infisert ved ulike mekanismer og ulike strukturer kan bli affisert (3, 4, 5). For en detaljert beskrivelse av de ulike kliniske manifestasjonene vises det til de oppgitte referansene og spesiallitteratur.

Det vanligste er ved hematogen spredning (fra lunge eller ekstrapulmonal infeksjon) og en intraokulær infeksjon, med affeksjon av uvea og ulike former for uveitis (uveitt): affeksjon av iris (regnbuhinnen) og corpus ciliare (strålelegemet) gir en anterior uveitis (fremre uveitt), choroidea (årehinnen) gir en posterior uveitis (bakre uveitt) og corpus vitreum (glasslegemet) gir en intermediær uveitis (intermediær uveitt). Retina (netthinnen) kan også bli affisert enten fra underliggende uvea eller direkte ved hematogen spredning, men infeksjon av retina alene er sjeldent.

Det typiske er granulomatøs inflammasjon, men manifestasjon uten granulomer kan også forekomme. Den vanligste formen er posterior uveitis med choroidale tuberkler event. tuberkulom.

En primær ytre infeksjon av øyet med affeksjon av palpebrae (øyelokk) og conjunctiva (bindehinnen), kan også forekomme selv om dette er uvanlig. I sjeldne tilfeller kan event. cornea (hornhinnen), sclera (senehinnen) og glandula lacrimalis (tårekjertelen) også bli affisert.

Infeksjon av øyet kan resultere i en endophthalmitis (endoftalmitt) eller panophthalmitis (panoftalmitt).

Infeksjon i orbita er sjelden, men kan forekommet.

I tillegg tenker man at noen former for infeksjon (phyctenular sykdom, Eales' sykdom), skyldes en hypersensitivitets reaksjon.

«Immune recovery uveitis (IRU)» kan forekomme hos pasienter med HIV og TB i forbindelse med antiviral terapi og immun rekonstitusjon.

Når det gjelder diagnostikk er dette utfordrende, og ofte får man ikke verifisert diagnosen mikrobiologisk raskt nok eller i det hele tatt. Det kan være vanskelig å få tatt prøvemateriale fra infeksjonsfokus, intraokulær væske kan være eneste mulighet, og prøven kan inneholde få bakterier, dessuten behøver det ikke være bakterier tilstede hvis tilstanden er immunologisk betinget. Dyrkning tar tid og sensitiviteten på direkte mikroskopi og NAAT er for lav til å utelukke TB. Når det gjelder sensitivitet og spesifisitet for ulike NAAT, vil det være

avhengig av prøvolum, DNA ekstraksjonsmetode, antall målgen i testen, type teknikk som benyttes og tilstedeværelse av inhibitorer i prøven (6).

TABLE 1. Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction (PCR) targets for diagnosis of ocular tuberculosis.

	Samples	Targets used in PCR	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PCR study				
Gupta et al. (2007) ⁵	Ocular fluid	IS6110	47.1	
Arora et al. (1999) ¹⁶	Ocular fluid	IS6110	37.7	95.3
Biswas et al. (1999) ²⁰	Ocular fluid	IS6110	46.1	97.7
Madhavan et al. (2000) ²¹	Ocular fluid	MPB64	47.8	88.8
Singh et al. (2012) ¹⁷	Ocular fluid	MPB64	57	90
Sharma et al. (2013) ¹¹	Ocular fluid	IS6110, MPB64 & Protein B (MPCR)	77	100
Balne et al. (2013) ¹⁸	Ocular fluid	IS6110, MPB64 & Protein B (MPCR)	70.2	
LAMP study				
Sharma et al. (2015) ²²	Ocular fluid	IS6110	70	100
Balne et al. (2013) ¹⁸	Ocular fluid	MPB64	85.2	100

Øyeinfeksjon med NTM

NTM kan som MTB gi infeksjoner både i og omkring øyet, men mekanismen for infeksjon og hvilke strukturer som affiseres er vanligvis ulikt (7). For en detaljert beskrivelse av de ulike kliniske manifestasjonene vises det til oppgitt referanse og spesial-litteratur.

Til forskjell fra infeksjoner med MTBC, er en primære ytre infeksjon av øyet (cornea, sclera og conjunctiva) eller omkringliggende strukturer (palpebrae, glandula lacrimalis og orbita), vanligere enn intraokulære lokalisasjon, ved NTM infeksjoner. Det er affeksjon av cornea med keratitis (keratitt) som sees oftest (7).

TABLE 1: Distribution of the types of ocular NTM infections.

Type of infection	Number of eyes (n = 420)
Periocular and adnexal infections	
Orbital [5, 10–16]	11 (2.6%)
Eyelid and periocular skin [14, 17–25]	28 (6.7%)
Lacrimal system [14, 18, 26–34]	17 (4.0%)
Total	56 (13.3%)
Ocular surface infections	
Keratitis [3, 4, 8, 27, 35–133]	290 (69.0%)
Scleritis [134–143]	18 (4.3%)
Conjunctivitis [144–146]	3 (0.7%)
Total	311 (74.0%)
Intraocular infections and uveitis	
Endophthalmitis [6, 74, 92, 106, 116, 133, 138, 147–172]	44 (10.4%)
Choroiditis [4, 173–176]	6 (1.5%)
Iridocyclitis [177]	1 (0.2%)
Panuveitis [178]	2 (0.5%)
Total	53 (12.6%)

Hurtigvoksende mykobakterier rapporteres oftest, og *M. chelonae* er vanligst blant disse (7).

Mycobacterial species	Number of Eyes n = 420
<i>M. chelonae</i>	179 (42.6%)
<i>M. fortuitum</i>	62 (14.8%)
<i>M. abscessus</i>	46 (11.0%)
<i>M. avium complex</i>	8 (1.9%)
<i>M. szulgai</i>	8 (1.9%)
<i>M. avium</i>	4 (1.0%)
<i>M. gordonae</i>	4 (1.0%)
<i>M. immunogenum</i>	4 (1.0%)
<i>M. haemophilis</i>	3 (0.7%)
<i>M. kansasii</i>	3 (0.7%)
<i>M. massiliense</i>	3 (0.7%)
<i>M. chelonae-fortuitum complex</i>	2 (0.5%)
<i>M. mucogenicum</i>	2 (0.5%)
<i>M. aurum</i>	1 (0.2%)
<i>M. flavescens</i>	1 (0.2%)
<i>M. goodii</i>	1 (0.2%)
<i>M. houstonense</i>	1 (0.2%)
<i>M. intracellulare</i>	1 (0.2%)
<i>M. marinatum</i>	1 (0.2%)
<i>M. phlei</i>	1 (0.2%)
<i>M. smegmatis</i>	1 (0.2%)
Unknown NTM species	84 (20.0%)

Typiske risikofaktorer for NTM øyeinfeksjon er: inngrep (for eksempel synskorreksjon med øyelaser (LASIK: Laser in-situ keratomileusis), øyelokksoperasjon (blepharoplastikk)), traume, fremmedlegeme, implantat, bruk av kontaktlinser og steroid (7, 8).

Immunsuppresjon som HIV/AIDS kan disponere for NTM øyeinfeksjon og NTM kan også som MTB infisere øyet som et resultat av spredning fra primært infeksjonsfokus et annet sted i kroppen.

Spesielt kan man mistenkt NTM infeksjon ved en indolent og langsomt innsettende infeksjon etter et inngrep.

Typisk klinikk ved NTM keratitt er såkalt «cracked windshield» (knust frontrute) i kanten av et sentralt infiltrat. Dette kan også ligne keratitt som sees ved sopp og herpes infeksjon, så ved manglende respons på behandling av disse tilstandene, bør man undersøke muligheten for NTM infeksjon.

Ved mistanke om NTM infeksjon bør man dyrke på både fast (LLöwenstein-Jensen eller Middlebrook 7H10/7H11) og flytende (MGIT) medium (8). Ved tilstrekkelig prøvemateriale bør man også utføre mikroskopi mtp syrefaste staver.

For å påvise NTM er det viktig å få representativt materiale til diagnostikk, og prøvetaknings teknikk vil jo være avhengig av hvilken infeksjon det er snakk om. Ingen vekst av mykobakterier i en overfladisk penselprøve kan ikke utelukke infeksjon. Incisjon med drenasje eller biopsi fra en lesjon eller skrapping av infiltrat kan være nødvendig.

Det er ikke uvanlig at diagnosen ved NTM øyefeksjoner blir forsinket. Dette kan skyldes at man ikke får vekst av NTM eller at veksten kommer sent, at bakterien har blitt feil identifisert (for eksempel som *Nocardia sp.* eller *Corynebacterium sp.*), det kliniske bildet har blitt feil diagnostisert (for eksempel som herpes keratitis eller sopp keratitis) eller at sending av prøve til undersøkelse for mykobakterier har blitt forsinket.

Referanser

1. www.bacterio.net/mycobacterium.html
2. [The new phylogeny of the genus Mycobacterium: The old and the news.](#)
Tortoli E, Fedrizzi T, Meehan CJ, Trovato A, Grottola A, Giacobazzi E, Serpini GF, Tagliazucchi S, Fabio A, Bettua C, Bertorelli R, Frascaro F, De Sanctis V, Pecorari M, Jousson O, Segata N, Cirillo DM. Infect Genet Evol. 2017 Dec;56:19-25.
3. [Ocular Tuberculosis.](#)
Albert DM, Raven ML. Microbiol Spectr. 2016 Nov;4(6). Review.
4. [Clinics of ocular tuberculosis.](#)
Gupta V, Shouhgy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, Tabbara KF. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Feb;23(1):14-24. Review.
5. <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-and-the-eye#H5509250>
6. [Diagnosis of Ocular Tuberculosis.](#)
Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K, Accorinti M, Sharma A, Gupta A, Rao NA, Chee SP. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(2):208-216.
7. [Nontuberculous Mycobacterial Ocular Infections: A Systematic Review of the Literature.](#) Kheir WJ, Sheheitli H, Abdul Fattah M, Hamam RN. Biomed Res Int. 2015;2015:164989. Review.
8. [Nontuberculous mycobacterial ocular and adnexal infections.](#)
Moorthy RS, Valluri S, Rao NA. Surv Ophthalmol. 2012 May-Jun;57(3):202-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2011.10.006. Review.

Soppinfeksjoner i øyet med fokus på soppkeratitt og -endoftalmitt

Cecilie Torp Andersen

Leder for referanselaboratoriet for medisinske sopp sykdommer

Mikrobiologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

ceanders@online.no

Når bør man tenke på sopp og hvordan stille diagnosen?

1 Soppkeratitt:

Risikofaktorer

Ved keratitt er risikofaktorene for infeksjon med sopp de samme som for bakterielle infeksjoner og det er alltid viktig å ta høyde for sopp. Spesiell årvåkenhet anbefales når det foreligger predisponerende årsaker som svekket immunitet, langvarig dråpebruk, traume med vegetabilsk materiale og etter annen primærinfeksjon.

Infiltrat med uklar avgrensning, fjæraktige utløpere og satellitt-lesjoner *kan* eventuelt observeres klinisk.

Vanligste agens

Store geografiske forskjeller globalt, i Norge vanligvis Candida, Fusarium og Aspergillus avhengig av predisponerende faktorer

Prøvemateriale

Korneaavskrap

2 Soppendoftalmitt

Sees både i forbindelse med eksogen og endogen endoftalmitt.

Eksogen endoftalmitt: Direkte inokulering fra øyets utside etter operasjoner, penetrerende skade eller alvorlig øyeinfeksjon.

Vanligste agens: Fusarium, Aspergillus Candida.

Endogen endoftalmitt: Hematogen spredning av mikroorganismer fra annen infeksjonskilde som sopp hos immunsupprimerte.

Vanligste agens: Gjærsopp (Candida), sjeldnere muggsopp, hyppigst Fusarium eller annen muggsopp som spres hematogent.

Ved begge tilstander er det viktig å stille diagnosen raskt for å unngå nedsatt syn.

Prøvemateriale

Aspirasjon av forkammervæske og biopsi eller væske fra Corpus vitreum

Veileder i oftalmoskopi anbefaler dyrkningsprøve fra ytre øye (pensel), biopsi av corpus vitreum 0,2-0,3 ml. Noen øyeavdelinger (OUS) sender også aspirat fra fremre kammer i saltvann.

Diagnostikk ved soppinfeksjoner i øyet

Korneaavskrap; som til bakteriologisk undersøkelse. Ved terapirefraktær keratitt eller spesifikk mistanke bør utvidede undersøkelser vurderes, men soppdyrkning bør inngå som del av rutineundersøkelsene ved keratitt.

Forkammervæske og biopsi eller væske fra Corpus vitreum, som over. På grunn av infeksjonens alvorlighet bør mikroskopi og soppdyrkning også her inngå som rutineundersøkelse. Bruken av direkte PCR/sekvensering er økende og bør benyttes hvis mulig. Da det alltid er lite prøvemateriale må fordelingen av prøvemateriale og aktuelle skåler sikre vekst av *alle* aktuelle agens.

Mikroskopi

Ved mistanke om sopp vil calcofluorwhite mikroskopi i tillegg til Gramfarging raskt kunne påvise soppelenter/hyfer. Hvis lite materialet kan dette kan utføres på Grampreparatet.

DNA påvisning

Det er tilgjengelig spesifikke PCR analyser for påvisning av Aspergillus og Mucorales ved referanselaboratoriet dessuten kan sekvensering av sopp DNA (ITS eller D1D2) utføres direkte i presumptivt sterilt prøvematerialet (pr 2018 AHUS, Haukeland, St.Olav og OUS).

Bruken av disse analysene er økende og øker diagnostisk sensitivitet. Optimalt prøvevolum ved flytende materiale er 500 µl, men volum ned til 50 µl godtas for alle flytende prøvematerialer.

Dyrkning

Bakteriologisk undersøkelse inklusiv soppdyrkning.

Dersom ikke det foreligger samtidig vekst av bakterier vil vanlige dyrkningsmedier også fremme vekst av sopp.

Ved mistanke om sopp eller nok materiale anbefales alltid tillegg av en SAB skål. Alle skåler inkuberes i 37 grader i 7 døgn ved mistanke om muggsopp. Hvis nok materiale utsæd på en SAB skål som inkuberes parallelt i 28 grader,. Forlenget inkubering anbefales inntil 4 uker ved sterk klinisk mistanke, funn av sopp ved mikroskopi eller genteknologisk påvisning uten oppvekst. Buljonganrikning kan også benyttes med utsæd på SAB skål og inkubering i 7 dager

til 4 uker. Se tabell under. For detaljer vises det til Strategimøtet i medisinske sopp sykdommer 2013.

Indikasjon	Prøvetype	Medier	Inkubasjon			Avlesning	Aktuelle agens
			Temp	Atmosfære	Tid		
Ved klinisk mistanke	Avhengig av problemstilling kornealavskrap eller aspirat/biopsi fra indre øye	Sabouraud agar	35-37 Eventuelt 28-30	Luft	7 dager men inntil 4 uker på indikasjon*	Daglig 7 dager deretter minst ukentlig	Gjærsopp og muggsopp

* Forlenget inkubasjon anbefales inntil 4 uker ved sterk klinisk mistanke, funn av sopp ved mikroskopi eller genteknologisk påvisning uten oppvekst.

Referanselaboratoriet

Isolat fra endoftalmitt og keratitt bør sendes til referanselaboratoriet for identifikasjon og resistensbestemmelse og vi kan være behjelpelig med genteknologisk påvisning av ulike sopparter direkte i prøvematerialet der dette ikke utføres lokalt.

Oppsummering:

Risikofaktorene for infeksjon med sopp de samme som ved bakterielle keratitt og endoftalmitt, og bakteriologisk undersøkelse må alltid ta høyde for sopp. Spesiell årvåkenhet anbefales når det foreligger predisponerende årsaker som svekket immunitet, langvarig dråpebruk, traume med vegetabilsk materiale og etter annen primærinfeksjon soppinfeksjon med hematogen spredning. Tett dialog med øyeavdelingen er viktig.

Aktuelle agens vokser på universelle bakteriologiske medier, hvis mulig kan Sabouraud agar benyttes som supplement til bakteriologiske medier. Inkubasjon ved 35-37 grader må prioriteres og alle skålene bør inkuberes i minst 7 dager, inntil 4 ukerved sterk klinisk mistanke, funn av sopp ved mikroskopi eller genteknologisk påvisning uten oppvekst.

Ved klinisk mistanke om soppinfeksjon anbefales mikroskopi med calcofluorwhite. Genteknologisk påvisning av sopp-DNA, eventuelt spesifikk Aspergillus-DNA kan være et nyttig supplement ved uventet dyrkningsnegativ prøve, men *kan* ikke utføres på penselprøver og er ikke tilgjengelig utenfor de største universitetssykehusene.

Referanser:

Durand ML, Bacterial and Fungal Endophthalmitis Clinical Microbiology Reviews Mar 2017, 30 (3) 597-613; DOI: 10.1128/CMR.00113-16

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/infeksjoner/keratitt>

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/infeksjoner/endoftalmitt>

<https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-2-investigation-of-eye-swabs-and-canalicular-pus>

<http://mikrobiologi.fhi.no/contentassets/747645849c4b427fbb57cd51504ac32f/strategirapport-nr-27-2013-soppinfeksjoner-.pdf>

Brukerhåndbok i mikrobiologi for OUS <http://ousmik.no>

- Prøvetaking Korneaavskrap:
<http://ousmik.no/index.php?action=showtopic&topic=dHbwSgUG>
- Prøver fra indre øye:
<http://ousmik.no/index.php?action=showtopic&topic=qbDdYYgr>
- Soppsekvensering
<http://ousmik.no/index.php?action=showtopic&topic=9MeceGym>

Hjemmesiden til referanselaboratoriet; www.mykologi.no

Molekylære bakteriologiske og mykologiske undersøkelser ved øyeinfeksjoner

Tore Taksdal Stubhaug, mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold

1. Endoftalmitt

Ved endoftalmitt mottar laboratoriet prøvemateriale fra glasslegemet (corpus vitreum) og eventuelt fra forkammeret. Prøvetakning fra forkammeret er teknisk enklere og mindre risikabelt enn fra corpus vitreum, men den diagnostiske verdien er lavere fordi forkammervæsken er flytende og stadig fornyes, slik at bakterietallet er lavere. Prøvetakning fra corpus vitreum gir sikrere diagnostikk, og kan utføres ved direkte aspirasjon, eller gjøres samtidig med terapeutisk vitrektomi. Ved prøvetakning under vitrektomi kan glasslegemevæsken enten tas ved begynnelsen av prosedyren, før infusjon av væske, eller senere i prosedyren. I førstnevnte tilfelle får uforynnet glasslegeme, mens man i sistnevnte tilfelle får glasslegeme som er fortynt med væsken som infunderes. (1)

Ettersom glasslegemet normalt er sterilt, kan man ved endoftalmitt utføre en universell bakteriell PCR (for eksempel for 16S rDNA). Det er gjort en rekke studier av sensitiviteten til universell bakteriell PCR i glasslegeme sammenliknet med dyrkning (1, 2, 3). Resultatene er samstemte og viser at PCR har en klart bedre diagnostisk sensitivitet enn dyrkning, og at kombinasjonen PCR pluss dyrkning gir bedre diagnostikk enn dyrkning alene. En oversiktartikkel fra 2014 (1) sammenstilte resultatene fra 16 studier, og fant at agens ble påvist i 40,5 % av tilfellene der man undersøkte ved dyrkning, og 82,3 % ved PCR. Andelen falske positive var lav (3 %).

En studie som sammenliknet PCR på uforynnet og fortynt glasslegeme i 34 tilfeller av postoperativ endoftalmitt, fant ingen forskjell i resultatene (4).

Mengden prøvemateriale som trengs til universell bakterie-PCR vil avhenge av ekstraksjonsmetoden som benyttes på utførende laboratorium, og man bør følge anbefalingene i laboratoriehåndboken til utførende laboratorium. 50 µL regnes som minimum (1), men det er ofte en fordel med noe mer materiale – mange ekstraksjonsmetoder er optimalisert for 200 µL. Ved direkte aspirasjon fra corpus vitreum er det som regel mulig å aspirere maksimalt 500 µL, og ved prøvetakning under vitrektomi kan man forvente 200-300 µL uforynnet glasslegeme pluss minst tilsvarende mengde fortynt glasslegeme (1).

Universell sopp-PCR har i en studie vist seg å ha gi gode resultater ved soppendoftalmitt (5).

Forslag til tilråding:

- Laboratorier som har universell bakterie-PCR tilgjengelig bør rutinemessig utføre denne analysen på alle glasslegemep prøver ved mistanke om endoftalmitt, i tillegg til dyrkning.
- Laboratorier som ikke har undersøkelsen tilgjengelig bør videresende prøvemateriale til et annet laboratorium som utfører analysen, forutsatt at det er klinisk mistanke om endoftalmitt.
- Ved klinisk mistanke om soppendoftalmitt bør en universell sopp-PCR utføres.
- Både fortynt og uforynnet glasslegeme kan benyttes til PCR.

2. Keratitt

Ved keratitt vil laboratoriet motta corneaavskrap. Fordi øyets overflate ikke er steril, vil universell bakterie-PCR være mindre egnet, da denne også vil amplifisere DNA fra normalflora. Det foreligger ikke publiserte utprøvinger av PCR versus dyrkning ved bakteriell keratitt. En mulig strategi kunne være en multiplex-PCR med spesifikke primere for de vanligste keratittagens (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella* sp. etc), men en slik strategi er ikke tidligere publisert, og laboratorier som innfører dette vil måtte validere analysen. Keratitter forårsaket av *Chlamydia*, *Acanthamoeba* og herpesvirus har en annen klinikk enn vanlig bakteriell keratitt, og spesifikke PCR for disse agens bør utføres når klinikken gir mistanke. Disse agensene blir behandlet i egne foredrag.

Forslag til tilråding:

- Ved keratitt bør PCR for *Chlamydia*, *Acanthamoeba* eller herpesvirus utføres kun i de tilfellene der klinikken gir mistanke om infeksjon med aktuelt agens.
- Det er lite erfaring med bruk av PCR ved vanlig bakteriell keratitt.

3. Bruk av dypsekvensering

Nestegenerasjons sekvensering (dypsekvensering) tillater sekvensering av DNA direkte fra prøvemateriale. Metoden vil kunne identifisere bakterie-DNA i normalt sterile materialer, også der det foreligger en blanding av ulike arter eller der mengden DNA er under deteksjonsgrensen for PCR. Det er gjort lovende forsøk med dypsekvensering i vitrektomi prøver med godt resultat (6), men metoden må på det nåværende tidspunkt betraktes som eksperimentell.

Referanser

1. Cornut P, Boisset S, Romanet JP, Maurin M, Carricajo A, Benito Y, et al. *Principles and applications of molecular biology techniques for the microbiological diagnosis of acute post-operative endophthalmitis*. Surv Ophthalmol. 2014;59:286-303.
2. Pongsachareonnont P, Honglertnapakul W, Chatsuwat T. *Comparison of methods for identifying causative bacterial microorganisms in presumed acute endophthalmitis: conventional culture, blood culture, and PCR*. BMC Infect Dis. 2017;17:165.
3. Ogawa M, Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Nakagawa I, Mochizuki M. *Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis*. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:529-35.
4. Chiquet C, Maurin M, Thuret G, Benito Y, Cornut PL, Creuzot-Garcher C, et al. *Analysis of diluted vitreous samples from vitrectomy is useful in eyes with severe acute postoperative endophthalmitis*. Ophthalmology. 2009;116:2437-41.e1.
5. Ogawa M, Sugita S, Watanabe K, Shimizu N, Mochizuki M. *Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:1877-83.

6. Hong BK, Lee CS, Van Gelder RN, Garg SJ. *Emerging techniques for pathogen discovery in endophthalmitis*. *Curr Opin Ophtalmol*. 2015;26:221-5.

Virale øyeinfeksjoner

Andreas Christensen, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital

De vanligste virale årsakene til konjunktivitt er adenovirus, enterovirus, Epstein-Barr-virus, influensavirus, herpes simplex-virus (HSV) type 1 og varicella-zoster-virus (VZV). Rubellavirus, meslingevirus og kusmavirus var hyppige årsaker hos små barn før MMR-vaksinen ble innført. Ved langtrukne forløp med viral klinikk (lite suppurasjon), husk å tenke på klamydia som mulig årsak.

Herpes simplex-virus, adenovirus og varicella-zoster-virus er mest aktuelle ved keratitt og er ofte assosiert med karakteristiske kliniske bilder.

Fremre uveitt og skleritt er oftest ikke-infeksiøse, men herpes simplex-virus kan gi alvorlige tilfeller. De er da ofte forutgått av en herpeskeratitt. VZV kan også gi infeksjoner som omfatter uvea og/eller sklera. Tilstanden kjennetegnes av intense smerter og redusert syn.

Viral retinitt kan skyldes cytomegalovirus, herpes simplex-virus, varicella-zoster-virus eller Epstein-Barr-virus. Akutt og kronisk form forekommer og begge er assosiert med HIV-infeksjon eller annen immunsuppresjon. Flytelegemer i glasslegemet og nedsatt syn er typiske symptomer.

Diagnostikken ved konjunktivitt og keratitt baseres i dag i all hovedsak på nukleinsyre påvisning på penselprøve. Standardpakke ved vår avdeling: Adenovirus- og HSV-PCR. Suppleres med VZV-PCR eller PCR for andre agens avhengig av klinikk.

Ved fremre uveitt er forkammervæske det mest aktuelle materialet. Undersøkes primært med HSV-PCR, og kan suppleres med VZV-PCR på klinisk indikasjon.

Retinittdiagnostikken er komplisert og først og fremst klinisk/oftalmoskopisk. Dersom invasiv prøvetakning er aktuelt anbefales nukleinsyre påvisning på glasslegemevæske (alternativt forkammervæske). Mest aktuelle tester er CMV-, HSV- eller VZV-PCR.

Referanser

Thompson PP, Kowalski RP. A 13-year retrospective review of polymerase chain reaction testing for infectious agents from ocular samples. *Ophthalmology* 2011; 118: 1449-1453.

Knox CM, Chandler D, Short GA, Margolis TP. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. Use in diagnostic dilemmas. *Ophthalmology* 1998; 105: 37-44.

Diagnostikk ved *Acanthamoeba*-infeksjon i øyet

Elisabeth Toverud Landaas,
Mikrobiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål
eltlan@ous-hf.no

Bakgrunn

Acanthamoeba (akantamøba) er frittlevende amøber som finnes utbredt i naturen i vann og jordsmonn og som kan forårsake opportunistiske infeksjoner hos mennesker. Den vanligste infeksjonen er akantamøbekeratitt, som er en alvorlig øyeinfeksjon som kan medføre blindhet. Smitte skjer oftest gjennom rifter i corneaepitelet, som kommer i direkte kontakt med forurenset vann. I vår del av verden ses infeksjonen hyppigst hos kontaktlinsebrukere, men personer som har gjennomgått øyetraumer med corneaskade utgjør også en betydelig andel av pasientene. Blant personer uten kjente risikofaktorer er akantamøbekeratitt knapt rapportert (1). Med økende antall kontaktlinsebrukere på verdensbasis, er det antatt at forekomsten vil øke, og at sykdommen vil anses som stadig viktigere (2).

Akantamøba eksisterer i to former, - en aktiv trofozoittform og en sovende cysteform. Begge former regnes som smittsomme og har evnen til å binde seg til fremmedlegemer, som kontaktlinser. Trofozoittene produserer enzymer som bidrar i vevspenetrasjon og ødeleggelse. I ugjestmildt eller næringsfattig miljø, omdannes de til cyster, som kan overleve lenge i fiendtlige omgivelser. I egnede omgivelser kan cystene tilbakedannes til trofozoitter. Akantamøba ble opprinnelig klassifisert i tre grupper (I-III) basert på cystemorfologi, men identifiseringen er nå i større grad basert på rRNA-sekvenser, og genus er delt i 20 evolusjonslinjer/klader (T1-20) (1). De fleste kliniske isolatene i verden, både fra keratitt og andre tilstander, er genotype T4, men stadig flere andre genotyper har blitt funnet assosiert med akantamøbekeratitt.

Klinikk og prøvetaking

Symptomer og funn

Ved akantamøbekeratitt er tidlig diagnose og tilgang på rett medisinsk behandling avgjørende for en god prognose, siden amøben med tiden penetrerer dypere inn i stroma av cornea, hvilket gjør det vanskeligere å lykkes med behandling (2). For tidligst mulig korrekt håndtering, er det viktig at klinikeren tenker på diagnosen, og at pasienten henvises til øyelege. Diagnosen bør vurderes ved symptomer og tegn på keratitt hos kontaktlinsebrukere, ved sykehistorie på corneaskade i tilknytning til vann eller jord og ved manglende respons på førstelinjebehandling mot bakteriell eller herpes simplex-keratitt. Vanlige symptomer på akantamøbekeratitt er tåreflod, fotofobi og smerte, som ofte er kraftigere enn man ville forvente utifra objektive funn, og sykdommen er i de fleste tilfeller unilateral. I begynnelsen ses gjerne diffus, overflatisk keratopati med grålig epitel, mens det senere nesten alltid foreligger multifokale infiltrater i stroma. Ved langtkommen sykdom kan det i noen tilfeller ses et karakteristisk ringinfiltrat, eventuelt hypopyon og/eller corneaulcerasjon.

Prøvetaking

Den eneste diagnostikken som regnes som sikker er direkte påvisning av amøben i corneabiopsi eller -avskrap (2). Prøven tas fra affisert cornea med kimuraspatel eller sprøytespiss, og det må tas nok til at man har synlig materiale. Sannsynligheten for påvisning av amøben øker med mengden

prøvemateriale, men ønsket om å bevare pasientens cornea mest mulig intakt, vil ofte være begrensende. Det anbefales å ta to prøver, én til dyrkning og én til PCR. Penselprøver og prøver fra tårevæske er lite egnet, siden akantamøba penetrerer cornea og vanligvis ikke finnes på corneaoverflaten. Akantamøba kan ofte påvises ved undersøkelse av kontaktlinseetuier og linsevæske, særlig med PCR, og en negativ test kan redusere sannsynligheten for diagnosen. For øvrig påvises amøben ofte også i kontaktlinseetuier fra friske linsebrukere, så en positiv test indikerer ikke nødvendigvis akantamøbekeratitt (2).

Prøveoppbevaring og -transport

Videre håndtering av corneaprøven varierer utifra praktiske forhold og er ofte avtalt mellom oftalmologisk og mikrobiologisk avdeling på forhånd. For dyrkning er det en fordel med rask oppstart, så hvis mulig, bør prøven deponeres direkte på dyrkningskål på operasjonsstuen med personale fra mikrobiologisk avdeling til stede. Dyrkningskålen er en non-nutrient agarskål preparert med en suspensjon av en koliform stavbakterie. For prøver som skal fraktes til laboratoriet i prøveglass, anbefales det å bruke 0,2 ml sterilt 0,9 % NaCl, da dette er egnet for både dyrkning og PCR, og et lite volum av transportmediet gir mindre fortykning. Virustransportmedium (f.eks. UTM) bør ikke brukes, heller ikke for PCR. Snarest mulig transport til laboratoriet bør tilstrebes, da det fremmer overlevelse av trofozoitter i prøvematerialet og kan gi raskere dyrkningsresultat. Det anbefales oppbevaring i romtemperatur, og frysing av prøvematerialet frarådes (3).

Laboratoriediagnostikk

Smittehåndtering i laboratoriet

Akantamøba tilhører risikogruppe 2, men grunnet amøbens store evne til overlevelse og overføring fra infisert prøvemateriale og kontaminerte objekter, må prøver mistenkt å inneholde akantamøba behandles med stor forsiktighet i laboratoriet. All prøvehåndtering bør foregå i sikkerhetskabinett (3), og smittefrakk og hansker bør benyttes. Skåler med materiale bør være lukket med tape og aldri åpnes utenfor sikkerhetskabinett. Dyrkningskåler og brukt engangsutstyr må kastes som smittefarlig avfall, som så autoklaveres og forbrennes. Annet kontaminert utstyr må autoklaveres.

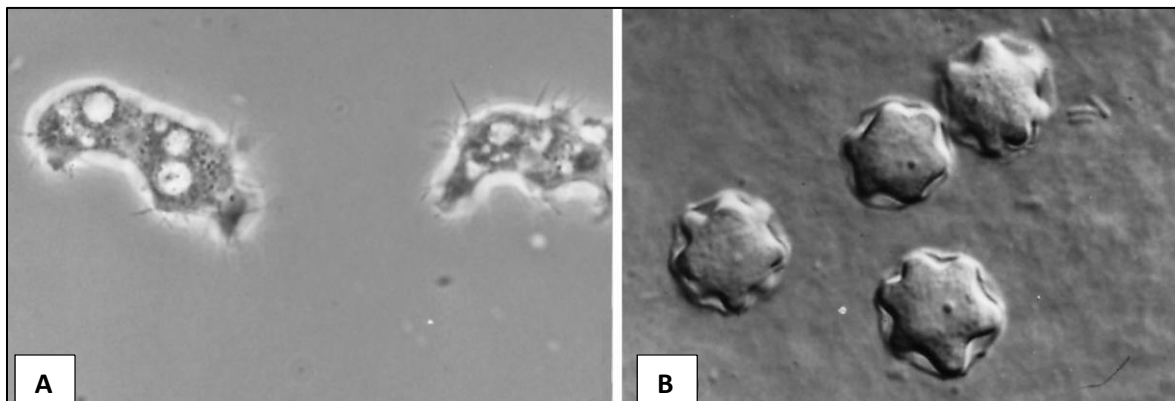
Dyrkning

Dyrkning har vært regnet som standardmetode for påvisning av akantamøba (2), men er ressurs- og tidkrevende, med ofte inkonsistente resultater og lav sensitivitet (1). Akantamøbedyrkning gjøres på en non-nutrient agarskål dekket med en suspensjon av en ikke-mukøs, koliform stavbakterie, som amøbene ernærer seg på. De fleste bruker en bakteriekultur av *E. coli*, men *Enterobacter* og *Klebsiella* er greie alternativer (2). Det er viktig å ha en klar standard for mengden bakterier som brukes, siden det påvirker størrelse, utseende og utvikling av amøbene. Bakteriesuspensjonen tilberedes ved at et bestemt antall kolonier av en kjent bakteriestamme løses i en gitt mengde saltvann og fortynnes. Bakteriesuspensjonen overføres til non-nutrient agarskålen, som så settes til å tørke. Som saltvann har saltløsningen kalt amøbesaltvann (2) vist seg å være best egnet for vekst (3), men det regnes like fullt som tilstrekkelig å bruke 0,9 % NaCl. Utstyr og reagenser som brukes i prepareringen bør ha romtemperatur, da det gir mest optimale vekstforhold for både bakterier og amøber. Ved prøvedeponering plasseres materialet midt på dyrkningskålen, og skålen lukkes så med tape langs kanten, med ca. 1 cm åpning for å slippe inn luft. Gode dyrkningsforhold bør etableres raskt, og det anbefales derfor at prøven deponeres på en agarskål som er ferdig preparert med bakteriesuspensjon, også når det gjøres på operasjonsstuen. Med kyndig og forsiktig personell burde ikke dette medføre vesentlig smitterisiko. Noen mener likevel at prøven heller bør deponeres på en

agarskål uten bakterier på operasjonsstuen, og at biter av denne så overføres til en agarskål med bakterier i laboratoriet, slik at bakteriene holdes unna pasienten (1, 3).

Dyrkningsskålen inkuberes i vanlig atmosfære. En inkuberingstemperatur på 37°C er optimalt for de mest virulente stammene, som vokser langsomt ved lavere temperaturer (4), men gir dårlig vekst av enkelte andre stammer, som vokser bedre i 30°C eller romtemperatur (3). Noen foreslår at man bør dyrke ved 30°C de første 6 dagene og så i romtemperatur til det er gått tre uker (5). Det ideelle ville være å inkubere flere prøver ved forskjellige temperaturer parallelt, men med begrenset mengde prøvemateriale er det sjelden aktuelt. For at det også skal være praktisk å utføre i laboratoriet anbefales det at man først inkuberer ved 35°C i en uke og deretter i romtemperatur i to uker, med screening for vekst hver eller annenhver dag i starten og eventuelt noe sjeldnere etter hvert. En vekstkontroll i form av en tidligere verifisert akantamøbastamme bør settes opp og undersøkes parallelt, for å se at forbehandlingen av prøven har vært korrekt.

Amøbene visualiseres ved mikroskopi av den lukkede dyrkningsskålen, helst invertert. Ved alvorlig infeksjon kan vekst bli synlig allerede etter 24-48 timer. Trofozoittene ses da som 15-45 µm store strukturer med tynne, spisse pseudopodier, stor kjerne og fremtredende, pulserende vakuole(r) (A). Etter 4-5 dager vil det dannes cyste. Cystene er runde eller polygonale med doble vegger og varierer i størrelse fra 10 til 30 µm (B). Cystene kan oftest identifiseres til morfologisk gruppe-nivå, men i noen tilfeller er identifikasjonen tvetydig. Hvis den isolerte amøben trengs for videre studier, bør det gjøres subkultivering hver 2.-4. uke, ved å overføre en liten agarbit til en ny skål, siden det ellers kan bli overvekst av sopp og andre mikroorganismer.



Fra Schuster FL., Clin Microbiol Rev 2002 (4), (Copyright G. S. Visvesvara).

Nukleinsyrepåvisning

Den lave sensitiviteten og ofte lange svartiden ved dyrkning har motivert til at flere PCR-baserte metoder har blitt etablert, mange med 18S rDNA som målgen (2, 6, 7, 8). Som amplifiseringsteknikk muliggjør PCR deteksjon, tross tilstedeværelsen av kun et lavt antall mikrober, og den påviser DNA også fra mikrober som ikke lenger er viable, for eksempel etter igangsatt antimikrobiell behandling. Bruk av PCR kan dermed gi betydelig økt sensitivitet sammenliknet med dyrkning (2), i tillegg til raskere utsvaring. PCR vurderes derfor i økende grad som foretrukne diagnostiske metode (3). Mange PCR-oppsett muliggjør videre genotyping av PCR-produktet, hvilket gir en mer objektiv identifisering sammenliknet med dyrkning, særlig siden cystemorfologi kan påvirkes av dyrkningsforhold (1). Slike PCR-oppsett kan også brukes for genotyping av vekst som er mikroskopisk bekreftet. Siden mange genotyper er rapportert å kunne forårsake akantamøbekeratitt (1), er det viktig at det ved etablering av analysen er godt undersøkt at den fanger opp alle genotyper, i tillegg

til at det, som ved alle PCR-oppsett, er tatt høyde for polymorfismer i primer- og eventuelt probebindingsområder. Det må også kontrolleres at analysen ikke detekterer humant eller annet mikrobielt DNA, hvertfall dersom sekvensering av PCR-produktet ikke er del av undersøkelsen.

Ved PCR brukes oftest et lite prøvevolum. For å sikre at alt materialet blir med i analysen, er det derfor viktig at prøven ikke sendes i mer volum enn det som skal brukes i oppsettet (0,2 ml). Siden det er essensielt at celleveggen brytes for at DNA skal kunne påvises, er det ved PCR av akantamøba særlig viktig at ekstraksjonsmetoden er grundig testet ut. Dersom forbehandlingen er for skånsom, kan hardføre cyster forbli intakte, og dersom den er for kraftig kan DNAet skades. Det er derfor også viktig å ha med positive kontroller ved ekstraksjonen så vel som i PCR-oppsettet.

Annen laboratoriediagnostikk

Akantamøba kan påvises ved direkte mikroskopi av prøvematerialet etter farging med diverse metoder, som Giemsa, akridinoransje og calcofluor white. Ved alvorlige infeksjoner kan amøbetettheten noen ganger være svært høy, men oftest, og særlig dersom pasienten har blitt behandlet med antibiotika på forhånd, er tettheten veldig lav (2). Grunnet at prøvetakingen er såpass invasiv, vil man sjelden ha rikelig med materiale til disposisjon. Det vil derfor oftest vurderes som risikabelt å bruke betydelige andeler av prøven til mikroskopi, siden det etterlater mindre materiale til mer sensitive metoder som dyrkning og PCR.

Serologi regnes å ikke ha noen diagnostisk verdi, siden spesifikke antistoffer ofte detekteres hos friske personer, grunnet den høye forekomsten av akantamøba (2).

Hva gjøres hvor?

Det er kun et fåtall av laboratoriene i Norge som gjør akantamøba-diagnostikk, og stort sett dreier det seg om dyrkning. Noen av laboratoriene har som rutine at personell er tilstede på operasjonsstuen ved prøvetaking, så prøven deponeres direkte på dyrkningsskål, andre tilbyr dette som en mulighet, mens noen laboratorier får prøvene tilsendt i transportmedium. Av laboratoriene som ikke selv utfører akantamøba-diagnostikk sender noen prøven til regionale foretak hvor det gjøres, mens andre sender prøven til utlandet. Ved Folkhälsomyndigheten i Sverige gjøres dyrkning for påvisning (www.folkhalsomyndigheten.se). Ved Statens Serum Institut (SSI) i Danmark gjøres PCR, hvilket de har hatt etablert i flere år (www.ssi.dk). I Norge har PCR inntil nylig ikke vært tilgjengelig for diagnostikk av akantamøba, men ved Oslo Universitetssykehus (OUS) Ullevål har akantamøba-PCR nå blitt etablert og validert. Denne PCRen er nå tilgjengelig i diagnostikken, i tillegg til dyrkning, også for prøver tilsendt fra andre laboratorier (Brukerhåndbok i mikrobiologi OUS – ousmik.no).

Oppsummering og anbefalinger

Akantomøbekeratitt er en alvorlig øyesykdom, som kan medføre blindhet, men som har betydelig bedret prognose ved rask diagnostikk og rett behandling. For sikker diagnose, må man ha prøve fra affisert cornea, enten avskrap eller biopsi. Prøver til dyrkning deponeres helst på ferdig preparert dyrkningsskål på operasjonsstuen, med laboratoriepersonell til stede, og skal fraktes til laboratoriet raskest mulig. Ved frakt i prøveglass er sterilt 0,9 % NaCl (maks. 0,2 ml) ønsket transportmedium. Prøver til PCR og dyrkning bør ha separate glass. Standardmetode for laboratoriediagnostikk har så langt vært dyrkning på en non-nutrient agarskål med en koliform stavbakterie og påvisning ved mikroskopi. Metoden er tid- og ressurskrevende og har lav sensitivitet. Undersøkelse ved PCR regnes som mer sensitivt og har kortere svartid, og brukes stadig mer i diagnostikken av akantamøba.

Akantamøba-PCR er nå også blitt tilgjengelig i Norge ved OUS Ullevål. Så langt det er mulig, anbefales det at prøver hvor det mistenkes akantamøba undersøkes parallelt med PCR og dyrkning. Dersom det er nok prøvemateriale til kun én undersøkelse, bør PCR prioriteres. Når det foreligger prøver til PCR, må mikrobiologisk avdeling ved OUS Ullevål kontaktes telefonisk for å avtale undersøkelse, og prøven må sendes så raskt som mulig.

Referanser

- 1) Juárez MM, Tártara LI, Cid AG, Real JP, Bermúdez JM, Rajal VB, Palma SD. *Acanthamoeba* in the eye, can the parasite hide even more? Latest developments on the disease. *Cont Lens Anterior Eye* 2018, 41, 245-51.
- 2) Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite* 2015, 22, 10.
- 3) The Standards Unit, Microbiology Services, PHE Bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations; Investigation of Bacterial Eye Infections. 2017, 6:1, 1-24.
- 4) Schuster FL. Cultivation of pathogenic and opportunistic free-living amebas. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15 (3), 342-54.
- 5) Dart JK, Saw VP, Kilvington S. *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, and treatment update. *Am J Ophthalmol* 2009, 148 (4), 487-99.
- 6) Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R, da Silva AJ. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, and *Naegleria fowleri*. *J Clin Microbiol* 2006, 44 (10), 3589-95.
- 7) Rivière D, Szczebara FM, Berjeaud JM, Frère J, Héchard Y. Development of a real-time PCR assay for quantification of *Acanthamoeba* trophozoites and cysts. *J Microbiol Methods* 2006, 64 (1), 78-83.
- 8) Schroeder JM, Booton GC, Hay J, Niszl IA, Seal DV, Fuerst PA, Byers TJ. Use of a subgenomic 18S ribosomal DNA PCR and sequencing for genus and genotype identification of *acanthamoeba* from humans with keratitis and from sewage sludge. *J Clin Microbiol* 2001, 39 (5), 1903-11.

Parasittinfeksjoner i øyet med hovedvekt på Toksoplasma, ekskludert Acanthamoeba

Einar Tollaksen Weme
Vestre Viken HF
Pb 800
3004 DRAMMEN
weme@vestreviken.no

Toksoplasma:

Definering av problemstilling:

Skal man analysere serum? Når skal man ta andre prøver, og hvilke analyser er aktuelle?

Forslag til anbefalinger

- Ved typisk klinikk er det ikke nødvendig med laboratoriediagnostikk.
- Primært undersøkes for antistoffer i serum. Negativ IgG taler sterkt mot øyeinfeksjon og videre diagnostikk er vanligvis ikke nødvendig.
 - o Ved klinisk mistanke om primærinfeksjon og kort sykehistorie kan gjentatt antistoffundersøkelse være aktuelt. IgG tilkommer vanligvis 1-2 uker etter primærinfeksjonen (Mandell¹).
 - o Ved sterk immunsuppresjon kan IgG være fraværende og videre diagnostikk kan likevel være aktuelt.
 - o Påvisning av IgG i serum (uten påvisning av serokonversjon) har liten diagnostisk verdi. Heller ikke aviditetsundersøkelse.
 - o IgM har liten diagnostisk verdi. Det påvises sjeldent ved reaktivering, og kan være positiv i mange år etter aktuell infeksjon.
- Ved atypisk klinikk og påvist IgG i serum er det aktuelt å undersøke kammervann. Prøve fra glasslegemet har høyere sensitivitet, men er mer invasivt.
 - o Kammervann eller væske fra glasslegeme bør ideelt sett undersøkes med molekylær diagnostikk (PCR) OG antistoffratio (Goldmann-Witmer koeffisient).
 - o Ettersom antistoffratio er vanskelig tilgjengelig kan man hos immunsvekkete primært undersøke kun med molekylær diagnostikk
 - Ved negativt resultat for alle agens bør man supplere med antistoffratio.
 - o Hos immunfriske bør man primært gjøre både molekylær diagnostikk OG antistoffratio.
 - o Tolkning av funn:
 - Positiv molekylær diagnostikk bekrefter diagnosen.
 - Antistoffindeks >2 (evt >3) gir høy sannsynlighet for diagnosen.
 - Negativ molekylær diagnostikk utelukker ikke diagnosen.
 - Negativ antistoffindeks taler mot diagnosen, men utelukker den ikke.
 - Negativt resultat både for antistoffindeks OG molekylær diagnostikk svekker sannsynligheten betydelig.

- Rikshospitalet utfører PCR fra kammervann
 - o Sterilt glass uten tilsetninger, eller forseglet sprøyte.
 - o Minst 400 µl kammervann. Kan også gjøres fra eluat, men er da ikke akkreditert.
 - o Sendes raskest mulig. Forsendelse i romtemperatur.
- University Medical Center i Utrecht, Nederland, kan fra 200 µl kammervann (og samtidig serum) undersøke med Goldman-Witmer og PCR for Toxoplasma og samtidig flere virus.
 - o <https://www.umcutrecht.nl/getmedia/6997754c-6c64-4bd8-851d-c8b2c46072ca/Oogheekunde-aanvraagformulier-extern-engels-v2.pdf.aspx>
 - o Prøven kan om ønskelig sendes via Statens seruminstitutt som har rutine på videre forsendelse til Utrecht: <https://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/2000-2099/2013.aspx>

Bakgrunn

Toksoplasma er en av de vanligste infeksjøsne årsakene til chorioretinit/posterior uveitt hos immunfriske. Hos immunsvekkete er andre årsak relativt mer vanlig. Symptomer er synstap og «floaters». Reaktivering er det vanligste, og da oftest med bilateral affeksjon, mens primærinfeksjon ofte er unilateral. Tilstanden forekommer i alle aldre, også kongenitalt. Høyest forekomst er i 20- og 30-åra. På grunn av ulike genotyper varierer andelen som får posterior uveitt med geografisk lokalisasjon.

Ofta kan diagnosen stilles klinisk av øyelege. Det vil være øyelege som vurderer om det foreligger et tvilstilfelle der supplerende undersøkelser er indisert.

Det er tre muligheter for analyse av kammervann/glasslegeme:

Mangel på en god gullstandard gjør beregninger av testenes ytelse usikker: I alle refererte studier er gullstandard definert som typisk klinikk, og eventuelt behandlingsrespons.

Antistoffindeks:

- Goldman-Witmer koeffisient: $(\text{ToxoIgG i kammervann} / \text{ToxoIgG i serum}) / (\text{Total IgG i kammervann} / \text{Total IgG serum})$.
 - o En ratio over 2 tilsier okulær toksoplasmose. Noen studier bruker 3 som grense.
- Dette er analysen med høyest sensitivitet hos immunfriske, antagelig pga god antistoffrespons og lite parasitter i den fasen hvor prøven tas.
- Eksempler på studier:
 - o Villard²: Immunfriske. Sensitivitet 63 %, spesifisitet 89 %.
 - o Fekkar³: 12 % med HIV, resten immunfriske. 81 % sensitivitet. 98,7 % spesifisitet. Kombinasjonen av PCR (38 % sensitivitet) og antistoffindeks ga sensitivitet på 93 %.
 - o Talabani⁴: 28 % var immunsvekket. Fra 45 % til 56 % sensitivitet når prøven ble tatt mer enn 10 dager etter symptomdebut. Kombinasjon av PCR og antistoffindeks ga sensitivitet på 80 %.
 - o De Groot-Mijnes⁵: Kun immunfriske. Ratio >3 var regnet som positiv. Sensitivitet 92 %. Om man bare hadde gjort PCR ville man mistet 64 % av tilfellene i forhold til å kombinere antistoffindeks med PCR.
- Sabin-Feldman dye test regnes som gullstandard for serologisk påvisning av toksoplasmose. Undersøkelsen krever levende T. gondii tachyzoiter og er kun tilgjengelig i et fåtall referanselaboratorier i verden.

Antistoffundersøkelse med immunblott:

- Påvisning av minst ett bånd i prøve fra kammervann som ikke gjenfinnes i serum. Alternativt minst 3 bånd med sterkere reaksjon i kammervann sammenlignet med serum (Fekkar³).
- Flere studier finner samme, eller marginalt høyere, sensitivitet ved immunoblott enn ved beregning av antistoffindeks.
- Kan eventuelt brukes som tillegg til øvrige metoder, om tilgjengelig.

Molekylærdiagnostikk:

- Lite sensitivt hos immunfriske, antagelig fordi det i symptomatisk fase er immunresponsen, og ikke parasittene per se, som gir symptomer.
- Høyere sensitivitet hos immunsvekkete, antagelig pga flere parasitter.
- God spesifisitet. 100 %?
- Eksempler på studier:
 - o Villard²: Hos immunfriske sensitivitet 28 %, spesifisitet 100 %.
 - o Fekkar³: 12 % med HIV, resten immunfriske. Sensitivitet 38 %. Spesifisitet 100 %.
 - o Garweg⁶: Refererer til andre studier som har funnet 30-40 % sensitivitet hos immunfriske og 75 % hos immunsvekkete. PCR av prøve fra glasslegemet har vist sensitivitet opp i 50 % hos immunfriske, men en slik prøve kan kun forsvares i spesielle tilfeller.
 - o Bou⁷: Immunfriske. Sensitivitet 53 %. Spesifisitet 83 %. Alle med positiv PCR i kammervann hadde også positiv PCR i blod.

En god oversiktsartikkel er Ozgonul og Besirli: Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis⁸.

Toxocara

Definering av problemstilling:

Skal man analysere serum? Når skal man ta andre prøver, og hvilke analyser er aktuelle?

Forslag til anbefalinger

- Ved typisk klinikk er det ikke nødvendig med laboratoriediagnostikk.
- Primærdiagnostikk er antistoffundersøkelse fra kammervann samtidig med serum
 - o Et positivt svar ved EIA bør bekreftes med Western Blott.
 - o Påvisbare antistoffer kun i kammervann styrker klinisk mistanke.
 - o Ved påvisbare antistoffer i både serum og kammervann beregnes Goldman-Witmer koeffisient.
 - En ratio >3 styrker klinisk mistanke.
 - o Goldman-Witmer tilbys i Utrecht, se link over.
- Antistoffundersøkelse kun i serum
 - o Dette kan være aktuelt på grunn av vanskelig tilgjengelighet av Goldman-Witmer eller dersom man ikke kan aspirere kammervann.
 - o Undersøkelsen gjøres ved Folkhälsomyndigheten (ELISA), som videresender til Western Blott ved behov.
 - o En negativ serumprøve utelukker ikke diagnosen.

- En positiv serumprøve styrker en klinisk mistanke om okulær toxocariasis, forutsatt at pasienten kommer fra et område med lav seroprevalens, men kan også skyldes kryssreaksjon med andre parasitter (mindre sannsynlig om funnet bekrefte med Western Blott) eller tidligere gjennomgått toxocariasis (ofte subklinisk). Hvis pasienten har vokst opp i et område med høy seroprevalens har positiv serumprøve liten diagnostisk verdi.
- Molekylærdiagnostikk utføres ved Rijksinstituut voor Volksgezondheit i Bilthoven, Nederland, men antas å være lite sensitivt.
 - Kontaktperson: Titia Kortbeek, titia.kortbeek@rivm.nl

Bakgrunn

Toxocariasis er vanligvis forårsaket av hundens spolorm, *Toxocara canis*, sjeldnere kattens spolorm, *Toxocara cati*. Øyeaffeksjon medfører abscesslignende forandringer under retina, ensidig synstap, feber og eosinofili.

Mennesker er aksidentell vert og larvene kan ikke utvikles til voksne mark. Smitte skjer via kontaminert jord, feces eller kjøtt. Larven penetrerer tarmveggen og vandrer fra organ til organ i måneder eller år. Lever, lunge, CNS og øye er de organene man oftest får symptomer fra. Det er når larven dør og utløser en immunrespons i organet at symptomer gjerne oppstår. Okulær larva migrans oppstår ofte uten symptomer fra andre organer, og er vanligst hos barn mellom 5 og 10 år⁹.

I en svensk studie fra 1989 er det påvist antistoffer mot *Toxocara* hos 7 % av en ung frisk populasjon¹⁰.

Undersøkelser av ytelsen til antistoffundersøkelser er gjort med typisk klinikk som gullstandard. Dette gjør resultatene usikre. anbefalt metode er EIA for IgG mot ekskretoriske-sekretoriske antigener, og titer >32 = positiv. Det finnes flere kommersielle kitt: Jacquier finner sensitivitet 91 % og spesifisitet 86 % i ett av de¹¹. Sensitiviteten ved serumundersøkelse for påvisning av okulær larva migrans antas å være lavere; i en studie 45 % (Referert av Despommier⁹, original artikkel ikke tilgjengelig). Dette antas å skyldes lav parasittmengde, ofte kun én larve¹². Imidlertid fant man i en koreansk studie fra 2016 en sensitivitet og spesifisitet som begge var 91 %¹³.

Man kan ikke utelukke okulær toxocariasis ved serumprøve. Hvis antistoffer kan påvises i kammervann, men ikke serum, taler dette for diagnosen. Hvis antistoffer kan påvises både i kammervann og serum bør Goldman-Witmer koeffisient beregnes. En ratio >3 taler for diagnosen¹⁴. En studie finner 83 % sensitivitet ved denne metoden¹⁵.

Kryssreaksjoner med andre parasitter er vanlig. Western Blott har mindre kryssreaksjoner¹⁶. Etersom infestasjonen ofte er subklinisk og antistoffer forblir i mange år vil påvisning av antistoffer ha liten verdi uten å bli sett i sammenheng med klinikk.

Molekylærdiagnostikk antas å ha lav sensitivitet pga lav parasittmengde¹².

Undersøkelse av feces har ingen hensikt da parasitten ikke fullfører en komplett livssyklus med tarmstadie.

De fleste tilgjengelige metoder for antistoffpåvisning er beregnet for *T. canis*. Det er også utviklet metoder for påvisning av *T. cati*, men disse er lite tilgjengelige. Pga sterk

krystsreaksjon antas at metoder for påvisning av *T. canis* også vil gi positivt resultat ved infestasjon med *T. cati*¹².

Andre

Ved reise til tropiske områder kan følgende parasittsykdommer ramme øyet: *Acanthamoeba* keratitt (se annen strategirapport), chagas´, giardiasis, leishmaniasis, malaria, microsporidiosis, rhinosporidiosis, angiostrongyliasis, bancrofti filariasis, *brugia* filariasis, baylisascariasis, dirofilariasis, loiasis, onchocerciasis, thelaziasis, trichinosis, cysticercosis, fascioliasis, hydatid cyste, schistosomiasis, myiasis og phthiriasis palpebrum¹⁷.

¹ Mandell, Douglas and Bennet´s Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight Edition.

² Villard O, Filisetti D, Roch-Derries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E. Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Immunoblotting, and PCR for Diagnosis of Toxoplasmic Chorioretinitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(8):3537-3541. doi:10.1128/JCM.41.8.3537-3541.2003.

³ Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, Le Hoang P, Mazier D, Paris L. Comparison of Immunoblotting, Calculation of the Goldmann-Witmer Coefficient, and Real-Time PCR Using Aqueous Humor Samples for Diagnosis of Ocular Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(6):1965-1967. doi:10.1128/JCM.01900-07.

⁴ Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al. Contributions of Immunoblotting, Real-Time PCR, and the Goldmann-Witmer Coefficient to Diagnosis of Atypical Toxoplasmic Retinochoroiditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009;47(7):2131-2135. doi:10.1128/JCM.00128-09.

⁵ De Groot-Mijnes J,D.F., Rothova A, van Loon A,M., Schuller M, Ten Dam-van Loon N,H., De Boer J,H., et al. Polymerase Chain Reaction and Goldmann-Witmer Coefficient Analysis Are Complimentary for the Diagnosis of Infectious Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006 02;141(2):313-318.

⁶ Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic Approach to Ocular Toxoplasmosis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2011;19(4):255-261. doi:10.3109/09273948.2011.595872.

⁷ Bou G, Figueroa MS, Martí-Belda P, Navas E, Guerrero A. Value of PCR for Detection of *Toxoplasma gondii* in Aqueous Humor and Blood Samples from Immunocompetent Patients with Ocular Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(11):3465-3468.

⁸ Ozgonul C, Besirli C, G, Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res* 2017;57:1-12

⁹ Despommier D. Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16(2):265-272. doi:10.1128/CMR.16.2.265-272.2003.

¹⁰ Ljungstrom I, van Knapen F. An epidemiological and serological study of toxocara infection in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1989;21(1):87-93.

¹¹ Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Immunodiagnosis of toxocarosis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29(9):1831-5.

¹² Fillaux J, Magnaval J –F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Veterinary Parasitology* 2013;193(4):327-336.

¹³ Bae KW, Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. Diagnostic Value of the Serum Anti-Toxocara IgG Titer for Ocular Toxocariasis in Patients with Uveitis at a Tertiary Hospital in Korea. *Korean Journal of Ophthalmology* 2016;30(4):258-264. doi:10.3341/kjo.2016.30.4.258.

¹⁴ De Visser L, Rothova A, de Boer JH, van Loon AM, Kerkhoff FT, Canninga-van Dijk MR, et al. Diagnosis of ocular toxoplasmosis by establishing intraocular antibody production. *American Journal of Ophthalmology* 2008;145(2):369-74.

¹⁵ Wang ZJ, Zhou M, Cao WJ, Ji J, Bi YW, Huang X, et al. Evaluation of the Goldmann-Witmer coefficient in the immunological diagnosis of ocular toxocariasis. *Acta Tropica* 2016;158:20-23.

¹⁶ Magnaval JF, Fabre R, Maurières P, Charlet JP, de Larrard B. Application of the Western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitology Research* 1991;77(8):697-702.

¹⁷ Nimir AR, Saliem A, Ibrahim IAA. Ophthalmic Parasitosis: A Review Article. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2012;2012,:Article ID 587402.

Syfilisinfeksjon i øyet

Hanne Brekke

Mikrobiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

habrek2@ous-hf.no

Problemstilling:

Syfilis er en seksuelt overførbart infeksjon, forårsaket av spiroketen *Treponema pallidum*. Serologiske tester er viktigst i diagnostikken. Bakterien kan ikke dyrkes, men kan av og til påvises direkte med PCR eller mikroskopi. Syfilis kan medføre alvorlig øyeeffeksjon, og kan affisere alle deler av øyet, hvor uveitt er den vanligste formen. Syfilisinfeksjon i øyet kan lede til varig synssvekkelse og synstap om pasienten ikke blir adekvat behandlet. I tillegg kan okulære symptomer forekomme i forbindelse med nevrosyfilis (Lapere et al 2018, CDC). Ved mistanke om syfilisinfeksjon i øyet skal det alltid tas serum prøver til syfilis antistoff testing, i tillegg må man vurdere å ta spinalvæske med tanke på nevrosyfilis, og muligens også prøver fra indre øyet til direkte syfilis PCR.

Bakgrunn:

Treponema pallidum er en bevegelig spiral formet spirokete, som ikke kan dyrkes (Henao-Martinez et al 2014, Lutchman et al 2011). Sykdommen er blir omtalt som «den store imitatoren» (med flere andre sykdomer), fordi diverse systemiske manifestasjoner kan forekomme (Dholaria et al 2014).

Syfilis er anonymt meldepliktig til MSIS, i 2016 og 2017 ble det meldt henholdsvis 188 og 233 tilfeller med syfilis i Norge (FHI). Det er også økende antall tilfeller med syfilis i resten av verden, og i de siste 10 årene har det vært økende antall med okulære syfilis tilfeller (Lapere et al 2018). Etter primær smitte med syfilis følger en inkubasjonsfase på ca. 21 dager (3-90 dager). Den smittede personen har ingen symptomer i inkubasjonstiden (Henao-Martinez et al 2014).

Syfilis kan deles i følgende stadier:

- Primær syfilis: Smertefri sjanker (ulcus) på inokulasjonsstedet, med påfølgende regional glandelsvulst etter 1-2 uker.
- Sekundær syfilis: Utvikles i 50% av tilfellene, få måneder til år etter smitte. Symptomene inkluderer feber, tretthet/ slapphet, muskelsmerte, halssmerte, hodepine og vekttap kan forekomme. Pasienten kan ha generell glandelsvulst, diffust makulopapulært utslett, og blant annet håravfall, samt utvikle condylomata lata. Pasienten kan ha lesjoner/ ulcus, og de kan utvikle aseptisk meningitt, hjernenerve-nevropatier og vaskulitter.
- Nevrosyfilis: Fra få uker til >30 år etter smitte. Fra asymptomatisk til diverse neurologisk symptomer.
- Sen/ Tertiær syfilis: Utvikles hos ca. 30% av ubehandlede syfilis-tilfeller. Sen-manifestasjoner som aortitt, vasculitt, progressiv demens utvikling, neurologiske symptomer, tabes dorsalis og psykiatriske symptomer kan forekomme
- Latent syfilis er asymptomatisk og oppdages kun ved serologisk diagnose
- Kongenital/medfødt syfilis: Når mor smitter barnet i graviditet eller fødsel.

(Lapere et al 2018, Henao-Martinez et al 2014, FHI, Ratnam 2005).

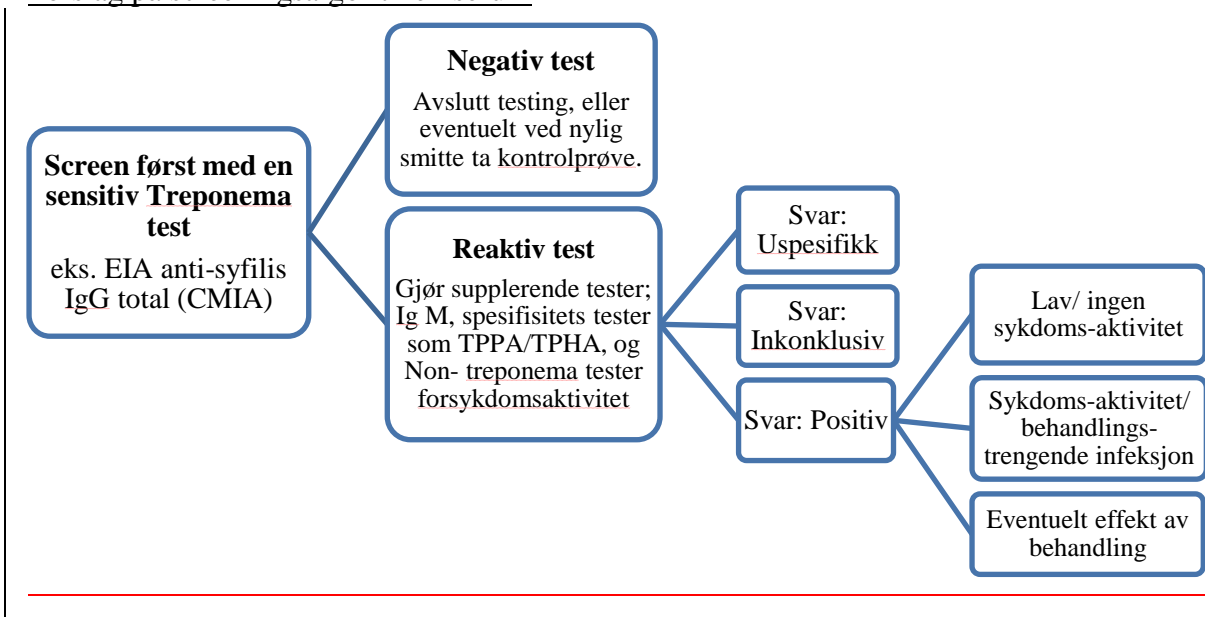
Syfilis er smittsom i primær, sekundær og tidlig latent fase (Lutchman et al 2011). I primær og sekundær syfilis fasene er det rikelig med spiroketer i lesjonene, og smitte forekommer i direkte kontakt med disse (Ratnam 2005).

CDC definerer okulær syfilis som en tilstand hvor personen har kliniske symptomer og tegn forenelig med øyesykdom (som for eksempel fremre uveitt, pan-uveitt, interstitiell keratitt, retinal vaskulitt, optisk nevropati og nedsatt syn) i alle stadier av syfilis (Lapere et al 2018). Okulær syfilis kan medføre nedsatt syn og blindhet (CDC). I tillegg kan okulære symptomer forekomme i forbindelse med nevrosyfilis, og derfor er det viktig å gjøre spinalpunksjon til syfilis testing ved okulære symptomer hos pasienter med aktuell syfilisinfeksjon (Lapere et al 2018, Ratnam 2005, Hicks et al 2018).

Diagnostikk:

Serologi er viktigste diagnostiske verktøy. Det finnes ingen enkel serologisk test som alene kan diagnostisere syfilis infeksjon. De forskjellige testene som brukes i dag kan inndeles i direkte diagnostikk og serologiske metoder som igjen er delt i treponema tester og non-treponema tester (Ratnam 2005, Hicks et al 2018). Det er vanlig å benytte en testalgoritme der man først screener med en sensitiv serologisk test (EIA el.l), og alle reaktive prøver undersøkes videre med konfirmasjonstest for spesifisitet samt en non-treponema-test som aktivitetsmarkør, evt også spesifikt IgM (Lapere et al 2018, Henao-Martinez et al 2014).

Forslag på screeningsalgoritme i serum



Serologiske tester i serum:

Treponema tester

De blir typiske rapportert som reaktive eller ikke reaktive. Pasienter med gjennomgått syfilis forblir reaktive i mange år etter smitte, enten personen er behandlet eller ei. Testene kan derfor ikke brukes til å evaluere behandlingsrespons, reinfeksjon eller tilbakefall/ behandlingssvikt. Ikke alle differensierer like godt mellom venerisk - og endemisk treponemer som yaws og pinta (Ratnam 2005).

De detekterer antistoff mot *T. pallidum* proteiner.

A, EIA IgG

- IgG, sensitiv test, men skiller ikke mellom endemisk og venerisk treponemer
- Første screeningtest, flere forskjellige kommersielle EIA tester tilgjengelig.
- Gjøres ved Referanse laboratoriet ved OUS (CMIA =chemiluminescence immunassay) (Ratnam 2005)

Konfirmasjon av spesifisitet med TPPA, TPHA (eller FTTA/FTA-ABS).

B, TPPA og TPHA: De mest brukte testene for konfirmasjon av spesifisitet

- *T. pallidum* haemagglutination (Gjøres ved Referanse laboratoriet ved OUS)
- *T. pallidum* particle agglutination.
- Man ser etter makroskopisk agglutinasjon, av tilsatte «fargede» *T. pallidum* antigener med serum eller plasma.
- Kvalitative eller semikvantitative assay for å detektere antistoffer mot *T. pallidum* i serum (eller plasma). (Ratnam 2005)

C, FTA-ABS/FTTA (Fluorescent treponemal antibody absorption test, det finnes også en test med dobbel farging = Fluorescent treponemal antibody absorption double staining test.)

- Serum er forbehandlet for å fjerne non-spesifikke antistoffer
- Så vidt jeg vet, brukes den ikke i Norge. (Ratnam 2005, Hicks et al 2018, Lapere et al 2018)

D, Western blot

- Detekterer antistoff reaktivitet til noen treponema antigen som er meget spesifikke for syfilis.
- Detekterer enten IgM eller IgG antistoff.
- Brukes ikke i Norge. (Ratnam 2005)

E, EIA IgM

- IgM kan ta litt tid før det utvikles, og ikke alle pasienter med akutt tidlig fase av syfilis har positivt IgM.
- Gjøres ved Referans laboratoriet ved OUS. (Ratnam 2005)

F, Rapid test/ «point of care» test

- Ikke egnet i syfilis infeksjon i øyet.
- Ikke brukt i norsk Helsevesen, da de generelt har varierende til dårlig kvalitet for å diagnostisere aktuell syfilis.
- Anbefales ikke.

(Ratnam 2005, Hicks et al 2018)

Non- Treponema tester

Måler IgG og IgM antifosfolipid antistoffer i kroppen som dannes som en respons til lipoid materiale som frigis fra ødelagte celler i forbindelse med tidlig infeksjon og lipid fra celle overflaten fra treponemen selv (kardiolipintester). Testene detekterer således «skade» og brukes i verifisering av sykdomsaktivitet. (Ratnam 2005) Testene er semikvantitative, og det måles titer. Titer vil normalt synke med aktiv behandling, men også generelt noe med tid i seg selv. Serokonversjon rundt 1-4 uker etter primær sjanker utvikling. Siden testene er semikvantitative kan de også brukes til å diagnostisere re-infeksjon (FHI, Ratnam 2005, Hicks et al 2018.) Testene har høy sensitivitet, og er billige, men lav spesifisitet. Brukes i vurdering av sykdomsaktivitet og i oppfølging av behandlingsrespons. Historisk ble Wassermann komplementbindings reaksjon brukt (FHI).

A, RPR

- Rapid plasma reagin test.
- Makroskopisk flokkulasjons-test.
- Bruker en stabilisert suspensjon av VDRL antigen som er tilført kull partikler, for å visualisere test reaksjonene.
- En av de mest vanlige non-treponema testene brukt, og er en forenkling av VDRL.
- Gjøres ved Referanse laboratoriet ved OUS.

(FHI, Ratnam 2005, Hicks et al 2018)

B, VDRL

- Venereal disease research laboratory.
- Mikroskopisk flokkulasjons-test.
- Antigen suspensjon må lages ny/ fersk hver dag.

(FHI, Ratnam 2005, Hicks et al 2018)

C, TRUST Toluidine (Red Unheated Serum Test) og USR (Unheated serum regain).

- Førstnevnte er makroskopisk flokkulasjons-test, sistnevnte er mikroskopisk flokkulasjons-test.
- Ellers som RPR.
- Brukes ikke i Norge.

(Ratnam 2005, Hicks et al 2018)

Direktepåvisning

A, PCR

- PCR (eller annen NAAT) er anbefalt metode for direktepåvisning av T. pallidum.
- Egnet prøvemateriale er fra sår på hud og slimhinne ved mistanke om primær sjanker, men kan også utføres i biopsimateriale, øyeprøve (corpus vitreum, kammervæske el.l) eller spinalvæske på spesielle indikasjoner.
- Detekterer både levende og døde mikrober.
- Sensitivitet fra slimhinne prøver varierer fra 70-95% i forskjellige studier, og spesifisitet varierer fra 92-98%.

(Hicks et al 2018)

B, Deteksjon av *T. pallidum* ved mørke-felt mikroskopi og Direkte fluorecence anti-test for *T. pallidum*.

- Alternativ til PCR, men lavere sensitivitet. Bruk serøs væske/ eksudat fri for erythrocytter eller vev, ev puss fra penis (etter å ha vasket først med saltvann).
- Væsken skal legges på objektglass som dekkes med dekkglass, og må eksamineres innen 20 min.
- Mørke-felt mikroskopi utføres undersøkelsen kun ved olafiaklinikken, ikke egnet ved laboratorier fordi man ikke får prøven i hus raskt nok.
- (Sistnevnte test er også en mikroskopi test, som bruker fluorescerende isothiocyanate-merket antistoff, jeg vet ikke om noen som bruker den i Norge).
(Ratnam 2005, Hicks et al 2018)

Aktuelle analyser i spinalvæske

Analyser i spinalvæske gjøres for å utelukke/ diagnostisere nevrosyfilis. Antistofftester har større klinisk nytteverdi enn PCR. Det er kun indikasjon for spinalvæskeundersøkelser med tanke på syfilis når serologiske funn i serumprøve tyder på syfilis. Antistoff i spinalvæske må alltid sammenliknes mot antistoffer i serum, ratiundersøkelse er anbefalt, og det gjøres en vurdering av evt. barrieresvikt.

A, Serologiske antistofftester

- TPHA
 - Spesifikk treponema test. Makroskopisk flokkulasjon.
 - Gjøres ved Referanse laboratoriet ved OUS.
- CSF- FTA
 - Fluoresense treponema antistoff test (CSF variant av FTTA eller FTA-ABS)
 - Lavere spesifisitet enn VDRL, men høyere sensitivitet, og kan utelukke nevrosyfilis om negativ.
- VDRL
 - Non – treponema test, for vevskade og sykdomsaktivitet.
 - Veldig høy spesifisitet, men ikke sensitivitet, og er diagnostisk for nevrosyfilis om positiv.

(Lapere et al 2018, Marks et al 2018)

B, PCR

- Sensitivitet PCR i spinal væske 24-32% oppgitt i Up to date. I nyere studie fra 2018 er det oppgitt sensitivitet for PCR ved nevrosyfilis 40-70 %, og spesifisitet 60-100%
 - Årsak til lavere sensitivitet i CNS (og blod) enn sjanker, ligger nok i mengden spiroketer som er tilstede i materialet.
 - Men det er viktig å huske at man ikke har en gull-standard for å diagnostisere nevrosyfilis, så man får ikke sammenliknet PCR tall mot gull standard.
 - Serologiske tester på CSF er bedre enn PCR når det gjelder å diagnostisere nevrosyfilis.
 - Vi trenger 200-500 mikroL væske for å kunne gjøre PCR.

(Hicks et al 2018, Marks et al 2018, Lapere et al 2018)

Undersøkelser i øyeprøve:

Ikke aktuelt med serologiske antistoff tester.

PCR kan gjøres men er kun aktuelt ved positiv serum serologi for syfilis. Gjøres kun i prøver fra corpus vitreum, og kammer væske, ikke aktuelt i overflatiske prøver fra konjunktivslimhinne, pensel prøver etc.

Vi trenger 200-500 mikroL væske for å kunne gjøre PCR.

Forslag til anbefalinger:

Serumprøve for antistoffpåvisning er første og viktigste undersøkelse ved syfilis, også ved spørsmål om okulær syfilisinfeksjon. Negativ serologi i serum utelukker okulær syfilis og nevrosyfilis. Konfirmasjon av reaktiv screeningtest gjøres med treponemale tester, og grad av sykdomsaktivitet og behandlingsrespons undersøkes med non-treponemale tester. PCR egner seg til diagnostisering av syfilitiske sår spesielt i primærfasen, og kan også utføres i prøvemateriale fra øyet (corpus vitreum, kammervæske el.l) ved spørsmål om okulær syfilis hos pasienter med positiv syfilisserologi i serum. Undersøkelse av spinalvæske bør alltid vurderes ved mistanke om nevrosyfilis, og antistoffundersøkelse i spinalvæske har større klinisk nytteverdi enn PCR (Ratnam 2005, Lapere et al 2018).

Referanser:

- CDC-Clinical Advisory: Ocular Syphilis in the United States

<https://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm>

- Dholaria BR Pant, S, Lavender RC, and Agarwal A. The great imitator. Psychosis that responded to penicillin. Canadian Family Physician. 2014 Sept; 60(9) pp 818-821
- FHI. Smittevernveilederen.2017

<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/syphilis---veileder-for-helsepersone/>

- Henao-Martinez A and Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis. New tests and new algorithms. Neurol Clin Pract. 2014 Apr;4(2) pp114-122
- Hicks CB, and Clement M. Syphilis: Screening and diagnostic testing. Up to date. 2018

https://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing?search=syphilis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Lapere S, Mustak H, and Steffen J. Clinical Manifestations and Cerebrospinal Fluid Status in Ocular Syphilis. Ocular Immunology and Inflammation. 2018 Sept
- Lutchman C, Weisbrod DJ and Schwartz CE. Diagnosis and management of syphilis after unique ocular presentation. Canadian Family Physician. 2011;vol 57 pp 896-899
- Marks M, Lawrence D, Kositz C, and Mabey D. Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. Sex Transm Infect. 2018 july
- Ratnam Sam. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(1) pp 45-51

Gonokokk- og klamydiainfeksjoner i øyet

Miriam Sare
Avdeling for Mikrobiologi
Oslo Universitetssykehus, Ullevål
0450 Oslo
B34174@ous-hf.no

Definering av problemstilling

Når bør man teste for *Chlamydia trachomatis* (CT) og *Neisseria gonorrhoeae* (GC) i øyeprøver hos voksne? Når bør man teste for CT/GC hos nyfødte? Hvilke analyser bør man velge?

Forslag til anbefalinger

Når bør man teste for CT/GC i øyeprøver?

- Alle tilfeller av mistenkt ophthalmia neonatorum (konjunktivitt hos nyfødt).
- Ved konjunktivitt og ønske om undersøkelse for seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) fra rekvirent.
- Ved opplysninger på rekvisisjonen som gir klinisk mistanke om CT/GC konjunktivitt (residiverende eller behandlingssvikt, hyperakutt alvorlig klinkk o.l.)
- Alle konjunktivittprøver fra rekvirent som kan betegnes som en SOI-klinikk.

Hvilke analyser bør man velge?

Dyrkning:

- Gullstandard for diagnostikk av GC, men lite sensitiv. Bør alltid utføres parallelt med molekylærdiagnostikk da resistens hos gonokokker er raskt økende og det er viktig med resistensbestemmelse.
 - Kort transporttid er viktig! Helst under 24 timer, gjerne under 12 timer. Prøven oppbevares i kjøleskap.
 - Dyrkes på selektivt medium (f. eks. CLAT) i 35-37 grader, 5-10% CO₂, inkuberes i 40-48 timer. Lese av etter >40 timer.
 - Ceftriaxon, spektinomycin, azitromycin, doksosyklin og ciprofloksacin bør testes og rapporteres rutinemessig.
 - Behandlingen er alltid parenteral .
 - Dyrkningspositive GC isolater sendes til referanselaboratoriet (FHI).

Molekylærdiagnostikk:

- Høyere sensitivitet enn dyrkning og bør alltid utføres ved spørsmål om GC.
 - Et positivt resultat krever at man påviser to ulike mål-gen som er spesifikke for GC. Dersom ett av de to genene blir negative må det utføres en konfirmasjonstest som har et tredje mål-gen.
- Anbefalt som primærdiagnostikk av CT på grunn av god sensitivitet, spesifisitet og kort svartid.
 - Ved positiv CT PCR og klinisk mistanke om LGV utføres videre PCR for sergruppe L1-L3.

Serologi:

- Anbefales ikke.

Hurtigtester:

- Anbefales ikke.

Mikroskopi:

- Kan supplere GC diagnostikken ved behov for rask avklaring. Anbefales ikke rutinemessig.

Kort innledning/bakgrunn

Gonoré

Neisseria gonorrhoeae kan gi en hyperakutt konjunktivitt som raskt kan progrediere til en alvorlig keratitt dersom riktig behandling ikke gis tidlig i forløpet. Hos voksne er infeksjonen seksuelt overførbart. Nyfødte kan smittes av mor dersom hun er infisert ved fødsel.

Verdens helseorganisasjon beregner at det er årlig er rundt 78 millioner nye tilfeller av gonoré i verden. Norge er et av landene i EU/EØS med flest gonorétilfeller per 100 000 innbyggere. I Norge ble det meldt 1399 tilfeller av gonoré i 2017. Blant menn som har sex med menn var det en økning på femti prosent fra året før. Økningen av gonorétilfeller i Norge er bekymringsfull, spesielt fordi antibiotikaresistente gonokokker er et raskt økende problem. Allikevel er det relativt få tilfeller av smitte i Norge og dermed også få tilfeller av GC konjunktivitt hos voksne og nyfødte. Dersom den voldsomme økningen fortsetter vil vi kunne se flere tilfeller av GC konjunktivitt fremover.

Konjunktivitt forårsaket av gonokokker gir ofte tykt, gul- grønt purulent sekret. Ledsaget av markant konjunktival hyperemi, øylokkødem og chemose. Smertefull preaurikulær adenopati er typisk, noe som skiller seg fra andre konjunktivitter. Gonokokkene har evnen til å invadere inntakt korneaepitel i løpet av bare 24 timer og infeksjonen kan raskt

progrediere til kornea ulcerasjoner og perforasjon. Uten behandling kan infeksjonen i verste fall føre til endoftalmitt og irreversibel blindhet. Ca 10% av GC konjunktivitter progredierer til keratitt.

Behandlingen er ceftriaxon i.m. eller i.v. Ved allergi kan spectinomycin brukes. Dersom resistensbestemmelse foreligger og det er påvist følsomhet kan eventuelt kombinasjonen azitromycin OG doksisyklin OG ciprofloksacin gis. Alle disse midlene bør derfor testes og rapporteres rutinemessig ved oppvekst av GC i øyeprøver.

GC infeksjon hos nyfødte (<4 uker gamle) gir en hyperakutt bilateral konjunktivitt med mye puss som ofte kommer de første 24-48 timene etter fødsel. Infeksjon forekommer hos 30-50% av eksponerte nyfødte.

Diagnostikk:

- Molekulærdiagnostikk
 - Høyere sensitivitet enn dyrkning og bør alltid utføres ved spørsmål om GC.
 - Kort svartid.
 - Et positivt resultat krever at man påviser to ulike mål-gen som er spesifikke for GC. Dersom ett av de to genene blir negative må det utføres en konfirmasjonstest som har et tredje mål-gen.
- Dyrkning
 - Gullstandard for diagnostikk av GC, men lite sensitiv. Bør alltid utføres parallelt med molekylærdiagnostikk grunnet økende resistens hos gonokokker og viktig med resistensbestemmelse.
 - Kort transporttid er viktig! Helst under 24 timer, gjerne under 12 timer. Prøven oppbevares i kjøleskap.
 - Dyrkes på selektivt medium (f. eks. CLAT) i 35-37 grader, 5-10% CO₂, inkuberes i 40-48 timer. Lese av etter >40 timer.
 - Ceftriaxon, spektinomycin, azitromycin, doksisyklin og ciprofloksacin bør testes og rapporteres rutinemessig.
 - Behandlingen er alltid er parenteral.
 - Dyrkningspositive GC isolater sendes til referanselaboratoriet (FHI).
- Mikroskopi
 - Kan supplere annen diagnostikk, men ikke anbefalt alene. Andre gram negative kokker kan forkludre diagnosen ved mikroskopi. Den primære PCR-diagnostikken går raskt og behovet for mikroskopi er derfor sjelden tilstede.
- Melding
 - Anonymt meldepliktig til MSIS.

Klamydia

Chlamydia trachomatis kan gi flere ulike typer akutte og kroniske øyefeksjoner. Serotype D-K er seksuelt overførbare kan gi follikulær konjunktivitt hos voksne. De samme serotypene kan gi neonatal konjunktivitt dersom mor er infisert og smitter barnet under vaginal fødsel. Gjentakende infeksjoner med serotype A-C kan gi trakom, en kronisk follikulær

keratokonjungtivitt. Serotype L1-L3, Lymfograduloma venerum (LGV), kan gi Parinauds oculaglandular syndrome (POS).

Trakom anses å være et folkehelseproblem i 41 land og er årsaken til blindhet og nedsatt syn hos rundt 1.9 millioner mennesker. Det er den vanligste smittsomme årsak til blindhet på verdensbasis. Det afrikanske kontinentet er hardest rammet. Infeksjonen spres gjennom personlig kontakt (hender, klær eller sengetøy) og ved fluer. Riskikofaktorer for smitte er dårlig hygiene, tett befolkning og dårlig tilgang på rent vann. Det er ingen rapporterte tilfeller av trakom i Norge.

I Norge ble det diagnostisert 25 130 tilfeller av genital klamydia i 2017. Av disse var 59 prosent kvinner. Antall meldte tilfeller av genital klamydiainfeksjon har ligget relativt stabilt de siste ti årene. Det er estimert at 1 av 300 pasienter med genital klamydia utvikler konjungtivitt. Smitte kan skje oculogenitalt eller ved hånd-til øye smitte med sekret. Infeksjon gir rødt øye og er vanligvis unilateral, men kan også være bilateral. Rødt øye er ofte ledsaget av hovne lymfeknuter preaurikulært, pappillær hypertrofi, mukopurulent sekresjon, og follikulær reaksjon. Første uke er den ofte helt lik konjungtivitt forårsaket av Adenovirus. I uke to blir den gjerne verre og skiller seg fra andre konjungtivitter. Kornea blir gjerne raskt affektert med overflatisk punktkeratitt. De fleste konjungtivittene er milde og selvbegrensende, men de kan også være alvorlige. Behandlingen er systemisk med azitromycin eller doksisyklin.

Forskjellen mellom klamydia konjungtivitt hos nyfødte og voksne er at det ikke ses noen follikulær respons hos nyfødte på grunn av det umodne immunsystemet. Nyfødte har også mer mukopurulent sekresjon og det dannes oftere psudomembraner (løsnet konjungtivalepitel). Kolonisering av nasopharynx kan medføre komplikasjoner med pneumoni i nyfødteperioden.

LGV konjungtivitt er ofte mild og unilateral, med lite og klar sekresjon. Det kan være mye ødem i øyelokkene og det ses ofte kraftigere lymfeknutesvulst, med affeksjon av Parotis og submaxillære glandler.

Diagnostikk:

- Molekylærdiagnostikk
 - Anbefalt som primærdiagnostikk av CT på grunn av god sensitivitet, spesifisitet og kort svartid.
 - Ved positiv CT PCR og klinisk mistanke om LGV utføres videre PCR for sergruppe L1-L3.
- Serologi
 - Er ikke anbefalt for diagnostikk av CT infeksjon. Mange vil ikke ha detekterbare antistoffer etter en infeksjon. For de som får en detekterbar antistoffrespons kan disse ofte detekteres i flere år etter infeksjonen.
- Hurtigtester
 - Flere hurtigtester for CT finnes og noen annonseres på nett, også i norske nettbutikker. Disse har lav sensitivitet og spesifisitet og anbefales ikke.

- Melding
 - Summarisk meldepliktig til MSIS

Status for problemstilling i dag:

De fleste norske laboratorier tilbyr PCR-diagnostikk for både CT og GC. Alle laboratorier har mulighet for GC dyrkning, men de færreste har mye erfaring med resistenstesting av gonokokker som kan være vanskelig. Referanselaboratoriet tilbyr for tiden ikke resistensbestemmelse av tilsendte GC-isolater. Dette er et problem fordi riktig resistensbestemmelse er viktig når GC påvises i øyeprøver.

Referanser:

1. Mandell et al. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eight Edition 2015.
2. Smittevernveilederen, Folkehelseinstituttet.
<https://fhi.no/nettpub/smittevernveilederen>
3. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults
<https://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>
4. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections
<https://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>
5. Referensmetodik: Ögoninfektioner, Smittskyddsinstitutet
<http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Referensmetodik:%C3%96goninfektioner>
6. Bignell C, Fitzgerald M, BASHH Guideline Development Group. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS* 2011;**22**:541-7.
7. WHO fact sheet. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>
8. UK Standards for Microbiology Investigations B 2: Investigation of bacterial eye infections. <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-2-investigation-of-eye-swabs-and-canalicular-pus>

DELTAKERLISTE

Strategimøte i bakteriologi 31. oktober 2018 - Øyesykdommer				
Foredragsholdere:				
Heidi Cecilie	Villmones	Sykehuset Vestfold	heivil@siv.no	leder for referansegruppen
Sandra	Åsheim	Nordlandssykehuset - Bodø	sandra.asheim@nlsh.no	leder for programkomiteen
Olav	Kristianslund	Oslo universitetssykehus		foredragsholder
Angelika	Skarin	Malmö/Lund - Sverige	angelika.skarin@me.com, Angelika.Skarin@skane.se	foredragsholder
Nicola	Kols	St. Olavs hospital	nicola.isabelle.kols@stolav.no	foredragsholder
Karina	Olsen	Universitets-sykehuset Nord-Norge	karina.olsen@unn.no	foredragsholder
Roar	Bævre-Jensen	Vestre-Viken - Drammen	rjense@vestreviken.no	foredragsholder
Karianne W.	Gammelsrud	AFA/OUS-Ullevål	uxriwi@ous-hf.no	foredragsholder
Anne Torunn	Mengshoel	Folkehelseinstituttet		foredragsholder
Cecilie Torp	Andersen	OUS		foredragsholder
Tore Taksdal	Stubhaug	Sykehuset Vestfold	torstu@siv.no	foredragsholder
Andreas	Christensen	St. Olavs hospital	a.christensen@ntnu.no	foredragsholder
Elisabeth T.	Landaas	Oslo universitetssykehus		foredragsholder
Einar	Weme	Vestre Viken - Drammen	weme@vestreviken.no	foredragsholder
Hanne	Brekke	Oslo universitetssykehus		foredragsholder
Miriam	Sare	Oslo universitetssykehus		foredragsholder
Deltakere:				
Angela	Kümmel	Sykehuset Levanger HNT	angela.kuettel@hnt.no	representant
Anne-Marthe	Urdal Sand	Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet	anusan@us-hf.no	observatør
Arne Michael	Taxt	Oslo universitetssykehus - Ullevål	arntax@ous-hf.no	observatør
Gunnhild	Kittang	Stavanger Universitetssykehus	gunnhild.osnes.kittang@sus.no	observatør
Hanne	Gilboe	Furst Medisinske Laboratorium	hmgilboe@furst.no	observatør
Heidi	Syre	Stavanger universitetssykehus	heidi.syre@sus.no	representant
Jonas	Nilson	Sykehuset Innlandet - Lillehammer	nilson.jonas@hotmail.com	observatør
Kristin	Bechensteen	Str. Olavs hospital		observatør

Liv Jorunn	Kleiveland Hafne	Haugesund sjukehus, Helse Fonna	liv.jorunn.kleiveland.sonste by@ helse-fonna.no	representant
Marit Helen	Ebbesen	Haukeland Universitetssykehus	marithelen@gmail.com	representant
Einar	Weme	Vestre Viken - Drammen		representant
Martin	Steinbakk	Sykehuset Østfold	xamast@so-hf.no	representant
Mina Øydis	Høie	Bærum sykehus	oydmin@vestreviken.no	representant
Monica Regine	Romstad	Stavanger Universitetssjukehus	monica.regine.romstad@ sus.no	I programkomiteen
Nils Olav	Hermansen	Oslo universitetssykehus - Ullevål	uxnirm@ous-hf.no	I referansegruppen
Nora Elisabeth	Nyquist	Akershus universitetssykehus	Nora.Elisabeth.Nyquist@ ahus.no	representant
Reidar	Hjetland	Helse Førde	reidar.hjetland@helse- forde.no	representant
Rolf-Arne	Sandnes	Sykehuset Innlandet - Lillehammer	rolf-arne.sandnes@ sykehuset-innlandet.no	representant
Simreen	Johal	NLSH Bodø	Nordlandsykehuset	observatør
Siri	Nordtveit	Sykehuset Østfold		observatør
Ståle	Tofteland	Sørlandet sykehus	staale.tofteland@sshf.no	representant
Trond E.	Ranheim	Fürst medisinske laboratorium	teranheim@furst.no	representant
Truls	Leegard	Akershus universitetssykehus		obeservatør
Unn	Houge	Sørlandet sykehus Kristiansand	unn.houge@sshf.no	representant
Trond E.	Ranheim	Fürst medisinske laboratorium	teranheim@furst.no	representant

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2020
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no