

Helle Slupphaug

Urinveisinfectionsjoner ved St. Olavs hospital HF

Masteroppgave i Farmasi

Juli 2020

NTNU
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin

Helle Slupphaug

Urinveisinfectionsjoner ved St. Olavs hospital HF

Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Bjørn Waagsbø/Elin Høien Bergene
Juli 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Urinveisinfeksjoner (UVI) er blant de vanligste bakterielle infeksjonene og er årsak til en betydelig andel av antibiotikaforbruket i Norge. Over halvparten av alle kvinner vil gjennomgå én eller flere tilfeller av UVI i løpet av livet. Betydelige ressurser kreves for optimal behandling og for å unngå komplikasjoner. Økende forekomst av antibiotikaresistens er et globalt folkehelseproblem, og truer nå måten vi kan håndtere disse infeksjonene på i fremtiden. Kunnskap om virulensfaktorer, resistensmønster og reduksjon i unødig antibiotikaforskrivning er blant de viktigste virkemidlene vi har for å bremse denne utviklingen. I denne masteroppgaven har vi undersøkt forhold omkring diagnostisering og behandling som kan bidra til å øke kunnskapen omkring antibiotikabruk ved UVI.

Via manuell, retrospektiv gjennomgang av journaler ble 103 pasienter med anført ICD-10 kode N10, N30.0 eller N39.0 inkludert i studien. Pasientene hadde mottatt antibiotika for dyrkningspositiv, monomikrobiell UVI ved ordinært sykehusopphold på St. Olavs hospital, Trondheim eller Medisinsk avdeling, Orkdal i perioden 01.01.2019 – 30.06.2019.

Vi har undersøkt hvilke bakterier som dominerer ved samfunnservivet UVI behandlet i sykehus. Vi har kartlagt bakterienes resistensmønster og belyst problemstillinger knyttet til empirisk antibiotisk terapi. Vi har også foretatt sammenlignende analyser med relevant litteratur og evaluert behandlingen opp mot Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus.

Vi fant blant annet at flere pasienter ikke mottok adekvat antibiotisk terapi. 38.6% av *Escherichia coli*-isolatene var resistente mot ampicillin. Resistensbestemmelse var ikke mulig hos en betydelig andel av pasientene grunnet forurenset urinprøve. Våre resultater viser også at vurderinger omkring infeksjonsforløp er mangelfullt dokumentert for en stor andel av pasientene.

Vi finner at det er et forbedringspotensial omkring rutiner for mikrobiologisk prøvetaking og dokumentering av infeksjonsforløp i journal. Resistensbestemmelser og terapianbefalinger i Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus bør være førende for terapivalg ved UVI.

Abstract

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections and mediate a significant proportion of antibiotic consumption in Norway. More than half of all women will experience one or more episodes of UTI during their lifetime. Increasing prevalence of antibiotic resistance is a global public health problem and is now threatening the way we can deal with these infections in the future. Mapping of virulence factors, resistance patterns and avoidance of unnecessary antibiotic prescriptions are important measures to curb this development. In this master's thesis we have elucidated issues that may increase knowledge regarding diagnosis and treatment of UTI.

Through manual, retrospective review of medical records, 103 patients with indicated ICD-10 code N10, N30.0 or N39.0 were included in this study. The patients had received antibiotic therapy for culture positive, monomicrobial UTI during regular stay at St. Olavs hospital, Trondheim or Orkdal hospital, during the period 1.1.2019 - 30.6.2019.

In this master's thesis we have examined which bacteria dominate in community-acquired UTIs treated in hospitals and their resistance patterns. Furthermore, we have elucidated issues related to empirical antibiotic therapy and conducted comparative analyzes with relevant literature. We have also quality-assessed the treatment against recommendations in the National Professional Guidelines for Antibiotic Use in Hospitals.

We found that several patients did not receive adequate antibiotic therapy. 38.6% of *Escherichia coli* isolates were resistant to ampicillin. Resistance determination was not possible in a significant number of patients due to urine sample contamination. Assessments of the course of disease are poorly documented for a large proportion of the patients.

We conclude that therapy recommendations in the National Academic Guideline for Antibiotics in Hospitals should still aid therapy selection regarding UTI. Procedures for microbiological sampling should be further consolidated, and resistance patterns should be the guiding principle for further antibiotic therapy.

Forord

Denne oppgaven utgjør siste del av masterstudiet i farmasi ved Institutt for klinisk og molekylær medisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet i Trondheim.

Dette har vært en krevende og lærerik prosess. Å fullføre et masterstudium ved siden av jobb og familieliv har til tider vært utfordrende. Jeg har fått innsikt i et høyaktuelt tema som preger dagens nyhetsbilde og kommer til å gjøre det i mange år fremover. Jeg håper og tror denne kunnskapen vil komme til nytte videre i arbeidslivet. Den spesielle situasjonen med COVID-19 denne våren har ført med seg stor grad av usikkerhet, også omkring denne oppgaven. Jeg er spesielt lei meg for at muntlig forsvar av masteroppgaven ble avlyst. Likevel har situasjonen gitt meg viktig lærdom jeg ikke ville vært foruten. Betydningen av å ha daglig kontakt med medstudenter og/eller kolleger, som man kan diskutere med og lære av, er noe av det viktigste jeg skal ta med meg videre.

Jeg vil rette en stor takk til faglig veileder Bjørn Waagsbø, leder for Antibiotikateamet ved St. Olavs hospital HF, for kyndig og engasjert veiledning helt siden første møtet vinteren 2019. Takk til ansvarlig veileder Elin Høien Bergene, førsteamanuensis ved NTNU, for meget nyttige tilbakemeldinger omkring struktur og disposisjon av oppgaven. Jeg er heldig som har blitt kjent med så engasjerte og inkluderende veiledere! Jeg vil også takke min far prof. Geir Slupphaug for hjelp til alle store og små spørsmål. Alt i fra innføring i EndNote, tilgang til ulike vitenskapelige artikler, til å være en samtalepartner når savnet etter en pause ved kaffemaskina på campus har blitt for stort. Til slutt vil jeg takke min tålmodige samboer Kristoffer Dønnestad som har fått hjulene til å gå rundt på hjemmebane når jeg har jobbet med oppgaven til sent på kveld. Han har også bidratt med uvurderlig hjelp i forbindelse med analyser i Excel og andre matematiske problemstillinger.

Trondheim, 06.07.2020

Helle Slupphaug

Innhold

Sammendrag	v
Abstract	vi
Forord	vii
Forkortelser	xi
1. Introduksjon	12
1.1. Definisjoner	12
1.2. Epidemiologi	12
1.3. Klassifisering av infeksjoner i urinveiene	12
1.3.1. Asymptomatisk bakteriuri	12
1.3.2. Akutt cystitt	12
1.3.3. Akutt pyelonefritt	13
1.3.4. Residiverende infeksjoner i urinveiene	13
1.3.5. Infeksjoner i urinveiene ved fremmedlegemer	13
1.3.6. Øvrige akutte urinveisinfeksjoner	13
1.4. Mikrobiologisk prøvetaking av urin	14
1.5. Etiologi og risikofaktorer	14
1.6. Patogenese	15
1.7. Resistensforhold	18
1.8. Antibiotika i urinveiene	22
1.9. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus	23
1.10. Antibiotikastyring i spesialisthelsetjenesten	24
1.11. Formål og problemstilling	25
2. Metode	26
2.1. Studiedesign	26
2.2. Pasientutvalg	26
2.3. Datainnsamling	27
2.4. Datagrunnlag	27
2.5. Analyse	27
2.6. Etikk	27
3. Resultater	28
3.1. Grunnleggende utvalgsstatistikk	28
3.1.1. Inkluderte pasienter	28
3.1.2. Alder	28
3.1.3. Avdeling	29
3.1.4. Varighet av sykehusinnleggelse	30
3.1.5. Hoveddiagnosekode	30

3.1.6.	Infeksjonstype	31
3.2.	Mikrobiologi	32
3.2.1.	Bakteriefunn i urin- og blodkultur	32
3.2.2.	Svartid dyrkning av urin- og blodkultur	32
3.2.3.	Resistens hos <i>E. coli</i> i urin	33
3.3.	Behandling	33
3.3.1.	Prehospital antibiotikabehandling	33
3.3.2.	Total behandlingsvarighet	34
3.3.3.	Relativ behandlingsvarighet i sykehus og bopel	34
3.3.4.	Antall antibiotikadøgn	36
3.3.5.	Empirisk behandling	36
4.	Diskusjon	39
4.1.	Hovedfunn	39
4.2.	Pasientutvalg	40
4.3.	Behandlingsvarighet	41
4.4.	Empirisk behandling	41
4.5.	Dokumentasjon i journal	42
4.6.	Studiens styrker og svakheter	43
4.7.	Studiens relevans	43
5.	Konklusjon	44
	Referanser	45

Figurer

Figur 1: Kolonisering av urinveiene ved UVI.....	16
Figur 2: Virulensfaktorer ved nedre UVI forårsaket av uropatogen <i>E. coli</i>	17
Figur 3: Virulensfaktorer ved øvre UVI forårsaket av uropatogen <i>E. coli</i>	18
Figur 4. Resistensrater hos <i>E. coli</i> -isolater fra urinveier	21
Figur 5. Prevalens av ESBL-produserende <i>E. coli</i> og <i>Klebsiella</i> spp. isolater fra blodkultur og urinkultur.....	22
Figur 6. Årsaker til eksklusjon.	28
Figur 7. Pasientutvalget fordelt på alder.	29
Figur 8. Hvilke avdelinger pasientutvalget mottok behandling for UVI.	29
Figur 9. Varighet av sykehusinnleggelse.	30
Figur 10. Pasientutvalget fordelt på ICD-10 hoveddiagnosekode.....	30
Figur 11. Type UVI beskrevet i journal.	31
Figur 12. Bakteriefunn i urin- og blodkultur.....	32
Figur 13. Gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling ved ulike typer UVI.....	34
Figur 14. Relativ behandlingsvarighet i sykehus og bopel.....	35
Figur 15. Antall antibiotikadøgn for og for henholdsvis peroral og intravenøs behandling.	36
Figur 16. Empirisk behandling på dag tre.....	37
Figur 17. Empirisk behandling på dag tre.....	37

Tabeller

Tabell 1. Resistensmønster for <i>E. coli</i> -isolater fra urinkultur.....	21
Tabell 2. Resistens hos <i>E. coli</i> isolater fra urin.	33
Tabell 3. Empirisk antibiotikabehandling ved innleggelse.	37
Tabell 4. Adekvat og inadekvat antibiotikabehandling ved innleggelse hos pasienter med UVI forårsaket av <i>E. coli</i>	38

Forkortelser

ABU	Asymptomatisk bakteriuri
BCAM	Basal cell adhesion molecule
Cnf1	Cytotoxic necrotizing factor 1
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended spectrum betalactamase
FimH	Type 1 fimbrin D-mannose specific adhesin
HF	Helseforetak
HlyA	Alfa-hemolysin
IBC	Intracellular bacterial communities
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision
IgA	Immunoglobulin A
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
NORM	Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
NTNU	Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
PAE	Post-antibiotic effect
PIGR	Polymeric immunoglobulin receptor
QIR	Quiescent intracellular reservoirs
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RNA	Ribonucleic acid
SD	Standardavvik
TLR-4	Toll-like receptor 4
UVI	Urinveisinfeksjon
VIC	Vaginal intracellular communities
TLR-4	Toll-like receptor 4

1. Introduksjon

1.1. Definisjoner

Urinveisinfeksjoner (UVI) er et bredt og uspesifikt begrep som i hovedsak omfatter bakterielle infeksjoner i urinrør, urinblære, urinledere, nyrer og nærliggende organer som prostata og bitestikler. En skiller gjerne mellom øvre UVI, som involverer nyrebekkenet og nyrevevet, og nedre UVI, som involverer blære og urinrør. En mer detaljert klassifisering av disse er gitt i kapittel 1.3.

UVI kan også deles i samfunnservvervede og nosokomiale infeksjoner. Sistnevnte betegner infeksjoner ervervet i sykehus eller andre helseinstitusjoner og skyldes oftere andre uropatogene bakterier enn *Escherichia coli*, som er typisk ved samfunnservvervede infeksjoner. I tillegg er bakteriene oftere multiresistente [1].

1.2. Epidemiologi

UVI er blant de vanligste bakterielle infeksjoner hos kvinner, og er årsak til en stor andel av antibiotikaforbruket i Norge [2]. Over halvparten av alle kvinner vil utvikle UVI i løpet av livet [3, 4]. Av disse vil nær 30% oppleve én eller flere residiverende infeksjoner [5, 6]. Med unntak av en økning i aldersgruppen 14-24 år, øker prevalensen med økende alder. For kvinner over 65 år er prevalensen rundt 20%, sammenlignet med 11% i den totale kvinnelige befolkningen [7]. Nesten 10% av postmenopausale kvinner rapporterer minst ett tilfelle av UVI det siste året [4]. Nosokomial UVI utgjør det største antallet blant alle nosokomiale infeksjoner, med en prevalens som varierer fra 12.9% i USA til 24% i utviklingsland [4].

1.3. Klassifisering av infeksjoner i urinveiene

1.3.1. Asymptomatisk bakteriuri

Hos kvinner diagnostiseres asymptomatisk bakteriuri (ABU) ved at det påvises $>10^5$ bakterier/ml av samme bakterie i to midtstrøms urinprøver med 24 timers mellomrom, ved fravær av UVI-assosierte symptomer. Hos menn kreves kun én urinprøve for å diagnostisere tilstanden. ABU er normalt ikke behandlingskrevende. Unntak er gravide og pasienter som skal gjennomgå transuretral prostatektomi eller urologiske inngrep som forårsaker slimhinneblødning [8, 9].

1.3.2. Akutt cystitt

Akutt cystitt er en infeksjon i slimhinnene i nedre urinveier/urinblære. Tilstanden er karakterisert ved symptomer som smertefull og hypping vannlating, vannlatingstrang, pyuri og smerter i nedre del av abdomen [3, 4, 10]. Ved slike tilfeller foreligger ingen

kliniske symptomer som kan tyde på at infeksjonen har spredd seg til andre vev. Akutt cystitt hos ikke-gravide kvinner defineres som en ukomplisert UVI [11].

1.3.3. Akutt pyelonefritt

Akutt pyelonefritt er en infeksjon i de øvre urinveier/nyrevev. Tilstanden kjennetegnes ved feber (>38 °C), pyuri, bankeømheter over nyreløsjene, frostrier, kvalme og oppkast [4, 10]. Symptomer som ved cystitt kan være tilstede, men ikke nødvendigvis.

Det er ikke konsensus i litteraturen om pyelonefritt generelt skal betraktes som komplisert eller ukomplisert. Flere definerer både cystitt og pyelonefritt hos friske, ikke-gravide kvinner som ukomplisert UVI. Alle andre tilfeller av UVI regnes som kompliserte [1, 3]. Oppdaterte retningslinjer i Uptodate.com definerer pyelonefritt som en akutt komplisert UVI, uavhengig av andre pasientkarakteristikker. De anbefaler en mer forsiktig tilnærming til pasienter med risikofaktorer, og en lavere terskel for å behandle disse som ved komplisert UVI, slik at behandling av pyelonefritt baseres på omfang og alvorlighetsgrad av infeksjonen [12].

1.3.4. Residiverende infeksjoner i urinveiene

Residiverende UVI defineres som >3 sykdomstilfeller med positiv urinkultur i løpet av de siste 12 måneder, eller >2 tilfeller i løpet av de siste 6 måneder [13]. De fleste residiverende UVI er ukompliserte cystitter. Tilstanden er vanlig, også blant unge, friske kvinner uten anatomiske forandringer i urinveiene. Residiverende UVI kan enten være en reinfeksjon eller tilbakefall av en infeksjon som ikke har blitt tilstrekkelig behandlet. Reinfeksjoner kan defineres som sykdomstilfeller som oppstår mer enn to uker etter avsluttet behandling. Oppstår symptomer før to uker etter avsluttet behandling, og samme uropatogene bakteriestamme påvises, defineres infeksjonen som et tilbakefall. Å skille mellom disse har betydning for videre utredning og behandling [14].

1.3.5. Infeksjoner i urinveiene ved fremmedlegemer

Urinkateter benyttes både av terapeutiske og praktiske årsaker. Både permanent og intermitterende kateter legges inn i urinblæren via urinrøret. Intermitterende kateter fjernes umiddelbart når blæren er tømt, mens permanent kateter blir liggende så lenge det er nødvendig. Permanent urinkateter disponerer for bakteriuri, men konsentrasjonen må overstige en gitt grense for at tilstanden kan defineres som UVI. Uptodate.com angir urinkultur med $\geq 10^3$ bakterier/ml som grense for dette. Symptomer kan være uspesifikke, men ofte observeres symptomer som ved øvre UVI [15]. Av alle nosokomiale UVI er $\sim 80\%$ kateterassosierte [10, 16].

1.3.6. Øvrige akutte urinveisinfeksjoner

Prostatitt er en betennelse i prostata. Et fåtall av disse er bakterielle infeksjoner [17]. En skiller mellom akutt bakteriell og kronisk bakteriell prostatitt, hvor sistnevnte er langt mer vanlig. Akutt prostatitt gir symptomer fra urinveiene, som dysuri, pollakisuri og smerter i underlivet, i tillegg til feber og påvirket almenntilstand. Hevelse i prostata som følge av en akutt infeksjon kan føre til urinretensjon. Kronisk prostatitt gir mer subtile symptomer som minner om ukomplisert UVI. Noen pasienter er asymptomatiske. Tilstanden er ofte tilbakevendende [18].

Epididymitt er en betennelse i bitestikkelen. Det kan skyldes en bakteriell infeksjon, men også traume eller autoimmun sykdom. Symptomer er smerte og hevelse i skrotum, og i mer alvorlige tilfeller feber og symptomer som ved ukomplisert UVI [19].

Uretritt er en betennelse i urinrøret. Uretritt er beskrevet som enten gonoréisk uretritt, som skyldes gonokokker, eller non-gonoréisk uretritt. Sistnevnte skyldes oftest *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium*. Symptomer er økt utflod, dysuri, og svie ved vannlating, men tilstanden kan også være asymptomatisk [20].

1.4. Mikrobiologisk prøvetaking av urin

Oppsamling og analyse av urinprøver er en viktig del av diagnostiseringen ved UVI. Urindyrkning og resistensanalyse er normalt ikke indisert ved mistanke om akutt ukomplisert cystitt hos ikke-gravide kvinner. Årsakene til dette er at bakteriuri ikke nødvendigvis indikerer UVI hos en asymptomatisk pasient, og diagnosen som regel kan stilles basert på kliniske symptomer. Hos gravide og pasienter som har risiko for infeksjon forårsaket av en resistent bakterie eller har underliggende risikofaktorer, bør det gjennomføres urindyrkning. Dette gjelder også ved residiverende UVI og behandlingssvikt [11].

En urinprøve skal ideelt sett representere innholdet i pasientens blære, med minimal grad av forurensning fra urinrøret og området rundt urinrørsåpningen. For å oppnå dette bør prøven tas fra midtstrømsurin, eventuelt ved suprapubisk blærepunksjon eller blærekateterisering. Ved midtstrømsurinprøve skal forhuden hos menn trekkes tilbake og hos kvinner holdes labia fra hverandre. Morgenurin er å foretrekke da denne vil være mest konsentrert, selv om dette ikke alltid er praktisk gjennomførbart. Alternativt bør urinen ha stått i blæren i minst fire timer. For å unngå ytterligere bakterievekst etter prøvetaking bør prøven umiddelbart sendes til dyrkning. Der dette ikke er mulig bør prøven nedkjøles for å hemme bakterievekst [21].

Dyrkningen besvares kvantitativt (bakterier/ml). Tidligere har kriteriet for «signifikant bakteriuri» vært $>10^5$ bakterier/ml, men har nå blitt redusert til $>10^4$ bakterier/ml for de fleste bakterier. Årsaken til dette er at noen pasienter har symptomer forenelig med UVI, men likevel lavere bakterietetthet [22]. Én mulig forklaring på dette kan være at konvensjonelle dyrkningsmetoder ikke er tilstrekkelig sensitive [21].

1.5. Etiologi og risikofaktorer

UVI forårsakes av et bredt spekter av bakterier, og i noen tilfeller sopp. 75-95% av både ukomplisert og komplisert UVI forårsakes av uropatogen *E. coli*, som er en Gram-negativ, fakultativt anaerob bakterie [3, 10, 16]. Uropatogen *E. coli* skiller seg fra de stammene en normalt finner i mage-tarm kanalen ved at de er spesialtilpasset overlevelse i urinveiene. Andre bakterier som hyppig forårsaker UVI er *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, gruppe B *Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Staphylococcus aureus* [10].

Urin er et utmerket medium for bakterievekst. Kroppen har derfor utviklet flere mekanismer for å fjerne bakterier fra urinveiene. Utskylling av bakterier ved urindrenasje og aktivering av ulike immunresponser er eksempler på dette. Bakterier som forårsaker UVI innehar egenskaper som gjør at de kan omgå disse mekanismene og overleve i urinveiene [23]. Her er evnen til å invadere celler i uroepitelet og til å danne biofilm, to viktige mekanismer [16]. Disse er beskrevet i kapittel 1.6 Patogenese.

Risikofaktorer knyttet til UVI er relatert til økt eksponering for uropatogene bakterier, men kan også være knyttet til forhold som bidrar til økt grad av kolonisering eller som begrenser pasientens respons på infeksjon.

Uropatogene bakterier lever i mage-tarm-kanalen, vagina, ved urinrørsåpningen og i urinveiene. De kan overføres fra person til person via direkte kontakt. Dette inkluderer også seksuell aktivitet, som er en betydelig risikofaktor for UVI. De fleste UVI forårsakes av at uropatogene mikrober når urinveiene via urinrøret. Et kortere urinrør, samt at urinrørsåpningen ligger proksimalt til rektum, er viktige årsaker til at insidensraten er vesentlig høyere hos kvinner enn hos menn [24].

Sykehistorie med tidligere UVI er en risikofaktor for tilbakefall eller reinfeksjon, men årsaken er usikker. Underlivsinfeksjoner, som bakteriell vaginose, kan føre til oppvekst av *E. coli*, og kan derved disponere for UVI. Traume forbundet med bruk av kondom ved samleie kan også øke risikoen [23].

Økende alder er en annen viktig risikofaktor. Den årlige insidensraten for UVI blant kvinner >85 år i Sverige er nærmere 30%. Inkontinens, kognitiv svikt og nedsatt evne til egenomsorg er noen av årsakene til denne høye insidensraten [23].

Pasienter med diabetes mellitus type 2 har økt risiko for infeksjoner, inkludert UVI. De utvikler også oftere komplikasjoner som bakteriemi og har i tillegg lengre sykehusopphold som følge av UVI sammenlignet med friske [1]. Svekket immunforsvar og mangelfull blæretømming som følge av diabetisk nevropati er mulige årsaker til dette [25].

Mye tyder på at enkelte pasienter er genetisk disponert for UVI. Tilfeller av UVI hos kvinnelige slektninger i første ledd er vist å være en betydelig risikofaktor for både cystitt og pyelonefritt. Hvordan immunforsvaret innledningsvis gjenkjenner *E. coli*, rekrutterer nøytrofile granulocytter til infeksjonsstedet og senere mobiliserer T- og B-celleresponser er eksempler på mekanismer hvor genetisk variasjon kan påvirke infeksjonsforløpet [26].

Anatomiske forandringer og endret hormonnivå disponerer for utvikling av pyelonefritt hos gravide. Svakere lukkemuskulatur og dilatering av urinlederne øker sannsynligheten for at uropatogene bakterier kan migrere fra urinblæren til nyrene. Trykk på urinblære og urinledere som følge av økt størrelse på livmor kan også øke risikoen for utvikling av pyelonefritt [27].

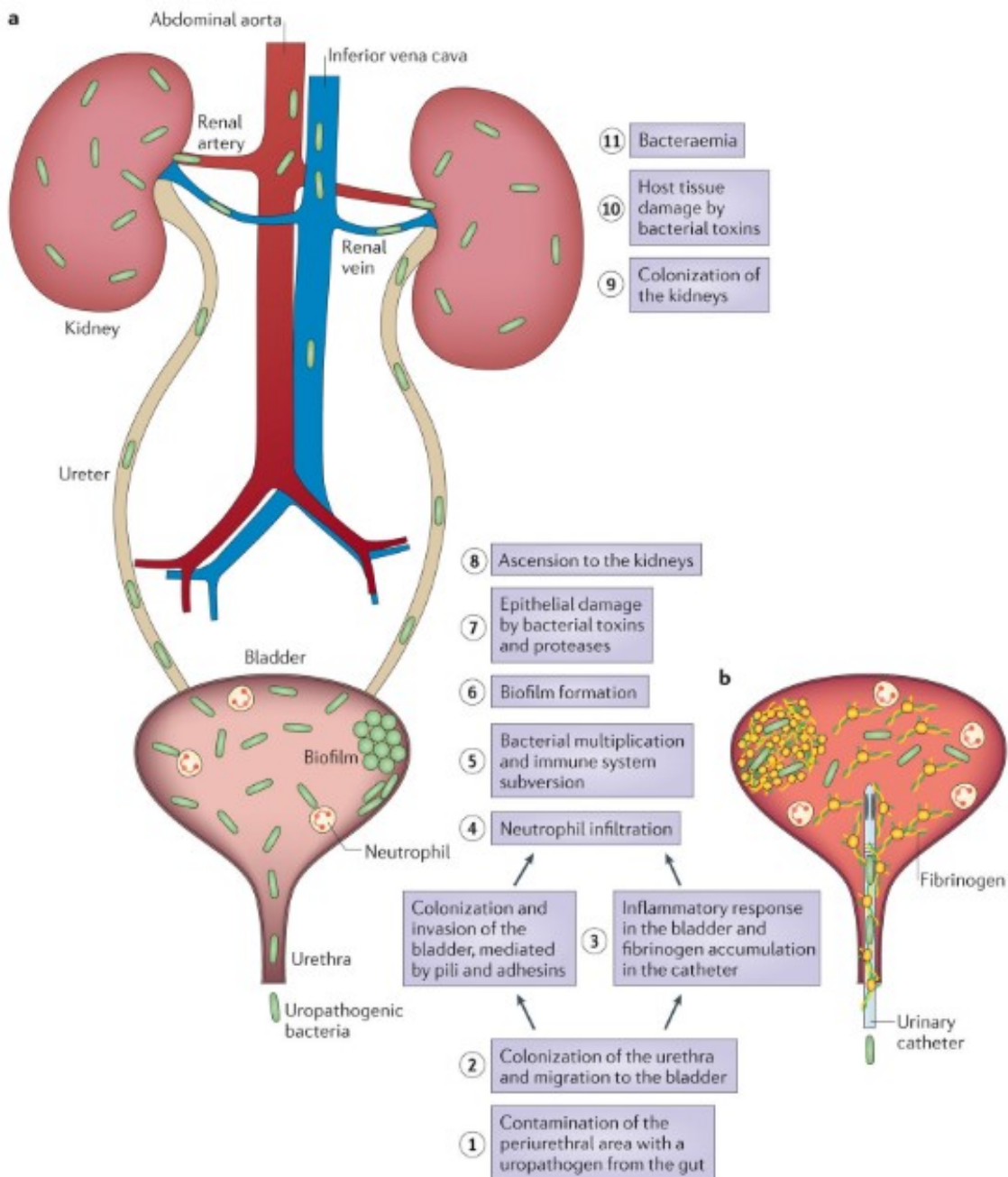
Den største risikofaktoren for utvikling av nosokomial UVI er bruk av permanent urinkateter. Omtrent 75% av sykdomstilfellene er forårsaket av dette [28]. Andelen UVI som forårsakes av andre bakterier enn *E. coli* er også høyere ved nosokomiale infeksjoner. Dette er årsaken til at slike infeksjoner oftere krever annen antimikrobiell terapi enn samfunnsservervede infeksjoner [23].

1.6. Patogenese

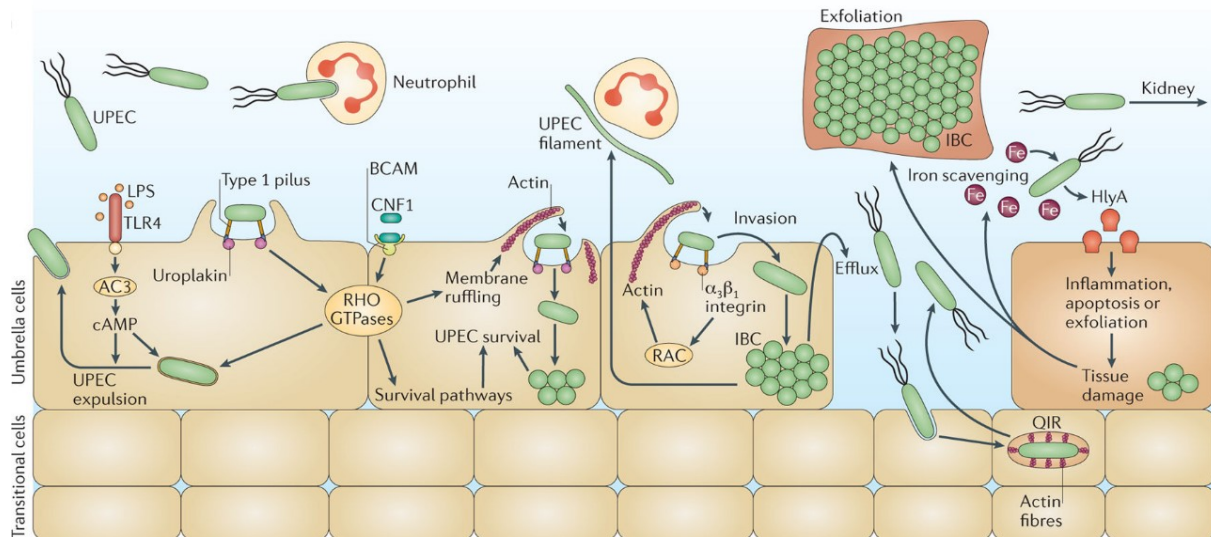
Økende forekomst av resistente uropatogene bakterier tvinger forskningsmiljøene og legemiddelindustrien til å tenke nytt. Det er usikkert hvilken effekt antibiotika vil ha i fremtiden, og behovet for rasjonell legemiddeldesign og alternative behandlingsstrategier er tiltagende. Nye metoder for helgenomsekvensering av bakteriepopulasjoner [29] samt genespresjonsanalyser som for eksempel RNA-sekvensering [10, 30] og massespektrometri-basert proteomikk [30] har gitt innsikt i hvilke molekylære

mekanismer som er gjeldende når uropatogene bakterier koloniserer og tilpasser seg miljøet i urinveiene.

De fleste UVI starter med at uropatogene bakterier som normalt finnes i tarmflora, forurenses området rundt urinrørsåpningen. Dette kan føre til kolonisering av urinrøret, og videre migrering opp til urinblæren. Ved gunstige forhold kan bakteriene også migrere videre via urinlederne til nyrene. Kolonisering her kan føre til vevsskade og i ytterste konsekvens urosepsis hvis bakterien passerer over i blodbanen (Figur 1). Bakteriene som hyppigst forårsaker ukomplisert UVI, *E. coli* og *K. pneumoniae*, har spesielle egenskaper som gjør dem særlig egnet til å migrere og kolonisere i urinveiene [10].



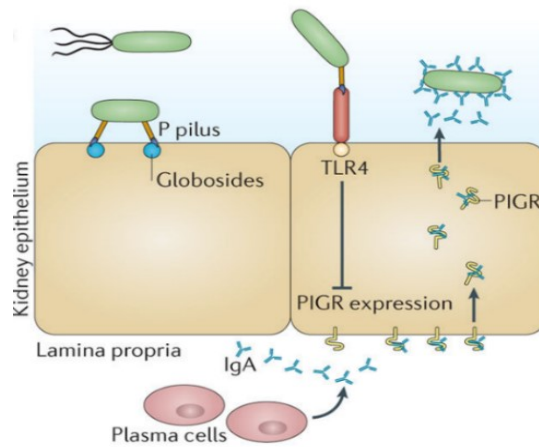
Figur 1: Kolonisering av urinveiene ved UVI [10]. Gjengitt med tillatelse fra Springer Nature.



Figur 2: Virulensfaktorer ved nedre UVI forårsaket av uropatogen *E. coli* [10]. Gjengitt med tillatelse fra Springer Nature.

Uropatogen *E. coli* uttrykker type 1 pili, en viktig faktor når det gjelder evne til å kolonisere og overleve i urinblæren [31]. Pili er rørlignende proteinkompleks som peker ut fra bakteriens overflate. De har en spesialisert og karakteristisk struktur i enden som gjenkjenner spesifikke vertscelle molekyler [32]. Type 1 pili binder til glykoproteiner (uroplakiner) og integriner på overflaten av urotelceller, via adhesinet FimH (Type 1 fimbrin D-mannose specific adhesin) [33, 34]. Bindingen induserer flere ulike cellulære prosesser, blant annet omorganisering av aktinstrukturen, og svekker derved målcellens cytoskjelett. *E. coli* kan videre invadere cellen [10]. Her kan den omgå cellens forsvarsmekanismer og motstå antibiotikabehandling, blant annet ved å danne intracellulære bakteriekolonier (intracellular bacterial communities, IBC) [34-36]. Helt ny forskning viser at uropatogen *E. coli* ikke bare invaderer urotelceller, men også kan danne intracellulære bakteriekolonier i vaginalepitalceller (vaginal intracellular communities, VIC) [37]. Vekst og modning av disse koloniene fører til spredning til nærliggende celler, hvor syklusen kan gjentas og fungere som kilde til residiverende infeksjoner [10, 37]. *E. coli* danner også reservoar av ikke-metaboliserende bakterieceller (quiescent intracellular reservoirs, QIR) i de dypere urotelcellelagene. Disse kan ligge latent i flere måneder [36, 38, 39]. Type 1 pili/FimH-binding fører også til eksfoliering av urotelcellelaget via en apoptose-liknende mekanisme [34, 38]. Dette fjerner invaderte celler, men fører også til at dypere lag av urotelcellelaget blir eksponert og derved tilgjengelig for kolonisering [34] (Figur 2).

I blæren er det begrenset næringstilgang. For å overleve, produserer uropatogen *E. coli* ulike toksiner og proteaser. Disse skader urotelcellene og frigjør næringsstoffer. Toksinet HlyA (alfa-hemolysin) lager porer i vertscellens membran, fører til inflammasjon og nedbryting av cellen og frigjør derved jern og andre næringsstoffer mikroben trenger for å overleve [10]. Uropatogen *E. coli* produserer også Cnf1 (cytotoxic necrotizing factor 1), som bidrar til å modifisere vertscellen. Cnf1 binder til BCAM (basal cell adhesion molecule) [40]. Bindingen stimulerer flere intracellulære prosesser, inkludert modifikasjon av cellens cytoskjelett og cellemembran, og aktiverer anti-apoptotiske signalveier. Dette hindrer at koloniserte celler går til grunne, og muliggjør derved overlevelse og spredning [10] (Figur 2).



Figur 3: Virulensfaktorer ved øvre UVI forårsaket av uropatogen *E. coli* [10]. Gjengitt med tillatelse fra Springer Nature.

Ved spredning av uropatogen *E. coli* til nyrene spiller andre virulensfaktorer viktige roller. Blant annet binder pyelonefritt-assosiert (P) pili til globosider, en type glykolipid som uttrykkes på epitelceller i nyrevev [41]. P pili interagerer også med TLR-4 (Toll-like receptor 4), reduserer uttrykk av PIGR (polymeric immunoglobulin receptor) og hemmer derved transport og frigjøring av IgA (immunoglobulin A) til nyrenes lumen. På denne måten modifiseres den lokale immunresponsen og hindrer opsonisering og eliminering av uropatogen *E. coli* (Figur 3).

På samme måte som *E. coli*, binder *K. pneumoniae* direkte til uroplakiner på overflaten av urotelceller [10]. De uttrykker type 1 pili som er strukturelt og funksjonelt svært like, men *K. pneumoniae* har svakere binding via FimH sammenlignet med *E. coli* [42]. *K. pneumoniae* uttrykker også flere andre typer pili, som sammen med type 1 pili er viktige virulensfaktorer under kolonisering, dannelse av biofilm og etablering av en vedvarende infeksjon [10].

I motsetning til bakterier som typisk forårsaker ukomplisert UVI via adhesjon direkte til urotelceller i blæren, forårsakes komplisert UVI ofte av bakterier som adherer til et urinkateter eller nyrestein, eller blir holdt tilbake i urinveiene av en fysisk hindring. Uropatogen *E. coli* kan forårsake både ukomplisert og komplisert UVI. Bakterier som er mer typiske for komplisert UVI er *Proteus mirabilis* og *P. aeruginosa* [10]. De innledende fasene i en komplisert UVI er som ved ukomplisert UVI; kolonisering rundt urinrørsåpningen og i urinrøret, og videre migrering opp i urinblæren. Fremmedlegemer, som f. eks kateter i urinblæren, vil kunne medføre immunresponser og akkumulering av fibrinogen på kateter. Bakterier som uttrykker fibrinogen-bindende proteiner, vil derved kunne binde og danne biofilm på kateteret (Figur 1).

1.7. Resistensforhold

Utvikling av multiresistente bakterier er et globalt folkehelseproblem som medfører økt sykkelighet, økt dødelighet og økte kostnader [43]. UVI er i økende grad vanskelig å behandle grunnet den stadig økende andelen resistente uropatogene bakterier, og listen over gode behandlingsalternativer blir stadig kortere.

Naturlig antibiotikaresistens innebærer at genmateriale overføres ved arv (vertikal overføring). Ervervet resistens skyldes mutasjoner eller opptak av nytt genmateriale

(horisontal overføring). Under normale forhold vil ikke de nyervervede resistensmekanismene gi bakterien en vekstfordel, men dette skjer hvis bakterien eksponeres for det antibakterielle middelet mekanismen er rettet mot. Horisontalt ervervede resistensgener som gir bakterien en slik selektiv fordel har potensiale til å spre seg raskt i en bakteriepopulasjon. De kan spre seg mellom slekter av bakterier og mellom arter innen samme slekt. De kan også overføres mellom Gram-negative og Gram-positive bakterier [44, 45]. Resistens kan også oppstå som følge av enkle eller multiple mutasjoner. Disse skjer tilfeldig som følge av f. eks. spontane DNA-baseskader eller replikasjonsfeil, eller som følge av eksponering mot mutagene agens. Noen patogene bakterier har særlig høy forekomst av spontane mutasjoner, som følge av defekt DNA-reparasjon. Dette kan føre til hurtig utvikling av antibiotikaresistens [44].

I hovedsak skjer horisontal overføring av resistensgener via tre ulike mekanismer, **i)** transformasjon, hvor en bakterie tar opp fritt DNA fra omgivelsene, **ii)** transduksjon, som er bakteriofag-mediert overføring av DNA, og **iii)** konjugasjon, hvor DNA overføres via celle-til-celle kontakt [44, 46]. Konjugasjon er en svært effektiv mekanisme for overføring av genmateriale. Mange gener som koder for resistens er lokalisert på plasmider eller transposoner. Plasmider er små, ekstrakromosomale og selvreplikerende DNA-molekyl som kan overføres fra en bakterie til en annen via konjugasjon [47]. Transposoner, også kalt «hoppegener», er overførbare genelement som vanligvis er integrert i et kromosom eller plasmid. I tillegg til å kode for sin egen overføring, medvirker de også til overføring av andre resistensgener [44]. Integroner er en type mobile genelement som representerer svært effektiv mekanisme for ervervelse av resistensgener. De er områder med repeterende DNA-sekvenser som gjenkjenner og fanger opp såkalte genkassetter. Genkassetene er små, mobile genelement, som vanligvis inneholder ett antibiotikaresistens-gen og ett gen som koder for selve rekombinasjonen. Ett integron kan fange opp flere genkassetter som gir ulik resistens [44, 46].

Å uttrykke et protein som kodes av et resistensgen vil i utgangspunktet utgjøre en ekstra energikostnad for en bakterie. For å minske denne kostnaden, uttrykker mange bakterier resistensproteinet kun når de eksponeres for antibiotika. Dette gjelder eksempelvis flere betalaktamaser, som kun uttrykkes i nærvær av betalaktamantibiotika [44].

En har nå identifisert betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL) i flere typer bakterier innen i *Enterobacteriaceae*-familien, inkludert *E. coli* og *K. pneumoniae*. Betalaktamaser er enzymer som inaktiverer betalaktamantibiotika ved å kutte amid-bindingen i betalaktamringen. Årsaken til denne utviklingen er i stor grad utstrakt og ukritisk bruk av antibakterielle midler. ESBL-kodende gener bæres som regel i overførbare genelement, noe som fremmer utvikling av antibiotikaresistens [48]. Ofte er slike ESBL-kodende genelement også bærere av andre resistensgener, og kan derved gjøre mottakerbakteriene resistente mot et bredt spekter av antibiotika. ESBL har bred substratspesifisitet mot de fleste betalaktamantibiotika, inkludert penicilliner og tredjegenasjons cefalosporiner [10, 49].

Karbapenemer er en gruppe betalaktamantibiotika som i stor grad ikke blir inaktivert av ESBL og anses ofte som siste skanse ved alvorlige infeksjoner med multiresistente bakterier. Forekomsten av karbapenemaser; enzymer som inaktiverer karbapenemer og de fleste andre betalaktamantibiotika, øker imidlertid på verdensbasis. Enzymene finnes oftest hos *K. pneumoniae*, men rapporteres i økende grad hos blant annet *E. coli* og *Pseudomonas* spp. Ved slike infeksjoner begrenser ofte behandlingsmulighetene seg til bruk av eldre antibiotika som fosfomycin og aminoglykosider. I tillegg til å være mindre

effektive, har disse midlene en uønsket bivirkningsprofil. Infeksjoner med karbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* er derved forbundet med høy dødelighet [48, 50]. I Norge er det observert en økning i antall karbapenemase-produserende Gram-negative bakterier. I 2018 ble 54 tilfeller registrert, mot 35 tilfeller i 2017. *E. coli* og *K. pneumoniae* var de dominerende artene. Tallene er likevel lave sammenlignet med andre europeiske land [51].

Bredspektrede antibiotika som cefalosporiner (2. og 3. generasjon), karbapenemer og fluorokinoloner, er mer assosiert med seleksjon av resistente kloner enn smalspektrede antibiotika. Dette kan skyldes at bredspektrede antibiotika er lite spesifikke ovenfor den sykdomsfremkallende bakterien og at de farmakokinetiske egenskapene fører til omfattende eksponering av normalfloraen. Antibiotika som påvirker bakteriers DNA-metabolisme, slik som fluorokinoloner, ser ut til å være særlig resistensdrivende [9]. Disse midlene virker via hemming av type II og type IV topoisomeraser, som er involvert i å løse opp negative «supercoils» i DNA-strukturen [52]. Opphoping av slike strukturer ved hemming av topoisomerase-funksjon er toksisk for alle levende celler, men kan også virke sterkt mutasjonsfremkallende i bakterier [53] og slik fremme evolusjon av resistens.

ECO.SENS studien, som ble publisert i 2002, var den første internasjonale undersøkelsen av prevalens og resistens hos uropatogene bakterier. Oppdaterte retningslinjer fra Uptodate.com refererer til denne studien. Denne viste at allerede tidlig på 2000-tallet at resistensforekomsten var høy. 3278 pasienter med positiv urinkultur fra 16 europeiske land, i tillegg til Canada, var inkludert. Det ble rapportert lavest forekomst av resistente bakterier i de nordiske landene og Østerrike, og høyest i Spania og Portugal. 42% av alle uropatogene *E. coli*-isolater var resistente mot én eller flere av de testede antimikrobielle midlene. Resistens forekom hyppigst mot ampicillin (29.8%) og sulfametoksazol (29.1%), foran trimetoprim (14.8%) og trimetoprim-sulfametaksazol (14.1%). Resistensforekomst mot mecillinam, nitrofurantoin, fosfomycin, gentamicin og ciprofloksacin var under 3%. *Klebsiella* spp. hadde høyest forekomst av resistens mot ampicillin (83.5%) [54].

Til sammenligning melder en nyutgitt rapport fra det europeiske smittevernbyrået (ECDC), som samler inn data fra 30 europeiske land, at over halvparten av *E. coli*-isolater og over en tredjedel av *K. pneumoniae*-isolater nå er resistente mot minst ett antimikrobielt middel. I tillegg ble multiresistens mot flere antibiotikagrupper funnet å forekomme hyppig. Generelt ble størst forekomst av resistente bakterier funnet sør og øst i Europa [49].

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) presenterer årlig en rapport som presenterer antibiotikaforbruk og forekomst av antibiotikaresistens i Norge. Programmet er en del av Regjeringens tiltaksplan mot antibiotikaresistens som ble offentliggjort i 2000.

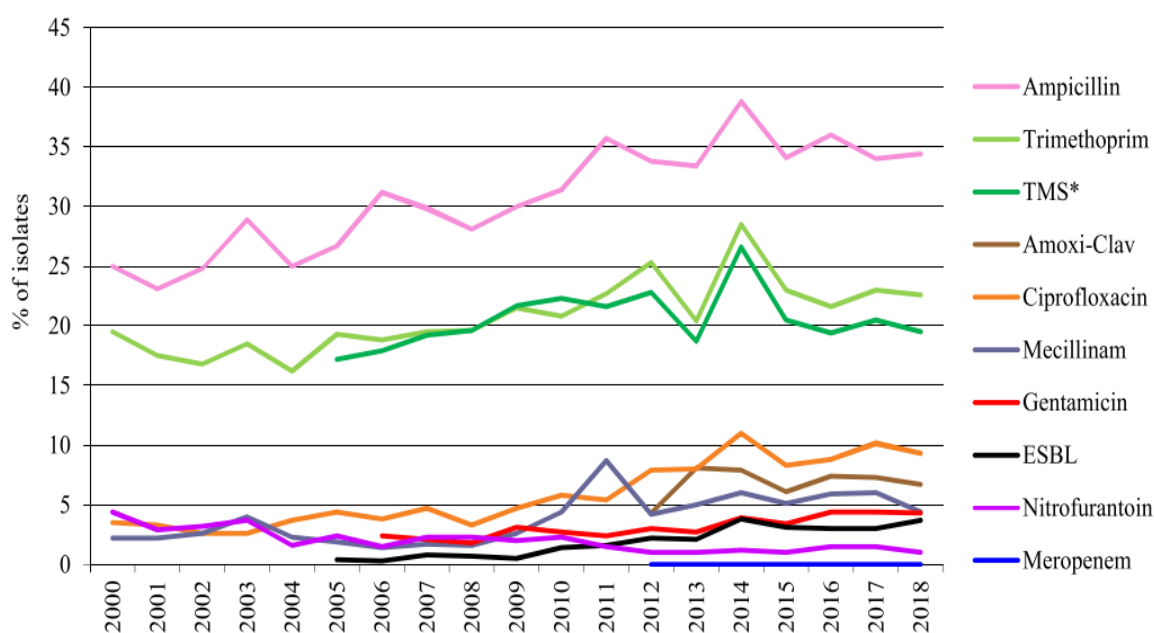
Tabell 1. Resistensmønster for *E. coli*-isolater fra urinkultur fra NORM 2018. Kilde: NORM 2018 [51].

	Breakpoints (mg/L)		Proportion of isolates (%)		
	S	R	S	I	R
Ampicillin	≤ 8	> 8	65.6	-	34.4
Mecillinam	≤ 8	> 8	95.6	-	4.4
Amoxicillin-clavulanic acid*	≤ 32	> 32	93.3	-	6.7
Cefotaxime	≤ 1	> 2	96.5	0.1	3.4
Ceftazidime	≤ 1	> 4	96.7	0.6	2.7
Meropenem	≤ 2	> 8	100.0	0.0	0.0
Gentamicin	≤ 2	> 4	94.9	0.8	4.3
Ciprofloxacin	≤ 0.25	> 0.5	88.5	2.2	9.3
Nitrofurantoin	≤ 64	> 64	99.0	-	1.0
Fosfomycin	≤ 32	> 32	97.2	-	2.8
Trimethoprim	≤ 2	> 4	77.1	0.3	22.6
Trimethoprim-sulfamethoxazole**	≤ 2	> 4	79.7	0.8	19.5
ESBL	Negative	Positive	96.3	-	3.7

S=sensitiv ved standard dosering, I=sensitiv ved økt eksponering, R=resistent. *Brytningspunkter for ukomplisert UVI.

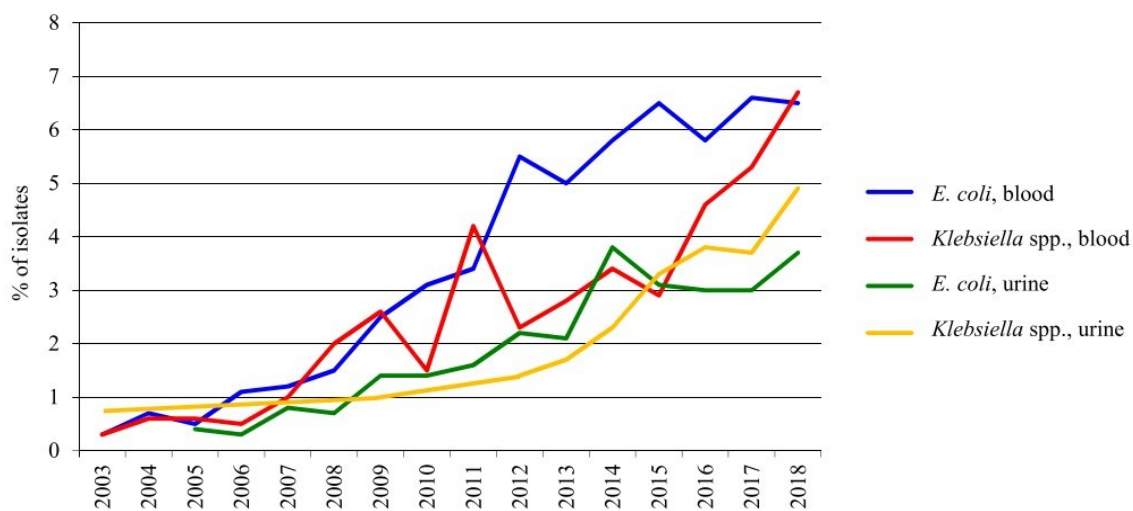
**Brytningspunkter for kombinasjon trimetoprim-sulfametoksazol er gitt for trimetoprim alene.

Rapporten for 2018 viser at resistensraten for *E. coli*-isolater fra urinveier har økt svakt for de fleste antimikrobielle midlene siden år 2000 (figur 4). Detaljerte data fra siste års rapport er vist i Tabell 1. Ampicillin-resistens har økt fra 25% til nærmere 35%. Resistens mot trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol har holdt seg stabil rundt 20-25%. For mecillinam gikk prevalensen ned fra 6.0% i 2017 til 4.4% i 2018. For ciprofloksacin har prevalensen holdt seg stabil rundt 8-9% de siste fem årene. Nærmest alle isolater (99%) var følsomme for nitrofurantoin. Resistensratene var noe lavere for *K. pneumoniae* sammenlignet med *E. coli* [51].



Figur 4. Resistensrater for ulike antimikrobielle midler hos *E. coli*-isolater fra urinveier 2000 til 2018. Kilde: NORM 2018 [51].

NORM-rapporten for 2018 viste at 3.7% av *E. coli*-isolater fra urinveier var ESBL-produserende. Dette er en økning på 0.7% fra 2017. Til sammenligning var 6.5% av *E. coli*-isolater fra blodkultur ESBL-produserende, noe som er omtrent samme nivå som i 2017 (6.6%). Alle ESBL-produserende isolater fra urin var resistente mot ampicillin, og majoriteten også mot cefotaksim og ceftazidim. En høy andel av isolatene var *in vitro* følsomme for mecillinam. *E. coli*-isolatene fra blodkultur var også i hovedsak resistente mot tredjegerasjons cefalosporiner. De viste også høy grad av kombinert resistens mot ciprofloksacin, gentamicin og/eller trimetoprim-sulfametoksazol, men derimot høy grad av følsomhet for piperacillin-tazobaktam. Ingen karbapenemase-produserende *E. coli*-isolater ble identifisert [51]. Prevalens av ESBL-produserende *Klebsiella* spp. fra blodkultur økte fra 5.3% i 2017 til 6.6% i 2018. Isolater fra urin økte fra 3.7% til 4.9% (figur 6). Det ble ikke observert signifikante geografiske forskjeller. ESBL-produserende *E. coli*-stammer, både fra blodkultur og urin, ble isolert fra laboratorier i hele landet [51].



Figur 5. Prevalens av ESBL-produserende *E. coli* og *Klebsiella* spp. isolater fra blodkultur og urin 2003 til 2018. Kilde: NORM 2018 [51].

1.8. Antibiotika i urinveiene

Målet med antibiotisk behandling ved UVI er å drepe eller hemme vekst av patogene bakterier i urin, blære- eller nyrevev. Mange ulike typer antibiotika har vist seg å være effektive. Likevel er residiverende og kroniske infeksjoner et stort problem for mange pasienter [36].

Mange hensyn skal tas i betraktning ved valg av antibiotika i behandling av UVI. Antimikrobielt spekter til de ulike midlene, pasientens tilstand inkludert eventuelle allergier, lokale resistensmønstre, tilgjengelighet og kostnader er eksempler på faktorer som skal vurderes. Farmakokinetiske og farmakodynamiske mekanismer har også stor betydning for den terapeutiske effekten [55, 56]. Valg av upassende legemiddel eller suboptimal dosering, slik som for lav dose eller for kort behandlingsvarighet, kan føre til terapivikt og resistensutvikling. For høy dose kan føre til økt grad av bivirkninger og følgende behandlingsavbrudd, og er derved forbundet med de samme konsekvensene som for lav dosering [57].

Antibiotika kan deles inn i to grupper basert på deres antimikrobielle effekt; midler med tidsavhengig bakteriedrap og midler med konsentrasjonsavhengig bakteriedrap. Denne inndelingen har stor betydning for hvordan ulike antibiotika bør doseres for å oppnå god terapeutisk effekt og forebygge resistensutvikling [55, 56]. Som et mål på antimikrobiell aktivitet brukes Minimum Inhibitory Concentration (MIC)-verdier, definert som den minste antibiotikakonsentrasjon som hemmer vekst av en gitt bakteriestamme [58]. En svakhet ved denne indikatoren er at den kun beskriver effekt *in vitro*, da den beregnes etter dyrking av bakterier i nærvær av konstant konsentrasjon av antibiotika. En oppnår derfor ikke informasjon om hvordan bakterievekst påvirkes ved fluktuerende konsentrasjoner. Betalaktamantibiotika og nitrofurantoin er eksempler på antibiotika med tidsavhengig bakteriedrepende evne. Effekten er derved avhengig av hvor lenge konsentrasjonen ligger over MIC. Økt konsentrasjon utover dette har som regel beskjeden tilleggseffekt [58]. Aminoglykosider, fluorokinoloner og fosfomycin har konsentrasjonsavhengig bakteriedrap. Det betyr at det er korrelasjon mellom grad av bakteriedrap og økende konsentrasjon over MIC [55]. En annen farmakodynamisk parameter som har betydning for dosering er post-antibiotisk effekt (PAE), som er ettervirkning av antibiotika selv etter at konsentrasjonen har sunket under MIC [56].

Utskillelse av antibiotika via nyrene er en kompleks prosess. Grad av sekresjon og/eller reabsorpsjon avhenger blant annet av molekylets pKa, struktur, grad av proteinbinding og pH i nyretubuli [59]. De fleste antibiotika utskilles i uendret form via nyrene og oppnår derved konsentrasjoner i urin som langt på vei overgår MIC for de fleste uropatogene bakterier [55, 59]. Likevel kan faktorer hos pasienten som endrer farmakokinetiske parametere, for eksempel nedsatt absorpsjon og raskere eliminering, påvirke konsentrasjonen [55].

I hvilken grad antibiotika evner å penetrere blære- og nyrevev, har mye å si for behandlingsstrategi. For eksempel oppnår aminoglykosider høy konsentrasjon i nyrevev. Årsaken er høy grad av reabsorpsjon og binding i epitelvev i proksimale tubuli. Selv om disse legemidlene frigjøres sakte fra vev, har de likevel god effekt ved UVI [59]. Konsentrasjon av legemiddel i vev kan være ulik korresponderende plasmakonsentrasjon. Hvis ikke denne faktoren tas hensyn til i behandling av pasienter med UVI kan det få alvorlige kliniske følger.

1.9. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus

Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus ble etablert av Helsedirektoratet i 2013 i tett samarbeid med fagressurser fra helseforetakene. Arbeidet innebar redaksjonell utarbeidelse av fagtekster som deretter ble sendt på omfattende høringsrunder i fagmiljøene. Konsensus var oppnåelig for samtlige fagtekster bortsett fra ett enkeltstående kapittel [60].

Siden etableringen i 2013 har retningslinjen imidlertid ikke vært systematisk revidert eller oppdatert. Helsedirektoratet vurderte i 2019 at retningslinjen representerer det viktigste styringsverktøyet for å optimalisere bruken av antibiotika. Den er også blant de mest brukte retningslinjene hos Helsedirektoratet med rundt 60 000 sidevisninger hver måned. På bakgrunn av dette ble det samme år besluttet at retningslinjen skulle revideres og oppdateres [61].

I henhold til spesialisthelsetjenesteloven §7-3, er nasjonale faglige retningslinjer faglig normerende [62]. Dette innebærer at Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i

sykehus presenterer trygge og rasjonelle behandlingsvalg ved de ulike infeksjonene, og at valgene er basert på beste tilgjengelige kunnskapsgrunnlag. Samtidig understrekes at retningslinjen kan fravikes i eksplisitte tilfeller og med dokumenterbar begrunnelse. Hovedstrukturen i retningslinjen er organisert i form av organkapitler som igjen er delt inn i ulike spesialkapitler. I tillegg finnes egne kapitler som gir generell informasjon om blant annet farmakologiske forhold ved antibiotika, graviditet, allergi og resistens.

En enhetlig, nasjonal retningslinje er framholdt som et viktig tiltak for å styre antibiotikabruk på makroskopisk nivå [63]. Dette verktøyet kan bidra til standardisert forskrivningspraksis basert på lokal epidemiologi ved infeksjonssykdommer. Retningslinjen bør dessuten være førende for utvikling av direktiver og fagprosedyrer innad i større kliniske organisasjoner som sykehus og helseforetak.

1.10. Antibiotikastyring i spesialisthelsetjenesten

Antibiotikastyring i norske sykehus er relativt nytt. En rapport fra en tverrsektoriell ekspertgruppe konkluderte i 2014 med at helsemyndigheter i Norge burde utarbeide strategier for å motvirke den globale resistenssituasjonen [64]. Dette medførte at regjeringen allerede påfølgende år lanserte en strategiplan mot antibiotikaresistens for perioden 2015 – 2020 [65], og en mer spesifikk handlingsplan mot antibiotikaresistens i 2016 [66]. Målet for handlingsplanen var at samlet forbruk av bredspektrede antibiotika i spesialisthelsetjenesten ved utgangen av 2020 skulle være redusert med minimum 30% sammenlignet med utgangsåret 2012.

Handlingsplanen påla helseforetakene spesifikke styringselementer. Blant annet skulle alle helseforetak innføre omfattende antibiotikastyringsprogram og en organisasjonsstruktur som sikrer optimal antibiotikabehandling til den enkelte pasient. Ansvarsområdene omfatter ledelsesforankring og ansvarliggjøring, overvåkning og rapportering av antibiotikabruk og resistens, forbedring av logistikk rundt kommunikasjon av resultater fra mikrobiologiske undersøkelser samt etablering av tverrfaglige antibiotikateam. Teamene skulle blant annet foreta gjennomgang av forskrivninger med strukturerte tilbakemeldinger, sørge for kompetansehevede tiltak, innføre obligatorisk revurdering av indikasjon og medikamentvalg etter 2-3 døgn, samt vurdere restriktive tiltak på forskrivning [66].

De enkelte helseforetak har i varierende grad lyktes med å etablere antibiotikastyring. NORM-rapporten for 2018 viste at gjennomsnittlig samlet forbruk av bredspektrede antibiotika var redusert med 12% [51]. Tre helseforetak hadde allerede ved utgangen av 2018 klart måloppnåelsen med minst 30% reduksjon. Tilsvarende tall for St. Olavs hospital HF var 13%. For 2019 var imidlertid samlet forbruk av bredspektrede antibiotika ved St. Olavs hospital HF redusert med 22 % sammenlignet med utgangsåret i 2012 [67].

Det er vanskelig å peke på suksessfaktorer for antibiotikastyring i en stor organisasjon. Utover oppgaver for antibiotikateamene skissert over, synes dedikert personell til å lede strategiene, avsatt tid, IT-ressurser og ledelsesforankring å være sentrale elementer [63].

1.11. Formål og problemstilling

Hovedformålet med denne studien var å kartlegge hvilke bakterier som dominerte ved samfunnservivet UVI behandlet i sykehus og hvilke resistensmønstre disse viste. Videre ville vi undersøke hvilken empirisk antibiotikabehandling pasientene mottok i sykehus samt varighet av behandlingen. Vi ønsket også å gjøre sammenlignende analyser med relevant litteratur, samt kvalitetsbedømme behandlingen sammenlignet med anbefalinger i Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus.

I strategiplanen mot antibiotikaresistens som regjeringen lanserte i 2015 er redusert forskrivning og bruk av antibiotika, samt gjennomføring av studier omkring sykdomsbyrde ved antibiotikaresistens, sentrale mål [65]. Regjeringens strategiplan reflekterer Verdens helseorganisasjons globale handlingsplan mot antibiotikaresistens fra 2015 [68]. I tillegg peker regjeringens handlingsplan fra 2016 på mangelfull etterlevelse av retningslinjer for antibiotikabehandling som en av de største hindringene for å redusere forbruk av antibiotika [66].

Å studere antibiotikaforskrivning i sykehus i forbindelse med samfunnservivet UVI er høyst relevant sett i lys av regjeringens strategiplan. Basert på nevnte nasjonale- og regionale strategier kan denne studien utgjøre et trinn i arbeidet med å overvåke og bremse utviklingen av antibiotikaresistens.

2. Metode

2.1. Studiedesign

Denne studien er en retrospektiv kartleggingsstudie av pasienter med samfunnservrevet, dyrkningspositiv UVI og som er behandlet i sykehus. Studien presenterer deskriptiv statistikk for denne pasientgruppen.

2.2. Pasientutvalg

Pasienter med UVI ble identifisert ved diagnosesøk i St. Olavs hospitals journalsystem Doculive. Til søket ble det benyttet diagnosekoder fra ICD-10 klassifasjonssystem [69]. Epikriser kodet med N10, N30.0 eller N39.0 ble identifisert. Omtalte koder både som hoved- og bidiagnoser ble vurdert for inklusjon i studien. Pasienter vurdert for inklusjon hadde mottatt antibiotika for dyrkningspositiv UVI ved ordinært sykehusopphold. Pasienter ble ikke nødvendigvis behandlet for UVI under hele sykehusoppholdet.

Identifiserte epikriser ble vurdert for inklusjon etter et sett med kriterier som omfattet:

- 1) Sykehusopphold i Medisinsk klinikk, Trondheim eller Medisinsk avdeling, Orkdal i tidsperioden 1.1.2019 – 30.6.2019.
- 2) Urinveisinfeksjon anført i epikrise med ICD-10 diagnosekoder N10, N30.0 eller N39.0.
- 3) Dyrkningspositiv urin.
- 4) Mottatt antibiotisk terapi.

Eksklusjonskriterier omfattet:

- 1) Mannlig kjønn.
- 2) Pasienter <16 år.
- 3) Gravide.
- 4) Funn av to eller flere bakterier i urinkultur.
- 5) Kompliserende faktorer som abscess i urinveier og nødvendighet av kirurgi.
- 6) Initiering av antibiotika for antatt andre samtidige infeksjoner med annet infeksjonsfokus enn urinveier.
- 7) Pasient døde under sykehusopphold.
- 8) UVI oppstått i oppstått i sykehus eller andre helseinstitusjoner.
- 9) Reinnleggelse innen 30 dager.
- 10) Manglende dokumentasjon/opplysninger i journal/epikrise omkring diagnose eller andre forhold.

Varighet og etterlevelse av prehospital antibiotikabehandling ble ikke studert.

2.3. Datainnsamling

Inkluderte pasientopphold som tilfredsstilte kriteriene ble systematisk gjennomgått. Variabler ble ekstrahert ved tilgang til sykehusets datasystemer og fortløpende gjennomgang av pasientjournaler. Pasientvariabler som alder, kjønn, sykehusavdeling, ICD-10 diagnosekode, predisponerende årsaker til UVI, allergi og eventuelle fremmedlegemer i urinveiene ble notert. I tillegg ble variabler omkring pasientforløp som innleggelsesdato, utreisedato, laboratorieverdier, dyrknings svar, bildediagnostikk og antimikrobiell terapi, samt eventuell reinnleggelse innen 30 dager også notert.

2.4. Datagrunnlag

Alle variabler ble plassert i egnet regneark. Kvalitetssikring bestod i felles gjennomgang av registreringer og spesielt felles drøftinger rundt variabler med potensielt tvetydige journalopplysninger. Opplysninger hvor det rådet tvil om variabelens innhold ble diskutert i studiegruppen og eventuelt med styringsgruppen. Variabler som måtte korrigeres ut fra en samlet vurdering i styringsgruppen ble markert og justert.

2.5. Analyse

Analyser ble gjennomført ved beregning av statistiske parametere som gjennomsnitt, median, standardavvik og konfidensintervall. Til dette ble det benyttet regneark fra Microsoft Excel 2016. Samme verktøy ble benyttet til å produsere grafer og tabeller.

2.6. Etikk

Alle data ble innsamlet, håndtert og bearbeidet anonymt. Pasientidentifikasjon var ikke mulig for andre enn studiegruppen i studietiden. Alle data ble oppbevart trygt og i lukket område på server tilhørende St. Olavs hospital HF. Samtykke var ikke aktuelt ettersom prosjektet hadde retrospektiv modell.

Prosjektet ble meldt til avdelingsledelse og personvernombud ved St. Olavs hospital HF. Herfra ble det mottatt godkjenning for igangsetting av studien med kun få innspill til prosjektgjennomføringen. Studien ble ikke meldt til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) da den ikke oppfylder vilkår for omsøking. I tilsvarende studier har REK etter fremleggingsvurdering uttalt at «Studiegruppen ønsker å finne ut om beste praksis er fulgt ved behandling ved St Olavs hospital HF. Vi anser studien som et kvalitetssikringsprosjekt, og er dermed unntatt forhåndsgodkjenning». Dette er i tråd med liknende prosjekter tidligere sendt for framleggingsvurdering til REK.

Prosjektet er godkjent av seksjonsleder ved seksjon for smittevern ved St. Olavs hospital HF, Andreas Radtke.

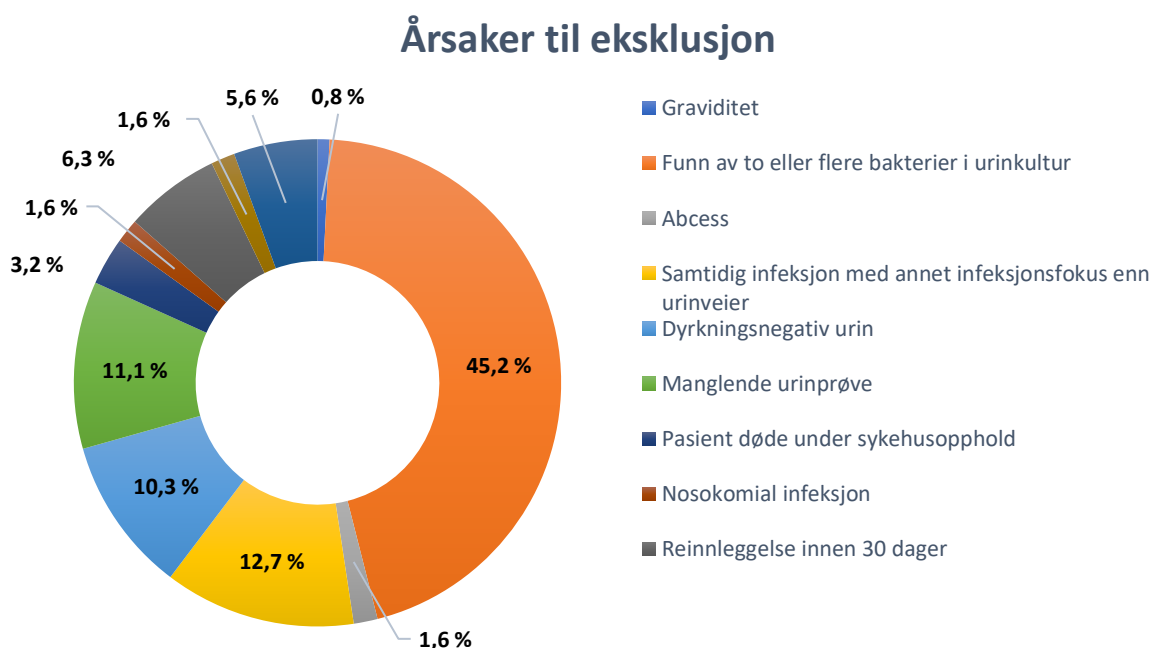
3. Resultater

3.1. Grunnleggende utvalgsstatistikk

3.1.1. Inkluderte pasienter

Prosjektgruppen gjennomgikk 229 journaler. Etter vurdering ut ifra definerte kriterier ble 103 pasienter inkludert i studien og 126 pasienter ekskludert.

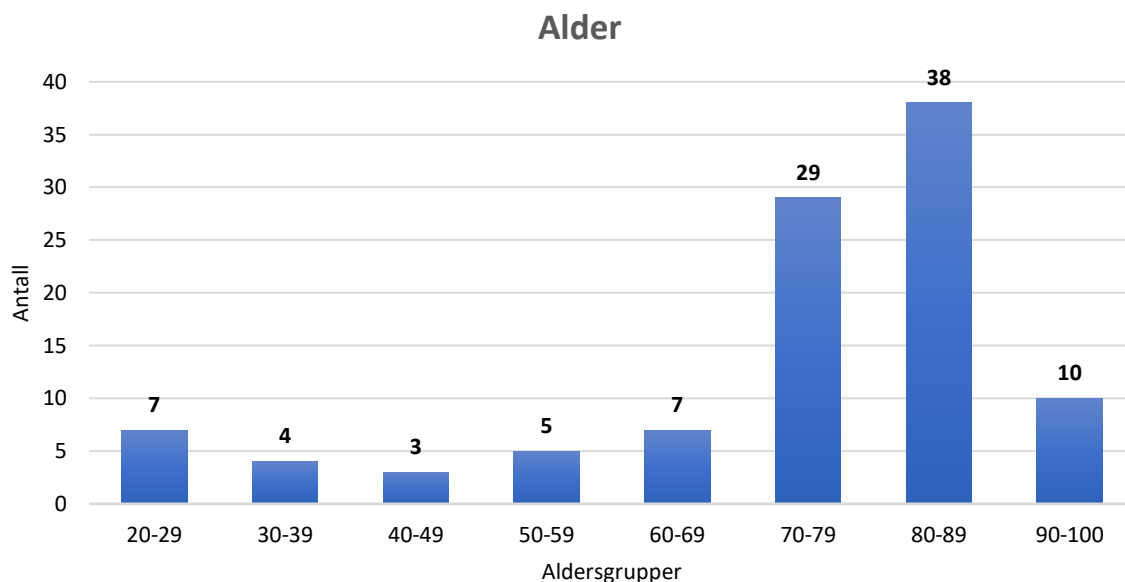
Årsaker til eksklusjon er vist i figur 6.



Figur 6. Årsaker til eksklusjon.

3.1.2. Alder

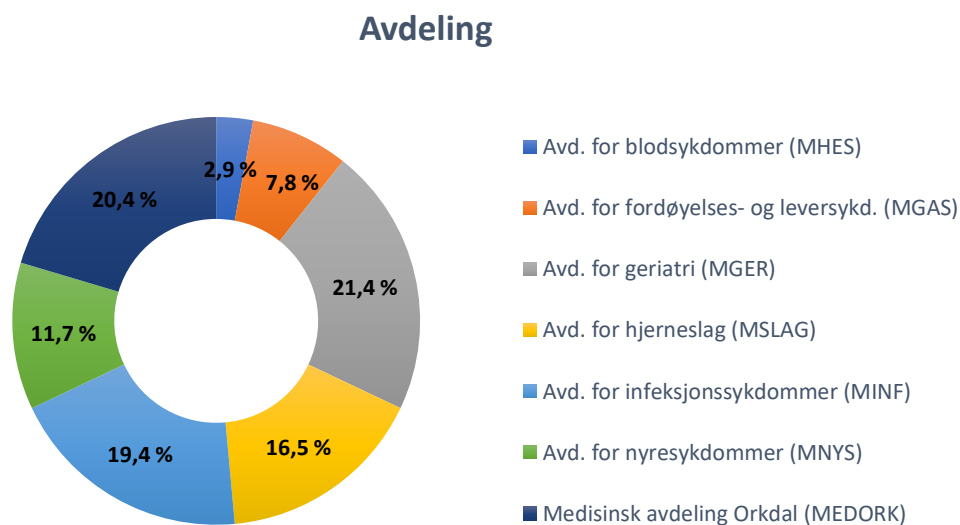
Figur 7 viser aldersfordeling i pasientutvalget. Yngste deltager var 20 år og eldste 99 år. Gjennomsnittsalder var 73 år. Syv pasienter (6.8%) var mellom 20 og 29 år. 12 pasienter (11.7%) var 30-59 år og syv pasienter (6.8%) var 60-69 år. Nærmere 3/4 av pasientutvalget var over 70 år; 29 pasienter (28.2%) var 70-79 år, 38 pasienter (36.9%) var 80-89 år og ti pasienter (9.7%) var >90 år.



Figur 7. Pasientutvalget fordelt på alder.

3.1.3. Avdeling

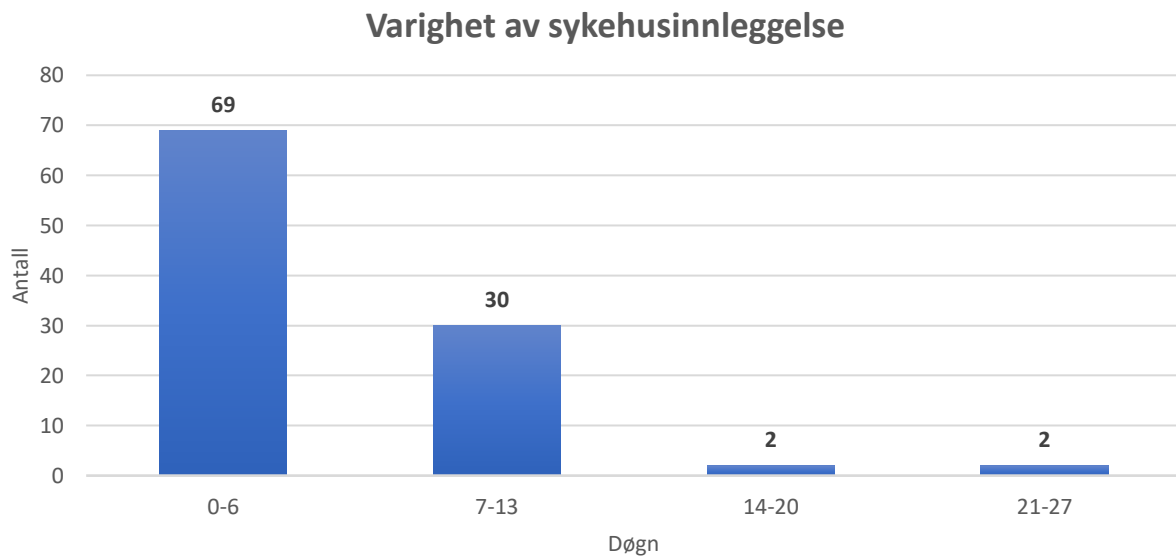
Figur 8 viser ved hvilken avdeling pasientene mottok behandling for UVI. Til sammen mottok 82 pasienter (79.6%) behandling på Medisinsk klinikk på St. Olavs Hospital i Trondheim. 21 pasienter (20.4%) mottok behandling på Medisinsk avdeling Orkdal. Den største pasientgruppen med 22 pasienter (21.4%) mottok behandling på Avdeling for geriatri. 20 pasienter (19.4%) mottok behandling på Avdeling for infeksjonssykdommer og 17 pasienter (16.5%) på Avdeling for hjerneslag. 12 pasienter (11.7%) mottok behandling på Avdeling for nyresykdommer, åtte pasienter (7.8%) på Avdeling for fordøyelses- og leversykdommer og tre pasienter (2.9%) på Avdeling for blodsykdommer.



Figur 8. Hvilke avdelinger pasientutvalget mottok behandling for UVI.

3.1.4. Varighet av sykehusinnleggelse

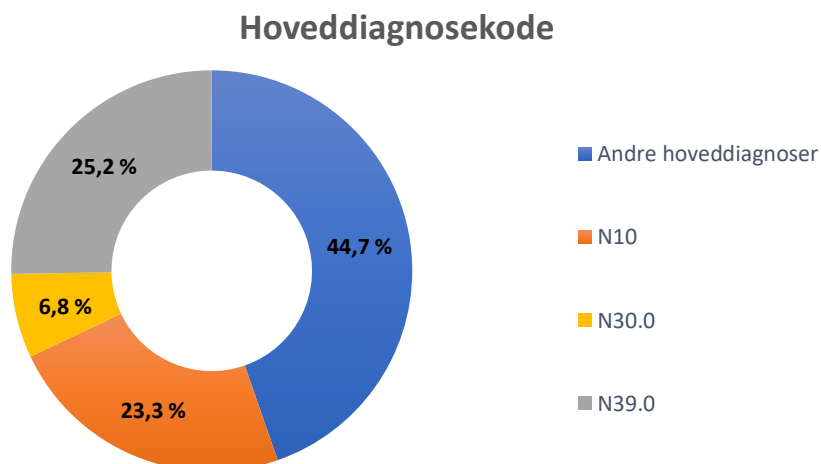
Figur 9 viser hvordan pasientutvalget fordelte seg basert på varighet av sykehusinnleggelse. 69 pasienter (67.0%) var innlagt i 0 til 6 døgn. 30 pasienter (29.1%) var innlagt i 7 til 13 døgn. To pasienter (1.9%) var innlagt i 14 til 20 døgn, og to var innlagt i 21 til 27 døgn. Pasientene ble ikke nødvendigvis behandlet for UVI under hele sykehusoppholdet.



Figur 9. Varighet av sykehusinnleggelse.

3.1.5. Hoveddiagnosekode

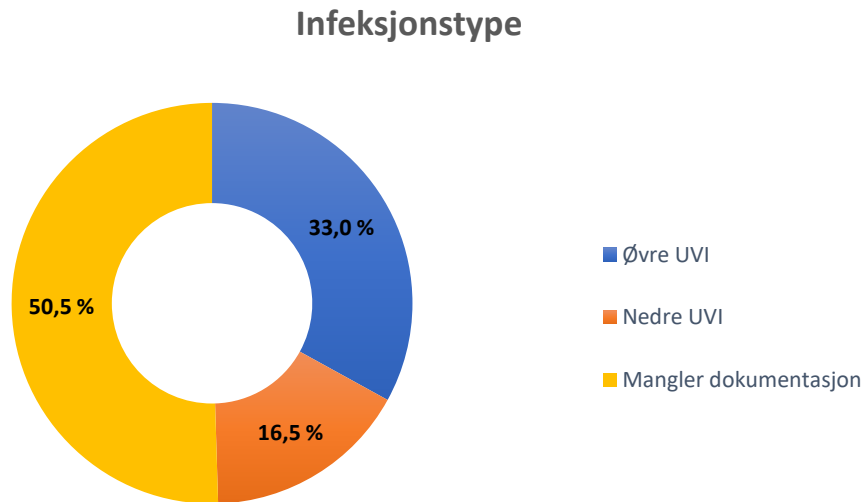
Figur 10 viser hvordan pasientutvalget fordelte seg basert på hoveddiagnosekode. Syv pasienter (6.8%) ble gitt ICD-10 kode «N30.0 Cystitt» som hoveddiagnosekode. 24 pasienter (23.3%) ble gitt «N10 Akutt tubulointerstitiell nefritt» og 26 pasienter (25.2%) ble gitt «N39.0 Urinveisinfeksjon med uspesifisert lokalisasjon» som hoveddiagnosekode. 46 pasienter (44.6%) ble gitt annen ICD-10 kode som hoveddiagnose og hadde N30.0, N10 eller N39.0 som bidiagnose.



Figur 10. Pasientutvalget fordelt på ICD-10 hoveddiagnosekode.

3.1.6. Infeksjonstype

Figur 11 viser hvordan pasientutvalget fordelte seg basert på hvilken type UVI som var beskrevet i journal. Hos 17 pasienter (16.5%) ble det beskrevet symptomer som var forenelig med infeksjon i nedre urinveier. Det ble ikke beskrevet symptomer som tydet på infeksjon i øvre urinveier. Hos 34 pasienter (33.0%) ble det beskrevet symptomer som var forenelig med infeksjon i øvre urinveier. Hos 52 pasienter (50.5%) ble det ikke dokumentert i journal om infeksjonen hadde fokus i øvre eller nedre urinveier.



Figur 11. Type UVI beskrevet i journal.

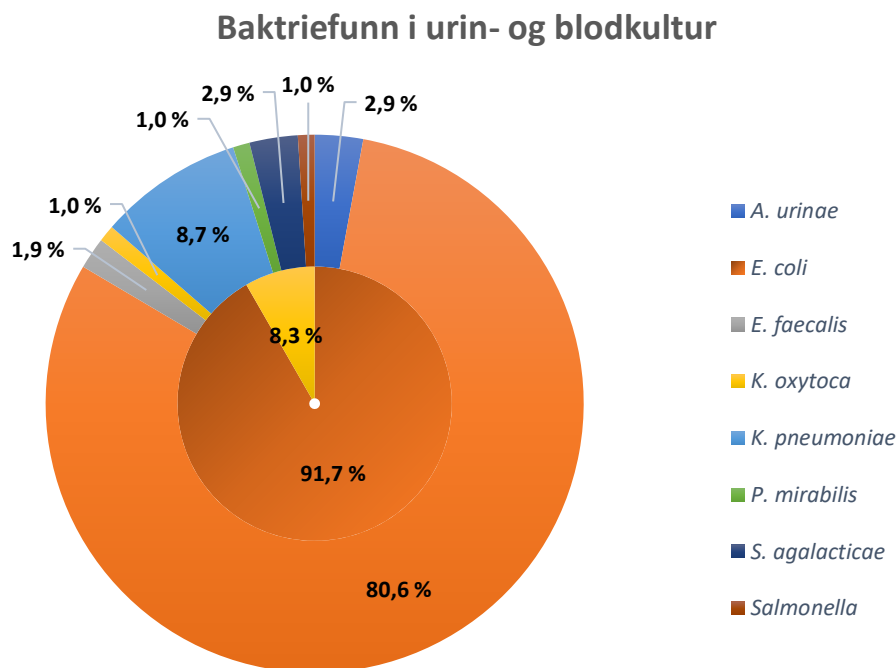
3.2. Mikrobiologi

3.2.1. Bakteriefunn i urin- og blodkultur

Figur 12 viser hvilke bakterier som ble identifisert i urin- og blodkultur. Den ytterste sirkelen viser resultater fra urinkultur og den innerste viser blodkultur.

83 pasienter (80.6%) hadde oppvekst av *E. coli* i urin. Ni pasienter (8.7%) hadde oppvekst av *K. pneumoniae*. Tre pasienter (2.9%) hadde oppvekst av *A. urinae*, tre (2.9%) hadde oppvekst av *S. agalacticae* og to (1.9%) hadde oppvekst av *E. faecalis*. *K. oxytoca*, *P. mirabilis* og *Salmonella* ble hver identifisert i én prøve (1.0%).

Av 103 pasienter ble det tatt blodkultur av 48 (46.6%). 12 av disse var positive. Blant disse hadde 11 (91.7%) oppvekst av *E. coli* og én (8.3%) hadde oppvekst av *K. oxytoca*.



Figur 12. Bakteriefunn i urin- og blodkultur.

3.2.2. Svartid dyrkning av urin- og blodkultur

Gjennomsnittlig svartid på urinkultur var 2.5 døgn (n=103, SD ± 0.7 døgn). Verdiene varierte fra ett til fire døgn.

Gjennomsnittlig svartid på blodkultur var 5.3 døgn (n=48, SD ± 1.9 døgn). Verdiene varierte fra ett til ni døgn. Gjennomsnittlig svartid hos de pasientene med positiv blodkultur var 2.1 døgn (n=12, SD ± 1.0 døgn).

3.2.3. Resistens hos *E. coli* i urin

Tabell 2 viser resistensmønster for *E. coli* i urinkultur (n=83). Antall isolater resistente mot ampicillin var 32 (38.6%). Tre isolater (3.6%) var resistente mot gentamicin. Åtte isolater (9.6%) var resistente mot mecillinam. 20 isolater (24.1%) var resistente mot trimetoprim og trimetoprim/sulfametoksasol. Åtte isolater (9.6%) var resistente mot ciprofloksacin. Ett isolat (1.2%) var resistent mot piperacillin-tazobaktam og ett (1.2%) var sensitivt ved økt eksponering. Syv isolater (8.4%) var resistente mot cefuroksim og tre isolater (3.6%) mot cefotaksim. Alle isolater var sensitive for meropenem, imipenem og nitrofurantoin.

Det ble funnet tre tilfeller (3.6%, n=83) av ESBL-produserende *E. coli*. Disse var resistente mot ampicillin, trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksasol og ciprofloksacin, men sensitive for karbapenemer, piperacillin-tazobaktam og nitrofurantoin. Ett av isolatene var resistent mot mecillinam og ett mot gentamicin.

To tilfeller (22.0%, n=9) av ESBL-produserende *K. pneumoniae* ble funnet. Disse viste liknende resistensmønster som *E. coli*-isolatene, men ett var sensitivt for ciprofloksacin. Begge var sensitive for piperacillin-tazobaktam ved økt eksponering.

Tabell 2. Resistens hos *E. coli*-isolater i urinkultur.

	Andel av isolater (%)		
	S	I	R
Ampicillin	61.4	-	38.6
Mecillinam	90.4	-	9.6
Cefuroksim	91.6	-	8.4
Cefotaksim	96.4	-	3.6
Meropenem	100.0	-	0.0
Imipenem	100.0	-	0.0
Gentamicin	96.4	-	3.6
Ciprofloksacin	90.4	-	9.6
Nitrofurantoin	100.0	-	0.0
Trimetoprim	75.9	-	24.1
Trimetoprim-sulfametoksasol	75.9	-	24.1
Piperacillin-tazobaktam	97.6	1.2	1.2
ESBL	96.4	-	3.6

S=sensitiv ved standard dosering, I=sensitiv ved økt eksponering, R=resistent.

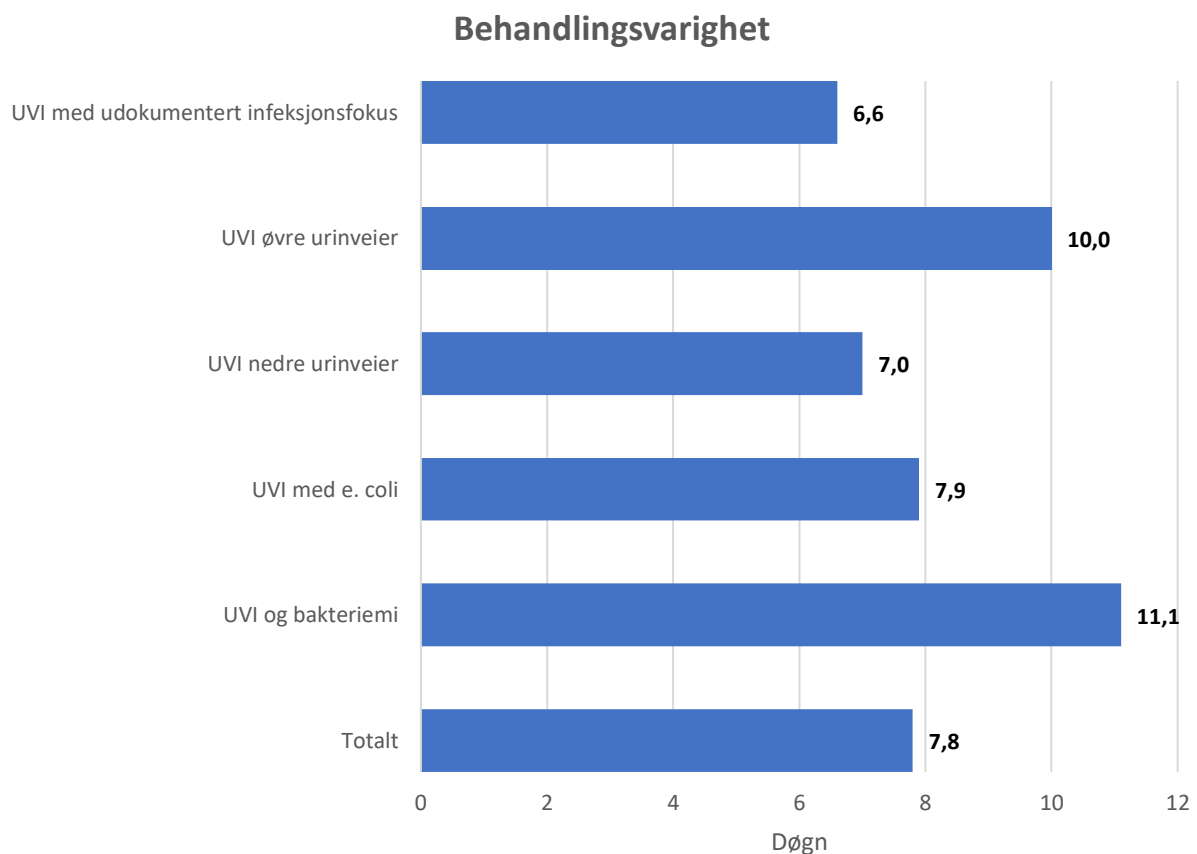
3.3. Behandling

3.3.1. Prehospital antibiotikabehandling

Åtte av totalt 103 pasienter (7.8%) ble forskrevet antibiotika prehospitalt. Av disse var tre pasienter forskrevet trimetoprim-sulfametoksasol, to var forskrevet ciprofloksacin, tre var forskrevet pivmecillinam og én pasient var forskrevet trimetoprim. Varighet og etterlevelse av prehospital antibiotikabehandling ble ikke studert.

3.3.2. Total behandlingsvarighet

Figur 13 viser gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling vist i antall døgn. For pasientutvalget totalt var resultatet 7.8 døgn (n=103, SD ± 2.9 døgn). Verdiene varierte fra to til 15 døgn. Pasienter med UVI og samtidig positiv blodkultur (bakteriemi) ble behandlet i gjennomsnitt 11.1 døgn (n=12, SD ± 2.3 døgn). Pasienter som hadde urinkultur positiv for *E. coli* ble behandlet i gjennomsnitt 7.9 døgn (n=83, SD ± 3.0 døgn). I de tilfellene hvor diagnosen var beskrevet i journal som infeksjon i nedre urinveier var gjennomsnittlig behandlingsvarighet 7.0 døgn (n=17, SD ± 3.0 døgn). For pasientene som var diagnostisert med infeksjon i øvre urinveier var gjennomsnittlig behandlingsvarighet 10.0 døgn (n=34, SD ± 2.6 døgn). Hos halvparten av pasientene var det ikke dokumentert i journal om infeksjonen hadde fokus i øvre eller nedre urinveier. I denne gruppen var gjennomsnittlig behandlingsvarighet 6.6 døgn (n=52, SD ± 2.6 døgn).



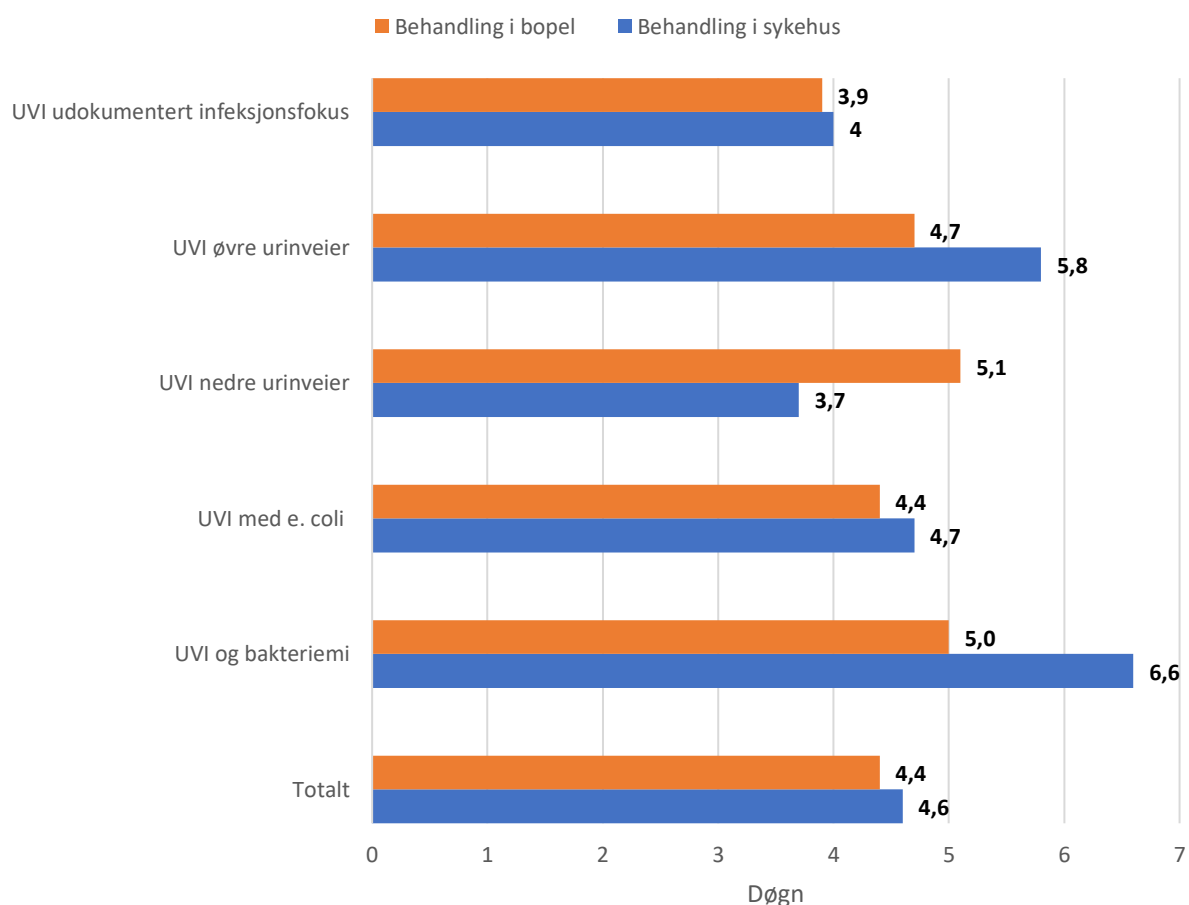
Figur 13. Gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling ved ulike typer UVI.

3.3.3. Relativ behandlingsvarighet i sykehus og bopel

Figur 14 viser gjennomsnittlig behandlingsvarighet i henholdsvis sykehus og bopel vist i antall døgn. Pasientutvalget totalt ble behandlet i gjennomsnitt 4.6 døgn i sykehus (n=103, SD ± 2.5 døgn). Blant pasientene som fortsatte antibiotikabehandling etter utskrivelse var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i bopel 4.4 døgn (n=76, SD ± 1.8 døgn). Pasienter som hadde UVI og samtidig bakteriemi ble behandlet i sykehus i gjennomsnitt 6.6 døgn (n=12, SD ± 2.3 døgn). Blant pasientene med bakteriemi som kontinuerte antibiotikabehandling var gjennomsnittlig behandlingsvarighet 5.0 døgn i bopel (n=11, SD ± 1.7 døgn). Pasienter som hadde urinkultur positiv for *E. coli* ble behandlet i gjennomsnitt

4.7 døgn i sykehus (n=83, SD ± 2.5 døgn). Pasientene i denne gruppen som fortsatte antibiotikabehandling etter utskrivelse ble behandlet i gjennomsnitt 4.4 døgn i bopel (n=60, SD ± 1.8 døgn). Pasienter som hadde infeksjon i nedre urinveier beskrevet i journal ble behandlet i gjennomsnitt 3.7 døgn i sykehus (n=17, SD ± 2.2 døgn) og pasientene som fortsatte behandling etter utskrivelse ble behandlet i gjennomsnitt 5.1 døgn i bopel (n=11, SD ± 1.6 døgn). For pasienter med infeksjon i øvre urinveier var behandlingsvarighet 5.8 og 4.7 døgn i henholdsvis sykehus (n=34, SD ± 2.4 døgn) og i egen bopel (n=30, SD ± 1.7 døgn). Pasienter som ikke hadde infeksjonsfokus beskrevet i journal ble behandlet i gjennomsnitt 4.0 døgn i sykehus (n=52, SD ± 2.3 døgn). Blant disse pasientene som fortsatte antibiotikabehandling etter utskrivelse var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i bopel 3.9 døgn (n=35, SD ± 1.7 døgn).

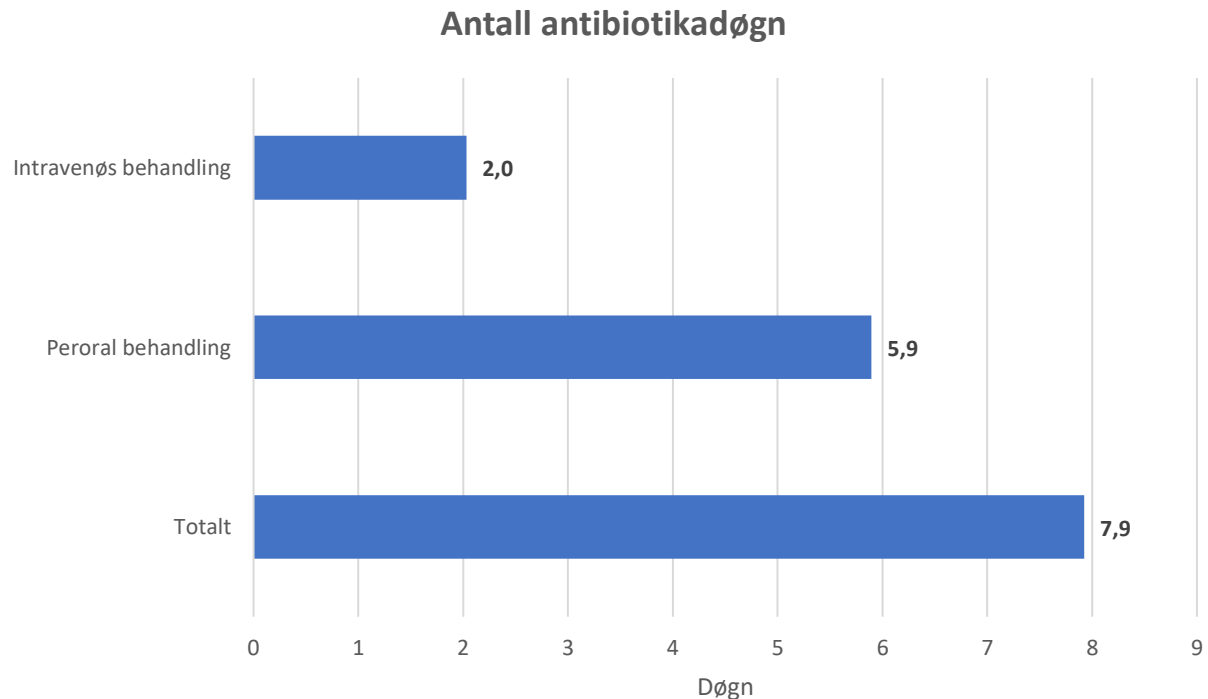
Relativ behandlingsvarighet i sykehus og bopel



Figur 14. Relativ behandlingsvarighet i sykehus og bopel.

3.3.4. Antall antibiotikadøgn

Figur 15 viser gjennomsnittlig antall antibiotikadøgn per pasient, og for henholdsvis peroral og intravenøs behandling. For pasientutvalget totalt var resultatet 7.9 døgn (n=103, SD ± 2.2 døgn). I gjennomsnitt fikk hver pasient intravenøs antibiotikabehandling i 2.0 døgn (SD ± 1.9 døgn) og peroral antibiotikabehandling i 5.9 døgn (SD ± 1.9 døgn). Blant pasientene som fikk intravenøs antibiotika som empirisk behandling ved innleggelse og senere overgang til peroral antibiotika var gjennomsnittlig antall antibiotikadøgn med intravenøs behandling 3.9 (n=30, SD ± 2.1 døgn). To av disse pasientene hadde infeksjon i nedre urinveier og 23 hadde infeksjon i øvre urinveier beskrevet i journal. Fem pasienter hadde ikke dokumentert infeksjonsfokus i journal.



Figur 15. Antall antibiotikadøgn for og for henholdsvis peroral og intravenøs behandling.

3.3.5. Empirisk behandling

Tabell 4 viser hvilke antibiotika pasientutvalget ble forskrevet som empirisk behandling ved innleggelse. 82 av totalt 103 pasienter (79.6%) ble forskrevet smalspektret antibiotika som empirisk behandling. Bredspektret antibiotika utgjorde 21 av 103 forskrivninger (20.4%). Syv av disse (33.3%) hadde ikke dokumentert infeksjonsfokus i journal. Blant pasientene med dokumentasjon på infeksjon i nedre urinveier (n=17) fikk 14 (82%) smalspektret og tre (18%) bredspektret antibiotika (18%). Blant pasientene med dokumentasjon på infeksjon i øvre urinveier (n=34) fikk 22 (65%) smalspektret og 12 (35%) bredspektret antibiotika.

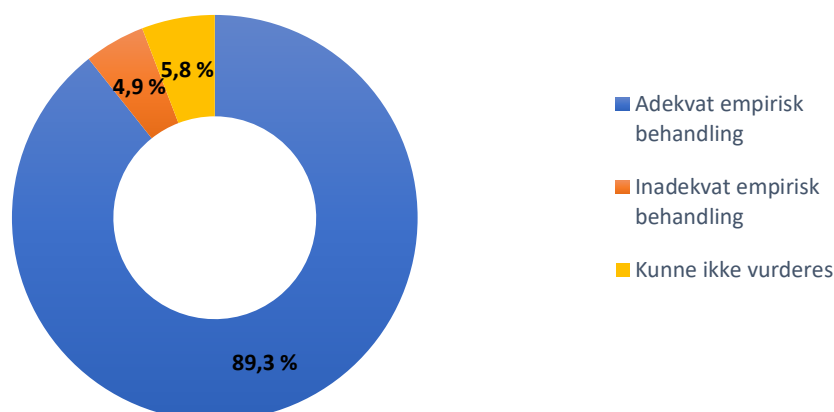
Tabell 3. Empirisk antibiotikabehandling ved innleggelse.

	Antall			Antall total	Andel (%)
	Akutt cystitt	Akutt pyelonefritt	Udokumentert infeksjonsfokus		
Pivmecillinam	11	1	35	47	45 %
Ampicillin + Gentamicin	1	18	2	21	20 %
Gentamicin	0	1	0	1	1 %
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	0	4	6	6 %
Trimetoprim	0	1	1	2	2 %
Piperacillin-tazobaktam	0	1	1	2	2 %
Amoksisillin	0	0	3	3	3 %
Ciprofloksacin IV	0	2	0	2	2 %
Ciprofloksacin PO	1	0	1	2	2 %
Ceftriakson	1	4	1	6	6 %
Cefotaksim	1	4	3	8	8 %
Cefuroksim	0	1	0	1	1 %
Fenoksymetylpenicillin	0	0	1	1	1 %
Benzylpenicillin	0	1	0	1	1 %
	17	34	52	103	100%

S=sensitiv ved standard dosering, R=resistent.

Figur 16 viser andelen av det totale pasientutvalget som mottok adekvat empirisk behandling på dag tre i behandlingsforløpet. I dette legger vi at behandlingen dekker for aktuell bakterie basert på resistensbestemmelse. 92 av 103 pasienter (89.3%) mottok adekvat behandling basert på resistensbestemmelse. Fem pasienter (4.9%) mottok antibiotika som ikke dekket for aktuell bakterie på dag tre. Hos seks pasienter (5.8%) kunne ikke en slik vurdering gjennomføres på grunn av utilstrekkelige opplysninger omkring resistensmønster hos den aktuelle bakterien.

Empirisk behandling



Figur 16. Empirisk behandling på dag tre.

Tabell 4 viser hvordan adekvat og inadekvat antibiotikabehandling ved innleggelse fordeler seg hos pasienter med UVI forårsaket av *E. coli*. 15 av 83 pasienter (18.0%) hadde oppvekst av *E. coli* som var *in vitro* resistent mot empirisk antibiotikabehandling. De aktuelle midlene var pivmecillinam, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoksasol, ciprofloksacin, cefotaksim og kombinasjonsterapi med ampicillin/gentamicin.

Blant 17 pasienter som ble forskrevet ampicillin/gentamicin kombinasjonsterapi hadde åtte pasienter (47.1%) oppvekst av en bakterie som var *in vitro* resistent mot ampicillin og én av disse av en bakterie som var resistent mot både ampicillin og gentamicin. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet med ampicillin hos disse pasientene var 3.3 døgn (SD \pm 0.9 døgn).

Tabell 4. Adekvat og inadekvat antibiotikabehandling ved innleggelse hos pasienter med UVI forårsaket av *E. coli*

	Akutt cystitt		Akutt pyelonefritt		Udokumentert infeksjonsfokus		Antall total
	R	S	R	S	R	S	
Pivmecillinam	-	10	-	1	2	25	38
Ampicillin/gentamicin	-/-	1/1	7/1	7/13	1/-	1/2	17
Gentamicin	-	-	-	1	-	-	1
Trimetoprim-sulfametoksasol	1	1	-	-	1	3	6
Trimetoprim	-	-	-	1	-	1	2
Piperacillin-tazobaktam	-	-	-	1	-	1	2
Ciprofloksacin	1	-	1	1	-	1	4
Cefotaksim	1	-	-	4	-	2	7
Ceftriakson	-	1	-	3	-	1	5
Cefuroksim	-	-	-	1	-	-	1
	16		28		39		83

Tabell 4 viser at 19 pasienter med UVI forårsaket av *E. coli* ble forskrevet bredspektret antibiotika som empirisk terapi. Åtte av disse (42.1%) fikk nedskalert behandlingen fra bred- til smalspektret terapi basert på resistensbestemmelse. Hos 11 pasienter (57.9%) ble ikke bredspektret terapi nedskalert.

4. Diskusjon

4.1. Hovedfunn

Denne studien presenterer epidemiologiske, mikrobiologiske og antimikrobielle forhold ved samfunnservede, dyrkningspositive UVI hos pasienter behandlet i sykehus. Studiegruppen gjennomgikk totalt 230 journaler, hvorav 103 ble vurdert egnet for inklusjon i studien.

Av 103 pasienter fant vi at 83 (80.6%) hadde infeksjon i urinveiene med *E. coli*. Dette tallet samsvarer godt med andre studier, hvor andelen infeksjoner forårsaket av *E. coli* er rapportert å ligge på 75-90% [3, 10, 16].

Vi fant at 38.6% av *E. coli*-isolatene var resistente mot ampicillin. Denne andelen er sammenlignbar med tall fra NORM-rapporten 2018, som oppgir en resistensrate på 34.4% (Tabell 1) [51]. Resistensrater som oppgis i NORM-rapporten for trimetoprim (22.6%), ciprofloksacin (9.3%) og gentamicin (4.3%) er også sammenlignbare med våre resultater, som viste henholdsvis 24.1%, 9.6% og 3.6%. Vår studie bekrefter at uropatogen *E. coli* i stor grad fortsatt er sensitiv for nitrofurantoin (100%), hvor NORM-rapporten oppgir 1.0% resistente isolater. NORM-rapporten oppgir en resistensrate på 4.4% for mecillinam [51]. Her fant vi imidlertid en vesentlig høyere resistensrate (9.6%). En mulig årsak til dette er at pasientutvalget i NORM-rapporten er ulikt vårt. Mens NORM innhenter data fra både kommune- og spesialisthelsetjenesten er våre data imidlertid hentet kun fra spesialisthelsetjenesten. I tillegg inneholder vår studie langt færre isolater enn NORM-rapporten (n=1423) og da kan selv små endringer i tallmaterialet gi store statistiske utslag.

Vi registrerte totalt fem ESBL-produserende isolater; tre *E. coli* (3.6%, n=83) og to *K. pneumoniae* (22.0%, n=9). Tilsvarende tall fra NORM-rapporten er henholdsvis 3.7% og 5.9% [51]. Den høye andelen ESBL *K. pneumoniae* i vår studie kan også her forklares med det lavere antallet isolater. At andelen ESBL *E. coli* er nærmest identisk med den i NORM-rapporten støtter at insidensraten i Norge fortsatt er lav sammenlignet med de fleste andre land i Europa. Årsaken til dette er i stor grad lavt antibiotikaforbruk i norsk helsevesen. Likevel er trenden gradvis oppadgående, på tross av målrettede tiltak rettet mot smittevern, forskrivning og overvåkning [65, 70].

Det ble gitt bredspektret antibiotika som empirisk behandling til 24 av 103 pasienter (23%). En punktprevalensundersøkelse publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening i 2017 beskriver bruk av bredspektret antibiotika i norske sykehus ved flere indikasjoner, deriblant UVI. I denne studien ble 34% av pasientene med UVI (n=318) forskrevet bredspektret antibiotika [71]. Både denne og vår studie inkluderer et forholdsvis lavt antall pasienter. I tillegg har de ulike studiedesign. Likevel mener vi andelen forskrivninger av bredspektrede antibiotika i de to studiene kan sammenlignes. Begge studiene tyder på at det hyppigere forskrives bredspektrede midler ved infeksjoner i øvre urinveier sammenlignet med nedre urinveier. I studien publisert i Tidsskriftet ble 25% av pasientene med nedre UVI og 54% av de med øvre UVI behandlet med bredspektret antibiotika. I vår studie var resultatet henholdsvis 18% og 35%.

Vi fant at pasienter ble behandlet med antibiotika mot UVI i gjennomsnitt 7.8 døgn, hvorav 4.6 døgn i sykehus. Blant pasientene som fikk intravenøs antibiotika som empirisk behandling ved innleggelse, ble det gjort en overgang til peroral behandling etter gjennomsnittlig 3.9 døgn. Ved behandling av UVI i øvre urinveier anbefaler nasjonale retningslinjer dosereduksjon og eventuelt overgang til peroral behandling etter 1-2 døgn ved ukomplisert sykdomsforløp og god klinisk respons [9]. I tillegg har St. Olavs hospital en uttrykt strategi om å vurdere overgang fra intravenøs behandling til peroral behandling ved tredje behandlingsdag [72]. Vi mener det bør undersøkes om det kan være rom for forbedring på dette punktet, da reduksjon av unødvendige bruk av intravenøs formulering er ett av tiltakene St. Olavs hospital peker på som effektive for å redusere antibiotikaforbruket [72].

4.2. Pasientutvalg

Vi ønsket å studere resistensmønster hos de bakteriene som hyppigst forårsaker UVI. Ett kriterium ble følgelig å kun inkludere pasienter med dyrkningspositiv urinprøve. Ved denne type studier kan det være problematisk å fastslå om pasienten har en reell infeksjon eller for eksempel en asymptomatisk bakteriuri. Oppvekst av *E. coli* i en midtstrøms urinprøve, ved samtidig tilstedeværelse av typiske symptomer som smertefull og hyppig vannlating, vil i de aller fleste tilfeller være tilstrekkelig indikasjon på en reell infeksjon i nedre urinveier [73]. Ved kun å inkludere pasienter med dyrkningspositiv urinprøve kunne vi derfor feste sterkere tillit til UVI-diagnosen.

Studien ble gjennomført retrospektivt og studiegruppen hadde ingen mulighet til å styre eller observere hvordan urinprøvetaking ble gjennomført. Oppvekst av to eller flere bakterier er ofte indikasjon på at urinprøven er forurenset med bakterier fra hudflora [73]. For ytterligere å øke tilliten til UVI-diagnosen ble kun urinprøver med monokultur inkludert. 57 av 126 pasienter (45.2%) ble ekskludert på grunn av oppvekst av to eller flere bakterier i urin. Dette er den klart største andelen av ekskluderte pasienter. Våre funn tyder på at det er et klart forbedringspotensial i måten urinprøver gjennomføres i de ulike avdelingene ved St. Olavs hospital. Vi mener dette vil ha klare positive konsekvenser for måten UVI diagnostiseres og behandles ved sykehuset.

Pasienter under 16 år ble ekskludert da de ofte krever tilpasset antimikrobiell terapi sammenlignet med voksne [74]. Mannlige pasienter ble ekskludert fordi UVI i hos menn regnes som en komplisert infeksjon, hvor anatomiske forhold kan påvirke forløpet i en mer alvorlig retning. Slike infeksjoner kan kreve både lengre behandlingsvarighet og andre antimikrobielle midler enn ved akutt cystitt hos ikke-gravide kvinner. Gravide ble ekskludert av samme årsak. Fysiologiske forandringer hos gravide disponerer for økt risiko for øvre UVI og krever lengre behandlingsvarighet enn UVI hos ikke-gravide [9]. Pasienter med kompliserende faktorer som abscess i urinveiene ble også ekskludert. Slike tilfeller krever ofte omfattende antibiotisk terapi, lengre behandlingsvarighet og i flere tilfeller kirurgi [75].

I tilfeller hvor pasienten ble reinnlagt med ny UVI-diagnose innen 30 dager etter første sykehusopphold, ble sekundært sykehusopphold ekskludert fra studien. Årsaken til dette er at andre gangs infeksjon kort tid etter sykehusopphold kan regnes som en nosokomial infeksjon. Dette medfører større sannsynlighet for at infeksjonen er forårsaket av andre uropatogene bakterier enn det som er normalt ved samfunnservvert UVI. Dette er følgelig også en av årsakene til at UVI oppstår i sykehus eller andre helseinstitusjoner er ekskludert. Slike infeksjoner skyldes svært ofte bruk av permanent urinkateter [28].

Symptomgivende kateterassosiert UVI skal ifølge nasjonale retningslinjer behandles som ved øvre urinveisinfeksjon med komplisert forløp [9]. Vi har derfor vurdert det som lite hensiktsmessig at denne pasientgruppen ble studert i sammenheng med pasienter diagnostisert med samfunnservervet UVI.

4.3. Behandlingsvarighet

Vi fant at behandlingsvarighet ved UVI i nedre urinveier var i gjennomsnitt 7.0 døgn. Nasjonal retningslinje angir en anbefalt behandlingsvarighet ved denne indikasjonen hos kvinner på tre dager (tre til fem dager ved behandling med nitrofurantoin). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ukompliserte forløp overstiger derved terapianbefalinger i nasjonal retningslinje i betydelig grad. Å avdekke årsaker til overbehandling var ikke en målsetning for denne studien. Tidligere studier har pekt på en rekke faktorer som årsaker til overbehandling, herunder manglende mikrobiologisk prøvetaking, ukorrekt prøvetaking, manglende klinisk diagnose, manglende dokumentasjon av klinisk forløp og manglende alvorlighetsbedømming [76]. Det er grunn til å anta at en rekke UVI uten dokumentert infeksjonsfokus i vårt materiale også sorteres under relativt ukompliserte forløp og således kan antas å være ukompliserte nedre UVI.

4.4. Empirisk behandling

Våre resultater viser at 89.3% av det totale pasientutvalget mottok adekvat empirisk antibiotikabehandling på dag tre i behandlingsforløpet. Hos fem pasienter (4.9%) kontinuerte utilstrekkelig antibiotikabehandling ut over dag tre. En gjennomsnittlig svartid på urindyrkning hos disse pasientene var 3.2 dager, noe som er 28% høyere enn gjennomsnittet for resten av pasientutvalget. Det er derved rimelig å anta at dette er en av årsakene til at overgang til adekvat terapi hos disse pasientene ikke ble gjennomført på ett tidligere tidspunkt. På dag tre skulle man likevel forvente at pasienten er dekket med virksom antibiotika. I noen tilfeller vil ulike tekniske eller mikrobiologiske årsaker medføre forsinket svar på resistensbestemmelse fra laboratoriet og dagene før svar foreligger kan bli opptil flere. Disse observasjonene tatt i betraktning mener vi det ligger et klart forbedringspotensial i hvor raskt det gjennomføres overgang til adekvat antibiotisk terapi.

Vi fant at 19 pasienter med UVI forårsaket av *E. coli* mottok bredspektret antibiotika som empirisk behandling. 11 av disse fikk ikke nedskalert behandlingen til smalspektret antibiotika etter resistensbestemmelse. Her kan det imidlertid ligge kriterier til grunn som er ukjent for studiegruppen. Det er rimelig å anta at det ligger et forbedringspotensial vedrørende nedskalering fra bred- til smalspektret terapi.

Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus angir tre likeverdige standardregimer ved behandling av ukomplisert nedre UVI hos kvinner. Disse er pivmecillinam, nitrofurantoin og trimetoprim. Retningslinjene angir en følsomhet hos *E. coli* for disse preparatene på >95% (2010) [9]. Vår studie viser at *E. coli* i størst grad er følsom for mecillinam og nitrofurantoin. Siden *E. coli* er dominerende som årsak til UVI, bør disse preparatene være førstevalg ved empirisk behandling av ukomplisert nedre UVI hos kvinner. Vi fant at andelen *E. coli* isolater følsomme for trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol kun var 75.9%. Dette kan tyde på at disse midlene ikke bør brukes ved UVI før resistensbestemmelse er utført. Disse resultatene sammenfaller godt med funnene i en retrospektiv studie publisert i Tidsskriftet i 2006, hvor forekomst av antibiotikaresistens ved UVI ble undersøkt. Her konkluderes det med at mecillinam og

nitrofurantoin bør være førstevalg ved empirisk behandling av UVI, basert på at følsomheten er høyest for disse midlene. Trimetoprim bør forventes til resistensbestemmelse foreligger [2].

Nasjonal retningslinje angir ampicillin/gentamicin kombinasjonsterapi som empirisk standardregime ved øvre UVI inntil svar på dyrkningsprøve foreligger. Aminoglykosider frarådes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved tilstedeværelse av kompliserende faktorer som septiske symptomer, funksjonelle eller anatomiske forstyrrelser i urinveiene, diabetes mellitus, immunsvikt/cytostatika eller graviditet er forlenget behandlingsvarighet med ampicillin/gentamicin likestilt med andre- og tredjegerasjons cefalosporiner [9]. Vår studie viser at forekomst av *E. coli*-isolater resistente mot ampicillin er relativt høy (38.6%). Dette understøttes av NORM-rapporten fra 2018 [51]. I tillegg fant vi at nærmere halvparten av pasientene som ble forskrevet empirisk ampicillin/gentamicin kombinasjonsterapi hadde oppvekst av *E. coli* som var *in vitro* resistent mot ampicillin. Én av disse pasientene hadde oppvekst av *E. coli* som var resistent mot både ampicillin og gentamicin. I lys av disse funnene mener vi det diskuteres om empirisk bruk av ampicillin ved øvre UVI bør bruk forventes til resistensbestemmelse foreligger. Dette understøttes i studien i Tidsskriftet fra 2006 [2].

12 av 34 pasienter (35%) med øvre UVI ble behandlet med bredspektret antibiotika. Denne andelen er høyere enn ved nedre UVI. Dette er ikke overraskende, da bredspektret antibiotika er likestilt med ampicillin i kombinasjon med gentamicin ved behandling av øvre UVI med kompliserende faktorer.

Utover eventuell allergi og predisponerende årsaker til UVI, har ikke vi undersøkt hvilke kriterier behandlende lege har lagt til grunn for valg av antibiotisk terapi. Blant annet er kliniske parametre som nyrefunksjon ukjent. Vi kan derved ikke vurdere om det har forekommet uhensiktsmessig antibiotikaforskrivning. Likevel mener vi det bør vurderes om det i nasjonale retningslinjer bør tydeliggjøres at smalspektrede antibiotika foretrekkes fremfor bredspektrede. To nyere skandinaviske studier konkluderer med at redusert bruk av antibiotika, herunder bredspektrede midler, kan reduseres uten negative konsekvenser for pasientsikkerheten [77, 78].

4.5. Dokumentasjon i journal

I denne studien fant vi at mange journaler hadde utilstrekkelig dokumentasjon av infeksjonsfokus. Halvparten av journalene fremsto mangelfulle, på tross av at nasjonal retningslinje og litteraturen for øvrig tydelig beskriver hvilke symptomer som er typiske for både øvre og nedre UVI [9, 11, 12].

En mulig forklaring på noen av disse tilfellene er at symptomer på UVI kan være vanskelige å tolke hos eldre, da symptomene ofte er vage og uspesifikke. Nærmere 3/4 av pasientutvalget i vår studie var over 70 år. Det er følgelig naturlig å anta at det hos enkelte pasienter ikke var mulig å fastsette infeksjonsfokus.

Vi kan ikke fastslå hvilke effekter mangelfull dokumentasjon av infeksjonsfokus potensielt kan ha, da dette ikke var en del av studiens formål. Generelt kan vi likevel peke på suboptimal antibiotisk terapi, herunder økt risiko for terapivikt og bivirkninger, samt resistensutvikling som mulige alvorlige konsekvenser. Vi mener det her ligger et betydelig forbedringspotensial. Rapporten fra Folkehelseinstituttet publisert i 2014 peker på tydelig diagnose som «et viktig og nyttig virkemiddel for å fremme og sikre optimal forskrivning

av antibiotika» [64]. I tillegg vil det være til fordel for pasientsikkerheten og for sykehusets mulighet til å uthente robuste og pålitelige data fra journalsystemene.

Det er studiegruppens generelle inntrykk at dokumentasjon omkring infeksjonsforhold generelt er mangelfull. Både forhold omkring infeksjonsforløp, alvorlighetsbedømming og risikofaktorer, samt begrunnelse for valg og endring av antibiotika er mangelfullt dokumentert for svært mange pasienter.

4.6. Studiens styrker og svakheter

Inklusjons- og eksklusjonskriterier for studien har hatt som formål å utarbeide et ensartet pasientutvalg. Dette gir lavere standardavvik og økt statistisk styrke. Vi mener våre inklusjons- og eksklusjonskriterier har gitt resultater som representerer pasientpopulasjonen vi ønsket å undersøke på en god måte.

Studier som rapporterer antibiotisk terapi ved øvre og nedre UVI behandlet ved sykehus i Norge er fåtallige. Ved å inkludere kun dyrkningspositive, monomikrobielle infeksjoner uten behov for kirurgisk intervensjon mener vi at studien har gitt et godt bilde av den rutinemessige håndteringen av slike infeksjoner ved en større medisinsk klinikk ved et universitetssykehus og en generell indremedisinsk avdeling ved et lokalsykehus. Retrospektiv modell gjengir de faktiske vurderingene som ble gjort uten påvirkning fra studiegruppen.

Mangelfull dokumentasjon skapte utfordringer i forhold til tolkningen av en rekke forhold i studien, herunder spesielt beskrivelse av anatomisk fokus. Studiegruppen gjorde derfor vurderinger ut fra tilgjengelig informasjon ved kategorisering av enkelte variabler.

4.7. Studiens relevans

Antibiotikaresistens er satt på dagsordenen av en rekke større internasjonale aktører de siste årene, deriblant FN og WHO. De omtaler dette som en av de største truslene mot global helse, matsikkerhet og utvikling [79, 80]. Antibiotikaresistens skyldes i stor grad utstrakt og ukritisk bruk av antibiotika, som over de siste tiår har økt kraftig i den generelle befolkningen. Samtidig har det vært en økning i bruk av bredspektrede antibiotika i norske sykehus, uten at dette alene kan begrunnes i endrede resistensforhold. Denne økningen står for den største antibiotikarelaterte utfordringen i sykehusene [81].

UVI er en av de vanligste bakterielle infeksjonene. De er forbundet med betydelig morbiditet og er årsak til en stor andel av antibiotikaforbruket i Norge [2]. Det er i tillegg en samfunnsøkonomisk byrde og kan være svært belastende for den enkelte pasient [10]. Denne byrden vil etter all sannsynlighet øke i takt med forekomsten av resistente bakterier og økende alder i befolkningen [4].

Karbapenemase-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* utgjør noen av de mest kritiske problemene knyttet til antibiotikaresistens globalt. Disse bakteriene står også for den mest dramatiske økningen i forekomst av ESBL. I Norge så vel som på verdensbasis er *E. coli* og *K. pneumoniae* de hyppigste årsakene UVI. Kunnskap om resistensmønster hos de bakteriene som hyppigst forårsaker UVI vil være avgjørende for å optimalisere antibiotikaforskrivning.

5. Konklusjon

Hensikten med denne studien har vært å belyse problemstillinger knyttet til resistensforekomst og empirisk antibiotisk terapi ved samfunnservivet UVI behandlet i sykehus. Vi har oppsummert behandlingsresultater for UVI hos kvinnelige pasienter over en periode på seks måneder ved et større universitetssykehus og et mindre lokalsykehus i Norge. Våre resultater kan være et viktig bidrag til å forbedre kvaliteten av behandling ved slike infeksjoner.

Vi fant at *E. coli* dominerer som årsak til UVI hos pasienter med samfunnservivet UVI. Resistensrater for ampicillin og trimetoprim er lave sammenlignet med land sør i Europa, men likevel på et slikt nivå at vi mener disse midlene ikke bør brukes ved UVI før resistensbestemmelse foreligger. 89.3% av pasientutvalget mottok adekvat empirisk antibiotikabehandling på dag tre i behandlingsforløpet. Hos 4.9% var empirisk terapi utilstrekkelig ut fra resistensbestemmelse.

Vi konkluderer med at empiriske terapianbefalinger fortsatt bør være førende for terapivalg ved øvre og nedre UVI behandlet i sykehus. Rutiner for mikrobiologisk prøvetaking bør innskjerpes, og resistensbestemmelser bør være førende for videre antibiotisk terapi.

Vi fant også at resistensbestemmelse ikke var mulig hos en betydelig andel av pasientene grunnet forurenset urinprøve. Våre resultater viser også at vurderinger omkring infeksjonsforløp og valg av antibiotisk terapi er mangelfullt dokumentert for en stor andel av pasientene.

Referanser

1. Geerlings, S.E., Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*, 2016. 4(5): DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
2. Skudal, H.K., N. Grude, and B.E. Kristiansen, Increasing antibiotic resistance in urinary tract infections. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006. 126(8): p. 1058-60.
3. Hooton, T.M., Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366(11): p. 1028-37.
4. Medina, M. and E. Castillo-Pino, An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*, 2019. 11: DOI: 10.1177/1756287219832172.
5. Abou Heidar, N.F., et al., Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann*, 2019. 11(4): p. 339-46.
6. Stamm, W.E. and S.R. Norrby, Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*, 2001. 183 Suppl 1: p. S1-4.
7. Chu, C.M. and J.L. Lowder, Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 219(1): p. 40-51.
8. Nicolle, L.E., et al., Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(5): p. 643-54.
9. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [lastet ned: 22.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>.
10. Flores-Mireles, A.L., et al., Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 2015. 13(5): p. 269-84.
11. Hooton., T.M. and K. Gupta. Acute simple cystitis in women [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [lastet ned: 09.01.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.
12. Hooton., T.M. and K. Gupta. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [lastet ned: 09.01.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.
13. Suskind, A.M., et al., Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology*, 2016. 90: p. 50-5.
14. Hooton., T.M. and K. Gupta. Recurrent simple cystitis in women [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [lastet ned: 23.01.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.
15. Fekete, T. Catheter-associated urinary tract infection in adults [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020 [lastet ned: 27.01.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.
16. Foxman, B., The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*, 2010. 7(12): p. 653-60.
17. Lipsky, B.A., I. Byren, and C.T. Hoey, Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(12): p. 1641-52.
18. Coker, T.J. and D.M. Dierfeldt, Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2016. 93(2): p. 114-20.
19. Tracy, C.R., W.D. Steers, and R. Costabile, Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am*, 2008. 35(1): p. 101-8.
20. Moi, H., K. Blee, and P.J. Horner, Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*, 2015. 15: p. 294.
21. Meyrier, A. Sampling and evaluation of voided urine in the diagnosis of urinary tract infection in adults. [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [lastet ned: 28.01.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.

22. Norsk legemiddelhåndbok. Kapittel T1.5.1. Nedre urinveisinfeksjon [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. [sist oppdatert: 03.06.2020; lastet ned: 27.04.2020]. Tilgjengelig fra: www.legemiddelhandboka.no
23. Foxman, B., Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*, 2014. 28(1): p. 1-13.
24. Wawrysiuk, S., et al., Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. 300(4): p. 821-28.
25. Nitzan, O., et al., Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015. 8: p. 129-36.
26. Scholes, D., et al., Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*, 2010. 184(2): p. 564-9.
27. Hooton., T.M. and K. Gupta. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. [Internett]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [lastet ned: 24.04.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com>.
28. Iacovelli, V., et al., Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologia*, 2014. 81(4): p. 222-7.
29. Thanert, R., et al., Comparative Genomics of Antibiotic-Resistant Uropathogens Implicates Three Routes for Recurrence of Urinary Tract Infections. *mBio*, 2019. 10(4): DOI: 10.1128/mBio.01977-19.
30. Di Venanzio, G., et al., Urinary tract colonization is enhanced by a plasmid that regulates uropathogenic *Acinetobacter baumannii* chromosomal genes. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 2763.
31. Hadjifrangiskou, M., et al., Transposon mutagenesis identifies uropathogenic *Escherichia coli* biofilm factors. *J Bacteriol*, 2012. 194(22): p. 6195-205.
32. Vorland, L.H., What makes bacteria pathogenic? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001. 121(26): p. 3083-9.
33. Eto, D.S., et al., Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog*, 2007. 3(7): DOI: 10.1371/journal.ppat.0030100.
34. Mulvey, M.A., et al., Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science*, 1998. 282(5393): p. 1494-7.
35. Anderson, G.G., et al., Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, 2003. 301(5629): p. 105-7.
36. Blango, M.G. and M.A. Mulvey, Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. 54(5): p. 1855-63.
37. Brannon, J.R., et al., Invasion of vaginal epithelial cells by uropathogenic *Escherichia coli*. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 2803.
38. Hannan, T.J., et al., Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*, 2012. 36(3): p. 616-48.
39. Mysorekar, I.U. and S.J. Hultgren, Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(38): p. 14170-5.
40. Piteau, M., et al., Lu/BCAM adhesion glycoprotein is a receptor for *Escherichia coli* Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1). *PLoS Pathog*, 2014. 10(1): DOI:10.1371/journal.ppat.1003884.
41. Jacobsen, S.M., et al., Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*, 2008. 21(1): p. 26-59.

42. Stahlhut, S.G., et al., Comparative structure-function analysis of mannose-specific FimH adhesins from *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 2009. 191(21): p. 6592-601.
43. Simonsen, G.S., Antibiotic resistance-a global public health problem. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008. 128(22): p. 2552.
44. Gaustad, P., Mekanismer for utvikling av antibiotikaresistente bakterier [Mechanisms behind the development of antibiotic resistant bacteria]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001. 121(26): p. 3090-4.
45. Thomas, C.M. and K.M. Nielsen, Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 2005. 3(9): p. 711-21.
46. Munita, J.M. and C.A. Arias, Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 2016. 4(2): DOI:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
47. Carroll, A.C. and A. Wong, Plasmid persistence: costs, benefits, and the plasmid paradox. *Can J Microbiol*, 2018. 64(5): p. 293-304.
48. Logan, L.K. and R.A. Weinstein, The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*, 2017. 215 Suppl 1: p. S28-S36.
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 [Internett] Stockholm: ECDC; 2019. [lastet ned: 27.03.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/>
50. Dahle, U.R., et al., Last chance for effective antibiotics?. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012. 132(15): p. 1725-6.
51. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway [Internett] Tromsø/Oslo: 2019. [lastet ned 20.01.2020]. Tilgjengelig fra: www.antibiotikaresistens.no.
52. Champoux, J.J., DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem*, 2001. 70: p. 369-413.
53. Sierra, J.M., et al., The selection of resistance to and the mutagenicity of different fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*, 2005. 11(9): p. 750-8.
54. Kahlmeter, G. and Eco.Sens, An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*, 2003. 51(1): p. 69-76.
55. Novelli, A. and E. Rosi, Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *J Chemother*, 2017. 29 Suppl 1: p. 10-18.
56. Sundsfjord, A., Simonsen, G.S., Farmakodynamikk og -kinetikk [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin; 2014. [lastet ned: 21.01.2020] Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=ewRzELsL>.
57. Asin-Prieto, E., A. Rodriguez-Gascon, and A. Isla, Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*, 2015. 21(5): p. 319-29.
58. Westin, A.A., R.A. Walstad, and O. Spigset, Should penicillin be given on an empty stomach?. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2009. 129(24): p. 2610-2.
59. Frimodt-Moller, N., Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19(6): p. 546-53.
60. Nordoy, I. and J.H. Laake, Unjustifiable guidelines for antibiotic use in hospitals. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2013. 133(10): p. 1056.
61. Helsedirektoratet. Oppdatering av retningslinjen for antibiotikabruk i sykehus – informasjon om prosjektet [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [sist oppdatert: 27.05.2020; lastet ned: 06.05.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no>.

62. Lov av 01. januar 2001 om spesialisthelsetjenesten m.m. [Internett] Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2001. [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <http://www.lovddata.no>.
63. Barlam, T.F., et al., Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*, 2016. 62(10): p. 51-77.
64. Steinbakk, M., et al. Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014; [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no>.
65. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015–2020 [Internett]. Oslo: Helse og Omsorgsdepartement; 2015. [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no>.
66. Helse- og omsorgsdepartementet. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten [Internett]. Oslo: Helse og Omsorgsdepartementet; 2016. [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no>.
67. Neteland, M. Forbruk av antibiotika 2012-2019 St. Olavs hospital HF [Internett]. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2020 [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no>.
68. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internett]. Geneve: World Health Organization; 2015. [lastet ned: 06.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://who.int>.
69. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision) [Internett]. Geneve: World Health Organization; 2019 [lastet ned: 16.03.2020] Tilgjengelig fra: <https://icd.who.int>.
70. Elstrom, P., et al., The fight to keep resistance at bay, epidemiology of carbapenemase producing organisms (CPOs), vancomycin resistant enterococci (VRE) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Norway, 2006 - 2017. *PLoS One*, 2019. 14(2): DOI: 10.1371/journal.pone.0211741.
71. Holen, O., et al., Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2017. 137(5): p. 362-366.
72. Snøfugl, E.F., Nær målet om 30 prosent antibiotikareduksjon [Internett]. Trondheim: St. Olavs Hospital; 2020 [lastet ned: 20.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://stolav.no>.
73. Hooton, T.M., et al., Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*, 2013. 369(20): p. 1883-91.
74. Stein, R., et al., Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67(3): p. 546-58.
75. Lee, S.H., et al., Renal abscesses measuring 5 cm or less: outcome of medical treatment without therapeutic drainage. *Yonsei Med J*, 2010. 51(4): p. 569-73.
76. Nicolle, L.E., et al., Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2019. 68(10): DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
77. Nilholm, H., et al., An Audit-Based, Infectious Disease Specialist-Guided Antimicrobial Stewardship Program Profoundly Reduced Antibiotic Use Without Negatively Affecting Patient Outcomes. *Open Forum Infect Dis*, 2015. 2(2): DOI: 10.1093/ofid/ofv042.
78. Boel, J., et al., Evaluating antibiotic stewardship programs in patients with bacteremia using administrative data: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015. 34(7): p. 1475-84.
79. World Health Organization. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internett]. Geneve, World Health Organization; 2019 [lastet ned: 20.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.who.int>.
80. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internett]. Geneve, World Health Organization; 2018 [lastet ned: 20.05.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.who.int>.

81. Berild, D. and J.B. Haug, Rational use of antibiotics in hospitals. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. 128(20): p. 2335-9.

