



Folkhälsomyndigheten

# Urinvägsinfektioner hos män

Expertmöte med redovisning av aktuellt kunskapsläge  
mot bakgrund av ökad antibiotikaresistens





# Urinvägsinfektioner hos män

Expertmöte med redovisning av aktuellt kunskapsläge  
mot bakgrund av ökad antibiotikaresistens

## **Bindningar och jäv**

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav inlämnat deklaration av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därvid bedömt att omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet inte föreligger. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

---

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens beställningsservice  
c/o Strömberg, 120 88 Stockholm. Fax: 08-779 96 67.

E-post: [folkhalsomyndigheten@strd.se](mailto:folkhalsomyndigheten@strd.se).

Den kan även laddas ner från: [www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/).

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan.

Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten.

Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2014.

Andra reviderade upplagan.

978-91-7603-071-4 pdf

978-91-7603-072-1 print

Grafisk produktion: AB Typoform

# Förord

Det sker en ökad antibiotikaresistensutveckling bland gramnegativa bakterier som bland annat orsakar urinvägsinfektioner hos män. Samtidigt är endast ett fåtal antibiotika praxis vid behandling av urinvägsinfektion (UVI) hos män vilket driver på resistensutvecklingen och minskar möjligheten för den enskilde patienten att få adekvat behandling. Detta problem berör behandling av män med UVI i öppenvård och slutenvård liksom behandling av infektioner efter prostatabiopsi. Det berör även antibiotikaproylax som ges vid urologisk instrumentering i öppenvård samt inför prostatabiopsi. I en analys av hur en adekvat policy för UVI ska se ut framkommer ett antal grundläggande problem där det vetenskapliga underlaget till gällande praxis är sparsamt. Det finns alltså behov av att sammanställa befintlig kunskap gällande dessa frågor för att man ska kunna identifiera möjliga behandlingsalternativ och kunskapsluckor. Den 1 november 2011 bjöd därför Smittskyddsinstitutet in experter inom allmänmedicin, infektion, mikrobiologi och urologi till ett möte. Under mötet deltog även experter från Smittskyddsinstitutet och Läkemedelsverket. Målsättningen var att belysa, analysera och försöka ge bästa möjliga svar på kliniskt viktiga frågeställningar som inkommit till SMI och dess Stramaråd under de senaste åren samt svara på hur kunskapsluckor ska kunna fyllas i framtiden.

Efter mötet sammanställdes detta underlag som vänder sig till dem som ansvarar för att ta fram lokala behandlingsrekommendationer. Dokumentet redovisar kunskapsläget gällande dessa frågor och förhoppningen är att det ska underlätta framtagandet av lokala rekommendationer. Slutsatserna utgör vad expertgruppen kom fram till under och efter mötet. Dessa bygger även på refererad litteratur. Slutsatserna utgör inte ett ställningstagande av Smittskyddsinstitutet.

Den 1 januari 2014 tog Folkhälsomyndigheten över Smittskyddsinstitutets ansvar och därmed även ansvaret för kunskapsunderlaget Urinvägsinfektioner hos män. Detta underlag gavs ut av Smittskyddsinstitutet 2013 och i denna version har bara smärre korrigeringar gjorts.

Anders Tegnell  
Avdelningschef  
Avdelningen för  
Epidemiologi och utvärdering

Malin Grape  
Enhetschef  
Enheten för  
Antibiotika och Vårdhygien



# Innehåll

Förord .....	5
Medverkande experter .....	9
Sammanfattning .....	10
Förkortningar.....	12
Introduktion och definition av diagnoser .....	13
1. Vad hittar man för bakterier vid UVI hos män och hur ser resistensläget ut? .....	14
Förekomst av asymtomatisk bakteriuri.....	14
Etiologi vid symtomatisk UVI hos män .....	14
Bakteriefynd hos KAD-bärare .....	16
Resistensmekanismer.....	16
Antibiotikaanvändning och resistensläge hos urinvägspatogener.....	17
2. Behandling av UVI hos män – behövs antibiotika som ger adekvata koncentrationer i prostata? .....	22
3. Hur kan man differential-diagnostisera mellan symtomgivande UVI, ABU och LUTS?.....	26
Urinvägsinfektioner och asymtomatisk bakteriuri .....	26
Vad avgör om afebril symtomgivande UVI eller ABU utvecklas? .....	26
Vad är lower urinary tract symptom – LUTS?.....	27
Kan man skilja LUTS från UVI?.....	27
Kunskapsluckor och slutsatser .....	28
4. Vad är praxis vid profylax inför transrektal prostatabiopsi?.....	30
Bakgrund.....	30
Komplikationer.....	30
Utdrag ur sammanfattning från SBU .....	32
Uppskattad risk för infektiösa komplikationer .....	32
Frågor att ställa sig inför en biopsi .....	32
Kunskapsluckor och slutsatser .....	33

5. Hur ser bakteriologi och resistensläge ut vid postbiopsiinfektion? .....	35
Varifrån kommer bakterierna som orsakar postbiopsiinfektion?.....	35
Svenska erfarenheter .....	36
6. Hur ska postbiopsiinfektion behandlas empiriskt? .....	40
Bilaga 1. PM om antibiotikaproylax inför prostatabiopsi från Skånes universitetssjukhus.....	41
Bilaga 2. PM för empirisk i.v. antibiotikabehandling av misstänkt sepsis efter prostatabiopsi, Universitetssjukhuset i Linköping (2012).....	42



## Medverkande experter

Kunskapsunderlaget togs fram av experter inom allmänmedicin, infektion, mikrobiologi och urologi. Samtliga experter utom Jon Forsberg och Martin Sundqvist medverkade vid SMI:s möte den 1 november 2011.

Christer Ahlstrand, Urologiska kliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping

Jon Forsberg, Urologiska kliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping

Magnus Grabe, urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Håkan Hanberger, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Christer Norman, Salems vårdcentral i Stockholm samt Smittskyddsinstitutet

Nils Rodhe, Falu Vårdcentral i Falun och Centrum för Klinisk Forskning, Dalarna

Torsten Sandberg, infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Martin Sundqvist, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Växjö

Peter Ulleryd, Smittskydds-enheten, Västra Götaland

Björn Wullt, avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi (MIG), Lunds Universitet samt Kliniken Kärnan, Helsingborg

Vid expertmötet deltog även:

Charlotta Edlund, Läkemedelsverket

Sigvard Mölstedt, Lunds Universitet, Allmänmedicin, CRC, Malmö

Ulf Törnebladh, Läkemedelsverket

Analys av data från Svebar till underlaget har tagits fram av Olov Aspevall och Tomas Söderblom vid Smittskyddsinstitutet.

Redaktörer för kunskapsunderlaget är Peter Ulleryd (huvudredaktör), Smittskydds-enheten Västra Götaland samt Bo Aronsson och Karin Carlin, Smittskyddsinstitutet

# Sammanfattning

Det saknas idag nationella behandlingsrekommendationer för urinvägsinfektioner (UVI) hos män och det vetenskapliga underlaget till gällande praxis är sparsamt. Det finns alltså behov av att sammanställa befintlig kunskap samt identifiera möjliga behandlingsalternativ och kunskapsluckor.

Det sker en ökande resistensutveckling bland gramnegativa bakterier mot de antibiotika som vanligtvis används för att behandla UVI hos män. Nationell resistensövervakning visar till exempel att resistensen mot ciprofloxacin nu uppgår till 10–20 procent hos *Escherichia coli*, som är den vanligaste orsaken till UVI. Den ökade resistensutvecklingen medför svårigheter att välja antibiotikabehandling till män med UVI inom såväl öppenvård som slutenvård.

I detta underlag beskrivs vilka bakterier som orsakar UVI och infektioner efter prostatabiopsi hos män samt hur resistensläget ser ut. Vidare diskuteras patogenes, behandling av UVI, differentialdiagnostik vid UVI, praxis vid profylax inför prostatabiopsi samt empirisk behandling av postbiopsiinfektioner.

I de olika kapitlen för enskilda författare utförliga resonemang inom sina respektive expertområden. Dessa resonemang utgör experternas egna uppfattningar och behöver inte delas av övriga deltagare. En kort inledande sammanfattning och avslutande beskrivning av kunskapsluckor och slutsatser redovisas i respektive kapitel.

Expertgruppen har kommit fram till nedanstående övergripande slutsatser. Dessa framkom efter en sammanvägning av olika synpunkter framförda i de olika expertdokumenten och efter gemensam diskussion.

## **Konsensus i expertgruppen efter diskussion:**

### **1. Urinprov för odling och resistensbestämning bör alltid tas innan man påbörjar behandling av män med misstänkt UVI.**

UVI hos män orsakas liksom hos kvinnor framförallt av *E. coli*. Jämfört med kvinnor förekommer en ökad andel av andra arter inom Enterobacteriaceae och *Enterococcus faecalis* hos män vilket kan påverka val av behandling. Dessutom är resistenta bakterier vanligare hos män (se utförligare diskussion i kapitel 1).

### **2. Ökad resistens visar att det blir allt viktigare att undvika onödig antibiotikabehandling. Det behövs bättre diagnostiska markörer för att särskilja asymtomatisk bakteriuri (ABU) och afebril symtomgivande UVI hos äldre män.**

Hos äldre män är det relativt vanligt med icke infektionsutlösta irritativa symtom från nedre urinvägarna. Många äldre har också bakterier i urinen som inte orsakar symtom (ABU). Det är dock ibland svårt att särskilja ABU hos patient med irritativa symtom och ABU från patient med afebril symtomgivande UVI (se utförligare diskussion i kapitel 3).

### **3. Vid afebril symtomgivande UVI kan man ofta avvakta odlingssvaret innan man påbörjar behandling. Ibland är det på grund av besvärande cystitsymtom**

**inte rimligt att vänta. I dessa fall kan empirisk behandling ges.**

Odlingssvar är viktigt för att kunna styrka bakteriell genes (se punkt 2) och för att kunna välja rätt antibiotikum (se punkt 1).

**4. Expertgruppen anser att man bör kunna behandla män med afebril symptomgivande UVI med nitrofurantoin eller pivmecillinam. Man bör dock alltid följa upp effekten av en sådan behandling. Patienter bör även informeras om att de ska återkomma vid förvärrade symtom eller om besvären ej viker (oavsett vilken typ av UVI som behandlas). Det är angeläget med randomiserade, jämförande studier av denna behandling eftersom sådana saknas i dagsläget.**

Expertgruppen menar att det är okänt hur ofta prostata är infekterad vid afebril symptomgivande UVI. De preparat som rekommenderas för kvinnor med cystit (nitrofurantoin eller pivmecillinam) ger en hög antibakteriell aktivitet i urinen och har fortfarande låg resistensförekomst hos *E. coli*. Anledningen till att använda dessa preparat är den besvärande resistensutvecklingen hos gramnegativa bakterier (se kapitel 1 och 2 för utförligare diskussion).

**5. Ett ökande antal infektioner efter prostatabiopsi orsakade av resistenta bakterier understryker behovet av uppdaterade lokala PM som är anpassade till det lokala resistensläget. Det gäller PM för både profylax och empirisk behandling.**

I rapporten bifogas två exempel på PM från landstingen i Skåne och Östergötland som kan utgöra diskussionsunderlag när lokala grupper ska uppdatera sina egna PM (se sid 40–41).

**6. Manlig UVI är bristfälligt studerat och det finns ett stort behov av ytterligare studier.**

Det behövs ökad kunskap om etiologi, patogenes, differentialdiagnostik och förberedelser inför prostatabiopsi. Dessutom behövs behandlingsstudier som belyser effekten av olika antibiotika samt optimal behandlingslängd (se kunskapsluckor i respektive kapitel).

# Förkortningar

ABU	asymtomatisk bakteriuri
CRP	C-reaktivt protein
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (svenska: Betalaktamas med utvidgat spektrum)
ESBL <sub>CARBA</sub>	ESBL med karbapenemasaktivitet
KAD	kateterbehandling
LUTS	Lower Urinary Tract Symptom. Begreppet LUTS sammanfattar symtom från nedre urinvägar
PSA	Prostata-specifikt antigen
TEM	Temoniera beta-lactamase (efter namnet på grekisk patient från vilken det första TEM-enzymet isolerades)
TRUL	transrektal ultraljudsundersökning
UVI	urinvägsinfektion

## Introduktion och definition av diagnoser

Till skillnad från kvinnor drabbas unga och medelålders män relativt sällan av UVI. Detta beror sannolikt på att urinrörsmynningen befinner sig långt från perineum. Andra faktorer som sannolikt spelar in är uretras längd och att prostata utsöndrar bakteriedödande ämnen i uretra. Patogenesen är ofullständigt känd. Den ökade prevalensen av bakteriuri och incidensen av symtomgivande UVI hos äldre män kan troligen förklaras av dåligt urinavflöde och instrumentering av de nedre urinvägarna. Mot denna bakgrund betraktas ofta UVI hos män som komplicerad. En annan komplicerande omständighet är att prostata ofta samtidigt är infekterad.

Manifestationerna av UVI hos män är desamma som hos kvinnor, det vill säga asymtomatisk bakteriuri (ABU), afebril symtomgivande UVI (cystit) eller febril UVI med eller utan symtom förenliga med akut pyelonefrit. Vid febril UVI (temp  $\geq 38,0$  °C) är prostata involverad i infektionen hos  $> 90$  % av patienterna, inklusive dem med akut pyelonefrit, vilket har betydelse för antibiotikavalet. Det är okänt hur ofta prostata är infekterad vid afebril symtomgivande UVI.

Klassisk akut bakteriell prostatit är en ovanlig diagnos med symtom som vid febril UVI plus nedre buksmärtor samt tydlig ömhet över prostata vid rektalpalpation. Urosepsis kan definieras som bakteriefynd i blodet utgåendet från en infektion i urinvägarna. Epidydimit och kronisk prostatit diskuteras inte i detta dokument.

UVI orsakad av prostatabiopsi har sannolikt en annan patogenes och kan manifestera sig på alla ovan beskrivna sätt.

Urinodling för art- och resistensbestämning görs alltid vid misstanke om UVI hos män då infektionerna ofta är komplicerade, recidiverande eller vårdrelaterade, vilket medför ökad risk för antibiotikaresistens. Mittstråleurin från män kontamineras sällan vid provtagningen varför  $\geq 10^3$  CFU/ml urin av en uropatogen anses vara ett signifikant fynd vid symtomgivande infektion. För diagnosen ABU krävs fynd av  $\geq 10^5$  CFU/ml urin av en bakteriestam i ett urinprov.

# 1. Vad hittar man för bakterier vid UVI hos män och hur ser resistensläget ut?

MARTIN SUNDQVIST, AVD. FÖR KLINISK MIKROBIOLOGI, VÄXJÖ  
PETER ULLERYD, SMITTSKYDDSENHETEN, VÄSTRA GÖTALAND

Det är framförallt *Escherichia coli* som orsakar UVI hos män, precis som hos kvinnor. Nationell övervakning visar en ökande resistensutveckling bland *E. coli*. Lokala data på urinodlingar från män visar ofta ännu högre resistenssiffror. Sammantaget är det begränsade utbudet av antibiotika med indikationen UVI hos män och den ökande resistensutvecklingen problematisk för behandling av denna diagnos.

## Förekomst av asymtomatisk bakteriuri

De bakterier som förekommer i tarmen kan också kontaminera urinröret och därmed ge upphov till bakteriell kolonisation i urinvägarna. Fynd av signifikant bakteriuri (> 100 000 CFU/ml) är inte likställt med en symtomatisk infektion. Asymtomatisk bakteriuri (ABU) är vanligt, inte bara hos äldre kvinnor utan också hos äldre män. Det är särskilt vanligt hos dem som bor på särskilda boenden där 10–25 procent av männen har ABU. Asymtomatisk bakteriuri förekommer också ofta i samband med kateterbehandling (KAD). Man räknar med att varje extra dag med KAD är associerad med 3–10 procent ökad risk för kolonisering av bakterier i urinen. ABU ger i sig ingen ökad risk för framtida symtom (1, 2) men är en riskfaktor för symtomgivande UVI i samband med operativa åtgärder i urinvägarna och i samband med kateterisering (3).

## Etiologi vid symtomatisk UVI hos män

UVI hos män orsakas precis som hos kvinnor framförallt av *E. coli* (i åtminstone 40–50 procent av alla fall) men jämfört med kvinnor förekommer en ökad andel av andra typer av Enterobacteriaceae och *Enterococcus faecalis* hos män (4, 5). Med tanke på detta och på den relativt sett högre frekvensen av resistenta bakterier hos män med UVI så anses odling alltid vara indicerat i samband med en behandlingsstart (6). På senare år har behovet av detta verifierats med allt fler fynd av besvärlig resistens hos bakterier som orsakar akut prostatit och UVI hos män (7, 8, 9). Det finns dock relativt sparsamt med epidemiologiska studier som undersökt antibiotikaresistens vid UVI hos män, men i Tabell 1 redovisas resultat som hämtats från Svebar.

**Tabell 1.** Fördelning av bakteriearter i urinodlingar samt andel negativa urinodlingar rapporterade till Svebar från de kliniskt mikrobiologiska laboratorierna i Halmstad, Kalmar, Karlskrona, Region Skåne (Malmö/Lund), Visby och Växjö mellan 2012-01-01 och 2012-07-31 (cirka 129 000 poster).

Urinodling	Män %	Kvinnor %
<b>Fynd av GRAMNEGATIVA BAKTERIER</b>	63,35	77,40
Escherichia coli	38,26	64,70
Klebsiella spp	8,33	5,65
K. pneumoniae	5,51	4,74
K. oxytoca	2,81	0,90
Övriga Klebsiella spp	0,02	0,01
Morganella/Proteus/Providencia spp	5,70	3,61
P. mirabilis	4,12	3,17
Övriga Morganella/Proteus/Providencia spp	1,59	0,44
Pseudomonas spp.	3,93	0,91
P. aeruginosa	3,71	0,85
Övriga Pseudomonas spp	0,21	0,06
Enterobacter spp	3,22	1,13
E. cloacae	2,28	0,59
Övriga Enterobacter spp	0,93	0,54
Citrobacter spp	2,34	1,02
Övriga Enterobacteriaceae	0,90	0,19
Övriga icke-fermentativa gramnegativa bakterier	0,67	0,20
Övriga gramnegativa bakterier	0,01	0,00
<b>Fynd av GRAMPOSITIVA BAKTERIER</b>	35,14	21,89
Enterococcus spp	19,01	7,96
E. faecalis	17,58	7,40
E. faecium	1,32	0,52
Övriga Enterococcus spp	0,11	0,04
Staphylococcus spp	10,92	3,20
S. aureus	4,88	0,69
KNS	5,51	0,86
S. saprophyticus	0,53	1,67
Streptococcus spp	4,35	10,20
S. agalactiae	2,78	8,63
Övriga Streptococcus spp	1,57	1,57
Övriga grampositiva bakterier	0,87	0,53
<b>Fynd av SVAMP</b>	1,50	0,71
Candida spp	1,50	0,71
C. albicans	0,21	0,10
Övriga Candida spp	1,29	0,61
<b>Totalt</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Negativa odlingar	67,84	50,85

Data baseras på urinodling utförd på provmaterialen urin, tappad urin och blåspunktion från män och kvinnor äldre än 15 år, där en tredjedel kommer från män och resterande från kvinnor. KAD-urin, urin från pyelostomikateter m.fl. "komplicerade" provmaterial har således uteslutits. Rapporterade data speglar fynd i rutinprover och kan därför inte direkt sättas i samband med förekomst av bakterier vid specifika diagnoser som t.ex. symtomatisk UVI, ABU eller vårdrelaterad UVI.

Tabellen visar att förutom *E. coli*, andra Enterobacteriaceae (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* m.fl.) och enterokocker så förekommer andra lågvirulenta bakterier sällan och man bör ifrågasätta patogeniciteten av de senare. Hos urologiska patienter som ofta behandlats med olika antibiotika uppstår ett bekymmer med hur man ska förhålla sig till signifikanta fynd av lågvirulenta bakterier som till exempel *Enterococcus faecium* inför kirurgiska ingrepp i urinvägarna då man eftersträvar rena urinvägar.

## Bakteriefynd hos KAD-bärare

I Kronoberg har man undersökt bakterier i urinen hos KAD-behandlade patienter i fem punktprevalensundersökningar mellan 2008 och 2010. I undersökningen ingick alla KAD-behandlade sjukhusvårdade patienter en given dag. 156 män inkluderades sammanlagt och urinodling togs på 150 av dessa. KAD-behandlingen hade en median-tid på 3,5 dagar (intervall 1 till > 365 dagar). Av dessa 150 män hade 37 signifikant växt av bakterier i urinen (11 *E. faecalis*, 4 *E. faecalis* + Enterobacteriaceae, 4 *E. coli*, 4 *C. albicans*, 4 koagulasnegativa stafylokocker, 3 *E. cloacae*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *K. pneumoniae* och resterande var fynd med varierande lågvirulenta bakterier). Resultaten speglar det panorama av bakteriefynd man kan förvänta sig vid KAD-behandling. De visar också vilken begränsad nytta man har av urinsticka i diagnostiken vid KAD då 24 av 37 var koloniserade med bakterier som inte ger omslag på nitritsticka.

## Resistensmekanismer

Antibiotikaresistens hos bakterier kan orsakas av en mängd olika förändringar hos bakterien. Hos Enterobacteriaceae orsakas de kliniskt mest betydelsefulla resistensmekanismerna av följande:

- Spontanmutationer, som bland annat ligger bakom resistens mot:
  - kinoloner
  - mecillinam
  - nitrofurantoin
  - fosfomycin.
- Upptag av resistensgener från andra bakterier (så kallad horisontell överföring). Resistensgenerna överförs oftast via mobila genetiska element, så kallade plasmider. Resistens som överförs på detta sätt är:
  - olika betalaktamaser som orsakar ampicillinresistens (TEM), resistens mot våra vanligaste intravenösa cefalosporiner (ESBL- enzymer) och i ovanliga fall karbapenemer (ESBL<sub>CARBA</sub>)
  - trimetoprim- och sulfaresistens (dfr- och sul-gener)
  - resistens mot aminoglykosider (tobramycin och gentamicin).



## Antibiotikaanvändning och resistensläge hos urinvägspatogener

All antibiotikaanvändning gynnar både uppkomst och spridning av resistensgener, men också spridning och kolonisering av redan resistenta stammar (10, 11). En miljö med mycket antibiotika kommer därför att gynna både uppkomst och spridning av antibiotikaresistenta bakterier (inklusive arter som är inneboende resistenta mot många antibiotika som *P. aeruginosa* och *E. faecium*). Den urologiska miljön med stor användning av ett fåtal antibiotika (trimetoprim-sulfa, ciprofloxacin, cefotaxim och någon aminoglykosid) gynnar resistensutveckling och är därför vårdmässigt problematisk.

Det begränsade utbudet av antibiotika med indikationen UVI hos män leder till att ”växelbruket” ofta blir mellan två antibiotika: ciprofloxacin och trimetoprim-sulfa. Båda dessa antibiotika har stor påverkan på tarmfloran och har på patientnivå visats leda till ökad risk för infektioner med resistenta bakterier 3–6 månader efter behandling (9, 12, 13). I vilken mån engångsdoser i samband med profylax innebär samma risk är dock än så länge oklart.

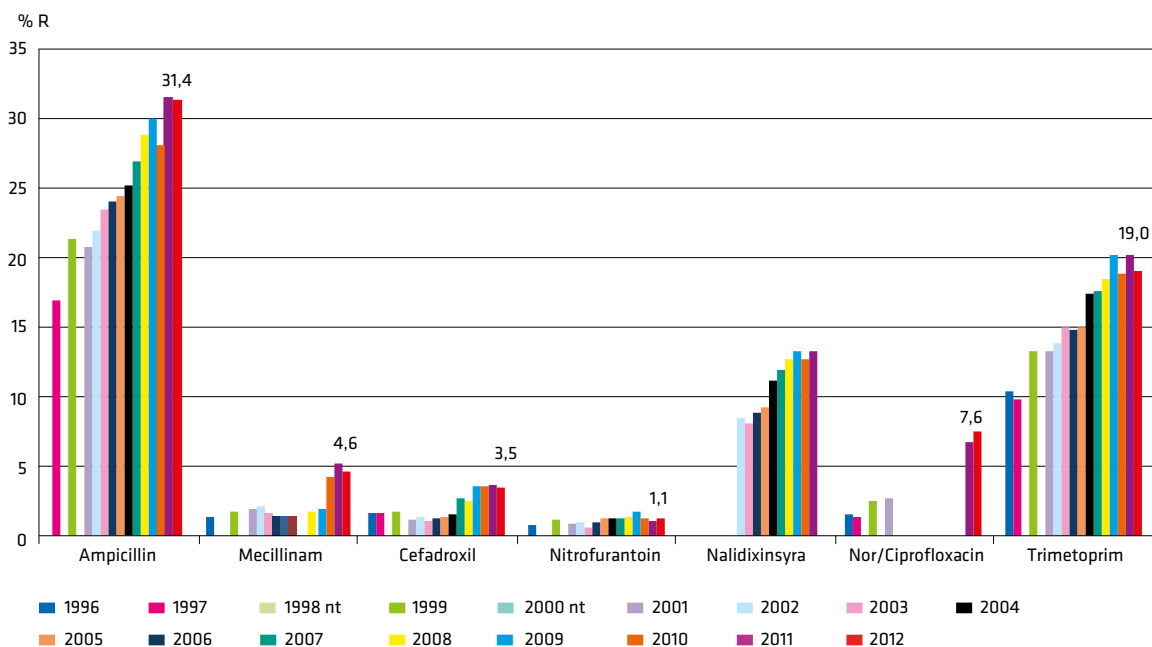
Resistens mot ett medel leder till ökad risk för resistens mot ett annat (så kallad associerad resistens) (14). Hos *E. coli* kan till exempel samtidig resistens förekomma mot trimetoprim och kinoloner respektive cefalosporiner och kinoloner (Tabell 2). Associerad resistens får påtagliga konsekvenser i val av behandling och profylax till urologiska patienter.

### Escherichia coli

*Escherichia coli* är en gramnegativ stav tillhörande gruppen Enterobacteriaceae och är den vanligaste aerotoleranta bakterien i tarmen. Bakterien förekommer i vår normalflora, men orsakar i vissa situationer allt från okomplicerad UVI till urosepsis. Det går inte att med säkerhet säga att det bara är en subtyp av *E. coli* som orsakar allvarliga infektioner. Även om vissa subtyper har rapporterats vara mer virulenta så finns idag inga enkla tester som kan utföras för att förutsäga en bakteries virulens hos den enskilde patienten.

Resistensen hos *E. coli* följs årligen i Sverige genom den nationella resistensövervakningen ResNet. Resistensen ökar för nästan alla testade antibiotika, men på olika nivåer. Den senaste nationella rapporten baserat på dessa data visas i figur 1 ([www.smi.se](http://www.smi.se)). I rutinodlingar från män rapporteras oftast högre resistenssiffror jämfört med den nationella övervakningen.

**Figur 1.** Resistensutveckling hos kliniska *E. coli* isolat i Sverige 1996–2012 (både män och kvinnor). År 1996–2001 detekterades resistens (R) mot kinoloner med norfloxacin, 2002–2011 med nalidixinsyra (I+R) och från 2011 med ciprofloxacin (R). Källa ResNet 2012, Smittskyddsinstitutet



Tabell 2 visar de aktuella resistensnivåerna hos *E. coli* mot vanligt använda urin- vägsantibiotika i Sverige. Värt att notera är att ciprofloxacinresistens nu når 20 % i prover från män och att den kombinerade resistensen mot ciprofloxacin och trimetoprim uppgår till 13 % i prover från denna patientgrupp. Detta är naturligtvis mycket bekymmersamt med tanke på dessa preparats centrala betydelse för peroral behandling och profylax till män. Det är intressant att denna kombination av resistens är vanligare hos män där man funnit *E. coli* som är resistent mot cefotaxim och/eller ceftazidim vilka alltid har en mycket hög grad av associerad (kopplad) resistens.

**Tabell 2.** Andelen resistenta *E. coli* från män och kvinnor som är äldre än 15 år och som är provtagna mellan 2012-01-01 och 2012-07-31. Data utgörs av alla fynd rapporterade till Svebar från de kliniskt mikrobiologiska laboratorerna i Halmstad, Kalmar, Karlskrona, Region Skåne (Malmö/Lund), Visby och Växjö. Dataurval har begränsats i enlighet med text för Tabell 1. *E. coli* rapporterade med fenotypisk resistens mot cefotaxim och/eller ceftazidim motsvarar till stor del bakterier med en ESBL-aktivitet.

<b>E. coli, urinodling</b>	<b>Män</b>	<b>Kvinnor</b>
Antibiotika	Andel resistenta isolat (R) %	Andel resistenta isolat (R) %
n ≈	5 000	27 500
Ampicillin	40	32
Cefadroxil	7	3
Ciprofloxacin	20	7
Mecillinam	3	3
Nitrofurantoin	2	1
Trimetoprim	25	18
Ciprofloxacin + Trimetoprim	13	4
<b>E. coli resistenta (I+R) mot cefotaxim och/eller ceftazidim</b>		
n ≈	250	550
Ampicillin	100	100
Cefadroxil	99	100
Ciprofloxacin	85	54
Mecillinam	4	5
Nitrofurantoin	9	3
Trimetoprim	71	65
Ciprofloxacin + Trimetoprim	62	37

Från flera län i Sverige har resistens mot ciprofloxacin och trimetoprim bland män angivits vara ännu högre, men som alltid spelar i dessa sammanhang odlingsrutiner och ibland selektiv testning av antibiotika in vilket gör det svårt att jämföra siffror. Värt att notera är den beskedliga resistensnivån mot nitrofurantoin och mecillinam. På ett mindre antal isolat visar siffror från Kronoberg samma låga resistensnivå för fosfomycin.

## Enterokocker

Enterokocker delas internationellt oftast upp i ampicillinkänsliga och ampicillinresistenta enterokocker. I Sverige har vi en tradition av att artbestämma bakterierna och delar då upp dem i *E. faecalis* (oftast ampicillinkänslig) och *E. faecium* (oftast ampicillinresistent). För alla enterokocker gäller att de är resistenta mot cefalosporiner, och att karbapenemer generellt har dålig aktivitet mot dessa bakterier. Ampicillin och piperacillin med eller utan klavulansyra/tazobaktam är dock oftast aktiva mot *E. faecalis*. Trimetoprim och trimetoprim-sulfa har en mycket tveksam effekt mot enterokocker och klassas därför som I som bäst vid resistensbestämning (15). *E. faecium* är extra besvärlig resistensmässigt då den är inneboende resistent mot de flesta antibiotika (inklusive nitrofurantoin) där i princip bara linezolid (16) och vanko-

mycin (iv) kvarstår som behandlingsalternativ. I en nyligen publicerad rapport noteras dock hög aktivitet av fosfomycin mot både *E. faecalis* och *E. faecium* in vitro (17).

### Övriga Enterobacteriaceae

Övriga bakterier tillhörande Enterobacteriaceae har i de flesta genomgångar mycket liknande resistens som rapporterats för *E. coli*. En komplicerande faktor är dock att dessa bakterier har varierande inneboende känslighet och risk för resistensutveckling mot exempelvis cefalosporinpreparat.

### Kunskapsluckor och slutsatser

Manlig UVI är bristfälligt studerad – både vad det gäller värd och mikroorganism.

En ökande resistensproblematik medför att behandlingskrävande UVI framöver blir allt mer svårbehandlad.

### Referenser

1. Rodhe N, Löfgren S, Matussek A, André M, Englund L, Kühn I, et al. Asymptomatic bacteriuria in the elderly: high prevalence and high turnover of strains. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(10):804-10.
2. Hedin K, Petersson C, Widebäck K, Kahlmeter G, Mölstad S. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care.* 2002; 20(3):166-8.
3. Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE (eds). *Urogenital Infections. European Association of Urology – International Consultation on Urological Diseases, 1st edition 2010, Arnhem, The Netherlands, ISBN: 978-90-79754-41-0.*
4. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. Enkla test och frågor underlättar diagnos och terapival. *Läkartidningen* 1997; 94(25):2387-90.
5. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AG, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology.* 2010; 76(2):336-40.
6. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Urinary tract infection in men. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42(7):360-6.
7. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, et al. Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140:w13059
8. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology.* 2011; 78(3):511-4.

9. Ekici S, Cengiz M, Turan G, Alış EE. Fluoroquinolone-resistant acute prostatitis requiring hospitalization after transrectal prostate biopsy: effect of previous fluoroquinolone use as prophylaxis or long-term treatment. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(1):19-27.
10. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011; 7(7):e1002158.
11. Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Sundsfjord A, Øymar K. Risk factors for acquisition of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during an outbreak in a neonatal intensive care unit in Norway. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(1):54-8.
12. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(1):92-9.
13. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(3):650-6.
14. Wimmerstedt A, Kahlmeter G. Associated antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(4):315-21.
15. Wisell KT, Kahlmeter G, Giske CG. Trimethoprim and enterococci in urinary tract infections: new perspectives on an old issue. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(1):35-40.
16. Onda H, Wagenlehner FM, Lehn N, Naber KG. In vitro activity of linezolid against Gram-positive uropathogens of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18(3):263-6.
17. Butcu M, Akcay SS, Inan AS, Aksaray S, Engin DO, Calisici G. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *J Infect Chemother*. 2011; 17(4):575-8.

## 2. Behandling av UVI hos män – behövs antibiotika som ger adekvata koncentrationer i prostata?

TORSTEN SANDBERG, INFEKTIONSKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG

Vid infektion i prostata bildar bakterier biofilmer och blir därmed svåråtkomliga för antibiotika och immunförsvaret. Vid febril UVI hos män ses ofta prostataengagemang. Bakterierna har då frigjort sig från biofilmen varför det är ändamålsenligt att behandla med kinoloner eller trimetoprim som ger goda koncentrationer i prostata – även om infektionsfokus inte kan eradikeras. Det är okänt hur ofta prostata är infekterad vid afebril symptomgivande UVI. Nitrofurantoin eller pivmecillinam kan övervägas som första behandlingsalternativ i avvaktan på odlingssvar.

### Bakterier bildar skyddande biofilmer i prostata

När män drabbas av UVI är vanligtvis prostata involverad. Det är väl känt att recidiverande UVI ofta orsakas av samma bakteriestam, vilket indikerar förekomst av kroniskt infektionsfokus i urinvägarna. Kronisk bakteriell prostatit är sannolikt den vanligaste orsaken till recidiverande UVI hos män (1, 2).

Bakterier som orsakar akut och kronisk prostatit och även UVI hos män har en ökad förmåga att bilda biofilm jämfört med stammar som orsakar cystit och pyelonefrit hos kvinnor (3-5). I biofilmen är bakterierna skyddade mot värdens infektionsförsvaret och effekten av antibiotika. Biofilmen utgör ett hinder för diffusion av antibiotika till de djupare skikten där bakterierna är metaboliskt inaktiva med förändrade fenotypiska egenskaper. De är därför mindre påverkbara av antibiotika till skillnad från bakterier som är mer ytligt belägna eller som frigjort sig från biofilmen och befinner sig i planktonisk tillväxt (6, 7). Bakterier bildar biofilm i prostatas körtelacini och deras utförsångar och även i anslutning till förkalkningar i prostata, vilket utlöser en inflammatorisk reaktion som efterhand leder till fokala ärrbildningar och kronisk infektion (7).

### Febril UVI

Vid febril UVI kan man hos mer än 90 procent av patienterna se en övergående ökning av serum PSA (prostata-specifikt antigen) och svullnad av prostata samt vesikler mätt med transrektalt ultraljud (8), vilket tyder på ett prostataengagemang av infektionen. Bakterier har frigjort sig ur biofilm och/eller förkalkningar och orsakar en akut inflammation i prostata. Frisättning av cytokiner orsakar i sin tur feber och förhöjt CRP (C-reaktivt protein). Bakterier utsöndras i urinen och ibland även i blodet (urosepsis). I denna situation är det ändamålsenligt att i första hand behandla infektionen med ett antibiotikum som förutom i serum och urin även ger goda koncentrationer i prostatas vävnad och utförsångar (1, 2). Kinoloner och trimetoprim är exempel på sådana antibiotika. Däremot ger penicilliner, cefalosporiner, nitrofurantoin och sulfa inte adekvata koncentrationer i prostata.

Endast bakterier i planktonisk fas, det vill säga de som befinner sig utanför biofilm och förkalkningar och som orsakar den akuta inflammationen, påverkas av antibiotika. Bakterier i biofilm och förkalkningar är inte åtkomliga för antibiotikas verkan vilket innebär att infektionsfokus inte kan elimineras (7).

### Hur länge bör febril UVI hos män behandlas?

Förr gavs antibiotika under veckor till månader i tron att man på så vis kunde eliminera den underliggande infektionen i prostata. Det finns endast en kontrollerad randomiserad studie publicerad som jämför olika behandlingstider vid symptomgivande UVI med feber hos män (9). Den visade att en kur med ciprofloxacin i två veckor gav lika goda resultat som en kur i fyra veckor. Patienterna följdes ett år efter avslutad behandling. I båda behandlingsgrupperna förekom recidiv med olika kliniska manifestationer (symptomgivande UVI med eller utan feber eller ABU) som i knappt hälften av fallen orsakades av samma bakteriestam.

### Afebril symptomgivande UVI

Vid afebril symptomgivande UVI saknas studier som belyser effekten av olika antibiotika samt vilken behandlingslängd som är optimal. Nuvarande praxis att behandla med ciprofloxacin i två veckor, som vid febril UVI, baseras på uppfattningen att det föreligger en samtidig kronisk infektion i prostata som kräver längre tids behandling för att kunna elimineras.

Det är okänt hur ofta afebril symptomgivande UVI är associerad med en kronisk infektion i prostata. Serum PSA påverkas inte som vid febril UVI (9). För att uppnå symptomfrihet eftersträvas hög antibakteriell aktivitet i urinen. I detta syfte kan man överväga att välja samma förstahandspreparat som Läkemedelsverket och Stramas workshop rekommenderar för kvinnor med cystit, det vill säga nitrofurantoin och pivmecillinam (10). Trimetoprim är inte förstahandsval vid empirisk behandling eftersom en relativt hög andel av *E. coli* (cirka 20 procent) är resistent mot detta preparat. Då det sannolikt inte föreligger en ökad inflammatorisk aktivitet i prostata och eventuellt kroniskt infektionsfokus ändå inte kan eradikeras med antibiotika, är det inte nödvändigt att i första hand använda kinoloner för att eftersträva höga koncentrationer i prostata.

Holländska guidelines rekommenderar nitrofurantoin som ett behandlingsalternativ vid samhällsförvärd symptomgivande UVI utan feber hos män (11). Det finns en holländsk populationsbaserad studie omfattande 253 män äldre än 18 år med diagnosen afebril symptomgivande UVI i primärvård. När den genomfördes 2003–2004 behandlades 16 % med nitrofurantoin. *E. coli* var den vanligaste uropatogenen (48 %) och visade samma höga känslighet för nitrofurantoin (97 %) som hos kvinnor med okomplicerad UVI i samma upptagningsområde (11).

De preparat som rekommenderas för kvinnor med cystit torde därför också kunna erbjudas män med afebril symptomgivande UVI och sju dagars behandling torde i de flesta fall vara tillräckligt. Stöd för sju dagars behandling finns i en nyligen publicerad

retrospektiv registerstudie från USA som inkluderade 33 336 krigsveteraner som 2009 behandlades för UVI i öppenvård (12). Längre behandlingstid än sju dagar medförde inte färre tidiga eller sena recidiv. Närmare 90 % av männen behandlades med ciprofloxacin eller trimetoprim-sulfa.

### Svårt att studera UVI-behandling av män

Jämfört med kvinnor är det svårare att genomföra och utvärdera behandlingsstudier med antibiotika på män som har UVI. Klinisk och bakteriologisk effekt vid korttid-suppföljning efter avslutad behandling är emellertid lätt att studera. För att konstatera ”definitiv” läkning av en kronisk infektion i prostata är det dock nödvändigt med långtidssuppföljning. Recidiv orsakade av samma bakteriestam, med eller utan feber, kan i enskilda fall uppträda först efter många år. Recidivfrekvens och typ av infektion är högst varierande hos den enskilde individen och även mellan individer. Orsaker till exacerbation av infektionsfokus i prostata med UVI som följd är okända.

### Kunskapsluckor och slutsatser

De patogenetiska mekanismerna vid UVI hos män är ofullständigt klarlagda. Hur ofta prostata samtidigt är infekterad vid afebril symtomgivande UVI är okänt. Det saknas jämförande, randomiserade studier avseende optimalt antibiotikaval och behandlingsslängd vid afebril symtomgivande UVI hos män.

### Referenser

1. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989; 15; 110(2):138-50.
2. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: What’s new; what’s true? *Am J Med.* 1999; 106(3):327-34.
3. Kanamaru S, Kurazono H, Terai A, Monden K, Kumon H, Mizunoe Y, et al. Increased biofilm formation in *Escherichia coli* isolated from acute prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28 Suppl 1:S21-5.
4. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol.* 2007; 177(1):365-8.
5. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 59(3):337-44.
6. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(2):167-93.
7. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int.* 2000; 86(8):935-41.



8. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int.* 1999; 84(4):470-4.
9. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1-year follow-up. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35(1):34-9.
10. Nedre urinvägsinfektion hos kvinnor. Information från Läkemedelsverket 2007;18 (2):8-45.
11. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, Stobberingh EE. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology.* 2010; 76(2):336-40.
12. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(1):62-8.

### 3. Hur kan man differential-diagnostisera mellan symtomgivande UVI, ABU och LUTS?

BJÖRN WULLT, AVDELNINGEN MIKROBIOLOGI, IMMUNOLOGI OCH GLYKOBIOLOGI,  
LUNDS UNIVERSITET SAMT KLINIKEN KÄRNAN, HELSINGBORG

CHRISTER NORMAN, SALEMS VÅRD-CENTRAL, STOCKHOLM, OCH SMITTSKYDDSPENNINGEN

NILS RODHE, FALU VÅRD-CENTRAL OCH CENTRUM FÖR KLINISK FORSKNING, DALARNA

Både symtomgivande urinvägsinfektioner (UVI) och asymtomatisk bakteriuri (ABU) är vanligt hos vissa manliga patientgrupper i öppenvård. Det finns en diagnostiskt problematisk överlappning mellan ABU och UVI.

#### Urinvägsinfektioner och asymtomatisk bakteriuri

UVI definieras av bakteriell växt i korrekt taget urinprov, och brukar delas in i ABU, afebril symtomgivande UVI samt febril UVI och pyelonefrit (1). Epidydimit och kronisk prostatit diskuteras inte i detta dokument.

Yngre och medelålders män drabbas i lägre utsträckning än kvinnor av UVI, ett förhållande som jämnas ut i högre åldersgrupper. Vid febril UVI hos män anses alltid ett prostataengagemang föreligga, även om symtomen eller inflammationen primärt lokaliseras till urinvägarna. Prevalensen av ABU hos män över 70 år är 5–10 procent (2), och hos män som bokats för prostataprovtagning ligger den runt 4 procent (3). Ofullständig blåstömning som resulterar i resturin är sannolikt den viktigaste av en mängd faktorer som ökar känsligheten för bakteriell etablering i urinvägarna (1).

Den höga förekomsten av ABU och afebril symtomgivande UVI hos vissa patientpopulationer (sjukhemsvårdade, neurogen blåsrubbning, inkomplett blåstömning av annan orsak, KAD-behandling) skapar ett differentialdiagnostiskt problem (4, 5). Eftersom vi också vet att ABU kan skydda mot symtomgivande UVI-episoder är onödig eradikering av ABU angeläget att undvika (6). Dessa patientgrupper kan ofta inte beskriva sina symtom, eller så är symtombilden diffus och störs av andra sjukdomar. Det är dessutom oklart om afebril symtomgivande UVI kan ge diffusa allmänsymtom utan att samtidigt ge tydliga lokalsymtom från urinvägarna (7). Betydelsen av urinanalysen blir osäker och förbättrad diagnostik vid ABU/UVI är således angelägen.

#### Vad avgör om afebril symtomgivande UVI eller ABU utvecklas?

Bakteriell etablering i nedre urinvägarna startar en komplex interaktion mellan bakterie och värd. Interaktionen avgör sedan om det utvecklas en UVI med symtom från nedre urinvägar (sveda vid vattenkastning, ökad miktionsfrekvens och trängningar), eller en asymtomatisk bakteriuri, ABU (8).

Historiskt sett har UVI-forskning fokuserat på kvinnlig UVI där isolat från pyelonefrit och ABU (och/eller faecesstammar) visat skilja sig signifikant åt när det gäller förekomst av virulensfaktorer. P-fimbrier är ett exempel på en virulensfaktor av stor

betydelse vid pyelonefrit som medierar en vidhäftning till urinvägsepitelet. Virulensfaktorer som kännetecknar isolat som orsakar afebril symtomgivande UVI och/eller ABU har inte, med samma tydlighet, identifierats (9, 10). Vi kan därför (med dagens kunskap) inte entydigt svara på frågan varför afebril symtomgivande UVI eller ABU utvecklas med hänvisning till enbart bakteriella faktorer.

Enligt senare forskning kan en variation i individuell sårbarhet avgöra om ABU eller afebril symtomgivande UVI utvecklas. Polymorfism i gener och värdreceptorer har kunnat kopplas till ökad känslighet för UVI. Till exempel är interleukin-8 (IL-8)-receptordysfunktion överrepresenterad hos patienter med upprepad pyelonefrit, medan lågt uttryck av receptorn Toll like receptor 4 (TLR4) har kopplats till ABU-utveckling och möjligtvis också skydd mot upprepad afebril symtomgivande UVI (11). Dessa variationer förklarar troligtvis också varför vissa personer med ABU har ett relativt högt inflammationssvar, mätt med grad av pyuri eller koncentration av IL-8 i urin, medan andra har nästan inget eller betydligt lägre svar (12).

Sammanfattningsvis bestämmer samspelet mellan värd och bakterie utgången av den bakteriella koloniseringen. Troligtvis finns ett större inslag av individuell sårbarhet i utvecklingen av nedre icke febril UVI/ABU än inom febril UVI/ pyelonefrit, där bakteriella faktorer tycks överväga. IL-6 och IL-8 har föreslagits som möjliga markörer för inflammation i nedre urinvägar (5) och därmed som differentialdiagnostiskt hjälpmedel för att skilja ABU och afebril UVI åt hos individer där klinisk diagnos är svår att ställa. För närvarande finns dock inte något etablerat objektiva laboratorietest i kliniskt bruk som kan skilja mellan ABU och afebril symtomgivande UVI.

## Vad är lower urinary tract symptom – LUTS?

Begreppet LUTS sammanfattar symtom från nedre urinvägarna, där man brukar skilja mellan obstruktiva och irriterande besvär. Vanligaste anledningen till obstruktiva besvär är godartad prostataförstoring vilket medför långsammare eller försvårad blåstömning, ibland med resturin. Vid irriterande besvär är ökade trängningar det viktigaste symtomet, vilket kan orsakas av bland annat detrusorinstabilitet där orsaken kan vara idiopatisk (så kallad överaktiv blåsa) eller sekundär på grund av infravesikal obstruktion. Således förekommer obstruktiva och irriterande besvär ofta i kombination.

## Kan man skilja LUTS från UVI?

Vid LUTS med irriterande symtom måste alltid UVI uteslutas. Det finns i denna grupp inget enkelt sätt att fastslå att det inte föreligger en behandlingskrävande

UVI då patienten har irriterande symtom från nedre urinvägarna. I praktiken antibiotikabehandlas därför alla dessa patienter om bakteriuri föreligger, med förhoppningen att symtomen ska minska. Bakteriuri accepteras som ”ABU” enbart om antibiotikabehandlingsförsök, eller andra riktade terapeutiska åtgärder mot patientens störning i nedre urinvägar, misslyckats. Generellt måste därför sägas att ABU och irriterande besvär från nedre urinvägar är två begrepp som är svåra att förena; bakteriuri kom-

mer alltid för den behandlande läkaren vara en misstänkt bidragande orsak till patientens besvär. Differentialdiagnostiska studier i denna patientgrupp (exempelvis med markörerna IL-6 och IL-8) finns inte enligt vår kännedom, och det är inte självklart hur sådana studier skulle utformas.

## Kunskapsluckor och slutsatser

Manlig UVI är dåligt studerad – UVI-forskning har primärt gällt kvinnor.

Det är viktigt att kunna differentiera mellan ABU och afebril symtomgivande UVI, främst i sjukhemspopulationer, hos patienter med neurogen blåsrubbning samt hos patienter med symptom från nedre urinvägarna orsakade av till exempel överaktiv blåsa eller prostatabesvär. De objektiva markörer som för närvarande finns till hands är trubbiga varför ytterligare studier är nödvändiga. Exempelvis vore det angeläget med en placebokontrollerad studie där man undersöker värdet av antibiotikabehandling av sjukhemspatienter med bakteriuri och ospecifika allmänsymtom, samt huruvida cytokiner (IL-6, IL-8) i urin skulle kunna användas som beslutsmarkörer.

## Referenser

1. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
2. Rodhe N, Mölstad S, Englund L, Svärdsudd K, Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract.* 2006; 23(3):303-7.
3. Lindstedt S, Lindström U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol.* 2006; 50(4):832-7.
4. Silver SA, Baillie L, Simor AE. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009; 20(4): 107-11.
5. Rodhe N, Löfgren S, Strindhall J, Matussek A, Mölstad S. Cytokines in urine in elderly subjects with acute cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Scand J Prim Health Care.* 2009; 27(2):74-9.
6. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol.* 2010; 184(1):179-85.
7. Sundvall PD, Ulleryd P, and Gunnarsson RK, Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract.* 2011; 12(1):36.

8. Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, et al. The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17(2):279-301.
9. Zdziarski J, Svanborg C, Wullt B, Hacker J, Dobrindt U, et al. Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation? *Infect Immun.* 2008; 76(2):695-703.
10. Norinder BS, Köves B, Yadav M, Brauner A, Svanborg C. Do *Escherichia coli* strains causing acute cystitis have a distinct virulence repertoire? *Microb Pathog.* 2012; 52(1):10-6.
11. Ragnarsdottir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol.* 2011; 8(8):449-68.
12. Hernández JG, Sundén F, Connolly J, Svanborg C, Wullt B. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS One.* 2011; 6(11):e28289.

## 4. Vad är praxis vid profylax inför transrektal prostatabiopsi?

MAGNUS GRABE, UROLOGISKA KLINIKEN, SUS, MALMÖ

För närvarande är transrektal prostatabiopsi det enda sättet att säkerställa förekomsten av prostatacancer vid klinisk misstanke om malignitet. Infektionsrisken är förhållandevis hög. Frekvensen febrila UVI efter prostatabiopsi rapporteras vara 1–7 procent. Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen till cirka 1–2 procent hos patienter med låg risk. Ciprofloxacin är det bäst dokumenterade preparatet. Ett ökande problem är den resistensutveckling som iakttagits på senare år och som medfört svåra infektiösa komplikationer hos män som genomgått denna invasiva diagnostiska åtgärd. Resistensutvecklingen sker även mot andra antibiotika, som dessvärre inte är särskilt väl dokumenterade som profylax vid prostatabiopsi.

För att öka kunskapen om metoder för att minska postbiopsiinfektioner behövs kvalitetsregister där man registrerar riskfaktorer och användningen av olika antibiotikaregimer. Det är också viktigt att utföra kliniska studier med andra antibiotikaregimer än kinoloner för att hitta fler profylaxalternativ.

### Bakgrund

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män. Omkring 9 000 nya fall per år diagnostiseras i Sverige med hjälp av ultraljudsriktad prostatabiopsi. Undersökningen utförs vid förhöjt prostataspecifikt antigen (PSA) eller vid klinisk misstänkt prostatacancer. Med hjälp av en ultraljudsprob i ändtarmen riktar urologen en mellannål (Gauge 18) in genom rektalslemhinnan och in i prostatakörteln. Denna manöver upprepas 10–12 gånger för att få lika många vävnadsprover till patologisk undersökning. Varje vävnadsprov är cirka 16–20 mm långt. Rutinerna i Sverige har nyligen sammanställts (1).

I USA har man beräknat antalet tillfällen för prostatabiopsi till omkring 1 miljon per år. Antalet i Europa kan sannolikt uppskattas till samma storleksordning (2). Antalet biopsitillfällen i Sverige kan uppskattas till minst 20 000 per år, vilket baseras dels på en beräkning utifrån befolkningsunderlaget, dels på det faktum att mer än hälften av biopsitillfällena visar benign vävnad (3).

### Komplikationer

Denna diagnostiska undersökning är inte ofarlig. Detta är de vanligaste komplikationerna:

1. Smärta vid biopsitillfället, vilket ofta kontrolleras väl med lokalbedövning.
2. Smärta efter biopsitillfället, vilket sällan kräver mer än vanlig smärtlindring.

3. Blod i urin, sperma eller via ändtarmen. Blödningen i sperma kan vara en engångshändelse eller återkomma under några dagar till i enstaka fall några veckor.
4. Infektionskomplikationer (4, 5, 6, 7)
  - a. asymtomatisk bakteriuri
  - b. febril UVI och/eller akut bakteriell prostatit (NIH typ I)
  - c. sepsis.

De tre första listade komplikationerna medför sällan några bekymmer för patienterna. Signifikant blödning från ändtarmen är ovanligt, men kan i sällsynta fall kräva sjukhusvård och blodtransfusion.

Den stora risken är en febril UVI eller akut bakteriell prostatit med eller utan sepsis (4-7). Tabell 3 sammanfattar tillgängliga data från litteraturen över vad som närmast skulle kunna kallas naturalförlopp utan antibiotika, vilka också redovisas i detalj i en rapport från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) om antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp och andra publikationer (8, 9).

**Tabell 3.** Infektiösa komplikationer vid prostatabiopsi utan antibiotikaproylax.

Typ av infektion	Procenttal	Anmärkning
<b>Bakteriuri</b>	Upp till 25 %	Sannolikt självläkande i majoriteten av fallen
<b>Febril UVI eller akut bakteriell prostatit</b>	3–10 %	Kräver antibiotikabehandling
<b>Sepsis</b>	1–5 %	Inte alltid blododlingsverifierad
<b>Bakteriemi</b>	16 %	Få studier (6)

Antibiotikaproylax sänker signifikant dessa infektiösa komplikationer (8, 9). Kinoloner och i första hand ciprofloxacin är bäst dokumenterat. En singeldos (750 mg–1 g) är tillräcklig för att hålla komplikationsnivån på 1 procent eller lägre hos män utan riskfaktorer (7, 10). Ingreppet klassas som en kontaminerad procedur eftersom den mellannål som används vid biopsin förs genom rektalslemhinnan och därmed blir kontaminerad (11).

Infektiösa komplikationer ökar märkbart vid förekomst av riskfaktorer (5, 7, 11).

Viktiga riskfaktorer är:

- anamnes på tidigare febrila urogenitala infektioner (prostatit, febril UVI)
- pågående bakteriuri och kateterbehandling
- diabetes
- övriga riskfaktorer identifierade i litteraturen (1, 5, 6).

Det är i dessa fall praxis att förlänga antibiotikaproylaxen med 3–7 dagar. Det vetenskapliga underlaget är dock bristfälligt.

## Utdrag ur sammanfattning från SBU

Nedan stycke är ett utdrag ur SBU:s vetenskapliga granskning av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (8):

*”Antibiotikaprofylax vid transrektal (genom ändtarmen) prostatabiopsi sänker infektionsfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag) och kan begränsas till endos hos män utan kända riskfaktorer (starkt vetenskapligt underlag).”*

## Uppskattad risk för infektiösa komplikationer

Tidigare beräkningar i litteraturen visar tydligt att infektiösa komplikationer efter prostatabiopsi är något sjukvården bör vara uppmärksam på. Det har även uppmärksamats i dagspressen i USA (t.ex. US Today 9/23/2011) där slutsatsen var att det finns synnerliga skäl att noggrant väga riskerna mot behovet av prostatabiopsi i varje enskilt fall.

I två nya rapporter från Europa (2, 5) anges andelen sjukhuskrävande infektioner efter prostatabiopsi uppgå till mellan 4 och 6,9 procent. Utifrån dessa siffror och extrapolerat till antalet biopsitillfällen, skulle antalet febrila UVI eller akuta bakteriella prostatititer efter biopsi kunna uppskattas till 30 000–50 000 i Europa och 1 000 i Sverige.

Med den modell på antibiotikaprofylax som används i Sverige (1, 7), uppskattas dock antalet febrila komplikationer till  $\leq 2$  procent, eller 200–300 fall per år. Av dessa orsakas en liten andel av kinolonresistenta stammar (7). Studier från Kanada och USA understödjer också att frekvensen infektioner ökar och att det beror på ökad resistens mot kinoloner (12, 13). Förbehandling med kinoloner ökar också risken för kinolonresistenta stammar (14). Dessa fynd överensstämmer med tidigare rapporter från Malmö och Lund (7) samt Linköping (se kapitel 6) och med muntlig rapportering från Århus i Danmark samt flera tyska centra.

Att använda lokalanestesi påverkar inte infektionsrisken. Det är fortfarande kontroversiellt om ett prebiopsilavemang påverkar infektionspanoramats (6). I Sverige används i allmänhet lokalanestesi, medan lavemang brukas i ringa omfattning. Antibiotikaprofylax är praxis i stort sett överallt (1). Ciprofloxacin används rätt så generellt medan kombinationen trimetoprim-sulfa sannolikt förekommer i mindre omfattning.

## Frågor att ställa sig inför en biopsi

Aktuella data ger för närvarande inget tydligt stöd för att förändra nuvarande val av profylax vid prostatabiopsi. De viktigaste frågorna inför en prostatabiopsi är således dessa:

1. Måste verkligen en biopsi göras hos denna patient? (11, 13)
2. Har patienten en riskfaktor att beakta? (11)
3. Har patienten behandlats med kinolonpreparat de senaste 6 månaderna? (14)



4. Har patienten vistats i ett land med hög förekomst av resistent bakteriestammar inklusive ESBL, såsom Indien, Egypten eller Thailand, eller insjuknat i turistdiarré? (15, 16)

Fråga 3 och 4 bör ställas då detta medför en ökad risk för kolonisation med kinolonresistent stam. Om svaret är ja, får man överväga att ta avföringsodling före biopsi för att försöka identifiera eventuell förekomst av kinolonresistent Enterobacteriaceae.

Nationella rekommendationer för profylax saknas. Ett exempel från Skåne på handläggning vid profylax är bifogat i bilaga 1. Europeiska rekommendationer redovisas i referens 17.

Den angivna längden på antibiotikabehandling hos patienter med tydliga riskfaktorer är dåligt dokumenterad. Den bygger på klinisk erfarenhet och experters uppfattning.

## Kunskapsluckor och slutsatser

Resistensutvecklingen hos *E. coli* mot kinoloner har försvårat antibiotikaprofylax vid prostatabiopsi. Alternativa regimer såsom 1–3 dagar trimetoprim/sulfametoxazol (2) är bristfälligt dokumenterade. Detsamma gäller enstaka doser av en aminoglykosid.

Aktuella studier såsom Europeiska urologiska föreningens prevalensstudier (8) ger information om förekomst av infektioner, bakteriearterna och resistensmönstret i olika delar av Europa och Asien. Det saknas dock studier av hög kvalitet som utvärderar alternativa regimer gällande antibiotikaprofylax. Sådana studier måste uppmontras.

Det vore av nationellt och internationellt värde att utveckla ett kvalitetsregister för infektionskontroll och riskfaktoranalys baserat på modellen som tidigare rapporterats (3, 7).

## Referenser

1. Carlsson S, Bratt O, Stattin P, Egevad L. Current routines for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A web-based survey by the Swedish Urology Network. *Scan J Urol Nephrol.* 2012; 46(6):405-10.
2. Wagenlehner F, Weidner W, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M et al. Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the global prevalence of infections in urology (GPIU) prostate biopsy study 2010. *Eur Urol.* 2013; 63(3):521-7.
3. Grabe M, Bjartell A, Wullt B. PROQUR: a tool for quality control, epidemiological surveillance, patient follow-up and clinical research activities related to prostate cancer. *Acta Oncol.* 2005; 44(6):628-32.
4. Hedelin H, Claesson BEB, Wilpart A. Febrile reactions after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a retrospective study. *Scan J Urol Nephrol.* 2011; 45(6):393-6.

5. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admission after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012; 61(6):1110-4.
6. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000; 164(1):76-80.
7. Lindsted S, Lindström U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-Dose Antibiotic Prophylaxis in Core Prostate Biopsy: Impact of Timing and Identification of Risk Factors. *Eur Urol.* 2006; 50(4):832-7.
8. SBU. Antibiotikaprofylax vid kirurgisk ingrepp. En systematisk litteraturöversikt. 2010. Sidor 435-490. ISBN 978-91-85413-36-2.  
<http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Antibiotikaprofylax-vid-kirurgiska-ingrepp/>
9. Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 38 Suppl: 58-63.
10. Briffaux R, Merlet B, Normand G, Coloby P, Lereboure H, Bruyère F, et al. Short and long schemes of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. A multicentre prospective randomised study. *Prog Urol.* 2009; 19(1):39-46.
11. Grabe M, Botto H, Cek M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG, et al. Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol.* 2012; 30(1):39-50.
12. Carignan A, Roussy J-F, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing Risk of Infectious Complications After Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsies: Time to Reassess Antimicrobial Prophylaxis? *Eur Urol.* 2012; 62(3):453-9.
13. Loeb S, Carter H, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications After Prostate Biopsy: Data from SEER-Medicare. *J Urol.* 2011; 186(5):1830-4.
14. Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, et al. Long-term fluorokinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology.* 2011; 78(2):250-5.
15. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: increased relative risk after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 2012; 109(12):1781-5.
16. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended- spectrum beta-lactamas producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(6):275-80.
17. European Association of Urology. Guidelines Update 2012 on Urological Infections. ISBN/EAN: 978-90-79754-96-0. [www.uroweb.org/gls/pdf/15\\_Urological\\_Infections.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf)

## 5. Hur ser bakteriologi och resistensläge ut vid postbiopsiinfektion?

CHRISTER AHLSTRAND OCH JON FORSBERG, UROLOGISKA KLINIKEN I ÖSTERGÖTLAND  
MARTIN SUNDQVIST, AVD. FÖR KLINISK MIKROBIOLOGI, VÄXJÖ

Antibiotikaprofylax inför mellannålsbiopsi av prostata minskar risken för efterföljande infektioner. Samtidigt ses en oroväckande resistensutveckling hos uropatogener, särskilt bland urologpatienter. En central fråga är varifrån bakterierna som ger upphov till postbiopsiinfektion kommer – urinvägarna eller tarmen. Under senare tid har ett flertal studier visat att bärarskap av resistent bakterier i tarmfloran kan ha betydelse för risken för sviktande effekt av profylax med ciprofloxacin. Det behövs fler studier som undersöker betydelsen av urinodling och/eller fecesodling med resistensbestämning innan profylax, för att minska risken för behandlingssvikt och svåra infektioner.

### Varifrån kommer bakterierna som orsakar postbiopsiinfektion?

De flesta moderna studier som beskriver bakteriologin vid infektioner efter transrektal ultraljudsundersökning (TRUL) med biopsi fokuserar på sepsis (oftast retrospektiva journalgenomgångar). Patienterna i studierna har vanligtvis fått antibiotikaprofylax (oftast en eller flera doser ciprofloxacin) (1, 2). Man har ofta gjort en screening med urinsticka och uteslutit de patienter som varit positiva (där positivitet inte alltid helt definierats). Denna studiedesign borde ha gynnat förekomst av icke nitratomvandlande bakterier (t.ex. enterokocker), men trots detta är *E. coli* den helt dominerande patogenen som återfinns i blodet och i urinvägarna efter ingreppet (med eller utan profylax). Under senare år har en ökande ström av rapporter kommit där bakterierna vid dessa infektioner är resistent mot ciprofloxacin (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Man kan fråga sig om bakterierna som orsakar sepsis/UVI efter TRUL med biopsi redan finns i urinvägarna eller om de kommer ifrån tarmen. Vid annan urologisk kirurgi finns en stark korrelation mellan en preoperativ positiv urinodling och efterföljande komplikationer (3). I ett konsensusdokument rapporteras detta gälla även för TRUL med biopsi (10), men åtminstone två studier visar att korrelationen är dålig mellan urinodlingsfynd före biopsin och efterföljande infektion (11, 12). Därtill har ett par studier (3, 6), som publicerats det senaste året, visat på god korrelation mellan fynd av kinolonresistent *E. coli* i fecalfloran i samband med biopsin och senare utveckling av infektionsskomplikationer orsakade av kinolonresistent *E. coli*. I en nyligen publicerad artikel från Holland rapporterades ett tarmbärarskap av ciprofloxacinresistent *E. coli* hos 22 procent av patienterna som skulle genomgå TRUL med biopsi (3). Någon epidemiologisk typning har dock inte utförts i dessa studier, varför det definitiva orsaksambandet inte är helt fastställt. I en rapport från Kanada noterades en ökad risk för infektionsskomplikation efter prostatabiopsi hos patienter som hade benign utfall på biopsin. Författarna spekulerade i om detta kunde bero på en ökad biopsitagning på patienter med prostatit och förhöjt PSA.

Batura och medarbetare som år 2006 noterade en ökad incidens av allvarliga infektioner fann vid fecesodling kinolonresistenta *E. coli* hos ca 10 procent av patienterna och förekomsten ökade också risken för allvarlig infektion efter biopsi (6). Sammantaget talar dessa data för att resistensnivåerna hos *E. coli* i tarmfloran har betydelse för risken för infektionskomplikationer efter TRUL med biopsi. Utlandsresa och tidigare antibiotikabehandling synes vara faktorer som ökar risken för bärarskap av kinolonresistenta *E. coli* (13). Att screening för ciprofloxacinresistenta bakterier skulle kunna vara värdefullt understryks i en nyligen publicerad amerikansk studie. Där uppnådde man en minskad incidens av postbiopsiinfektioner genom att skraddarsy antibiotikaprofylaxen baserat på resultat från screening av fecesprover (14). Ytterligare studier behövs dock för att verifiera betydelsen av urinodling och/eller fecesodling med resistensbestämning inför TRUL med biopsi. De ekonomiska och praktiska konsekvenserna av en sådan handläggning måste också vidare kartläggas.

## Svenska erfarenheter

Det är relativt svårt att samla detaljerade data kring antibiotikaresistens som relateras till just infektionskomplikationer kopplat till ett kirurgiskt ingrepp.

Vid TRUL med biopsi är infektionskomplikationer relativt ovanliga om patienten fått profylax. Lindrigare infektionskomplikationer leder vanligtvis inte till kontakt med sjukvården och når sällan fram till urologisk klinik för uppföljning. För att värdera resistensnivåerna hos patienter med *E. coli*-sepsis kan vi som surrogat använda oss av nationella övervakningsdata (15). Dessa rapporteras i Tabell 4. Med tanke på den patientgrupp vi här diskuterar, bör dessa data ses som lägstanivåer för resistens hos *E. coli*. Notera särskilt ökningen av kinolonresistens, men också ökningen av resistens mot intravenösa cefalosporiner och aminoglykosider, som är våra vanligast använda antibiotika vid oklar allvarlig infektion. Både ökningen av cefalosporinresistens och aminoglykosidresistens kan framförallt tillskrivas den globala spridningen av så kallade ESBL-producerande *E. coli* då dessa resistensmekanismer ofta är genetiskt kopplade. Dock ska man veta att aminoglykosidresistens förekommer även utan samtidigt fynd av ESBL och att förekomsten av denna resistens (ofta förekommande tillsammans med kinolonresistens) också ökar.

Hedelin et al rapporterar förekomsten av infektionskomplikationer efter 1 633 prostatabiopsier mellan 2006 och 2009 i en nyligen publicerad studie från Skövde. Under studieperioden fick 57 patienter en febril infektion som krävde sjukhusvård efter ingreppet. Alla dessa patienter hade fått norfloxacin som profylax. 55 patienter odlades och i urinodlingarna hittades i 18 fall *E. coli* varav 2 var resistenta mot kinoloner. 19 patienter hade positiv blododling och av dessa hade 6 patienter (alla med insjuknande inom 48 timmar efter biopsin) fynd av kinolonresistent *E. coli* i blodet (16).

Under 2009 ökade antalet patienter som sjukhusvårdades på grund av infektion efter prostatabiopsi vid urologiska kliniken vid universitetssjukhuset i Linköping. För att klarlägga om detta var en skenbar ökning pga. en ökad frekvens av biopsier eller

en äkta riskökning, kompletterades den ordinarie infektionsregistreringen med en särskild registrering av infektioner efter prostatabiopsi. Det tillkom successivt en förbättrad information till patienter om risken med biopsi, vilket sannolikt också har påverkat incidensen av registrerade infektioner. Från januari 2009 till februari 2011 genomfördes 1 395 biopsiomgångar och 42 patienter sjukhusvårdades för infektion efter prostatabiopsi, vilket motsvarar en risk på 3 procent. En journalgenomgång identifierade anamnestic riskfaktorer hos 62 procent av männen. Vanligast var tidigare UVI, tidigare antibiotikabehandling samt blåstömningssvårigheter. Ingen relation kunde ses till antalet biopsier, biopsitagande läkare eller vilken ultraljudsapparat som användes. En fjärdedel av patienterna utvecklade sepsis, hälften en annan allvarlig infektion och resten en lätt/måttlig feberreaktion. Hälften av patienterna hade positiv urinodling, och av dessa innehöll 70 procent *E. coli* med nedsatt känslighet för ciprofloxacin. Samma fynd erhöles hos den tredjedel som hade positiv blododling.

**Tabell 4.** Antibiotikaresistens hos konsekutiva invasiva isolat av *E. coli* hos både kvinnor och män (procent resistens (R) mot fyra typer av antibiotika och antal testade isolat). Data från Sverige 2001–2011 som ingår i det europeiska övervakningssystemet EARS-Net. Data från 20 svenska laboratorier, kontrollerade och sammanställda av SMI och rapporterade till ECDC samt presenterade i Swedres 2011.

År	Ampicillin <sup>a</sup> R (%)	Cefotaxim <sup>b</sup> R (%)	Aminoglykosid <sup>c</sup> R (%)	Fluorokinolon <sup>d</sup> I/R (%)	Antal testade isolat
2001	26,5	0,3	1,2	5,5	2 627
2002	24,9	0,3	0,5	7,2	3 062
2003	28,5	0,4	1,3	8,3	3 300
2004	23,0	0,7	1,5	11,1	3 336
2005	26,0	1,3	1,6	8,9	3 212
2006	28,1	1,5	1,6	11,1	3 514
2007	32,9	2,3	2,2	13,3	3 745
2008	31,9	2,3	2,3	14,4	4 028
2009	32,8	2,9	3,3	13,7	4 423
2010	34,0	3,2	4,5	14,0	4 991
2011	35,0	4,0	5,1	10,4	5 066

a. Cirka 70 procent av isolaten testade mot ampicillin men under 2011 endast 20 procent.

b. Cefotaxim- (och ceftazidimresistens) huvudsakligen orsakad av ESBL-produktion.

c. Gentamicin eller tobramycin testade.

d. Ciprofloxacin testat och både intermediärt känsliga (I) och resistenta (R) isolat angivna.

Vår nuvarande tolkning är att bärarskap av ciprofloxacinresistenta bakterier i tarmen kan vara eller håller på att bli den enskilt viktigaste riskfaktorn för allvarlig infektion efter prostatabiopsi. Detta stöds också av internationella erfarenheter (17) redovisade ovan.

## Kunskapsluckor och slutsatser

Det saknas idag på många håll välfungerande övervakningssystem som fångar upp infektioner efter TRUL med biopsi. Detta bör uppmuntras för att fortlöpande kunna värdera gällande profylaxrutiner.

Det behövs fler studier som undersöker om screening för kinolonresistenta *E. coli* i feces hos patienter som ska genomgå prostatabiopsi är en effektiv väg för att minska risken för infektion med dessa bakterier.

## Referenser

1. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: Implications for prophylaxis and treatment. *Urology*. 2011; 77(5):1035-41.
2. Ohkawa M, Shimamura M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M. Bacteremia resulting from prostate surgery in patients with or without perioperative bacteriuria under perioperative antibiotic use. *Chemotherapy*. 1993; 39(2):140-6.
3. Steensels D, Slabbaert K, De Weever L, Vermeersch P, Van Poppel H, Verhaegen J. Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy — should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(6):575-81.
4. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *J Urol*. 2010; 183(3):963-8.
5. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy- are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol*. 2008; 179(3):952-5; discussion 955.
6. Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU Int*. 2010; 106(7):1017-20.
7. Lange D, Zappavigna C, Hamizadeh R, Goldenberg SL, Paterson RF, Chew BH. Bacterial sepsis after prostate biopsy – a new perspective. *Urology*. 2009; 74(6):1200-5.
8. Ismail M, Saini A, Nigam R. Ciprofloxacin-resistant infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: should we reassess our practice? *BJU Int*. 2011; 108(3):305-6.
9. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin JI. Increasing rise of infectious complications after transrectal-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012; 62(3):453-9.

10. SBU. Antibiotikaprofylax vid kirurgisk ingrepp. En systematisk litteraturöversikt. 2010. Sidor 435-490. ISBN 978-91-85413-36-2. <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Antibiotikaprofylax-vid-kirurgiska-ingrepp/>
11. Barret LK, Waghorn DJ, Hasan K, Bdesha A, Haldar N, Kelleher J. Urosepsis and bacteriemia caused by antibiotic-resistant organisms after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2009; 104(11):1556-8.
12. Tal R, Livne PM, Lask DM, Baniel J. Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2003; 169(5):1762-5.
13. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 2012; 109(12):1781-5.
14. Duplessis CA, Bauro M, Simons MP, Marguet C, Santomauro M, Auge B. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology.* 2012; 79(3):556-61.
15. Swedres, tryckår 2011. Publikation från Smittskyddsinstitutet. Tillgänglig från: <http://www.smi.se/amnesomraden/antibiotikaresistens/statistik-for-antibiotikaresistens/arsrapporter/arsrapport-swedres/>
16. Hedelin H, Claesson B, Wilpart A. Febrile reactions after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: a retrospective study. *Scand J Urol Nephrol.* 2011; 45(6):393-6.
17. Bruyère F, d'Arcier BF, Boutin JM, Haillet O. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13(3):260-2.

## 6. Hur ska postbiopsiinfektion behandlas empiriskt?

HÅKAN HANBERGER, INFEKTIONSKLINIKEN LINKÖPING

Kinoloner bör inte användas som monoterapi vid post-TRUL-infektion. Skälet är den höga förekomst av kinolonresistenta *E. coli* som påvisats i blododlingar (Jon Forsberg et al Läkaresällskapets riksstämma 2011) vid sepsis efter transrektal ultraljudsundersökning (TRUL) med biopsi samt en generellt hög förekomst av kinolonresistens hos *E. coli* i urinodlingar från män (tabell 1). Vid helt okomplicerad symtomgivande afebril UVI efter TRUL bör i första hand nitrofurantoin 50 mg x 3 x 7 alternativt mecillinam 200 mg x 3 x 7 användas.

**Tabell 5.** Nedsatt kinolonkänslighet hos *E. coli* blodisolat från patienter med postbiopsisepsis. Tio av elva patienter hade *E. coli* med nedsatt kinolonkänslighet (nalidixin R). Flera av dessa stammar (indikerade med grått) klassificeras dock som känsliga enligt gällande ciprofloxacinbrytpunkt ( $S = MIC \leq 0,5$  mg/L). Den kliniska betydelsen av måttligt nedsatt kinolonkänslighet är under utredning.

Ålder	Växt	Nalidix diskdiff tom	Cipro diskdiff (22/19) from 2011	Cipro diskdiff (22/19)	Cipro MIC (0,5/1)	Cefotax MIC (1/2)	Imi MIC (2/8)	Pip- tazo (16/16)	Tobra MIC (2/4)
58	<i>E. coli</i>	S	-	-	0,023	0,094	0,25	3	1,0
60	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	28	0,25	0,064	0,19	2	1,0
53	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	28	0,19	0,064	0,25	2	1,5
80	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>6</b>	<b>&gt;32</b>	0,125	0,19	2	1,0
66	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>6</b>	<b>&gt;32</b>	0,25	0,25	3	<b>6</b>
58	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>8</b>	<b>&gt;32</b>	0,064	0,25	3	3
69	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>6</b>	<b>&gt;32</b>	0,064	0,25	2	1,5
65	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	28	0,125	0,047	0,19	1,5	1,0
72	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	28	0,25	0,094	0,19	2	1,0
62	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	28	0,19	0,064	0,25	1,5	1,5
68	<i>E. coli</i>	<b>R</b>	S	26	0,19	0,094	0,25	1,5	1,5

I Linköping har man nyligen tagit fram ett lokalt PM för hur postbiopsiinfektioner ska behandlas (se bilaga 2). Enligt detta PM skall behandlingsrekommendationer vid febrila infektioner/misstänkt sepsis, av olika svårighetsgrad, efter TRUL alltid vägladdas av det lokala resistensläget och riskfaktorer för resistens hos den enskilda patienten. Det är av största vikt att odla innan behandling sätts in vid misstänkt postbiopsiinfektion. Man bör även begära preliminärsvär på urinodling samt be laboratoriet göra så kallad direktresistens. På så sätt kan behandlingen modifieras redan efter 24–48 timmar, baserat på odlingsfynd och resistensbestämning.



# Bilaga 1. PM om antibiotikaprofylax inför prostatabiopsi från Skånes universitetssjukhus

I detta aktuella PM vid Skånes Universitetssjukhus, framtaget av urologiska kliniken (MG) i samarbete med lokala Strama (I Odenholt) rekommenderas följande vid prostatabiopsi (2012):

<b>Patient – riskvärdering</b>	<b>Antibiotika och längd</b>	<b>Anmärkning</b>
Normal patient utan RF	Ciprofloxacin 750 mg	Singel dos före åtgärd
Patient med tidigare febril urogenital infektion/prostatit	Ciprofloxacin 500 mg x 2 i minst 5 dagar (förlängd kur)	Längd ej utvärderad. 7 dagar i fall av tidigare sepsis (urogenital)
Patienter med KAD eller visad bakteriuri	Behandling enligt ovan i 7 dagar, start 2–3 dagar före biopsi	Obligat med U-odling som styr

# Bilaga 2. PM för empirisk i.v. antibiotika-behandling av misstänkt sepsis efter prostatabiopsi, Universitetssjukhuset i Linköping (2012)

Empirisk i.v. antibiotikabehandling vid misstänkt sepsis efter TRUL, hos patient med normal njurfunktion					
	Tidigare verifierad ESBL eller riskfaktorer ESBL	Alternativ 1	Pc allergi typ 1	Handläggning	Tänk på
Sepsis utan hypotension / organsvikt/hypoperfusion	nej	cefotaxim 1-2 g x 3-4 meropenem/ imipenem 0,5-1gx3-4	aminoglykosid amikacin	Begär alltid preliniär/ snabbsvar på urnodling. Nytt beslut om forts antibiotika inom 24-48 tim, baserat på resistensbesked: alt 1: ciprofloxacin, alt 2: TMP alt 3: cefibuten	Räkta behandling mot fynd i tidigare odlingar, t.ex.: E. faecalis, piperacilin-tazobaktam alt imipenem, E. faecium, vancomycin, MDR P. aeruginosa: konsultera rel specialist
Sepsis utan hypotension / organsvikt/hypoperfusion	ja				
Svår sepsis med hypotension/ organsvikt/hypoperfusion utan chock	nej	cefotaxim 1-2 g x 4 meropenem/ imipenem 0,5-1gx4	aminoglykosid amikacin	Nytt beslut om forts antibiotika inom 24-48 tim, baserat på resistensbesked av urin och blododlingsfynd	
Svår sepsis med hypotension/ organsvikt/hypoperfusion utan chock	ja				
Svår sepsis med manifest chock	nej	cefotaxim 2 g x 4 + aminoglykosid meropenem/ imipenem 1gx4 + amikacin	aminoglykosid amikacin	Nytt beslut om forts antibiotika inom 24-48 tim, baserat på resistensbesked av urin och blododlingsfynd	
Svår sepsis med manifest chock	ja				

**Sepsis**  
Misstänkt eller verifierad infektion och minst två av  
1. temp >38 eller <36  
2. puls >90/min  
3. andningsfrekvens >20/min eller pCO2<4,3 kPa  
4. Leukocyter >12 109/L eller <4 109/L eller >10% omogna former

**Svår sepsis**  
ovanstående och minst en av  
A. Hypotension  
B. Organsvikt  
C. Hypoperfusion

**Manifest Chock (vitskrefraktär)**  
Systoliskt BT <90mmHg Medelarttryck <70mmHg

**Aminoglykosider**  
Amikacin 15-30mg/kg / tobramycin el gentamicin 4,5-7 mg/kg. Val av aminoglykosid skall baseras på nedanstående och lokalt resistensläge  
a. Vid sepsis chock rekommenderas högsta dosalternativet för första dosen (pga ökad distributionsvolym), vid pyelonefrit lägsta dosalternativet  
b. aminoglykosider ges oftast som en engångsdos, vid fortsatt behov av behandling med aminoglykosid skall serumkoncentration av aminoglykosid, som ges 1 gång/dygn bestämmas 8 och 24 tim efter given dos.  
c. Kontraindikationer: konsultera relevant specialist vid kronisk njurfunktionsnedsättning/andra nefrotoxiska droger/akut anuri/hörnedsättning  
d. vid övervikt/undervikt bör lägre/högre doser/kg kroppsvikt ges eftersom aminoglykosid inte distribueras i fettvävd.  
e. amikacin rekommenderas vid misstänkt om/verifierad Enterobacteriaceaeinfektion då amikacinresistens är lägre än för övriga aminoglykosider





Detta dokument redovisar kunskapsläget gällande urinvägsinfektioner och män. Förhoppningen är att det ska underlätta framtagandet av lokala behandlingsrekommendationer.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna Östersund Forskarens väg 3, 831 40 Östersund.  
[www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)