



**UiT** Norges arktiske universitet

Helsevitenskapelige fakultet Helsevitenskapelige fakultet

**Følges nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika ved urinveisinfeksjon, korioamnionitt, barselfeber og sårinfeksjoner ved Føde og Barselavdelingen UNN Tromsø: Kvalitetssikringsprosjekt 2014-19**

Ina Kvenshagen Gimse

Masteroppgave i Medisin (MED-3950), juni 2021

**Hovedveileder:** Åshild Bjørnerem, **Biveileder:** Dag Seeger Halvorsen

## Forord

Høsten 2019 kom jeg i kontakt med min veileder Åshild Bjørnerem (ÅB), etter et ønske om å skrive min masteroppgave innen fødselshjelp. Åshild er professor i gynekologi og fødselshjelp, og hun foreslo en oppgave som handlet om infeksjoner og antibiotika hos gravide og fødende kvinner. Jeg ønsket med denne oppgaven å finne ut om nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus følges for infeksjoner ved Føde- og Barselavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø. Oppgaven tar utgangspunkt i data fra 280 kvinner som var behandlet enten poliklinisk eller var innlagt ved Føde/Barselavdelingen i perioden 2014-2019. Data er samlet inn retrospektivt fra journalsystemet DIPS, og er særlig basert på opplysninger fra helsekort for gravide, journalnotat, epikrise og kurveark ved Føde/barselavdelingen. Samme data er brukt i to 5-årsoppgaver. Jeg har selv, sammen med medstudent Nina Stensen, registrert opplysninger fra DIPS, helsekort og kurveark til de gravide og fødende. Kvalitetssikring og håndtering av den deskriptive fordelingen er utført av hovedveileder, ÅB, og biveileder, Dag S. Halvorsen (DSH), som er spesialist i infeksjonsmedisin og mikrobiologi. Jeg har lest meg opp på tema om urinveisinfeksjon, korioamnionitt og barsel-feber hos gravide. I tillegg har jeg gradert fem artikler.

Prosjektet ble meldt inn og anbefalt av personvernombudet (PVO) ved UNN. De ga oss fritak fra innhenting av samtykke fra pasientene og tilgang til forskingsdatabasene på sikret server ved UNN. Listene over pasientene ble skrevet ut av erfarne helsesekretær ved kvinneklinikken.

Prosjektet har vært veldig lærerikt, og gitt meg innblikk i vitenskapelig arbeid. I tillegg har jeg fått viktig faglig påfyll om urinveisinfeksjon, korioamnionitt og barsel-feber hos gravide kvinner. Mye av tiden har gått med til å samle inn data, tolkning og diskusjon av resultatene. Jeg ønsker å takke min veileder og biveileder som har vært til uvurderlig støtte og hjelp faglig gjennom hele prosessen. Jeg setter stor pris på engasjementet, tiden og kunnskapen som er lagt ned til denne oppgaven. Jeg ønsker også å takke medstudent, Nina Stensen, for god hjelp og et godt samarbeid under innsamling av data fra DIPS, tolkning og diskusjon.

Tromsø 31. mai 2021

*Ina K. Gimse*

Ina Kvenshagen Gimse

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	I
Sammendrag .....	III
1 Innledning .....	1
1.1 Urinveisinfeksjon .....	1
1.1.1 Årsaker til urinveisinfeksjon .....	2
1.1.2 Diagnostikk ved urinveisinfeksjon .....	2
1.2 Korioamnionitt .....	2
1.2.1 Årsaker .....	3
1.3 Barsefeber .....	3
1.3.1 Årsaker .....	3
1.3.2 ONEWS .....	4
1.4 Norske resistensforhold .....	4
1.4.1 Resistensforhold .....	4
1.5 Nasjonal faglig retningslinjer for bruk antibiotika i sykehus (9) .....	5
1.5.1 Antibiotika og graviditet .....	5
1.5.2 Antibiotika valg ved UVI'er .....	6
1.5.3 Antibiotika valg ved korioamnionitt .....	7
1.5.4 Antibiotika valg ved barsefeber (puerperal sepsis) .....	7
2 Formål med oppgaven .....	7
3 Materiale og metode .....	8
3.1 Studiepopulasjon .....	8
3.2 Variablene .....	8
3.3 Rekoding av infeksjons diagnoser .....	8
3.4 Datahåndtering og statistiske metoder .....	9
4 Resultat .....	9
5 Diskusjon .....	11
6 Konklusjon .....	15
7 Litteraturliste .....	16
8 Tabeller .....	19
9 GRADE .....	27

## Sammendrag

**Innledning.** Resistensutvikling mot antibiotika er et økende problem i Norge og internasjonalt. De viktigste tiltakene for å motvirke resistensutviklingen er å forebygge infeksjoner og begrense antibiotikabruk. Formålet med oppgaven var å studere om nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus ved urinveisinfeksjon, korioamnionitt, barselfeber og sårinfeksjoner ble fulgt ved Føde og /Barselavdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø.

**Materiale og metode.** En kvalitetssikringsstudie hvor opplysninger ble samlet inn retrospektivt fra det elektroniske journalsystemet DIPS. Studiepopulasjonen bestod av 280 gravide og/eller fødende kvinner som ble behandlet poliklinisk eller innlagt ved Føde og Barselavdelingen UNN, Tromsø i 6-års perioden fra 1. januar 2014 til 31. desember 2019. Inklusjonskriteriene var alle gravide og/eller fødende kvinner som hadde en av de utvalgte infeksjonsdiagnosene i utvalgt periode.

**Resultater.** 247 av 280 kvinner inkludert i studien hadde en infeksjon. Av disse hadde 116 UVI, hvor 83 (33,5 %) kvinner hadde infeksjon under svangerskapet. Av 247 hadde henholdsvis 37 og 70 kvinner korioamnionitt og barselfeber. Det var 256 av 280 som ble behandlet med antibiotika. Hele 93 % av disse fikk antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje. Før oppstart av antibiotika ble det sikret mikrobiologiske dyrkningsprøver hos 98 % av kvinnene. Revurdering ble foretatt basert på diagnose og mikrobiologisk prøvesvar, og endret antibiotika var hensiktsmessig blant 233 av 256 (91,0 %) av de gravide og/eller fødende kvinnene.

**Konklusjon.** Vår studie viste at valg av antibiotika ved utvalgte infeksjoner i stor grad (>90 %) var i samsvar med nasjonal faglig retningslinje. Dette gjelder både for empirisk startvalg og ved revurdering av valg av antibiotika. Resultatene fra denne kvalitetssikringsstudien viser at Føde- og Barselavdelingen har gode rutiner for å sikre prøver til mikrobiologisk diagnostikk og valg av antibiotika ved behandling av utvalgte infeksjoner.

# 1 Innledning

Antibiotikaresistens er et økende problem både i Norge og internasjonalt. Antibiotikaresistens innebærer at bakterier kan leve videre og formere seg, selv om de utsettes for antibiotika. De viktigste tiltakene for å motvirke resistensutvikling er å forebygge infeksjoner og begrense antibiotikabruk. I tillegg er det viktig med en målrettet antibiotikabruk og bruk av smalspektret-istedenfor bredspektret antibiotika (1).

Antibiotika er et av de legemidlene som brukes mest blant gravide og ammende. Om lag en av tre førstegangsgravide i Norge fikk antibiotika i svangerskapet i perioden fra 2004 til 2006. Rundt 70 % av antibiotika som ble brukt var penicilliner, etterfulgt av makrolider, som utgjorde rundt 20 % (2). Før oppstart av antibiotika er det viktig å sikre prøver til mikrobiologisk diagnostikk. Etter 48 – 72 timer må man ta seg tid til å revurdere om infeksjonsdiagnosen stemmer, justere antibiotikabehandling etter mikrobe og planlegge behandlingens lengde.

## 1.1 Urinveisinfeksjon

Urinveisinfeksjon (UVI) er en av de vanligste bakterieinfeksjonene hos gravide (3;4), og er beskrevet hos 1 - 4 % av gravide kvinner (5;6). UVI kan opptre som en cystitt eller pyelonefritt. Typiske symptomer ved cystitt er dysuri, hyppig vannlatning og smerter over symfyen. Pyelonefritt er en mer alvorlig infeksjon i en eller begge nyrene, og gir symptomer som feber, flanksmerter, kvalme og oppkast (6). Pyelonefritt er en alvorlig infeksjon hos gravide, ubehandlet kan det utvikles maternell sepsis og prematur fødsel. Tidlig antibiotikabehandling er viktig for å forhindre komplikasjoner. Sykehusinnleggelse er ofte å foretrekke, men ikke alltid nødvendig. Sepsis, oppkast, dehydrering eller kontraksjoner nødvendiggjør sykehusinnleggelse (7).

Den viktigste faktoren, som disponerer for UVI under graviditet, er asymptomatisk bakteriuri (ASB). ASB er definert som bakteriuri uten symptomer på UVI, med en konsentrasjon på mer enn  $10^5$  bakterier/mL i monokultur i to repeterte urinprøver (8;9). ASB er vanlig under graviditet, med en prevalens på opptil 10 % (5). ABU øker risikoen for UVI og spesielt pyelonefritt, men det er uklart hvor stor risiko det utgjør, og om behandling er effektiv (8). Grunnet den relativt høye forekomsten av ASB, økt risiko for UVI har det lenge vært anbefalt rutinemessig screening for bakteriuri hos gravide kvinner i Norge (6;8;10;11). Disse anbefalingene er basert på et eldre kunnskapsgrunnlag, og det pågår nå en diskusjon i fagmiljøet

om dette er hensiktsmessig da det leder til betydelig overforbruk av antibiotika og sykeliggjør den gravide (8).

### **1.1.1 Årsaker til urinveisinfeksjon**

Mikroorganismene som forårsaker UVI under graviditet er de samme som hos ikke-gravide pasienter. Escherichia coli (E. coli) er den vanligste årsaken, og utgjør opptil 90 % av tilfellene. Klebsiella pneumonia, enterokokker og Staphylococcus saprophyticus er også relevante mikrober (7).

Under svangerskap gjennomgår kvinnen fysiologiske og hormonelle forandringer som kan gi mangelfull blæretømming, hydroureter og hydronefrose. I tillegg utvikler enkelte svangerskapsdiabetes med påfølgende glukosuri, som disponerer for bakterievekst i urinen. Alle disse faktorene kan bidra til utvikling av UVI under graviditeten (7).

### **1.1.2 Diagnostikk ved urinveisinfeksjon**

Alle gravide bør få tilbud om dyrkning og resistensbestemmelse av bakterier i urin for undersøkelse av ASB i første trimester. Ved positivt dyrkningssvar, tas ny urinprøve med dyrkning innen en uke. Gullstandard for påvisning av bakteriuri er urindyrkning, men resultatet oppnås først etter 24 til 48 timer (7). Undersøkelse med urinstiks er en beslutningsstøtte i situasjoner hvor det er klinisk mistanke om UVI (11). En urinstiks, er et enkelt og billig diagnostisk hjelpemiddel. I de norske retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten står det at leukocyt- og nitrittutslag på en urinstiks kan bidra til å avklare om det foreligger en infeksjon. Sensitivitet og spesifisitet for leukocyt reaksjon angis til rundt 85% og en positiv nitrittest er entydig for bakteriuri med gram-negative stavbakterier (spesifisitet 96 %), dette gjelder for ikke-gravide (10). En norsk studie sammenlignet testegenskapene for urinstiks og urindyrkning hos gravide kvinner med ASB (12). Forfatterne konkluderte med at sensitiviteten for urinstiks var mindre enn 30 %, og at urindyrking var eneste pålitelige metode for å påvise ASB hos gravide (12). Positiv urinstiks, med reaksjon for leukocyt og/eller nitritt, kan være spesifikk for bakteriuri hos gravide, men negative resultater utelukker ikke bakteriuri (13).

## **1.2 Korioamnionitt**

Korioamnionitt kan defineres som en akutt intrauterin inflammasjon av membranene og korion av placenta. Den kan presentere seg på tre ulike måter; klinisk-, subklinisk- eller histologisk korioamnionitt. Ved klinisk korioamnionitt observeres maternal feber (temperatur over 38° C rektalt), og minst to av følgende funn: maternell takykardi, ømhet over uterus, illeluktende

fostervann/utflod, fostertachykardi og leukocytose. Subklinisk korioamnionitt defineres som inflammasjon i korion, amnion og placenta. Dette er den vanligste manifestasjonen.

Histologisk korioamnionitt er definert som infiltrasjon av de føtale membranene med leukocytter, og stilles på bakgrunn av patologisk undersøkelse av placenta og fosterhinner. Korioamnionitt er forbundet med ugunstige maternale, føtale og postnatale utfall, som prematur fødsel, neonatal sepsis og dødfødsel (14). En populasjonsbasert studie viste at forekomst av dødsfall i nyfødtp perioden, mellom fødsel og 28. levedøgn, var 0,15 % i korioamnionitt-gruppen (n = 111 627), mot 0,10 % i gruppen uten korioamnionitt (n = 8 917 801). Videre illustrerte studien at røyking var sterkt assosiert med korioamnionitt og død i nyfødtp perioden (14).

### **1.2.1 Årsaker**

De fleste tilfeller av korioamnionitt skyldes oppadstigende infeksjon der mikrober fra skjeden passerer via cervix til uterinkaviteten, membraner og korion av placenta. Betahemolytiske streptokokker gruppe B (GBS) og enterobakterier er de viktigste mikrobenes assosierede med denne infeksjonen. Andre mindre vanlige årsaker kan være forårsaket av hematogen spredning, eller invasive prosedyrer, som fostervannsprøver (15).

## **1.3 Barselfeber**

Barselfeber (puerperal sepsis) er en alvorlig intrauterin infeksjon; en fryktet komplikasjon som oppstår etter fødsel og er en av de fem viktigste årsakene til maternell dødelighet på verdensbasis. Studier har vist at barselfeber står for 15 % av alle maternale dødsfall (16). Verdens helse organisasjon (WHO) definerer barselfeber som infeksjon i fødselskanalen, som oppstår etter fødsel, og innen 6 uker postpartum med to eller flere av følgende symptomer: feber, bekkensmerter, illeluktende vaginal utflod og renselse (17;18).

### **1.3.1 Årsaker**

Barselfeber er som oftest forårsaket av oppadstigende infeksjon av vaginal kolonisering. De vanligste mikrobenes er betahemolytiske streptokokker grupper A (GAS), E. coli og GBS (16;17;19). GAS er det mest fryktende patogenet ved barselfeber fordi det kan føre til rask utvikling av alvorlig sykdom.. Etter fødsel oppstår en stor sårflate inne i uterus. Kombinasjonen av gjenværende rester av hinner og placenta i uterus, GAS og den store såroverflaten, kan føre til at infeksjonen raskt bli livstruende, med toksisk sjokksyndrom og gassutvikling i vevet (20).

### **1.3.2 ONEWS**

ONEWS (Obstetric Norwegian Early Warning Score System) er et varslings- og responsverktøy som brukes for å fange opp sykdom på tidlig tidspunkt hos gravide og barselkvinner. ONEWS vurderer 6 vitale parametere: respirasjon, O<sub>2</sub> metning, temperatur, blodtrykk, puls og bevissthetsgrad. Dette er et nytt skåringssystem, som ikke var introdusert i studieperioden (21).

Under graviditet gjennomgår kvinner en rekke fysiologiske forandringer slik som økt blodvolum, slagvolum og hjertefrekvens, samt forhøyet nivå av leukocytter. Disse fysiologiske forandringene kan komplisere tidlig oppdagelse av sepsis og barsel-feber. Definisjonen for sepsis er i stadig utvikling, og per nå finnes det ikke noen veldefinerte skåringssystem for sepsis hos gravide og fødende kvinner (22). I dag foreslås det at en vurderer maternell sepsis dersom temperatur er  $>38^{\circ}\text{C}$  eller  $<36^{\circ}\text{C}$  og/eller det er RØDT utslag på ONEWS. Men det er viktig å vite at feber ikke er nødvendig for å avgjøre om det er sepsis til stede. Ved diffuse uforklarlige smerter skal man også vurdere sepsis (23).

## **1.4 Norske resistensforhold**

I Norge er forekomsten av antibiotikaresistens fortsatt lav. Dette skyldes lavt forbruk av antibiotika, et akseptabelt forbruksmønster og effektive smittevernstiltak mot spredning av resistente bakterier. NORM/NORM-VET-rapporten utgis årlig og er et viktig dokument for å kartlegge utviklingen av antibiotika bruk og resistens hos bakterier isolert fra mennesker og dyr, samt følge trender over år (23).

### **1.4.1 Resistensforhold**

#### **1.4.1.1 E. coli i blodkultur (23)**

E. coli blodkulturisolater viste stort sett uendrede resistensforhold sammenlignet med tidligere år. Og 25,4 % av E. coli isolatene var resistente mot amoxicillin. Forekomst av resistens mot cefuroxim og cefotaxim var henholdsvis 10,5 % og 7,2 %, og i alt 7.1% av E. coli isolatene ble definert som ESBL produsenter. Forekomst av gentamicinresistens var 5,9 % i 2019, sammenlignet med 7,0 % i 2017 og 5,4 % i 2018. Forekomst av resistens mot ciprofloxacin ble redusert fra 11,7 % i 2018 til 11,3 % i 2019.



#### **1.4.1.2 E. coli i urin (23)**

Forekomst av E. coli resistens i urin har holdt seg relativt stabilt de siste ti årene, men er sakte økende for de fleste antibiotika. Utbredelsen av resistens mot ampicillin har gradvis økt fra omtrent 25 % til 35 %. Forekomst av resistens mot trimetoprim har holdt seg stabilt rundt 20 til 25 %. Forekomst av mecillinamresistens var 3,9 % i 2019, sammenlignet med 6,0 % i 2017 og 4,4 % i 2018. Neste alle E. coli isolatene var sensitive mot nitrofurantoin (99,1 %). Andelen E. coli ESBL-positive isolater i urin var 3,0 %.

#### **1.4.1.3 Resistensforhold for GBS, GAS og gule stafylokokker (23)**

GBS har god sensitivitet mot benzylpenicillin (100 %) og vancomycin (100 %). I 2019 hadde GBS høy forekomst av resistens mot erytromycin 25,5 % og tetracyklin 77,7 %. Forekomsten av klindamycinresistens var 13,2 % (24).

Resistensforholdene i systemiske isolater av GAS ble ikke overvåket i 2019 grunnet begrenset kapasitet på referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet (FHI). GAS fra sår og luftveiersprøver har god sensitivitet mot benzylpenicillin (100 %) og trimetoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) (98 %) (24). Forekomsten av tetracyclinresistens for GAS fra sår og luftveisprøver, var henholdsvis 14,8 % og 5,8 %.

Vel 70% av isolatene med gule stafylokokker var betalaktamase produserende i blodkultur (70,6%) og i sårprøver (70,5%). Andelen meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) var svært lav (< 1%), og for de øvrige testede stafylokokkmidler var det stort sett beskjedne resistensforhold (23).

## **1.5 Nasjonal faglig retningslinjer for bruk antibiotika i sykehus (9)**

### **1.5.1 Antibiotika og graviditet**

Hos gravide med alvorlige infeksjoner anbefales det å dosere høyere eller hyppigere grunnet fysiologiske endringer. De viktigste endringene er økt intra- og ekstracellulært væskerom, økt nyregjennomstrømning med økt nyre clearance, samt endret levermetabolisme og nedsatt serum-albumin konsentrasjon (25).

## Oversikt over antimikrobielle midler som kan benyttes i svangerskap

LEGEMIDDEL	1. trimester	2. trimester	3. trimester
Penicilliner	++	++	++
Eldre cefalosporiner (1., 2. og 3. gen)	++	++	++
Nyere cefalosporiner inkl. kombinasjoner med betalaktamasehemmere	+	+	+
Makrolider (ertyromycin, azitromycin, klaritromycin)	+	++	++
Nitrofurantoin	+	++	+
Dapson	+	+	+
Trimetoprim-sulfa	-	++	+
Trimetoprim	-	++	++
Klindamycin	+	+	+
Glykopeptider (vankomycin, teikoplanin)	+	+	+
Kinoloner	+	+	+
Karbapenemer (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem)	+	+	+
Linezolid	+	+	+
Tetracycliner	+	-	-
Aminoglykosider (Gentamicin, tobramycin)	+	-	-
Kolistin	-	-	-
Metronidazol	+	+	+
Rifampicin	+	+	+
Flu-/ vori-/itra-/konazol	+/-	+	+
Posa-/isavu-/konazol	+	+	+
Amfotericin B	+	+	+
Kasprofungin	+	+	+
Mikafungin/anidulafungin	+	+	+
Flucytosin	-	+	+
Aciclovir/valaciclovir	++	++	++

++ Kan brukes. + Kan benyttes Andrehåndvalg. - Bør kun brukes på vital indikasjon. Risiko for negativ påvirkning på foster er til sted (25)

### 1.5.2 Antibiotika valg ved UVI'er

#### 1.5.2.1 Cystitt

Standardbehandling: Pivmecillinam po 200 mg x 3 i 5 dager (elimineres raskt fra urin) (9)

Alternative behandlinger (9):

1. Nitrofurantoin po 50 mg x 3-4 i 5 dager (elimineres raskt fra urin)  
eller
2. Trimetoprim po 160 mg x 2 i 5 dager (ikke i første trimester)  
eller
3. Amoksisilin kan brukes under forutsetning av at dyrkning viser sensitive bakterie

### **1.5.2.2 Asymptomatisk bakteriuri**

Antibiotikavalg følger resistensbestemmelse som ved cystitt hos gravide (9).

### **1.5.2.3 Pyelonefritt**

Standardbehandling er Cefotaxim 1g x3 iv. Anbefalt behandlingsvarighet er 10 dager (9).

### **1.5.3 Antibiotika valg ved korioamnionitt**

Standardbehandling er Benzylpenicillin 1,2 g x 6 iv. + Gentamicin 5 mg/kg x 1 iv (26).

Ved mistanke om anaerob infeksjon, eller hvis fødselen avsluttes med keisersnitt anbefales det i tillegg Metronidazol (Flagyl) 1,5 g x 1. Alternativ behandling ved korioamnionitt er Cefotaxim 1-2 g x 3 iv. eller Metronidazol 1,5 g x 1 iv. (26)

Det anbefales at antibiotikabehandlingen avsluttes ved mistanke om klinisk korioamnionitt etter barnet er født, dersom mistanke om neonatalsepsis ikke foreligger. (26). Anbefalt behandling for korioamnionitt er hentet fra Norsk gynekologisk forening.

### **1.5.4 Antibiotika valg ved barsefieber (puerperal sepsis)**

Standardbehandling: Benzylpenicillin 3 g x 4 iv. i 10-14 dager + Klindamycin 600 mg x 3-4 iv. i 10-14 dager + eventuelt Gentamicin 5 mg/kg x1 iv (9).

Ved penicillinallergi: Klindamycin 600 mg x 3-4 iv. 10-14 dager + Gentamicin 5 mg/kg x 1 iv (9).

## **2 Formål med oppgaven**

Formålet med oppgaven var å undersøke om nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus ble fulgt ved Føde og Barselavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø, ved urinveisinfeksjon, korioamnionitt, barsefieber og sårinfeksjoner. Vi ville undersøke 1) hvilken type antibiotika som ble brukt, 2) om antibiotikavalg var i henhold til retningslinje og 3) om endring av antibiotika var hensiktsmessig.

## **3 Materiale og metode**

### **3.1 Studiepopulasjon**

Erfaren sekretær ved Føde og Barselavdeling ved UNN, Tromsø utførte søk i DIPS basert på følgende utvalgte diagnosekoder blant gravide og fødende: N10, N30, N39, O23, O41.1, O85 og O86 (Tabell 1). Studien er basert på journalgjennomgang av gravide og fødende kvinner som ble behandlet i 6 års perioden fra 1. januar 2014 til og med 31. desember 2019.

#### **Status for formelle søknader/godkjenninger, etikk og samtykke**

Dette kvalitetssikringsprosjektet ble anbefalt av personvernombudene (PVO) ved UNN. PVO har gitt fritak fra innhenting av samtykke fra pasienten. PVO har gitt tilgang til forskningsdatabase på sikret server ved UNN, Tromsø der de registrerte data er lagret.

Inklusjonskriterter var alle gravide og/eller fødende kvinner som hadde en av de utvalgte infeksjonsdiagnosene og som hadde blitt behandlet poliklinisk eller vært inneliggende ved Føde og Barselavdelingen UNN, Tromsø i studieperioden.

Av opprinnelig 319 registrerte kvinner, ekskluderte vi de som aborterte før uke 23 (n = 8), var dobbeltregistrert (n = 8), feilregistrert uten infeksjon (n = 16), hadde ekstrauterin graviditet (n = 2), eller oligohydroamnion uten infeksjon (n = 2) og pasienter som kun fikk kirurgisk profylakse (n = 3). I alt ble 39 kvinner ekskludert, og totalt 280 inkludert i oppgaven.

### **3.2 Variablene**

Opplysninger ble registrert fra det elektroniske journalsystemet DIPS. Opplysningene ble funnet i helsekort for gravide, kurveark, innkomstjournaler, epikriser, journalnotater, sykepleienotater og laboratorie-/mikrobiologivar. Opplysninger om symptomer, starttidspunkt for infeksjon, observasjoner ved diagnosetidspunkt, utført diagnostikk, oppstart antibiotika, og bytte av antibiotika etter påvist mikrobe, ble registrert. Avslutningsvis ble det registrert om startvalget av antibiotika var i henhold til nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, og om endret antibiotikabehandling var hensiktsmessig da svar fra bakteriologisk diagnostikk forelå.

### **3.3 Rekoding av infeksjons diagnoser**

Under innsamling av data ble det registrert at flere infeksjonsdiagnoser var feilkodet. ICD-10 koder i kapittel XV(O00-O99) Svangerskap, fødsel og barseltid skal brukes for tilstander

relatert til eller forverret av svangerskap, fødsel eller barseltid. Rekoding av infeksjonsdiagnoser basert på kliniske opplysninger i pasientjournaler er presentert og diskutert detaljert i masteroppgaven utført av min medstudent Nina Stensen. Kort oppsummert ble 78 av 247 (31,6 %) infeksjonsdiagnoser rekodet. Majoriteten av disse infeksjonsdiagnosene omhandlet ulike UVI som ble endret fra N10, N30 og N39.0 til O23 og O86.2.

Av 280 kvinner, fikk 24 GBS profylakse, uten at de ble behandlet for infeksjon. Følgende diagnosekoder var opprinnelig gitt disse 24 kvinnene; cystitt (n = 11), annen uspesifisert UVI under svangerskapet (n = 8) og korionamnionitt (n = 5). Det var fire kvinner som fikk både GBS-profylakse og ble behandlet for UVI infeksjon (3 hadde cystitt i svangerskapet, og en hadde UVI etter fødsel).

### **3.4 Datahåndtering og statistiske metoder**

Opplysninger fra DIPS ble registrert i en Excel-fil. Etter registreringen ble opplysningene gjennomgått av veileder ÅB og DSH. DSH vurderte om valg av antibiotika var i henhold til nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Samtidig vurderte DSH, spesialist i infeksjonsmedisin, om revurdering/bytte av antibiotika var hensiktsmessig sett i lys av diagnose, klinisk presentasjon og mikrobiologisk dyrkningssvar. Opptelling av forekomst av de ulike typer infeksjoner og bruk av antibiotika er oppsummert i tabeller. Det er ikke utført statistiske analyser grunnet mangel av kontrollgruppe for sammenligning, slik at studien vår kun presenterer deskriptiv oppsummering av gjennomsnittsverdier og frekvens fordeling.

## **4 Resultat**

Av totalt 280 kvinner inkludert i oppgaven, var gjennomsnittsalderen 30,2 år. 50 hadde ikke-europeisk etnisitet, to hadde diabetes type 1, seks hadde diabetes type 2, 21 hadde svangerskapsdiabetes og 26 hadde preeklampsi. Blant 268 kvinner der fødselsmetode var registrert, hadde 136 en normal fødsel, 118 hadde keisersnitt og 14 hadde vaginal instrumentell forløsning (Tabell 2).

Av 280 kvinner var det 247 som ble registrert med en infeksjon, 9 kvinner fikk antibiotika grunnet pyreksi av ukjent årsak under fødsel, og 24 kvinner fikk antibiotika som GBS profylakse. Av 247 kvinner som hadde infeksjon, var det 116 som hadde UVI, hvorav 85 (34,3 %) hadde UVI under svangerskap, mens 31 (12,5 %) hadde UVI etter forløsning. Blant de

resterende var det 70 (28,3 %) med barselveber, 37 (14,9 %) med korioamnionitt og 22 (8,9 %) hadde infeksjon i sår etter obstetrisk inngrep (Tabell 3).

Det ble gitt antibiotika til 256 av 280 inkluderte kvinner grunnet mistanke om infeksjon. Antibiotikabehandling som ble gitt gravide og fødende var i henhold til nasjonal faglig retningslinje hos 239 av 256 (93,4 %). Ved endring av antibiotika var dette valget hensiktsmessig blant 233 av 256 (91,0 %).

Av de kvinnene som ble registret med infeksjon i urinblæren under svangerskapet (n = 66) og UVI etter forløsning (n = 31), fikk henholdsvis 100 % og 94 % antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje (Tabell 4). I disse to gruppene fikk henholdsvis 61% og 50 % pivmecillinam. Dette er standardregime for behandling av UVI under og etter svangerskap. Blant de kvinnene med infeksjon i nyre under svangerskap fikk 88 % antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje. Blant de 37 kvinnene som ble registrert med korioamnionitt fikk 78 % antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje. Blant disse fikk 41 % benzylpenicillin og gentamicin, som er standardregime for behandling.

Blant de 70 kvinnene med barselveber, fikk 94 % antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje. Og 53 % av disse fikk benzylpenicillin og klindamycin, som er standardregimet for barselveber, mens 36 % fikk benzylpenicillin, klindamycin og gentamicin, som også er et anbefalt regime ved septisk pasient.

Av de 66 kvinnene som hadde infeksjon i urinblære under svangerskap, ble det tatt dyrkningsprøver fra urin og vagina i henholdsvis 100 % og 67 % av kvinnene. Blant de kvinnene som hadde infeksjon i nyre under svangerskap (n = 66) eller UVI etter forløsning (n = 31), ble det tatt dyrkningsprøver fra urin blant 94 % og 97 % av kvinnene. Av kvinnene som hadde korioamnionitt (n = 37) ble det tatt dyrkningsprøver fra vagina og blodkultur hos henholdsvis 59 % og 46 % av kvinnene. Blant 70 kvinner med barselveber ble det tatt dyrkningsprøver fra vagina og blodkultur hos henholdsvis 97 % og 93 % av kvinnene (Tabell 4). Av totalt 280 kvinner inkludert i studien, var det kun 6 (2,1 %) tilfeller hvor det ikke ble sikret noen prøver til mikrobiologisk diagnostikk.

Av de 17 kvinnene som fikk antibiotika som ikke var i henhold til nasjonal faglig retningslinje, var det åtte tilfeller hvor det ble behandlet med antibiotika uten oppvekst av mikrobe. Det var ett tilfelle hvor det ble gitt antibiotika uten at det ble sikret dyrkningsprøver (tabell 5).

Blant de 23 kvinnene som fikk et annet antibiotika enn det som var vurdert som hensiktsmessig, var det fire tilfeller hvor det ble gitt antibiotika uten oppvekst av mikrobe. Det var i tillegg fire tilfeller med oppvekst av mikrobe, uten at det ble gitt behandling (tabell 6).

## 5 Diskusjon

Denne studien viser at 93 % av pasientene, som hadde tilknytning til Føde/Barselavdelingen ved UNN Tromsø i tidsperioden 2014 - 2019, fikk antibiotika i henhold til nasjonal faglig retningslinje. Det var kun 17 kvinner som ikke fikk antibiotika etter nasjonal faglig retningslinje. Det var best overenstemmelse for cystitt-behandling under svangerskap (100%) og etter fødsel (94%), barsel-feber (95%) og sårinfeksjon post partum (95%). I en masteroppgave fra 2019 som vurderte om antibiotikabruk var i henhold til nasjonal faglig retningslinje ved Finnmarkssykehuset, ble det rapportert samme resultater som i vår studie. De konkluderte med at nasjonal faglig retningslinje ble fulgt i 94 % av tilfellene (27).

Det kan være flere årsaker til at de 17 kvinnene fikk en annen type antibiotika. For det første kan det være at man mistenker et annet infeksjonsfokus, som krever annen mikrobiell dekning. For det andre kan det være at noen av kvinnene har rapportert allergiske reaksjoner på tidligere bruk av antibiotika, da som oftest penicillinallergi. Dermed kan man mistenke at det har blitt startet opp med andre, mer bredspektrede og resistensdrivende regimer. En tredje årsak til oppstart av andre antibiotika kan være at man ville unngå aminoglykosider, da oftest som følge av nedsatt nyrefunksjon (forhøyde kreatinin). Sju av de 17 kvinnene fikk antibiotika for mistenkt UVI selv om det ikke var oppvekst av mikrobe. Fire av disse ble behandlet med benzylpenicillin, mens en ble behandlet med piperacillin-tazobactam og en annen med cefotaxim og metronidazol. En mulig forklaring kan være at det forelå en behandlingstrengende alvorlig infeksjon selv om mikrobiologiske dyrkningsprøver var negative.

Studien illustrerer at revurdering av antibiotika var hensiktsmessig hos 233 av 256 (91,0 %). Hvorvidt endringen var hensiktsmessig, er basert på diagnose, mikrobiologiske prøvesvar og nasjonal retningslinje. Under innsamling av data ble det registrert at antibiotika ofte ble byttet, så lenge oppvekst av mikrober i urin, vaginalsekret eller blodkultur forelå. Dette illustrerer at

man revurderer eller gjør endringer når mikrobiologiske data foreligger, for å oppnå målrettet antibiotikabehandling. En norsk studie, som undersøkte om resultatene av blodkultur førte til endring i bruk av antibiotika og kostnad, konkluderte med at etterlevelse av blodkulturfunn førte til en reduksjon i bruk av antibiotika, innsnevring av bredspektret behandling og lavere kostnader (28). I vår studie ble det tatt blodkultur blant kvinnene med mistenkt infeksjon i nyrer under svangerskap, korionamnionitt og barsel-feber hos henholdsvis 59 %, 46 % og 93 %. Da det var få positive blodkulturer (7,7 %) i vår studie har vi ikke hatt mulighet til å studere konsekvensen av et slikt funn.

Antibiotikaendringen var ikke hensiktsmessig hos 23 av 256 (9,0 %) kvinner. Fire av disse 23 kvinnene har fått antibiotikabehandling uten at det var oppvekst av mikrobe i dyrkningsprøvene. Tre av de fire har blitt behandlet med cefalosporiner. Cefalosporiner virker resistensdrivende, og skal derfor kun anvendes når mer smalspektret behandling ikke gir adekvat dekning eller det foreligger kjent penicillin allergisk hudreaksjon. Etter påvisning av etiologisk agens kan man i de fleste tilfeller seponere cefalosporiner til fordel for mer smalspektrede alternativer (29). I motsetning til disse fire, var det fire av 23 som ikke fikk antibiotikabehandling når det forelå oppvekst av mikrobe. Det er usikkert hvorfor det ble gjort slik, og vi kunne ikke finne noen forklaring på dette.

Benzylpenicillin, gentamicin, pivmecillinam og klindamycin er førstevalgsantibiotika som ble hyppig forskrevet. De er ofte en del av empiriske startvalg for de ulike infeksjonene som oppgaven tar utgangspunkt i, og behandlingen avviker sjeldent fra veilederen. Dette er positivt i henhold til overforbruk og resistensutvikling. Resistenssituasjonen i Norge tilsier at pivmecillinam, nitrofurantoin eller trimetoprim er gode alternativer til behandling av akutt cystitt. Anbefalt standardbehandling vil gi god dekning mot majoriteten av de vanligste mikrobene ut ifra den nasjonale resistenssituasjon (24). Vanlig behandling for barsel-feber innebærer en kombinasjon av antibiotika som har anaerob, grampositiv og –negativ dekning. Derfor anbefales ofte kombinasjonen av benzylpenicillin, klindamycin og gentamicin (30).

Urinstix ble hyppig brukt som diagnostisk hjelpemiddel i vår studie. Ved positiv reaksjon for nitritt og/eller leukocytter ble urinen sendt til dyrkning, og da ble det igangsatt behandling med antibiotika. Som nevnt tidligere konkluderte en norsk studie med at sensitiviteten for urinstiks var mindre enn 30 %, og at urindyrkning var eneste pålitelige metode for å påvise ASB hos gravide (12).



Det er en pågående debatt i norsk fagmiljø om rutinemessig urin dyrkning av gravide er hensiktsmessig. Det er uenighet hvorvidt ubehandlet ASB representerer en stor risiko for utvikling av pyelonefritt som rettferdiggjør ressursbruken, fører til sannsynlig overforbruk av antibiotika med negative konsekvenser for mors og fosterets bakterieflora (8). Studier konkluderer med at pyelonefritt hos gravide og risiko for pyelonefritt ved ASB er langt lavere enn tidligere antatt (30-32). I kontrollerte randomiserte behandlingsstudier er det ikke vist forskjell i forekomst av pyelonefritt. Det hevdes at hele 98% gravide med ABS ikke vil ha nytte av antibiotikabehandling (33;34). Grunnet disse resultatene argumenteres det for å slutte med rutinemessig urindyrkning i svangerskapsomsorgen (8). Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorg, som er publisert av Helsedirektoratet, anbefaler fortsatt sterkt screening for bakteriuri (11). De gir ingen begrunnelse, men henviser til veilederen «Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten», hvor det står at behandlingen reduserer risiko for pyelonefritt (10). Debatten mener referansene veilederen støtter seg på, er utdaterte og tilfeldig valgt. Anbefalingene fra Helsedirektoratet, om rutinemessig urindyrkning, fører til mange tusen unødvendige antibiotikakurer hvert år. Det sykkeliggjør gravide og fører til økt betydelig samfunnsøkonomiske kostnader og stort overforbruk av antibiotika (8).

Første utgave av Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorg kom i 2008. Helt siden da har retningslinjene anbefalt screening for ASB tidlig i svangerskapet. I 2017 ble det utgitt en revidert utgave, også her ble de samme anbefalingene gitt. En Cochrane-oversikt fra 2015-2019, som vektlegger antibiotika ved ASB hos gravide kvinner, endret hovedkonklusjon fra at antibiotika er effektivt for å redusere risikoen for pyelonefritt, til at antibiotika kan være effektivt (30). Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten er nå midt i et revisjonsarbeid (35). Det åpner opp for mulig endring i anbefalingene, og det er spennende å følge med om debatten over vil bli vektlagt i eventuelle nye anbefalinger.

Standardbehandling ved cystitt i svangerskap er pivmecillinam 200 mg x 3 i 5 dager. Valgt behandlinglengde avhenger av alvorlighetsgraden og behandlingsrespons. Pivmecillinam er en type betalaktam antibiotika med tidsavhengig bakteriedrap som har god dekning mot de vanligste urinveispatogener (36). Forekomst av pivmecillinamresistent *E. coli* var kun 3,9 % i 2019 (24).

Vi registrerte stor variasjon i hvilken dose pivmecillinam eller mecillinam som ble gitt. Av 78 kvinner fikk 59 (75,6 %) 400 mg x 3 daglig, mens 17 (21,8 %) kvinner fikk 200 mg x 3 daglig. Det var to kvinner hvor dosen ikke var registrert. En dansk studie, som evaluerte behandlingsvarighet for pivmecillinam ved cystitt, konkluderte med at 5 dagers behandling med pivmecillinam 400 mg x 3 daglig, syntes å være den beste anbefalingen for gravide kvinner (37). En dansk studie fra 2016 støtter bruk av pivmecillinam 400 mg x 3 fremfor 200 mg x 3 daglig i 5 dager ved cystitt (38). I en norsk studie, hvor de sammenlignet effekten av pivmecillinambehandling for UVI forårsaket av ESBL-produserende E. coli versus ikke-ESBL-produserende E. coli, kom de frem til at en pivmecillinam dose på 200 mg x 3 daglig i 5 dagers behandling var assosiert med behandlingssvikt. For kontroll gruppen som ble behandlet med en pivmecillinamdose på 400 mg x 3 daglig, ga det god effekt uavhengig om UVI'en var forårsaket av ESBL-produserende E. coli eller ikke (39). Forhåpentligvis vil framtidige revisjoner av nasjonal retningslinje ta høyde for dette spørsmålet.

Det er gjort få studier på hvilken dose pivmecillinam som har best effekt hos gravide, men det er gjort flere studier på hvilken type antibiotika som bør benyttes ved UVI eller ASB hos gravide. En metaanalyse som vurderte hvilken antibiotika som hadde mest effekt og minst skade ved behandling av ASB under graviditet, kunne ikke trekke noen klar konklusjon. En av referansene inkludert i analysen, viste fordeler med et lengre behandlingsløpet med nitrofurantoin, og en annen viste bedre toleranse med ampicillin sammenlignet med pivmecillinam(40).

I henhold til nasjonal faglig retningslinje for antibiotika ved sykehus er standardbehandling for pyelonefritt hos gravide intravenøs cefotaxim (9). Av de 17 kvinnene som ble registrert med pyelonefritt i vår studie, fikk kun 3 av disse cefotaxim. Eldre studier hevder at cefuroxim er et foretrukket antibiotikavalg ved pyelonefritt i svangerskap (39). Mikrobiologene endret brytningspunktene (2019) for cefuroxim til intermediær ("følsom ved økt eksponering") og beholdt cefotaxim som sensitiv for E. coli (41). I vårt materiale fikk 5 av 17 (29 %) cefuroxim som førstevalg istedenfor cefotaxim, men våre data er samlet inn i en noe eldre tidsperiode.

I dette kvalitetssikringsprosjektet er det kun samlet inn materiale fra UNN Tromsø, men det er benyttet en relativt lang tidsperiode på 6 år, noe som kan styrke resultatene. En annen styrke er at data er samlet inn med grundig gjennomgang av medisinske opplysninger som var tilgjengelig i pasientjournal. Flere av diagnosekodene er kvalitetssikret og rekodet der de ikke

var i henhold til ICD-10 kodeverket, som har redusert feilregistrering av antall infeksjoner. En svakhet ved studien er at vi kun har studert et selektert utvalg diagnosekoder, og vi kan derfor ikke si noe om valg av antibiotika ved andre infeksjoner ved Føde og Barselavdelingen. Inklusjonskriteriene var basert på registrert diagnosekode, som kan ha bidratt til både overrapportering og underrapportering av infeksjoner, grunnet velkjente svakheter ved koding av diagnoser. I tillegg manglet vi en del data fra enkelte deltagere, som kan ha resultert i underrapportering av type og dose antibiotika som ble gitt.

## **6 Konklusjon**

Hovedkonklusjonen i vår studie er at valg av antibiotika ved utvalgte infeksjoner i stor grad (>90 %) var i samsvar med anbefalingene i nasjonal faglig retningslinje. Dette gjelder både for empirisk startvalg og ved endret antibiotika etter revurdering. Føde og Barsel avdelingen har tydeligvis gode rutiner for å sikre bakteriologiske prøver ettersom mer enn 97 % av kvinnene fikk sikret minst en prøve til mikrobiologisk diagnostikk ved mistanke om infeksjon.

Ved å følge nasjonal faglig retningslinje ble smalspektret antibiotika i større grad enn bredspektret antibiotika benyttet, noe som er positivt med tanke på fremtidig resistentutvikling. I nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika ved sykehus er behandling av korioamnionitt ikke omtalt. Dette er noe som fagmiljøet bør argumentere for i revidert versjon slik at samtlige infeksjoner i svangerskap og barselstid samles under ett. Føde og Barselavdelingen ved UNN Tromsø oppfordres til å fortsette det gode arbeidet som er dokumentert i denne oppgaven.

## 7 Litteraturliste

### Uncategorized References

1. Antibiotikaresistens [nettdokument]. Oslo: FHI [oppdatert 11. november 2017; lest 04. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
2. Nordeng S, Nordeng H, Høye S. [Use of antibiotics during pregnancy]. Tidsskr Nor Laegeforen 2016;136(4):317-21.
3. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest 2008;38 Suppl 2:50-7.
4. Gilbert NM, O'Brien VP, Hultgren S, Macones G, Lewis WG, Lewis AL. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. Glob Adv Health Med 2013;2(5):59-69.
5. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyżko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci 2015;11(1):67-77.
6. Habak PJ, Griggs JRP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. I: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
7. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. Am Fam Physician 2000;61(3):713-21.
8. Backe B, Jacobsen AF, Magnussen EB, Morken N. Rutinemessig urindyrkning hos gravide – slutt med det [nettdokument]. Oslo: Tidsskr Nor Legeforen [oppdatert 24. november 2020; lest 28. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2020/11/debatt/rutinemessig-urindyrkning-hos-gravide-slutt-med-det#ref9>
9. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus [nettdokument]. Oslo: Helsedir [oppdatert 15. mars 2021; lest 04. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
10. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten [nettdokument]. Oslo: Helsedir [oppdatert 15. november 2016; lest 21. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotikabruk-i-primaerhelsetjenesten>
11. Gravide bør få tilbud om undersøkelse av urin for asymptomatisk bakteriuri i første trimester [nettdokument]. Oslo: Helsedir [oppdatert 27. august 2019; lest 30. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen/forebygging-av-smittsomme-sykdommer-og-screening-for-infeksjoner-hos-gravide/gravide-bor-fa-tilbud-om-undersokelse-av-urin-for-asymptomatisk-bakteriuri-i-forste-trimester>
12. Kolstrup N, Vold C, Melbye H. Asymptomatisk bakteriuri hos gravide [nettdokument]. Oslo: Tidsskr Nor Legeforen [oppdatert 14. august 2003; lest 16. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2003/08/originalartikkel/asymptomatisk-bakteriuri-hos-gravide>
13. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2018;219(1):40-51.
14. Zaki D, Balayla J, Beltempo M, Gazil G, Nuyt AM, Boucoiran I. Interaction of chorioamnionitis at term with maternal, fetal and obstetrical factors as predictors of neonatal mortality: a population-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2020;20(1):454.
15. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. Clin Perinatol 2015;42(1):155-65, ix.

16. Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgraduate Medical Journal* 2015;91(1080):572-8.
17. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(6):393-9.
18. Khaskheli M-N, Baloch S, Sheeba A. Risk factors and complications of puerperal sepsis at a tertiary healthcare centre. *Pak J Med Sci* 2013;29(4):972-6.
19. van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(3):249-54.
20. Barselbeber (puerperal sepsis) [nettdokument]. Oslo: Helsedir [oppdatert 08. januar 2018; lest 01. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/genitalia/barselbeber-puerperal-sepsis#referere>
21. Øverland E, Ellingsen L, Heide H, Aaby E, Einarson E, Nordhagen I. ONEWS: Obstetric Norwegian Early Warning Score System [nettdokument]. Oslo: Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp [oppdatert 17. februar 2020; lest 25. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/onews/>
22. Bridwell RE, Carius BM, Long B, Oliver JJ, Schmitz G. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. *West J Emerg Med* 2019;20(5):822-32.
23. Ellingsen L, Yli B, Johansen L, Rolfsen A, Øverland E, Skrede S. Maternell sepsis [nettdokument]. Oslo: Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp [oppdatert 16. februar 2020; lest 25. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/sepsis/>
24. Simonsen GS, Blix HS, Grave K, Urdahl AM. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM/NORM-VET 2019. ISSN: 1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic). Tilgjengelig fra: <https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagr%C3%A5d/NORM%20-%20Norsk%20overv%C3%A5kingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM%20NORM-VET%202019.pdf>
25. Antibiotika og graviditet [nettdokument]. Oslo: Helsedir [oppdatert 01. september 2020; lest 04. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/antibiotika-og-graviditet>
26. Yli B, Ellingsen L, Johansen T, Øverland E, Rolfsen A. Feber under fødsel og chorioamnionitt [nettdokument]. Oslo: Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp [oppdatert 16. februar 2020; lest 04. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/feber-under-fodsels-og-chorioamnionitt/>
27. Holmgren HL, Svendsen KM. Valg av antibiotika i Finnmarkssykehuset – fornuft eller følelser? Etterlevelse av nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus [Masteroppgave]. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet; 2019. Tilgjengelig fra: <https://munin.uit.no/handle/10037/21020>
28. Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;57(2):326-30.

29. L1.2.4 Cefalosporiner [nettdokument]. Oslo: Legemiddelhåndboka [oppdatert januar 2018; lest 10. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.4/Cefalosporiner>
30. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(11).
31. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16(1):336.
32. Wingert A, Pillay J, Sebastiani M, Gates M, Featherstone R, Shave K, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open* 2019;9(3):e021347.
33. Schaeffer EM. Re: Maternal and Neonatal Consequences of Treated and Untreated Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy: A Prospective Cohort Study with an Embedded Randomised Controlled Trial. *J Urol* 2016;195(4 Pt 1):955.
34. Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6592):270.
35. Høye S. Rutinemessig urindyrkning hos gravide – fordeler og ulemper [nettdokument]. Oslo Tidsskr Nor Legeforen [oppdatert 15. desember 2020; lest 28. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2020/12/kommentar/rutinemessig-urindyrkning-hos-gravide-fordeler-og-ulemper>
36. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jennum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *PLoS One* 2014;9(1):e85889-e.
37. Boel JB, Jansåker F, Hertz FB, Hansen KH, Thønnings S, Frimodt-Møller N, et al. Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(9):2767-73.
38. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Bjerrum L, Dahl Knudsen J. The efficacy of pivmecillinam: 3 days or 5 days t.i.d against community acquired uncomplicated lower urinary tract infections – a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial study protocol. *BMC Infectious Diseases* 2016;16(1):727.
39. Bollestad M, Grude N, Solhaug S, Raffelsberger N, Handal N, Nilsen H-JS, et al. Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73(9):2503-9.
40. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):Cd007855.
41. Lindemann PC, Gammelsrud KW, Löhr IH, Akselsen P, Lindbæk M, Sundsfjord A. Valg av antibiotika – viktig endring i prøvesvar fra mikrobiologen [nettdokument]. Oslo Tidsskr Nor Legeforen [oppdatert 10. september 2019; lest 31. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2019/09/debatt/valg-av-antibiotika-viktig-endring-i-provesvar-fra-mikrobiologen>

## 8 Tabeller

Tabell 1: ICD-diagnoser inkludert i studien

Infeksjon i urinveiene	Infeksjon i amnion og fosterhinne	Barselinfeksjon
<p><b>N10:</b> Akutt tubukointerstitiell nefritt (pyelonefritt)</p> <p><b>N30:</b> Cystitt</p> <p><b>N39:</b> Andre forstyrrelser i urinsystemet</p> <p><b>O23:</b> Infeksjoner i urinveier og kjønnsorganer under svangerskap</p> <p><b>O23.1:</b> Infeksjon i urinblære under svangerskap</p> <p><b>O23.2:</b> Infeksjon i urinrør under svangerskap</p> <p><b>O23.3:</b> Infeksjon i andre deler av urinveiene under svangerskap</p> <p><b>O23.4:</b> Uspesifikk infeksjon i urinveiene under svangerskap</p> <p><b>O23.5:</b> Infeksjon i kjønnsorganene under svangerskap</p> <p><b>O23.9:</b> Andre og uspesifiserte infeksjoner i urinveier og kjønnsorganer under svangerskap</p>	<p><b>O41.1:</b> Infeksjon i amnion og fosterhinner</p>	<p><b>O85:</b> Barselfeber</p> <p><b>O86:</b> Andre barselinfeksjoner</p> <p><b>O86.0:</b> Infeksjon i sår etter obstetrisk inngrep</p> <p><b>O86.2:</b> Urinveisinfeksjon etter forløsning (Tilstander i N10-N12, N15.-, N30.-, N34.-, N39.0 etter forløsning)</p> <p><b>O86.3:</b> Andre infeksjoner i urinveier og kjønnsorganer etter forløsning</p> <p><b>O86.4:</b> Pyreksi av ukjent årsak etter forløsning</p>

**Tabell 2: Karakteristika for 280 fødende kvinner ved UNN, Tromsø 2014-2019**

	Antall	Gjennomsnitt $\pm$ SD	Spredning
Alder (år)	280	30,2 $\pm$ 5,8	18-46
BMI før svangerskapet (kg/cm <sup>2</sup> )	255	26,5 $\pm$ 6,9	17-59
Røyking (n, %)	279	12	4,3
Paritet (0, 1, $\geq$ 2) (n, %)	280	95/108/77	34/39/27
Ikke-europeisk etnisitet (n, %)	280	50	17,9
Type 1 diabetes (n, %)	280	2	0,7
Type 2 diabetes (n, %)	280	6	2,1
Svangerskapsdiabetes (n, %)	280	21	7,5
Preeklampsia (n, %)	280	26	9,3
Normal fødsel (n, %)	268	136	50,8
Keisersnitt (n, %)	268	118	44,0
Vaginal instrumentell forløsning (n, %)	268	14	5,2
Tvillingsvangerskap (n, %)	258	11	4,3
Fødselsvekt for enkeltsvangerskap (gram)	247	3226 $\pm$ 999	452-5122
Svangerskapslengde (uker)	266	37,6 $\pm$ 4,8	23-43
For-tidlig fødsel (n, %)	266	58	21,8



**Tabell 3: Type infeksjoner blant 280 fødende kvinner ved UNN, Tromsø 2014-2019**

		Antall	Andel (%)
O23.0	Infeksjon i nyre under svangerskap	17	6,9
O23.1	Infeksjon i urinblære under svangerskap	66	26,7
O23.9	Andre uspesifiserte infeksjoner i urinveier eller kjønnsorganer under svangerskap	2	0,8
O86.2	Urinveisinfeksjon etter forløsning	31	12,5
	<b>Totalt antall urinveisinfeksjoner</b>	<b>116</b>	
O41.1	Korioamnionitt	37	14,9
O85	Barselfeber	70	28,3
O86.0	Infeksjon i sår etter obstetrisk inngrep	22	8,9
O86.8	Andre spesifiserte barselinfeksjoner	2	0,8
	<b>Totalt antall infeksjoner</b>	<b>247</b>	
O86.4	Pyreksi av ukjent årsak etter forløsning	9	3,2
	Gitt GBS-profylakse uten informasjon om infeksjon – men gitt infeksjonskode og blitt feilkodet som infeksjon	24	8,6
	<b>Totalt antall kvinner som er registrert</b>	<b>280</b>	

**Tabell 4. Antibiotika gitt ved infeksjoner, hvor førstevalg var i henhold til nasjonal faglig retningslinje (ihht veil.), og der revurdering ble vurdert som hensiktsmessig samt dyrkningsprøver som ble tatt. Antall (n) og andel (%) for hver infeksjon.**

Førstevalg				Revurdering				Dyrkning u v b
Antibiotika	n	%	ihht veil.	Antibiotika	n	%	Hensiktsmessig	
<b>Infeksjon i nyre under svangerskap (n = 17)</b>							100 %	94 <sup>u</sup> /53 <sup>v</sup> /59 <sup>b</sup>
Cefuroxim	5	29		Amoxicillin	4	29		
Cefotaxim	3	18		Pivmecillinam	4	29		
Cefotaxim + Metronidazol	2	12		Keflex	2	14		
Ampicillin + Gentamicin	2	12		Andre	4	28		
Andre	5	24						
<b>Infeksjon i urinblære under svangerskap (n = 66)</b>							100 %	100 <sup>u</sup> /67 <sup>v</sup>
Pivmecillinam	40	61		Amoxicillin	2	17		
Mecillinam	5	8		Apocillin	2	17		
Trimetoprim	4	6		Pivmecillinam	1	8		
Furadantin	3	5		Mecillinam	1	8		
Amoxicillin	3	5		Cefotaxim	1	8		
Apocillin	3	5		Furadantin	1	8		
Andre	8	12		Andre	4	33		
<b>Urinveisinfeksjon etter forløsning (n = 31)</b>							94 %	97 <sup>u</sup> /42 <sup>v</sup> /19 <sup>b</sup>
Pivmecillinam	15	50		Amoxicillin	4	40		
Cefuroxim	3	10		Pivmecillinam	1	10		
Amoxicillin	2	7		Trimetoprim	1	10		
Benzylpenicillin	2	7		Cefotaxim	1	10		
Andre	8	26		Andre	3	30		
<b>Korioamnionitt (n = 37)</b>							62 %	59 <sup>v</sup> / 46 <sup>b</sup>

Benzylpenicillin + Gentamicin	15	41		Apocillin	3	13		
Benzylpenicillin	6	16		Cefotaxim	3	13		
Benzylpenicillin + Klindamycin + Gentamicin	4	11		Ampicillin	2	9		
Benzylpenicillin + Klindamycin	3	8		Benzylpenicillin + Klindamycin	2	9		
Cefotaxim + Metronidazol	2	5		Klindamycin	2	9		
Cefuroxim + Metronidazol	2	5		Andre	11	48		
Andre	5	14						
<b>Barselseber (n = 70)</b>			94 %				93 %	97 <sup>u</sup> / 93 <sup>b</sup>
Benzylpenicillin + Klindamycin	37	53		Klindamycin	18	30		
Benzylpenicillin + Klindamycin + Gentamicin	25	36		Apocillin	7	11		
Klindamycin	2	3		Apocillin + Klindamycin	11	18		
Klindamycin + Gentamicin	1	1		Dicloxacillin	5	8		
Benzylpenicillin + Gentamicin + Metronidazol	1	1		Amoxicillin + Metronidazol	4	7		
Benzylpenicillin + Metronidazol	1	1		Klindamycin + Metronidazol	4	7		
Ampicillin + Klindamycin	1	1		Metronidazol	2	3		
Cefotaxim + Metronidazol	1	1		Amoxicillin	2	3		
Dicloxacillin + Metronidazol	1	1		Metronidazol	2	3		
				Andre	5	11		
<b>Infeksjon i sår etter obstetrisk inngrep (n = 22)</b>			95 %				95 %	77 <sup>s</sup> / 68 <sup>v</sup> / 32 <sup>b</sup> / 63 <sup>u</sup>
Klindamycin	14	3		Dicloxacillin	40	6		
Dicloxacillin	19	4		Klindamycin	20	3		
Kloxacillin	14	3		Keflex	13	2		
Benzylpenicillin + Klindamycin + Gentamicin	14	3		Klindamycin + Tazocin	7	1		
Benzylpenicillin + Klindamycin	10	2		Andre	20	3		
Cefotaxim + Metronidazol	10	2						
Andre	19	4						

Dyrkningsprøve tatt, u = urin, v = vagina, b = bldkultur, s = sår

**Tabell 5.** Oppsummering av de 17 kvinnene som har fått antibiotika som **ikke var** i henhold til veileder

Revidert Diagnose	AB start valg	Mikrobe	Urin dyrkning	Vaginal dyrkning	Sår dyrkning	Tatt blodkultur
O230	Ceftazidim	E. coli	1	1	0	0
O230	Ampicillin_Gentamicin	E. coli	1	1	0	1
O862	Erytromycin	GBS	1	1	0	0
O862	Ikke behandlet UVI	Klebsiella pneumonia og enterococcus faecalis	1	0	0	0
O411	Tazocin	Ingen vekst i urin og blodkultur	1	1	0	1
O411	Benzylpenicillin	Ingen vekst	0	0	0	1
O411	Benzylpenicillin	Ingen vekst	0	0	0	1
O411	Benzylpenicillin	Ikke påvist	1	1	0	0
O411	Cefuroxim + Metronidazol	Ikke tatt	0	0	0	0
O411	Benzylpenicillin	Ikke påvist	0	0	0	1
O411	Cefotaxim + Metronidazol	Enterococcus faecalis i urin	1	1	0	0
O411	Cefotaxim + Metronidazol	GBS i urin	1	0	0	1
O85	Klindamycinmycin	Gule stafylokokker i sårsekret	1	1	1	1
O85	Benzylpenicillin + Metronidazol	Gule stafylokokker i morsmelk	1	1	1	1
O85	Cefotaxim + Metronidazol	Ingen vekst i urin, blodkultur eller vaginalt sekret	1	1	0	1
O85	Dicloxacillin + Metronidazol	Blandingsflora	1	1	0	1
O860		Ingen vekst i urin, blodkultur eller vaginalt sekret	1	1	1	1

**Tabell 6.** Oppsummering av de 23 kvinnene som har fått antibiotika som annet valg som **ikke var** vurdert som hensiktsmessig

Revidert Diagnose	AB endringsvalg	Mikrobe	Urin dyrkning	Vaginal dyrkning	Sår dyrkning	Tatt Blodkultur
O862	Ikke angitt behandling	Klebsiella pneumonia og enterococcus faecalis	1	0	0	0
O862	Ikke angitt behandling	GBS	1	1	0	0
O411	Apocillin	GBS og blandingsflora	1	1	0	1
O411	Cefuroxim + Metronidazol	Ingen vekst	0	0	0	1
O411	Cefotaxim	Ikke påvist	1	1	0	0
O411	Ikke angitt behandling	Ikke tatt	0	0	0	0
O411	Ikke angitt behandling	Streptococcus anginosus	0	0	1	0
O411	Ikke angitt behandling	Ikke tatt	0	0	0	0
O411	Ikke angitt behandling	Ingen vekst	1	0	0	1
O411	Cefalotin + Metronidazol	Ingen vekst	1	1	0	0
O411	Apocillin	Enterococcus faecalis i urin	1	0	0	0
O411	Ikke angitt behandling	GBS i urin	1	1	1	0
O411	Ikke angitt behandling	Ikke tatt	0	0	0	0
O411	Ikke angitt behandling	Ingen vekst, negativ blodkultur	1	1	0	1
O411	Ikke angitt behandling	Ingen veks, negativ blodkultur	0	0	0	0
O411	Benzylpenicillinpenicillin + Klindamycin	GBS vaginalt, interuterint og aspirat	1	1	0	1
O85	Amoxicillin_Metronidazol	Gule stafylokokker i morsmelk	1	1	1	1
O85	Ikke angitt behandling	Blandingsflora vaginalt, ingen vekst i urin og blodkultur	1	1	0	1
O85	Ikke angitt behandling	Ikke påvist vaginalt sekret, blodkultur eller sårsekret	0	1	1	0
O85	Ikke angitt behandling	Blandingsflora	1	1	0	1
O85	Ikke angitt behandling	Ingen vekst urin og blodkultur normalflora vaginalt	1	1	0	0
O860	Ikke angitt behandling	Ingen vekst i urin, blodkultur eller vaginalt sekret	1	1	1	1
O868	Tazocin_Keflex	Ingen vekst i sår eller blodkultur	1	0	1	1

## 9 GRADE

<p><b>Referanse:</b> Zaki D, Balayla J, Beltempo M, Gazil G, Nuyt AM, Boucoiran I. Interaction of chorioamnionitis at term with maternal, fetal and obstetrical factors as predictors of neonatal mortality: a population-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Aug 8;20(1):454. doi: 10.1186/s12884-020-03142-0. PMID: 32770947; PMCID: PMC7414575.</p>		<p><b>Studiedesign:</b> Kohortestudie</p>	
		Grade - kvalitet	Moderat
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å avgjøre om det er en sammenheng mellom chorioamnionitt og risikofaktorer fra mor- og foster som gir økt nyfødtdødelighet og tidlig nyfødtdødelighet</p>	<p><b>Studiedesign:</b> Retrospektiv populasjonsbasert kohortstudie</p> <p><b>Populasjon:</b> n = 9 034 428. Alle levendefødte etter uke 37 eller mer var inkludert. Flere svangerskap og foster med alvorlige medfødte anomalier ble ekskludert.</p> <p><b>Kohorter:</b> Kvinner med chorioamnionitt og kvinner uten chorioamnionitt</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Blant de 9,034,428 levende fødte, var prevalensen for chorioamnionitt 1,29% (95% CI 1.28-1.30%). Insidensen av nyfødt død og tidlig nyfødt død var 0,09% og 0,06% i chorioamnionitt-gruppen, mot 0,06% og 0,04% i gruppen uten chorioamnionitt (p = 0,0003 og &lt;0,0001).</p> <p>Røyking, i sammenheng med chorioamnionitt, var signifikant assosiert med nyfødt død og tidlig nyfødt død (OR 2.44, CI:1.34–4.43/ 2.36 CI:1.11–5.01). Men røyking var ikke assosiert i fravær av chorioamnionitt (OR 0.93, 95% CI:0.82–1.05).</p> <p>For nyfødt død var virkningen av svangerskapsalderen (37 uker sammenlignet med 39 uker) viktigere i sammenheng med chorioamnionitt (OR = 3,19, 95% KI: 1,75-5,82 versus 1,63, 95% KI: 1,49-1,79). På samme måte var effekten av røyking på risikoen for nyfødt død høyere i sammenheng med chorioamnionitt (OR 2,44, 95% KI: 1,34-4,43 versus 1,24, 95% KI: 1,14-1,35).</p> <p>De viktigste risikofaktorene risikofaktorer for nyfødt død og / eller tidlig nyfødt død: lav utdanning hos mor, mors alder over 40, fedme (BMI&gt; 35 kg / m2), sen eller ingen prenatal omsorg, diabetes, mekoniumfarget fostervann, alle svangerskapsalder bortsett fra uke 39, nyfødtvekt &lt;2500 g og levering ved vakuüm eller keisersnitt.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja. Alle levende fødte etter uke 37 var inkludert.</li> <li>• <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ja</li> <li>• <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</b> Ja</li> <li>• <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei</li> <li>• <b>Var studien prospektiv?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja. De fulgte opp til etter 28 dager etter levende fødsel.</li> <li>• <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</b> Ja</li> <li>• <b>Tror du på resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Ja. Resultatene kan trolig overføres til andre sykehus som har føde- og barsel avdeling.</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Det er viktig å tilstrebe røykeslutt hos gravide kvinner, da det har positiv assosiasjon med chorioamnionitt og nyfødt død.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke:</b> Hovedstyrken i studien er at der er en populasjonsbasert analyse med et stort antall utfall. Det er den første studien som tar sikte på å utforske mors- og fosterrisikofaktorer ved termin for nyfødt død og dere interaksjon med chorioamnionitt.</p> <p><b>Svakhet:</b> Retrospektiv studie, og derfor kan ikke kausalitet antas. Resultatene er basert på dataene fra 2010-2013, fordi dette var årene med den mest komplette informasjonen om barnedødelighet som var offentlig tilgjengelig. Kriteriene for den kliniske diagnosen chorioamnionitt har blitt revidert siden 2011. Dødsårsak for de nyfødte var ikke tilgjengelig, noe som kunne gitt ytterligere informasjon for utfallet.</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Hoved utfall:</b> Resultatene som ble målt var (1) nyfødt død definert som død de første 28 dagene etter levende fødsel, og (2) tidlig nyfødt død definert som død de første 7 dagene etter levende fødsel.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> Ikke oppgitt.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Alle analysene ble gjennomført i SAS 9.4 software. P-verdi ble brukt for å avgjøre hvilken variabel som skulle tas med i studien. 95% konfidensintervaller (CI) var justert for odds ratio (OR). Analysene inkluderte bare kvinner med fullstendige data</p>		
<p>Røyking og preterm fødsel har en positiv interaksjon med chorioamnionitt og risikoen for nyfødt dødelighet. Dette bør tas i betraktning når man rådgiver kvinner. Røykeslutt er et viktig tema i fødselsomsorg, og risiko forbundet med røyking bør diskuteres under prenatalundersøkelse.</p>			
<b>Land. År data innsamling</b>			
USA 0.1.01.2011-31.12.2013			

<b>Referanse: Referanse:</b> Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jennum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli. PLoS One. 2014;9(1):e85889-e.			<b>Studiedesign: Populasjonsbasert studie</b>	
			<b>Grade - kvalitet</b>	Lav
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>	
Å undersøke effekten av mecillinam-behandling for urinveisinfeksjoner forårsaket av ESBL som produserer E. coli.	<p><b>Populasjon:</b> 343 pasienter er inkludert i studien.</p> <p><b>Utfall – hoved utfall:</b> Høy frekvens av mecillinambehandlingssvikt hos pasienter med UVI forårsaket av ESBL produserende E. coli.</p>	<p><b>Hovedfunn</b>  <b>Totalt 343 pasienter (gjennomsnittalder 59 år) ble inkludert, hvorav 158 (46%) ble behandlet med mecillinam.</b></p> <p><b>81 pasienter (24%, gjennomsnittalder 54) hadde infeksjon forårsaket av ESBL som produserte E. coli. 41 av disse pasientene (51%) fikk mecillinam som primærbehandling.</b></p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei</li> <li>• Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja</li> <li>• Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei</li> <li>• Var responderaten høy nok? Usikkert</li> <li>• Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Usikkert</li> <li>• Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design? Ja</li> <li>• Var registreringen prospektiv? Nei</li> <li>• Var oppfølgingen lang nok! Usikkert</li> <li>• Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Usikkert</li> <li>• Stoler du på resultatene? Delvis</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>• Annen litteratur som støtter resultatene? Ja</li> <li>• Hva betyr resultatene for endring av praksis? De mener 200 mg mecillinam kun skal brukes på ukompliser UVI. Ved komplisert UVI med ESBL-produserende E.Coli bør man bruke en høyere dose.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b>  <b>Styrke:</b> Ikke oppgitt  <b>Svakhet:</b> Ikke oppgitt</p>	
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> Alder, kjønn, antall UVI, dose antibiotika, ESBL eller ikke ESBL.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Multivariable logistisk regresjonsanalyser ble utført for å identifisere</p>	<p><b>Mecillinambehandlingssvikt ble observert hos 18 (44%) av pasienten som hadde ESBL-produserende E.Coli og hos 16 (14%) av pasientene med UVI forårsaket av ikke-ESBL produserende E.Coli.</b></p>		
<b>Studien viser at ESBL-produserende E.coli ga en høyere frekvens av mecillinam-behandlingssvikt enn UVI forårsaket av ikke-ESBL-produserende E.Coli.</b>	<p>behandlingsmidler og pasient- eller bakterieegenskaper assosiert med behandlingssvikt</p>	<p><b>Studien viser at ESBL-produserende E.coli ga en høyere frekvens av mecillinambehandlingssvikt enn UVI forårsaket av ikke-ESBL-produserende E.Coli.</b></p>		
<b>Land. År data innsamling</b>				
Norge. 2001				

<b>Referanse:</b> Dag Berild, Atefeh Mohseni, Lien My Diep, Mogens Jensenius, Signe Holta Ringertz, Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 57, Issue 2, February 2006, Pages 326–330, <a href="https://doi.org/10.1093/jac/dki463">https://doi.org/10.1093/jac/dki463</a>		<b>Studiedesign:</b> Pasientserie	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav til moderat
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke om resultatene av blodkulturer førte til endring i antibiotikabruk og g kostnad på et universitetssykehus i Norge</p>	<p><b>Populasjon:</b> 214 pasienter med bakteriemi ble inkludert i studien.</p> <p><b>Utfall – hoved utfall:</b> Resultatene fra blodkultur førte til reduksjon i antall antibiotika, innsnevring og lavere kostnader.</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Antibiotikabruken i 226 tilfeller av bakteriemi hos 214 pasienter ble analysert.</p> <p>I henhold til retningslinjene bør empirisk antibiotikabehandling justeres i 166 av tilfellene. Antibiotikabruk ble justert i 146 (88%) av disse tilfellene, noe som førte til en innsnevring av behandling i 118 (80%) tilfeller.</p> <p>Sammenlignet med empirisk behandling var det en reduksjon på 22% i antall antibiotika. Justering av terapi ble oftere utført i gramnegative bakteriemi og polymikrobielle kulturer enn i gram-positive bakteriemi.</p> <p>I bakteriemi forårsaket av ampicillinresistent E. coli ble ampicillin for det meste erstattet av ciprofloxacin. Kostnaden for 7 dagers justert terapi i 146 tilfeller var 19 800 euro (23%) mindre enn for 7 dager med empirisk terapi.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?</b> Nei</li> <li>• <b>Var inklusjonskriteriene klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?</b> Nei</li> <li>• <b>Var responderaten høy nok?</b> Usikkert</li> <li>• <b>Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene?</b> Usikkert</li> <li>• <b>Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?</b> Ja</li> <li>• <b>Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design?</b> Ja</li> <li>• <b>Var registreringen prospektiv?</b> Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingen lang nok!</b> Usikkert</li> <li>• <b>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene?</b> Retrospektiv så ingen oppfølging</li> <li>• <b>Stoler du på resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja</li> <li>• <b>Annen litteratur som støtter resultatene?</b> Ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Svakhet:</b> Ikke oppgitt</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> demografiske data, innledende diagnoser, rapportert antibiotikallergi, faktorer som disponerte for infeksjoner, behandlingsvarighet, sykehusopphold og dødelighet.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> X2-test og fisher exact test ble brukt for kategoriske variabler. For sammenligning av to uavhengige grupper ble t-test eller mann-Whitney test bruk. 95% konfidensintervallene (95% KI) for median ble gitt ved hjelp av bootstrap-metoden.</p>		
Justering av antibiotikabehandling i henhold til resultatene av blodkultur førte til en reduksjon i antall antibiotika og en innsnevring av antibiotikabehandling. Kostandene for antibiotika gikk ned.			
<b>Land. År data innsamling</b>			
Norge. 2001			



<p><b>Referanse:</b> Bollestad M, Grude N, Solhaug S, Raffelsberger N, Handal N, Nilsen HS, Romstad MR, Emmert A, Tveten Y, Søråas A, Jenum PA, Jenum S, Møller-Stray J, Weme ET, Lindbaek M, Simonsen GS; (the Norwegian ESBL UTI study group). Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli: a prospective, multicentre, observational cohort study. J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2503-2509. doi: 10.1093/jac/dky230. PMID: 29982514.</p>			<p><b>Studiedesign:</b> Kohortestudie</p>	
			<p><b>Grade - kvalitet</b></p>	<p>Moderat</p>
<p><b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b></p>				
<p><b>Formål</b></p>	<p><b>Materiale og metode</b></p>	<p><b>Resultater</b></p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Usikkert</li> <li>• <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ja</li> <li>• <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?*</b> Ja</li> <li>• <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</b> Ja</li> <li>• <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei</li> <li>• <b>Var studien prospektiv?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser?</b> Nei</li> <li>• <b>Tror du på resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Ja</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Pivmecillinam 400 mg gitt tre ganger daglig i &gt; 5 dager er et godt behandlingsalternativ for ESBL-produserende E. coli som forårsaker samfunnservivet UVI.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke:</b> dette er den største studien som er utført for å evaluere den kliniske og bakteriologiske effekten av pivmecillinambehandling for ESBL-produserende E.Coli. Det var en prospektiv, multisenter, observasjons, kohortstudie som sikrer en høy kvalitet på data som representerer den norske befolkningen.</p> <p><b>Svakhet:</b> Inkludering av kontrollpasienter var utfordrende da det var dere allmennleger som inviterte deltagere til å delta. Inkluderingsperioden ble avsluttet for tidlig, for å sikre sammenliknbar tid. Pasientene ble ikke randomisert til å motta en spesifikk pivmecillinam-dose eller behandlingens lengde. ESBL-tilfellene opplevde høyere grad av redusert allmenntilstand enn kontrollgruppene, og pivmecillinam i en dose på 400 mg gitt tre ganger daglig er anbefalt behandling ved akutt pyelonefritt som igjen er assosiert med redusert allmenntilstand. Det kan forklare hvorfor en høyere andel av ESBL-tilfellene fikk behandling med pivmecillinam ved denne dosen.</p>	
<p>Sammenligne de kliniske og bakteriologiske resultatene av pivmecillinam-behandling for urinveisinfeksjoner forårsaket av ESBL-produserende E.Coli kontra ikke-ESBL-produserende E.Coli i poliklinisk sammenheng</p>	<p><b>Populasjon:</b> Kvinner i alderen ≥16 år med pivmecillinam-behandlet samfunnservivet UVI forårsaket av E.Coli. Totalt 88 ESBL-tilfeller og 74 ikke ESBL-kontroller ble inkludert i studien.</p> <p><b>Kohorter:</b> UVI forårsaket av ESBL-produserende E. coli sammenlignet med UVI forårsaket uten ESBL-produserende E.coli</p> <p><b>Hoved utfall:</b> En pivmecillinam dose på 400 mg gitt tre ganger daglig ga kliniske og bakteriologiske effekter hos kvinner med UVI forårsaket av ESBL-produserende E. coli.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Kaplan-Meier og log-rank tester ble brukt til å analysere tid til fravær av symptomer. Behandlingssvikt ble analysert ved hjelp av binær logistisk regresjonsmodell. Innsamlede data ble analysert ved bruk av SPSS versjon 24.</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Mediantiden til fravær av symptomer etter behandlingsstart var 5 dager for ESBL-produserende E. coli og 3 dager for ikke- ESBL-produserende E. coli.</p> <p>Andelen kvinner som måtte endre antibiotikaregime i oppfølgingstiden var høyere hos ESBL-tilfellene [30/88 (34.1%) versus 10/72 (13.9%), P &lt; 0.01].</p> <p>Vedvarende bakteruri var ikke-signifikant mer vanlig blant ESBL-tilfellene enn i kontrollgruppen.</p> <p>En Pivmicillinam dose på 200mg gitt tre ganger daglig i ≤5 dager var assosiert med behandlingssvikt for ESBL-produserende E. coli gruppen. For subgruppene som blir behandlet med en pivmecillinam dose på 400 mg gitt tre ganger daglig fant de ingen signifikant økt effekt eller behandlingssvikt mellom ESBL-tilfellene og kontrollgruppen, dette var uavhengig av behandlingsvarighet.</p>		
<p><b>Konklusjon</b></p> <p><i>Pivmecillinam dosert 400mg tre ganger daglig ga sammenliknbare kliniske og bakteriologiske effekt hos kvinner forårsaket av E.Coli uavhengig av ESBL-produksjon</i></p>				
<p><b>Land. År data innsamling</b></p> <p>Norge. April 2013 – August 2016</p>				

<b>Referanse:</b> Jonas Bredtoft Boel, Filip Jansåker, Frederik Boëtius Hertz, Katrine Hartung Hansen, Sara Thønnings, Niels Frimodt-Møller, Jenny Dahl Knudsen, Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by Escherichia coli: a retrospective Danish cohort study, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 74, Issue 9, September 2019, Pages 2767–2773, <a href="https://doi.org/10.1093/jac/dkz211">https://doi.org/10.1093/jac/dkz211</a>			<b>Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie</b>	
			<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>	
<p>Å evaluerer viktigheten av behandlingsvarighet for terapeutisk effekt av pivmecillinam for samfunservet urinveisinfeksjoner forårsaket av Escherichia coli.</p>	<p><b>Populasjon:</b> Kvinner og menn i alderen ≥18 år som hadde blitt startet på en empirisk pivmecillinam behandling pga en signifikant E.Coli bakteriuri.</p> <p><b>Kohorter:</b> Deltageren ble delt inn i henhold til behandlingsregime (3, 5 eller 7 dager), kjønn (kvinner eller menn), alder (18-50,51-70 eller &gt; 70 år) og ESBL-produksjon (ESBL eller ikke-ESBL)</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Av de 21864 tilfellene av UVI forårsaket av E. coli, var 2534 (11,5%) av tilfellene menn. 954 (4,4%) av tilfellene produserte E. coli ESBL og 125 (13,1%) av disse var hos menn.</p> <p>Behandlingsregimet med 3 dager økte risikoen for behandlingssvikt for alle gruppene. Risikoforskjellene mellom 3 og 5 behandlingsregimet var &lt; 10% for kvinner, men &gt; 10% for menn.</p> <p>Det var kun kvinner i alderen &gt; 50 år som viste økt risiko for behandlingssvikt innen 14 dager med 5-dagersregimet, men ikke innen 30 dager. Dette var når man sammenlignet med 7-dagersregimet.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja</li> <li>• <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Nei</li> <li>• <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?*</b> Ja</li> <li>• <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</b> Ja</li> <li>• <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei</li> <li>• <b>Var studien prospektiv?</b> Nei</li> <li>• <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser?</b> Nei</li> <li>• <b>Tror du på resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Ja</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Nei</li> <li>• <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Gir gyldig støtte for hvilken varighet av pivmecillinam som er optimal behandling for UVI.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke:</b> Populajsonsbasert og inkluderte et høyt antall unike pasientner over en lang periode (6 år). Dataen som brukes er sterkt validert.</p> <p><b>Svakhet:</b> Mangler data om kliniske symptomer og pasientkomorbiditet. Noen grupper hadde for få tilfeller til å evaluere signifikante forskjeller, f.eks. gravide kvinner, menn og ESBL-tilfeller. Mangler både symptomatiske og mikrobiologiske utfall.</p>	
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Hoved utfall:</b> 5 dagers behandling med pivmecillinam 400 mg tre ganger daglig ga best effekt i de fleste gruppene.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> Intoleranse eller allergi mot første behandling, manglende samsvar, tap av resept eller endring i resept pga resistent. Men disse er ikke tatt med i studien.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Median, IQR og frekvenstabeller. Cox propotional hazards regression analyser sammen med 95% konfidensintervall.</p>			
<p>En 5-dagers behandling med pivmecillinam 400 mg tre ganger daglig er anbefalingen for behandling hos UVI hos menn, gravide kvinner og kvinner &gt; 50 år. En 3-dagers behandling syns å være tilstrekkelig for ikke gravide kvinner &lt; 50 år.</p>				
<b>Land og år data innsamling</b>				
<b>Danmark. 01.01.2010 – 30.09.2016</b>				



