



**UiT** Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

**Empirisk antibiotikabehandling av nedre sporadiske urinveisinfeksjoner hos ikke- gravide kvinner mellom 15 og 65 år.**

**En sammenlignende undersøkelse av nasjonale retningslinjer i Norge, Nederland, Sverige og Tyskland.**

Jan Niklas Mentzen

Masteroppgave medisin

MED-3950, Vår 2022

Veileder: Arnfinn Sundsfjord, IMB

## Forord

I løpet av studiet har det vært et stort fokus på hva antibiotika er, og hvordan det hjelper oss. Allerede fra begynnelsen av det første studieåret ble det fremhevet en resistensproblematikk knyttet til antibiotikabruk. Før jeg begynte å studere medisin, har jeg utdannet meg som sykepleier. Gjennom det kliniske arbeidet med pasienter og med helsepersonell har spørsmålet om bruken av antibiotika, og ikke minst resistens, kommet opp ved flere anledninger. Det som gjorde størst inntrykk var da vi hadde en pasient som hadde vært i en bilulykke. Vedkommende ble operert, men fikk i etterkant en infeksjon med en resistent mikrobe i såret. Legene og sykepleierne jobbet døgnet rundt for å hjelpe pasienten, men grunnet manglende infeksjonskontroll mistet vedkommende dessverre armen sin. På bakgrunn av denne erfaringen, samt de utallige avisartiklene som omhandler antibiotikaresistens ønsket jeg å fordype meg i denne tematikken.

I selve oppgaven er planen å sammenligne retningslinjer for empirisk bruk av antibiotika i behandling av ukompliserte sporadiske urinveisinfeksjoner hos ikke-gravide kvinner i Norge, Sverige, Tyskland og Nederland opp mot forekomst av antibiotikaresistens hos den vanligste urinveispatogene bakterien, *Escherichia coli*.

Jeg ønsker å rette en stor takk til alle de som bidro til min masteroppgave. I all hovedsak ønsker jeg å takke min veileder Arnfinn Sundsfjord for veiledning. I tillegg ønsker jeg å takke Grete Overvåg som bisto adskillig ved litteratursøket og bruken av referanser i masteroppgaven.

Tromsø, mai 2022



Jan Niklas Mentzen

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	1
Sammendrag .....	4
Ordforklaringer og forkortelser .....	5
1 Bakgrunn .....	6
1.1 Urinveisinfeksjoner .....	6
1.1.1 Mikrobiologi.....	6
1.1.2 Patogenese .....	7
1.1.3 Epidemiologi av UVI .....	7
1.1.4 Kliniske symptomer og prøvetaking .....	8
1.2 Antibiotika som benyttes i behandling av sporadiske nedre UVI.....	8
1.2.1 Pivmecillinam.....	8
1.2.2 Nitrofurantoin.....	9
1.2.3 Nitroxoline .....	10
1.2.4 Fosfomycin.....	10
1.2.5 Trimetoprim .....	11
1.3 Antibiotikaresistens .....	12
1.3.1 Resistensmekanismer .....	12
1.3.2 Samfunnsbyrden ved antibiotikaresistens .....	13
1.4 Nasjonale retningslinjer.....	13
1.5 Formål og avgrensning.....	14
2 Material og metode.....	15
2.1 Litteratursøk .....	15
2.2 Håndsök.....	15
2.3 Inklusjonskriterier .....	16
3 Resultat.....	17

3.1	Flytdiagram for utvelgelse av studier.....	17
3.2	Dagens retningslinjer.....	17
3.3	Resistensforekomst hos <i>E. coli</i> urinveisisolater.....	18
3.4	Viktige momenter i retningslinjene.....	19
3.5	Begrunnelse for retningslinjene .....	20
4	Diskusjon.....	22
4.1	Viktige resultater .....	22
4.2	Fosfomycin – et mulig nytt førstevalgs antibiotikum i Norge? .....	22
4.3	Nitroxoline - et undervurdert antibiotikum .....	24
4.4	Trimetoprim - ikke lengre et førstevalgspreparat i behandlingen av ukomplisert nedre UVI? .....	25
4.5	Lengde av behandling .....	26
4.6	Sterke og svake sider.....	27
4.7	Mulige implikasjoner .....	28
5	Konklusjoner .....	29
	Referanseliste .....	30
	Vedlegg 1 .....	33
	Vedlegg 2 .....	34
	Vedlegg 3 .....	35
	Vedlegg 4 .....	36

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Nedre urinveisinfeksjoner (UVI) er svært vanlig blant kvinner og behandles normalt med antibiotika. Så mange som 1/3 av kvinner under 24 år har hatt urinveisinfeksjon. All bruk av antibiotika medvirker til resistensutvikling. WHO estimerer at Europa alene bruker 1,5 milliarder euro årlig i ekstrakostnader for å behandle pasienter med infeksjoner forårsaket av resistente mikrober.

**Problemstilling:** Formålet med denne oppgaven er å gjøre en sammenlignende undersøkelse av nasjonale retningslinjer for empirisk valg av antibiotika ved sporadiske urinveisinfeksjoner hos ikke-gravide kvinner i Norge, Sverige, Nederland og Tyskland. Hovedmålet er å diskutere ulikheter mellom de enkelte landene.

**Metode:** Strukturert litteratursøk og håndsøk ble brukt som metoder for å finne tak i relevant litteratur, inkludert nasjonal informasjon om retningslinjer og resistensforekomst hos urinveispatogene *E. coli*.

**Resultat:** Til sammen ble 34 artikler/rapporter inkludert. Norge og Sverige har like retningslinjer med anbefalt bruk av nitrofurantoin og pivmecillinam. Trimetoprim er imidlertid et førstevalg i Norge, men ikke i Sverige. Tyskland anbefaler i tillegg bruk av fosfomycin og nitroxoline. Nederland anbefaler kun nitrofurantoin, trimetoprim og fosfomycin. Alle fire land rapporterer om en relativt høy forekomst av resistens mot trimetoprim hos *E. coli*. Forekomsten av resistens mot nitrofurantoin, mecillinam og fosfomycin er stabilt lav. Norge har den korteste anbefalte behandlingstid med tre dager for alle antibiotikaene. Sverige og Nederland anbefaler fem dager for nitrofurantoin og Tyskland anbefaler hele syv dager.

**Fortolkning:** Med hovedfokus på Norge og våre retningslinjer bør den vedvarende anbefalingen av trimetoprim som et førstevalgspreparat diskuteres nærmere. Alternativer som fosfomycin og nitroxoline, kan vurderes. Fosfomycin brukes i flere land som et førstevalgspreparat og har vist seg effektiv for behandling av UVI uten store forandringer i resistensprofilen. Når det gjelder nitroxoline behøves det mer forskning før det kan anbefales som et førstevalgspreparat. Store metaanalyser støtter de norske anbefalingene om tredagers behandlingstid ut ifra kliniske endepunkter.

## Ordforklaringer og forkortelser

WHO = World Health Organization

UVI = Urinveisinfeksjon

*E. coli* = *Escherichia coli*

NORM= Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober

RCT = Randomised controlled trials

MeSH = Medical subject heading

PBP-2 = Pencillin-bindende protein 2

DHFR = Dihydrofolat reduktase

TEN = Toksisk epidermal nekrolyse

# 1 Bakgrunn

I dette kapittelet gis relevant bakgrunnsinformasjon for oppgaven.

## 1.1 Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner (UVI) er den hyppigste bakterielle infeksjonssykdommen i allmennpraksis (1). Urinveisinfeksjoner er av stor betydning, da den reduserer livskvaliteten til pasienter betraktelig, samtidig som den kan føre til livstruende tilstander som for eksempel urosepsis.

Urinveiene er et komplisert system bestående av nyrene med nyrebekken, ureter, blære og uretra (2, 3). I alle disse delene kan det oppstå en infeksjon. Man deler vanligvis i øvre og nedre UVI. Øvre UVI rammer nyrebekkenet og kalles pyelonefritt. Nedre UVI er begrenset til urinblæren og/eller uretra og benevnes henholdsvis cystitt og uretritt. Hovedfokuset i denne oppgaven er ukompliserte cystitter. Ukompliserte cystitter defineres etter norske retningslinjer som UVI som oppstår hos kvinner mellom 15-65 år og som ikke er gravide eller har andre predisponerende faktorer (4). Graviditet gjør, per definisjon, en UVI komplisert. Årsaken til dette er at en UVI kan føre til både for tidlig fødsel og skade på foster (3). UVI hos menn er per definisjon alltid kompliserte. Dette forklares nærmere i avsnittet om patogenese.

### 1.1.1 Mikrobiologi

De vanligste bakterielle årsakene til UVI er den Gram-negative bakteriearten *Escherichia coli*, og den Gram-positive *Staphylococcus saprophyticus*, som først og fremst forårsaker UVI hos unge kvinner. Disse er såkalte primære patogener. Det finnes også sekundærpatogene bakterier som for eksempel enterokokker, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* samt *Enterobacter* og *Pseudomonas species*. Sekundære patogener forekommer oftere ved residiverende UVI, hos pasienter med predisponerende forhold, og har vist seg å ha en høyere forekomst av resistens overfor de antibiotika som brukes ved behandling av urinveisinfeksjoner (5). Ved ukomplisert UVI hos kvinner, er *E. coli* den vanligste mikroben med en forekomst på rundt 70-80%, etterfulgt av *S. saprophyticus* med en forekomst mellom 5-15 % (1). *E. coli* har mange virulensfaktorer, deriblant toksiner, evnen til å ta opp jern, og fimbrier som hjelper bakterier med å feste seg (adherere) til og kolonisere uroepitel (6).

### **1.1.2 Patogenese**

UVI oppstår vanligvis ved at mikrober migrerer gjennom uretra til urinblæren og multipliserer seg der. I enkelte tilfeller kan det skje via hematogen spredning, men dette er sjeldent. Mikrobene som fører til urinveisinfeksjoner, er i all hovedsak tarmbakterier og en del av den gastrointestinale normalfloraen til mennesket. For at mikrobene kan overleve og forårsake infeksjoner, er de blant annet avhengige av virulensfaktorer som gir dem tilgang til næring fra verten, evnen til å holde seg i urinveiene ved hjelp av fimbrier, og evnen til å danne biofilm. Mennesker har en del beskyttelsesfaktorer som kan forhindre UVI, som for eksempel pH i urinen, som er svakt sur, mekanisk gjennomstrømning av urin, og en immunologisk respons i slimhinnen. Forstyrrelser i den normale anatomiske strukturen eller gjennom passasjehindringer, som for eksempel nyresteiner, øker risikoen for UVI. Passasjehindre kan føre til redusert avløp av urin, noe som medfører resturin som igjen gir en gunstig grobunn for kolonisering og multiplisering av bakterier (5, 7).

Bakterier som utløser UVI kommer hovedsakelig fra tarmen. I tillegg befinner de seg da rundt perineum, som ligger i nærrområde til urinrørsåpningen. Siden kvinner har kortere uretra enn menn kan bakteriene lettere komme seg inn i urinblæren hvor de adhererer, multipliserer seg og forårsaker en infeksjon (3, 7). Urinveisinfeksjoner hos menn alltid kompliserte. Årsaken til dette er at menn har en lengre uretra enn kvinner. Det må derfor som regel foreligge avløpshindre eller andre forhold som predisponerer for infeksjon, og gjør den dermed vanskelig å behandle.

### **1.1.3 Epidemiologi av UVI**

Ukomplisert UVI er den bakterielle infeksjonen som allmennleger i Norge behandler mest av (1). En av tre kvinner kommer til å bli behandlet med antibiotika for en urinveisinfeksjon før 24 års alder (8). Av alle henvendelser i allmennpraksis utgjør UVI ca. 3,5 %. I aldersgruppen 20-60 år er det 100 ganger så mange kvinner med urinveisinfeksjoner sammenlignet med menn (3). Vanligvis oppsøker kvinner med UVI fastlege eller legevakt, og får behandling for infeksjonen med antibiotika. Valgene som fastlegen tar i allmennpraksisen er svært viktig, siden den totale antibiotikaforskrivning i primærhelsetjenesten utgjør 85 % av det samlede humane antibiotikaforbruket i Norge (1).



### **1.1.4 Kliniske symptomer og prøvetaking**

UVI har ofte et klassisk bilde med smerter og svie ved vannlatning, som på fagspråket kalles dysuri. Hyppige vannlatninger med et mindre urinvolum enn vanlig betegnes som pollakisuri. I tillegg er UVI ofte forbundet med en konstant trang til å måtte late vannet/urinere. Diffuse smerter over symfyse og i nedre del av ryggen kan også forekomme. Ved mistanke om UVI brukes det en urinstiks for å avdekke om det foreligger mikroskopisk hematuri eller leukocytter, som tegn på inflammasjon. Positiv urinstiks kan styrke mistanken om at det foreligger en urinveisinfeksjon, men skal ikke brukes alene uten at symptomer også er til stede. Nitritt finnes ikke i urin hos friske mennesker. Mange Gram-negative bakterier inkludert *E. coli*, produserer nitrat reduktase som omdanner nitrat fra kosten til nitritt. Påvisning av nitritt kan derfor benyttes i diagnostikk av urinveisinfeksjoner (2, 3, 9).

Ved konsultasjon med pasienter med mistenkt UVI, må det skje en diagnostisk differensiering mellom øvre og nedre urinveisinfeksjoner. Pyelonefritter er en langt alvorligere infeksjon enn cystitter, og krever en annen behandling og oppfølging. Det anbefales derfor å spørre pasienten om flankesmerter, og videre sjekke om pasienten er bankeøm over nyreløsjene. I tillegg anbefales det å ta temperatur og eventuelt en CRP (C-reaktivt protein) for å kartlegge alvorlighetsgraden av infeksjonen. Ved prøvetaking bør det tas morgenurin, for å ha samlet opp mest mulig konsentrert urin. Urinens midtstråle skal brukes for å redusere faren for bakteriell kontaminasjon fra normalfloraen på hud og slimhinner (2, 3).

## **1.2 Antibiotika som benyttes i behandling av sporadiske nedre UVI**

I dette delkapittelet beskrives forskjellige antibiotikagrupper som anbefales i empirisk behandling av ukompliserte nedre UVI. I tillegg trekkes frem virkningsmekanismene, og deres effekt på mikroben, samt relevant kunnskap knyttet til bruken av de ulike antibiotikaene.

### **1.2.1 Pivmecillinam**

Pivmecillinam er et betalaktam antibiotika som har en spesiell høy aktivitet mot Gram-negative bakterier inkludert *E. coli*. Pivmecillinam er et såkalt prodrug. Det vil si at den blir metabolisert gjennom enzymatisk hydrolyse til den aktive metabolitten mecillinam (10, 11). Mecillinam kobler seg til penicillin-bindende protein 2 (PBP-2) i Gram-negative bakterier og

hemmer deres aktivitet i peptidoglykansyntesen. Svekkelsen i celleveggen fører til at bakterien til slutt sprekker grunnet det osmotiske trykket i mikroben (12). Det viser seg at mecillinam er et utmerket preparat når det kommer til urinveisinfeksjoner siden den aktive metabolitten i stor grad (75-80%) blir skilt ut gjennom nyrene. Metabolisering og eliminering gjennom leveren skjer kun i liten grad, rundt 20 %. Biotilgjengeligheten av mecillinam er 60-75 % og halveringstiden er omtrent en time. Ved utvikling av resistens er det en fordel at mecillinam i hovedsak virker på Gram-negative bakterier, og påvirker Gram-positive bakterier i mindre grad. Videre er pivmecillinam et prodrug som gjør at tarmfloraen påvirkes i mindre grad. Imidlertid rapporteres vanlige bivirkninger som diare, kvalme og soppinfeksjoner i skjeden. Alvorlige bivirkninger inkluderer allergiske reaksjoner, samt alvorlig og vedvarende diare inkludert magesmerter og feber. Blødning fra hud og slimhinner på grunn av trombocytopeni kan også oppstå og klassifiseres også som en alvorlig bivirkning (10).

### **1.2.2 Nitrofurantoin**

Nitrofurantoin er et annet antibiotikum som brukes hyppig ved nedre UVI. Nitrofurantoin tilhører gruppen furantoiner. De er mer bredspektert enn pivmecillinam, og er effektive mot både Gram-negative og -positive bakterier. Resistensforekomst er vedvarende lav. Det er flere teorier om hvorfor dette er tilfelle. En av disse er at nitrofurantoin har en spesiell virkningsmekanisme. I motsetning til pivmecillinam virker nitrofurantoin intracellulært og hemmer både DNA-, RNA- og proteinsyntesen. Flere angrepspunkter i bakterien gjør det vanskelig for bakterien å utvikle resistens (13). Nitrofurantoin elimineres i stor grad (ca. 90 %) gjennom nyrene og har dermed en høy konsentrasjon i urinen. Halveringstiden til nitrofurantoin er omtrent 45 minutter. Biotilgjengeligheten er mellom 80-90 %. Dette gjør nitrofurantoin til et velegnet preparat når det kommer til behandling av UVI.

I likhet med pivmecillinam har det vist seg at nitrofurantoin kun i liten grad har innvirkning på tarm- og vaginalflora. De vanligste bivirkningene er kvalme, brekninger, diare, urtikaria, kløe, hodepine, svimmelhet og munntørrehet. Sjeldnere, men alvorlige bivirkninger er interstitiell pneumonitt og lungefibrose, som kan debutere etter noen dagers behandling. Disse bivirkningene sees først og fremst hos eldre over 65 år. Akutt leveraffeksjon i form av kronisk hepatitt eller kolestase har også blitt observert (14).

### 1.2.3 Nitroxoline

Nitroxoline er et antibiotikum som hovedsakelig brukes i Tyskland og noen østeuropeiske land. Informasjon om klinisk erfaring og selve antibiotikumet er derfor noe begrenset i engelskspråklig litteratur. Nitroxoline klassifiseres som et hydroksykinolinderivat som ikke er relatert til andre klasser av legemidler (14). Nitroxoline viser seg å være aktiv både mot Gram-positive og -negative bakterier, samtidig som den også har evnen til å motvirke soppinfeksjoner. Når det gjelder virkningsmekanismen, viser det seg at nitroxoline binder seg til forskjellige metaller via kelering av divalente kationer som blant annet magnesium, jern og zink. Dette er essensielle stoffer i bakteriens metabolisme og transkripsjon. I tillegg skjer en destabilisering av cellemembranen både hos Gram-positive og -negative bakterier. Dermed reduseres bakteriens evne til celledeling samt til å danne biofilm, noe som er viktig for at mikroben skal kunne beskytte seg mot ytre faktorer. Dette fører blant annet også til en redusert evne til adheranse (15). Rundt 60% av nitroxoline elimineres via nyrene og skilles ut i urinen. Forekomst av resistens i E.coli-urinveisisolater har primært vært undersøkt i Tyskland med svært lav forekomst (15). Bivirkninger inkluderer kvalme, oppkast, diare og magesmerter. Alvorlige bivirkninger er hovedsakelig i form av allergiske reaksjoner med urtikaria(14).

### 1.2.4 Fosfomycin

Fosfomycin er et annet antibiotikum som kan brukes i behandling av UVI (16, 17). Dette antibiotikumet fungerer på en unik måte, som skiller den fra de andre antibiotika-gruppene. Fosfomycin binder seg til, og hemmer funksjonen til MurA enzymet. Det fører til en irreversibel hemming av phosphoenolpyruvate syntetase som er det første steget i celleveggsyntesen. Fosfomycin hemmer på denne måten oppbyggingen av peptidoglykanlaget i celleveggen til både Gram-positive og -negative bakterier. Det beskrives i tillegg synergier ved samtidig bruk av andre antibiotika som for eksempel betalaktamer. Fosfomycin metaboliseres ikke, men elimineres uforandret gjennom nyrene og har en høy konsentrasjon i urinen. Biotilgjengeligheten til fosfomycin er mellom 34-58 %. Den gastrointestinale absorpsjonen reduseres med opptil 30 % ved samtidig inntak av mat. Halveringstiden er 5-6 timer. Siden halveringstiden er relativt lang medfører dette at konsentrasjonen holder seg høy i urinen over lang tid. Det viser seg at konsentrasjon etter en dose vil være effektiv utover 72 timer og dermed i praksis fungere som en tre-dagers kur. Derfor gis fosfomycin kun som en engangsdosering ved sporadiske UVI. Det trengs ikke dosejusteringer for eldre, gravide eller

personer med nedsatt lever eller nyrefunksjon (18). *In vitro* studier har vist at fosfomycin kan selekere for en høy forekomst av resistente mutanter. Men dette har ikke blitt reproduisert i klinisk studier. Resistensforekomsten mot fosfomycin har holdt seg relativt lav, og vil bli diskutert nærmere senere. Engangsdosering er assosiert med større pasientetterlevelse sammenlignet med antibiotika som må tas daglig i 3-7 dager. Det er også assosiert med mindre utvikling av resistens. Vanlige bivirkninger er hodepine, svimmelhet, diare, kvalme og vulvo-vaginit. Alvorlige reaksjoner er sjeldne, men inkluderer allergiske reaksjoner som anafylaksi, astma og hudreaksjoner (19).

### **1.2.5 Trimetoprim**

Trimetoprim er et annet antibiotikum som hyppig anvendes i behandling av nedre UVI. Trimetoprim har en antibakteriell effekt på både Gram-negative og -positive bakterier, men har i klinisk bruk hovedsakelig blitt benyttet mot infeksjoner med Gram-negative bakterier. Trimetoprim er en dihydrofolat-reduktase (DHFR) hemmer. Det vil si at den interagerer med folatsyklusen til bakteriene, noe som hemmer bakterienes evne til DNA-replikasjon og vekst. Trimetoprim metaboliseres hovedsakelig i leveren til aktive metabolitter og halvparten skilles umetabolisert ut gjennom nyrene. Eliminering via urin gjør trimetoprim til et velegnet urinveisantibiotikum. Biotilgjengeligheten er over 60 %. Det er beskrevet en rekke mutasjoner i og ulike varianter av DHFR som medierer resistens mot trimetoprim. Når det gjelder gravide er trimetoprim ikke anbefalt grunnet potensiale for teratogene effekter. Vanlig bivirkninger inkluderer kløe, utslett, uvelhet, kvalme og brekninger. I tillegg kan trimetoprim føre til hyperkalemi og forskjellige hudreaksjoner, blant annet toksisk epidermal nekrose (TEN), trombocytopeni, megaloblastanemi og agranulocytose som potensielt kan være livstruende bivirkninger (20).

## 1.3 Antibiotikaresistens

I dette delkapittelet skal antibiotikaresistens belyses nærmere. Hva er det egentlig, og hvorfor er det et problem?

Antibiotikaresistens oppstår når bakterier tolerer en høyere konsentrasjon av det aktuelle antibiotikumet, enn det som er mulig å oppnå på det aktuelle infeksjonsstedet. I laboratoriesammenheng blir det gjerne klassifisert i et S-I-R system. (S) står for sensitiv, og om bakterien er følsom for det aktuelle antibiotikumet med høy sannsynlighet for terapeutisk effekt. (I) står for 'increased dosage' som betyr at det trengs en høyere eksponering av det aktuelle antibiotikum på infeksjonsstedet for å oppnå terapeutisk effekt. (R) står for resistent. Det vil si at det vil være en høy sannsynlighet for terapivikt.

Man skiller mellom to typer resistens, naturlig- og ervervet resistens. Naturlig resistens er når mikroben allerede er resistent for en type antibiotika som en iboende egenskap hos enkelte bakteriearter. Det kan i tillegg oppstå mutasjoner i arvestoffet til bakteriene eller de kan erverve nytt arvemateriale, noe som fører til resistens, også kjent som ervervet resistens. Når bakterier utsettes for antibiotika som de er resistente mot, vil det føre til seleksjon og anrikning på bekostning av følsomme bakterier (5, 21).

### 1.3.1 Resistensmekanismer

På hvilken måte bakterier kan endre sine evner eller erverver nye egenskaper for å motsette seg antibiotika, er spørsmålet som skal belyses nærmere nå.

Bakterier har evnen til å motvirke effekten av antibiotika gjennom flere biokjemiske mekanismer. Mekanismene inkluderer endring i målstedet for antibiotika, enzymatisk inaktivering, aktiv utpumping eller nedsatt opptak (5). Noe som er særlig interessant med resistensmekanismene er at genene som koder for resistensegenskapene kan spres mellom bakterier og fører til økt resistens.

Det finnes tre genetiske mekanismer som gjør at mikrober kan overføre resistens mellom seg – såkalt horisontal genoverføring. Ved transduksjon er det et bakterievirus (bakteriofag) som overfører genetisk materiale fra en bakterie til en annen bakterie. Transformasjon er en annen form for horisontal genoverføring. Der er det mikroben som tar opp nakent DNA fra miljøet. Den siste formen for horisontal genoverføring er konjugasjon, som krever direkte kontakt

mellom donor og mottaker av nytt DNA. I dette tilfelle er det vanligvis plasmider som er de mobile genetiske enhetene som koder for overførbart resistens. All bruk av antibiotika øker risikoen for seleksjon og anrikning av resistente bakterier. Feilaktig bruk øker denne risikoen ytterligere. Det er blant annet derfor at riktig bruk av antibiotika til riktig tid er essensiell for å i størst mulig grad forebygge og forsinke spredningen av antibiotikaresistens (5).

### **1.3.2 Samfunnsbyrden ved antibiotikaresistens**

Det viser seg at behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakterier er et voksende problem. Når det gjelder Europa, beskriver en studie i regi av WHO at Europa bruker 1,5 milliarder Euro årlig på behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av resistente bakterier (8). I en nylig publisert studie av den globale byrden ved antibiotikaresistens, hvor 471 millioner mennesker over hele kloden ble inkludert, ble det anslått at 4,95 millioner dødsfall årlig er assosiert med antibiotikaresistens. Det kom også frem at 1,27 millioner årlige dødsfall skyldes infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakterier (22). Hvert år blir det skrevet ut mye antibiotika i forbindelse med UVI. Det er derfor viktig å være sikker på at de nasjonale retningslinjer anbefaler de beste antibiotikaene. Slik kan man unngå å gjøre antibiotikaresistens til et økende problem ikke bare for den enkelte pasienten, men også for samfunnet i et sosioøkonomisk perspektiv.

### **1.4 Nasjonale retningslinjer**

Nasjonale faglige retningslinjer etableres for å kunne gjøre riktige prioriteringer, øke kvalitet og redusere uønsket variasjon i tjenestetilbudet. Målet er å lage systematiske faglige anbefalinger for å kunne standardisere utredning, diagnostikk og behandling av pasienter. Helsedirektoratet er den eneste instansen som har mandat til å etablere nasjonale faglige retningslinjer. Alle deler av helse- og omsorgstjenesten skal yte forsvarlig helsehjelp. For å kunne gjøre dette er nasjonale retningslinjer et viktig element. Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende, men hvis man avviker fra disse må det dokumenteres og begrunnes (23).

## 1.5 Formål og avgrensning

Formålet med denne oppgaven er å gjøre en sammenlignende undersøkelse av nasjonale retningslinjer for empirisk valg av antibiotika ved sporadiske urinveisinfeksjoner hos ikke-gravide kvinner. Det ble valgt ut fire europeiske land: Norge, Sverige, Nederland og Tyskland. Disse landene ble valgt for å se om kulturelt beslektede land i geografisk nærhet har større forskjeller når det kommer til nasjonale retningslinjer. Hovedmålet er å beskrive hvilke antibiotika som anbefales som førstevalgsbehandling, begrunnelsen for hvorfor de anbefales og diskutere ulikheter mellom de enkelte landene. Anbefalingene skal også vurderes ut ifra forekomsten av resistens hos *E. coli* mot de anbefalte antibiotika i det enkelte landet, fordi *E.coli* er primærpatogenet ved UVI. Forekomst av resistens mot andre urinveispatogene bakterier blir ikke omtalt. Oppgaven skal skrives fra et norsk perspektiv. Det vil si at det er de norske retningslinjene som primært vurderes i forhold til de andre landene.

## 2 Material og metode

I dette kapittelet skal litteraturgrunnlaget samt metoden for utvelgelse av litteratur belyses nærmere. Det er brukt et strukturert litteratursøk som metode for å finne materialet i oppgaven. Ved hjelp av denne metoden ble flere databaser som Medline og Embase gjennomgått, og relevant faglitteratur ble inkludert i oppgaven. I neste avsnitt blir det beskrevet hva det strukturerte litteratursøk viste. I tillegg blir det beskrevet et håndsøk for å finne ytterligere relevant faglitteratur, spesielt med tanke på de nasjonale retningslinjene. Det ble i tillegg gjennomført et håndsøk for å finne tak i nasjonale rapporter som omhandler forekomst av antibiotikaresistens hos *E. coli*.

### 2.1 Litteratursøk

Et strukturert litteratursøk er en metode for å identifisere relevant litteratur rundt et tema. I denne oppgaven er temaet knyttet til nasjonale retningslinjer og antibiotikaresistens.

Under litteratursøket ble lignende søkeord kombinert med OR, og i tillegg ble disse søkeordene søkt etter i tittelen, abstrakt og som MeSH (medical subject heading) term. Det vil si at lignende ord ble kombinert med OR for å inkludere flest mulig relevante artikler. Eksempelvis kan en se på den første boksen i vedlegg 1 hvor urinveisinfeksjoner blir kombinert med cystitt og med UVI. Det vil si at alle artikler som bruker noen av disse ordene ble inkludert i søket. I tillegg ble alle antibiotikaene som er en del av retningslinjene inkludert i søket. Geografisk ble det avgrenset til Norge, Tyskland, Nederland og Sverige. Som tidligere nevnt ble det søkt i to databaser, Medline og Embase. Søket i Medline klassifiserte ikke alle antibiotika som MeSH term og det ble derfor søkt som nøkkelord istedenfor.

Figur 1 viser en oversikt over søket og hvilken begreper som har blitt kombinert og hvordan. Se vedlegg figur 1.

### 2.2 Håndsøk

Håndsøk er en metode for å supplere systematiske litteratursøk og for å finne tak i relevant informasjon når litteratursøk i databasene ikke har ført til ønskede resultater. Håndsøk i samarbeid med veileder ble brukt som en metode for å skaffe relevant informasjonen om de nasjonale retningslinjene. Dette ble også gjort for å finne tak i nasjonale rapporter og



publikasjoner om resistensforhold i de fire landene. Håndsoøket ble gjennomført etter at det strukturerte litteratursøket ble gjennomført.

## 2.3 Inklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriterier er kriteriene som gjør at en artikkel brukes i denne oppgaven. Inklusjonskriterier i denne masteravhandlingen er at artikkelen er skrevet på engelsk, norsk eller tysk. I all hovedsak ble artikler kun inkludert dersom de ble skrevet de siste ti årene, men dette var ikke alltid mulig  gjennomføre og enkelte eldre studier ble inkludert på grunn av høy relevans for oppgavens problemstilling.

Under søket skal artikler kun inkluderes dersom de omhandler mennesker. I tillegg skal artikler inneholde søkeordene som en MeSH term (Medical subheading) eller som et nøkkelord, i abstrakt eller i tittelen, for  kunne inkluderes. Geografisk blir det også avgrenset for  inkludere forskningsartikler fra de fire landene som denne masteroppgaven handler om. Artiklene skal være fagfellevurderte for  sikre nødvendig kvalitet.

Det har også blitt inkludert data fra de nyeste nasjonale rapportene om forekomst av resistens hos *E. coli* mot de aktuelle midler som inngår i de nasjonale retningslinjer i Norge, Tyskland, Sverige og Nederland. Relevant litteratur om de antibiotika som inngår i de nasjonale retningslinjer, da spesielt med tanke på virkningsmekanismen av antibiotika, ble også inkludert.

## 3 Resultat

I dette kapittelet blir de nasjonale retningslinjene kort presentert, i tillegg til resultater fra inkluderte artikler og rapporter.

### 3.1 Flytdiagram for utvelgelse av studier

Figur 2 i vedleggene er en oversikt over antall artikler som ble funnet ved hjelp av strukturerte litteratursøk samt håndsøk. Oversikten viser i tillegg hvorfor disse ble ekskludert. I alt ble 34 publikasjoner inkludert, hvorav 19 fra systematisk søk og 15 fra håndsøk.

### 3.2 Dagens retningslinjer

I dette underkapittel blir de nasjonale retningslinjene i de utvalgte landene presentert.

Tabell 1 gir en oversikt over anbefalte antibiotika med dosering og behandlingsvarighet. De viktigste forskjellene mellom Norge og de andre landene er at Norge sidestiller bruk av tre antibiotika. Sverige anbefaler to av de samme antibiotika som Norge, men ikke trimetoprim. I vedlegget med begrunnelse for de svenske retningslinjene nevnes det at resistensen for trimetoprim er over 20%, og at det derfor ikke anbefales som et førstevalgs antibiotikum. Sverige anbefaler en behandlingsvarighet på fem dager. Nederland anbefaler nitrofurantoin, trimetoprim og fosfomycin som henholdsvis første, andre og tredjevalg. For nitrofurantoin og trimetoprim anbefaler de en høyere dosering sammenlignet med Norge. Nederland anbefaler ikke pivmecillinam uten at det blir forklart noe nærmere. I Tyskland inngår alle fem antibiotika i retningslinjene og med en høyere dosering for pivmecillinam, nitrofurantoin og trimetoprim, sammenlignet med Norge. Nitroxoline anbefales kun i Tyskland (4, 16, 17, 24).

Når det gjelder behandlingens lengde har Norge den korteste anbefalte behandlingen. Alle tre legemidler anbefales i tre dager. I Sverige anbefales to av disse legemidlene, men behandlingens lengde er fem dager. Nederland anbefaler i likhet med Sverige nitrofurantoin i fem dager, mens trimetoprim anbefales i tre dager. Fosfomycin er som tidligere beskrevet en engangsdose og anbefales bare i Nederland og Tyskland. I Tyskland anbefales pivmecillinam i tre dager i en høyere dosering enn i Norge, nitrofurantoin i hele syv dager og trimetoprim i tre dager. I Tyskland anbefales bruk av nitroxoline med en varighet på fem dager (4, 16, 17, 24).

### 3.3 Resistensforekomst hos *E. coli* urinveisisolater

For å vite om antibiotika fungerer godt på de lokale mikrobene, finnes det overvåkingssystemer i de forskjellige landene som monitorerer forekomsten av resistens mot relevante antibiotika. De nyeste tilgjengelige rapportene fra Norge, Sverige, Nederland og Tyskland ble gjennomgått. Tabell 2 i vedlegget beskriver forekomsten av resistens i *E. coli* urinveisisolater i Norge, Sverige, Nederland og Tyskland mot de aktuelle antibiotikaene (15, 25-29).

I Norge lages det en årlig rapport fra NORM (Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober) over resistensforholdene (26). I 2020-rapporten ble det rapportert om forekomsten av resistens i *E. coli* urinisolater (n=2520). Det ble beskrevet at forekomsten av resistens har vært relativt stabilt lav de siste ti årene, men at det sees en langsomt økende prevalens mot de fleste antibiotika (26). Andelen resistente *E. coli*-isolater mot mecillinam var 5,3 % i 2020. Ifølge rapporten har prevalensen av resistens variert mellom 3,9 % og 5,3 % i tidsrommet 2018-2020. Det ble ikke beskrevet om denne representerer en signifikant økning i forekomsten. Resistens mot trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol har vært stabil med rundt 20-25 %. Nitrofurantoin har en vedvarende svært lav forekomst av resistens som ligger på rundt 1,0 %, mens andelen resistens mot fosfomycin var 3,6 % (26). I 2020-rapporten ble det også påvist forskjeller i forekomsten av resistens hos *E. coli* avhengig av lokalisasjon for prøvetakning, henholdsvis i allmennpraksis, sykehuspoliklinikk, sykehjem eller sykehusavdelinger. Antall bakterieisolater fra sykehjem var relativt små, men forekomsten av resistens her var høyest mot alle undersøkte antibiotika. Samtidig var forekomsten av resistensen hos *E. coli* urinisolater fra allmennpraksisen lavest mot alle undersøkte antibiotika, med unntak av fosfomycin, hvor polikliniske urinisolater hadde lavest forekomst (28). NORM rapporterer ikke på forekomst av resistens mot nitroxoline.

I Sverige utgis en lignende årlig rapport som heter SWEDRES-SVARM (25). Den omhandler også forbruk av antibiotika og forekomst av antibiotikaresistens. I denne rapporten ble *E. coli*-urinisolater (n=199172) analysert for antibiotikaresistens. Forekomsten av resistens mot mecillinam og nitrofurantoin er sammenlignbar med Norge. Mecillinam har holdt seg ganske stabil på omtrent 4-5 % siden 2011. I 2020 var resistensen mot mecillinam på 4,8 %.

Forekomsten av resistens mot nitrofurantoin har holdt seg stabil siden 2011, på ca. 1 %. Det

er ingen nevneverdige forandringer i disse årene og aktuell resistens ligger på 1,2 %. Mecillinam og nitrofurantoin fremheves spesielt siden disse er inkludert i de nasjonale retningslinjene i Sverige (25). Nærmere 20 % av *E. coli* urinveisisolater i Sverige er resistente mot trimetoprim. SWEDRES rapporterer ikke på forekomst av resistens mot nitroxoline eller fosfomycin.

I Nederland finnes det en lignende rapport som kalles NethMap (27). I 2021-rapporten ble det analysert *E. coli*-urinisolater (n=94032) fra personer over 12 år isolert fra urinprøver innsendt fra allmennpraksis. Forekomst av resistens mot fosfomycin og nitrofurantoin er stabil og under 2 % når det kommer til *E. coli*. Det beskrives i tillegg at fosfomycin ikke lengre kan brukes ved behandling av urinveisinfeksjoner med *Klebsiella pneumoniae* på grunn av utoverende resistens. Når det kommer til trimetoprim har det vært en reduksjon i forekomsten av resistens fra ca. 25 % til 20 %, og for trimetoprim- sulfametoksazol fra 23 % til 18 % i *E. coli* urinisolater i perioden 2016-2020. Dette er kun en indikasjon på trenden de siste årene, da rapporten ikke omtaler om reduksjonen er av signifikant karakter (27). NethMap rapporterer ikke om forekomsten av resistens mot pivmecillinam og nitroxoline.

I Tyskland ble det også utgitt en tilsvarende rapport som heter GERMAP (28). 2015-utgaven er den nyeste publiserte rapporten om antibiotikasalg og resistensutvikling. Den er basert på data fra 2013. Her ble totalt 494 *E. coli*-urinisolater undersøkt. Forekomsten av resistens mot nitrofurantoin og fosfomycin var lav, ca. 1 % hos *E. coli*. Forekomsten av mecillinam-resistens var ca. 2 % (29). Trimetoprim er kun anbefalt i tyske retningslinjer dersom den lokale andelen av resistens er under 20 %. I rapporten ble co-trimoxazol, som er trimetoprim kombinert med sulfametoksazol, vist å ha en resistensforekomst på 23,7 % (28). Dessverre ble ikke forekomsten av resistens mot nitroxoline omtalt. Litteratursøket viste imidlertid at et tysk multisenter (n=25) gjennomførte en *in vitro* studie av resistensforekomst mot nitroxoline. Studien ble gjennomført i 2013 og inkluderte 499 *E. coli*-urinisolater (15). Alle isolatene var følsomme for nitroxoline. I tillegg fremgår det at det har blitt skrevet ut ca. 1 million nitroxoline-resepter for behandling av UVI i Tyskland i 2013 (15).

### **3.4 Viktige momenter i retningslinjene**

I Nederland anbefales det en ny urinprøve ved vedvarende plager utover syv dager ved behandling av sporadisk UVI. Det anbefales også at man venter til dyrknings svar med

resistensbestemmelse foreligger, før man behandler pasienten med mer antibiotika (16). I Tyskland anbefales det at man sender inn urinprøve for analysering ved mistanke om en ny UVI etter 14 dager, eller ved mer enn to infeksjoner årlig (17). I Sverige anbefales det at man ved residiverende cystitter sender inn urinprøver til dyrkning, men at man ikke skal gjøre dette rutinemessig ved sporadiske UVI. Residiverende UVI defineres som to eller flere infeksjoner i løpet av seks måneder eller tre infeksjoner årlig (24). I Norge anbefales det ikke rutinemessige urinprøver til mikrobiologiske undersøkelser med dyrkning og resistensbestemmelse ved sporadiske UVI hos kvinner. Det er kun anbefalt dersom det oppstår terapivikt, residiverende UVI eller ved nedsatt immunforsvar hos pasienten (4).

### **3.5 Begrunnelse for retningslinjene**

De norske retningslinjene begrunnes med resistenssituasjonen i Norge som tilsier at pivmecillinam, nitrofurantoin og trimetoprim, eventuelt trimetoprim-sulfametoksazol, er gode behandlingsalternativer ved ukompliserte sporadiske UVI (4). Når det gjelder behandlingsvarighet sies det at de fleste pasientene er symptomfrie etter tre døgn. Det refereres til en metaanalyse av 32 randomiserte kliniske studier (RCT) som sammenligner tre dagers behandling, med behandling mellom fem og ti dager. I studiene inngår ulike antibiotika inkludert kinoloner, betalaktamer samt pivmecillinam, nitrofurantoin og trimetoprim. Samtlige studier sammenlignet empirisk antibiotikabruk for behandling av ukompliserte UVI hos kvinner. Endepunktene var klinisk symptomfrihet og mikrobiologisk eradikering. Metaanalysen viste at det ikke var signifikant forskjeller i klinisk endepunkt mellom tre dagers og fem-ti dagers behandling. Lengre behandlingstid hadde en signifikant bedre sjans for å forhindre bakteriologisk tilbakefall. Samtidig førte lengre behandling til flere bivirkninger, i den grad at behandlingen ble seponert (30).

I svenske retningslinjer blir det delt inn i anbefalingsklasser og evidensnivå (24). Begge antibiotika som anbefales er i anbefalingsklasse I. Klasse I defineres som vitenskapelig evidens og/eller allmenn konsensus angående behandlingens nytte, egnethet og effektiviteten. Evidensnivå for pivmecillinam er på C. Det vil si at det er konsensus blant ekspertene, og at det finnes mindre studier, retrospektive studier og registerdata som understøtter anbefalingen. Nitrofurantoin har evidensklasse B som innebærer at det foreligger data fra minst en randomisert klinisk studie eller store ikke-randomiserte studier (24).

I Nederland argumenterer retningslinjene for bruken av nitrofurantoin på bakgrunn av flere studier som dokumenterer god klinisk effektivitet (16). Behandlingslengden på tre dager kommenteres spesifikt. Det konkluderes tydelig med at det mangler evidens for god nok effektivitet av tredagers behandling. Fosfomycin anbefales også siden det så langt er påvist lite resistensproblemer. Brukervennligheten med tanke på engangsdoseringen fremheves, men til tross for dette anbefales fosfomycin bare som andrevalg. Trimetoprim anbefales som en tredagers kur til tross for resistensutviklingen. I retningslinjene fremgår det ikke hvorfor pivmecillinam ikke anbefales (16).

Tyskland bruker en lignende metode som Sverige for å klassifisere sine nasjonale anbefalinger (17). Graden av anbefaling deles inn i A, B og C, hvor A er den sterkeste anbefalingen. I tillegg deles evidensen inn i romertall fra I-IV hvor I indikerer at randomiserte studier og annen høy kvalitativ forskning ligger til grunn for anbefalingene. I Tyskland ble anbefalingene klassifisert som A og I. Med andre ord er det den sterkeste anbefalingen som er mulig. Det ble dessverre ikke differensiert i graden av anbefaling og evidens mellom de antibiotikaene (17).

## 4 Diskusjon

I denne delen skal resultatene diskuteres og mulige implikasjoner belyses.

### 4.1 Viktige resultater

Ved gjennomgangen av de nasjonale retningslinjene og de nasjonale rapportene ble det funnet viktige forskjeller i retningslinjene, mens resistensforholdene har mange fellesnevner. I Sverige anbefales kun pivmecillinam og nitrofurantoin som førstevalg. I Norge anbefales i tillegg trimetoprim. Nederland har ikke inkludert pivmecillinam i sine retningslinjer, men har fosfomycin som et av sine tre alternativer. Tyskland har alle de nevnte antibiotikaene, i tillegg til nitroxoline. I de tyske retningslinjene understrekes det i tillegg at trimetoprim kun er et førstevalgspreparat dersom den lokale resistensandelen er under 20 % (4, 16, 17, 24)..

Det observeres også forskjeller i anbefalt behandlingstid. Her anbefaler Norge den korteste behandlingstid, med tredagers behandling for alle de tre antibiotikaene. Tyskland topper dette med en anbefaling på syv dagers kur med nitrofurantoin. Trimetoprim anbefales i tre dager, men med forskjellige dosering hvor Norge ligger lavest (4, 16, 17, 24).

Overvåkningsrapportene viser at resistensforholdene hos *E. coli*-urinveisisolater er relativt lik i de fire landene. Norge topper resistensforekomsten mot mecillinam på 5,3 % og Tyskland har de laveste resistensallene på 2 %. Det er viktig å nevne at de tyske tallene er fra 2013 som kan bidra til å forklare den lavere forekomsten av resistens. Nitrofurantoin har i alle land lav forekomst. Her topper Nederland med 2 %. Trimetoprim har i alle land en høy resistensforekomst på rundt 20 %, hvor Norge rapporterer tall opp mot 24,5 %. Begrunnelsen for retningslinjene er i alle land basert på både resistensforekomst, relevante kliniske studier med vekt på RCT samt ekspertkonsensus (15, 25-29).

### 4.2 Fosfomycin – et mulig nytt førstevalgs antibiotikum i Norge?

Fosfomycin anbefales som nevnt bare i Tyskland og Nederland i behandlingen av sporadiske nedre UVI (16, 17). Kan det være et mulig anbefalt antibiotikum i Norge? I NORM rapporten ble *E. coli*-resistensen mot fosfomycin estimert til å være 3,6 %. Det er lavere sammenlignet med 5,3 % mot pivmecillinam i Norge for 2020 (26). En stor fordel med bruken av fosfomycin er behandlingstid. Fosfomycin gis som en engangsdose ved sporadisk nedre

UVI og har vist seg å ha stor brukervennlighet. En metaanalyse fra 2010 basert på 27 RCT identifisert gjennom litteratursøk i PubMed, Scopus og Cochrane, omhandlet klinisk effekt av fosfomycins endose-behandling, sammenlignet med andre antibiotika ved ukomplisert nedre UVI hos ikke-gravide kvinner (31). Antibiotikaene fosfomycin ble sammenlignet med var kinoloner, trimetoprim og nitrofurantoin. Flere betalaktamer ble også sammenlignet med fosfomycin, men ikke pivmecillinam. Endepunktene var klinisk fravær av symptomer og mikrobiologisk utryddelse av bakterier. Studien viste at fosfomycin har en like høy klinisk og mikrobiologisk suksess som de andre antibiotikaene (31).

I en annen randomisert studie av ikke-gravide kvinner (n=513) med symptomer på nedre UVI fra flere forskjellige land, ble pasientene fordelt i 1:1 ratio hvor en gruppe fikk 100 mg nitrofurantoin i tre ganger daglig i fem dager og den andre fikk fosfomycin 3000 mg som engangsdose (32). I studien ble deltakerne kontrollert etter 14 og 28 dager, både klinisk og med urindyrkning. Klinisk og mikrobiologisk var det en signifikant større sjans for suksess ved bruken av nitrofurantoin. Etter 28 dager var 70 % av de som brukte nitrofurantoin og 58 % av de som brukte fosfomycin klinisk symptomfri. Mikrobiologisk eradikering var henholdsvis 74 % og 63 % ved oppfølging etter 28 dager (32). Det er noe bekymringsfullt at den kliniske og mikrobiologiske suksessraten ved bruk av fosfomycin bare var rundt 60 %. Dette er ikke noe som beskrives av metaanalysen beskrevet ovenfor, men det er et viktig moment å ha med seg i vurderingen av fosfomycin som et førstevalgspreparat. I tillegg må det kommenteres at denne studien brukte nitrofurantoin lengre og i en høyere dose enn det som er anbefalt i Norge.

I en norsk retrospektiv laboratoriestudie fra 2015, ble resistensutviklingen i urinisolater fra 2001 til 2015 undersøkt (1). Urinprøvene kom fra fastleger i Telemark og Oslo. Urinisolatene ble samlet inn i tre omganger, henholdsvis i 2001, 2010-2011 og 2013-2015. Både mecillinam og nitrofurantoin viste relativt lav forekomst av resistens. Trimetoprim hadde en økende resistenstrend fra 2001 til 2011, med en relativt stabil forekomst på 20 % de siste fem årene. Med en så høy forekomst av resistens kan det være utfordrende å holde på trimetoprim som et førstevalgs antibiotikum. Resistensen mot fosfomycin ble ikke undersøkt. Artikkelen viser til relevant litteratur, og at andre land bruker fosfomycin som et rasjonalt alternativt antibiotikum i behandlingen av nedre UVI, og at det også kan vurderes i Norge. Under avsnittet om implikasjoner for praksis, ble det konkludert med at Norge må vurdere om fosfomycin i



fremtiden skal anbefales som et førstelinjeparat framfor trimetoprim i behandlingen av sporadisk nedre UVI (1). Man nevnte imidlertid også at land som Polen hadde beskrevet økende forekomst av resistens til førstelinje preparater som fosfomycin, noe som var koblet til økt forbruk (33). I tillegg har fosfomycin blitt koblet til potensielt alvorlige bivirkninger som toksisk hepatitt. Dette er en sjelden komplikasjon av fosfomycin behandling, og har kun blitt observert ved høyere dosering i forbindelse med behandling av lungebetennelser (34). Alvorlige bivirkninger er et viktig element å ta i betraktning når det diskuteres om fosfomycin skal bli en del av retningslinjene i Norge. Selv om de er sjeldne, snakker vi om behandlingen av en svært vanlig infeksjon som rammer mange personer årlig.

### **4.3 Nitroxoline - et undervurdert antibiotikum**

Siden nitroxoline brukes hovedsakelig i Tyskland er det også her forskningen på nitroxoline hovedsakelig er gjennomført. I den tyske rapporten GerMap fra 2015 ble det ikke beskrevet resistens mot nitroxoline. Det gjorde den refererte multisenterstudien som brukte *E. coli*-urinisolatene fra den nasjonale rapporten for å teste disse *in vitro*, og kom frem til at samtlige var følsom for nitroxoline (15). I en metaanalyse fra 2014 ble det vurdert 26 ikke-randomiserte, to randomiserte studier og en observasjonsstudie som undersøkte klinisk effektivitet, i form av fravær av bakteriuri og sikkerheten målt ved antall bivirkninger med bruk av nitroxoline. Studien inkluderte både barn og voksne som ble behandlet for kompliserte og ukompliserte nedre UVI (35). I tillegg ble det inkludert fire ikke publiserte studier som omhandlet 466 pasienters urinisolater fra fire prospektive, randomiserte sammenlignende kliniske studier behandlet med henholdsvis nitroxoline og hvor trimetoprim eller norflokasin ble brukt som kontroller. Studien konkluderer med at man kunne se en 95 % suksessrate når utfallsmålet var en reduksjon i forekomst av bakteriuri ved behandling av cystitter. I tillegg ble det observert relativt få og ufarlige bivirkninger i både nitroxoline- (9,4 %) og kontroll-gruppene (7,8 %). Det konkluderes med at man har sett lite resistensutvikling mot nitroxoline de siste 20 årene og at det er et trygt og effektivt antimikrobielt middel. Dermed kunne det trygt anbefales som et førstelinje antibiotikum i behandling av nedre UVI (35). Spesielt siden det er relativt få og ufarlige bivirkninger, kunne man med fordel vurdere om nitroxoline kan brukes som et urinveisantibiotikum i Norge.

I 2015 ble det gjennomført en retrospektiv laboratoriestudie hvor 477 urinisolater ble testet *in vitro* med agar diffusjons metode (36). Av disse hadde 256 vekst av *E. coli* bakterien.

Isolatene kom fra pasienter mellom 0-99 år, men aldersfordeling ved innhentning av isolatene viste at mange av isolatene kom fra eldre pasienter i alderen 70-79 år. Det var ingen resistens mot nitroxoline i *E. coli* isolatene. Derimot var det en nitroxoline-resistens på rundt 11 % hos *Klebsiella pneumoniae* (36). For å kunne vurdere hvorvidt nitroxoline kan anbefales til bruk i behandlingen av ukomplisert nedre UVI i Norge, bør det først gjennomføres resistensbestemmelse mot de vanligste urinveispatogene bakterier i Norge. I tillegg er nitroxoline et relativt bredspektert antibiotikum med antibakteriell effekt mot både Gram-positive og Gram-negative bakterier i tillegg til en mykostatisk effekt. Dette kan muligens ha en resistensdrivende effekt, selv om det ikke har blitt observert i Tyskland hittil. Slik det fremkommer i litteraturen, finnes det sekundærpatogene bakterier som *K. pneumoniae* som kan være mer resistent mot nitroxoline enn *E. coli*. Dette kan representere overførbar resistens. Det er derfor viktig å ha en nøyere kartlegging av resistensprofilen mot nitroxoline. Nitroxoline kan ha en plass i behandlingen av ukomplisert UVI også i Norge, men det behøves mer forskning før det kan anbefales som et førstevalgspreparat.

#### **4.4 Trimetoprim - ikke lengre et førstevalgspreparat i behandlingen av ukomplisert nedre UVI?**

Trimetoprim anbefales fortsatt som et førstevalgspreparat i behandlingen av sporadiske UVI i Norge, til tross for en relativt høy forekomst av resistens hos *E. coli*. I Tyskland anbefales trimetoprim kun hvis den lokale resistensen er under 20 %, og i Nederland som tredjevalg. Sverige anbefaler ikke trimetoprim i sine retningslinjer (4, 16, 17, 24). Trimetoprim har ifølge NORM en *E. coli*-resistens som har holdt seg relativt stabil de siste 5 årene på rundt 20 %. I 2020 var imidlertid resistensen på 24,5 % (26). Men er det et klinisk problem at man bruker trimetoprim under slike resistensforhold? I en prospektiv kohortstudie fra England ble 497 kvinner i alderen 18-70 år med ukomplisert nedre UVI forårsaket av *E. coli* inkludert. De ble behandlet med standard dose trimetoprim 200 mg to ganger daglig i tre dager. Studien viste at 13,9 % av *E. coli*-urinisolatene var resistente mot trimetoprim. Pasientene med trimetoprim-resistente (Trim-R) *E. coli* hadde da behov for re-kontakt innen en uke i 39 % av tilfellene sammenlignet med bare 6 % hos de med trimetoprim-følsomme (Trim-S) isolater. Videre måtte pasienter med Trim-R isolater bytte til nytt antibiotikum innen en uke i 36 % av tilfellene, sammenlignet med bare 4 % i Trim-S gruppen. Studien konkluderte med at pasienter med Trim-S *E. coli* hadde signifikant bedre klinisk og mikrobiologisk resultater sammenlignet med pasienter med Trim-R *E. coli*. I tillegg konkluderte studien med at den

observerte trimetoprim-resistensen var lavere enn antatt (37). Studien viser en betydelig forekomst av terapivikt i behandlingen av nedre UVI hos kvinner forårsaket av Trim-R *E. coli*. I denne studien var forekomsten av Trim-R hos *E. coli* bare 13.9 % sammenlignet med 24.5 % i NORM 2020-rapporten. Bør ikke slike resistensforhold få konsekvenser for norske retningslinjer, slik som i Sverige og Tyskland?

Det er nevnt i flere forskningsartikler at resistensforekomsten som kommer frem i årlige overvåkningsrapporter nok reelt sett er lavere i klinisk allmennpraksis (37, 38). Grunnen til dette er at urinprøver i forbindelse med sporadiske ukompliserte UVI ikke rutinemessig analyseres med identifikasjon av bakterieart og resistensbestemmelse. Slik det fremgår av de nasjonale retningslinjene anbefales det kun å sende inn urinprøver dersom det er residiverende urinveisinfeksjoner, eller at det foreligger kompliserte forhold som fører til infeksjon (4, 16, 17, 24). Man kan altså argumentere for at den faktiske resistensen i befolkningen er mye lavere, enn det de årlige resistensrapportene indikerer. Men selv med lavere resistens, som for trimetoprim i den engelske studien (13.9 %), vil det medføre en økt belastning for pasientene med en unødvendig høy rate av re-konsultasjoner og økt forbruk av andre antibiotika på grunn av manglende behandlingseffekt. Dette bekreftes også av norsk forskning (1). Artikkelen konkluderer med at det er vanskelig å fortsette bruken av trimetoprim som et førstevalgs antibiotikum når resistensforekomsten hos *E. coli* er såpass høy. Man foreslår at fosfomycin kan være et godt alternativt antibiotikum i behandlingen av sporadiske nedre UVI (1).

## 4.5 Lengde av behandling

Den anbefalte lengden på antibiotikabehandling varierer i de forskjellige landene. Norge er det landet som anbefaler kortest behandlingstid. Er det trygt?

En retrospektiv kohortstudie fra Nederland viste at tredagerskurer kan være mindre effektive enn fem- og syvdagers kurer (39). Studien inkluderte 16703 kvinner mellom 15 og 64 år fra en nasjonal database over legemiddelbruk. Det ble sett på forskjeller i klinisk effektivitet mellom tre, fem og syv dagers behandling med nitrofurantoin og trimetoprim av nedre UVI. Behov for ytterligere behandling av UVI innen 31 dager etter endt behandling ble brukt som definisjon for at behandling mislyktes. Forskjellen mellom gruppene var betydelig. Ved tre dagers behandling var raten av mislykket behandling på 18,9 % ved bruk av nitrofurantoin og

15,6 % ved bruk av trimetoprim. Fem til syv dagers behandling var henholdsvis mislykket i 13,1 % og 12,5 % ved bruk av nitrofurantoin. Ved trimetoprim var behandlingen mislykket i henholdsvis 13,2 % ved fem dagers og 13,7 % av tilfellene ved syv dagers .

I en annen retrospektiv kohortstudie ble 21864 mennesker med nedre UVI fra Danmark mellom 2010-2016 inkludert (40). Pivmecillinam ble administrert i enten tre, fem eller syv dager til kvinner og menn med mistenkt cystitt. Mislykket behandling ble brukt som endepunkt, enten at pasienten hadde behov for et annet antibiotikum eller at pasienten måtte til sykehuset for behandling. Det viste seg at det var 4,1 % høyere risiko for behandlingssvikt ved en tredagers kur versus en femdagers kur for kvinner mellom 18-50 år. Forskningsartikkelen konkluderer med at tredagers behandling virker til å være tilstrekkelig for kvinner under 50 år. Kvinner over 50 år, menn og gravide kvinner hadde en signifikant høyere sannsynlighet for at tre-dagers behandlingen mislyktes. Derfor anbefales det fem dagers kur hos disse pasientgruppene. (40).

Det har vært gjennomført en stor metaanalyse hvor databaser som Cochrane, EMBASE og Medline ble gjennomgått (30). RCT-studier som omhandler ukompliserte cystitter for kvinner mellom 18-65 år ble inkludert. Oppsummert viste 32 studier med totalt 9065 pasienter at en tre dagers kur med pivmecillinam er like effektiv som 5-10 dagers behandling når endepunktet var reduksjon av kliniske symptomer. Med bakteriologisk endepunkt vardet 5-10 dagers kuren som viste seg mest effektivt. I tillegg ble det observert at bivirkninger oppstod i signifikant høyere grad ved 5-10 dagers behandling (30). Basert på denne forskningen virker det som tre dager behandlingsslengde med de utvalgte antibiotika for ukompliserte cystitter hos kvinner er en effektiv og fornuftig anbefaling i de norske retningslinjer.

Viktigheten av å ha et antibiotikum med høy brukervennlighet og som brukes som forskrevet er en av grunnene til at fosfomycin blir anbefalt i enkelte land. En engangsdose gjør at behandlingen, og riktig bruk av forskrevet legemiddel, er sikret i høy grad (18, 19).

## **4.6 Sterke og svake sider**

I denne delen skal sterke og svake sider av masteroppgaven belyses. Det er flere svakheter med en slik masteroppgave. Det må nevnes at jeg i utgangspunktet kun er en student med begrenset erfaring i den medisinske verden. I tillegg ble oppgaven gjennomført over noen måneder, som medfører at tidsaspektet blir en begrensning i hvor dypt man kan gå inn i

problemstillingen. I tillegg ligger det begrensninger i et utvalg på bare fire land. En annen svakhet er at alle resistensdata som sammenlignes ikke er fra 2020. Dataene fra Tyskland er fra henholdsvis 2011 og 2013 i den nyeste rapporten som er offentliggjort. Dette medfører at tallene er mest sannsynligvis høyere i 2020. Dette kan være relevant med tanke på nitroxoline, som bare brukes i Tyskland. Metoden som ble brukt i form av et strukturert litteratursøk har ført til mange gode artikler, men håndøk måtte brukes aktivt som en metode for å få tak i all relevant data. Det kan redusere reproduserbarheten.

En styrke ved oppgaven er at den omhandler en vanlig tilstand hvor gode nasjonale retningslinjer og god praksis er viktig for behandlingssuksess, for å unngå unødvendig antibiotikabehandling og for å forebygge utvikling av resistens. Oppgaven er en relativt grundig sammenligning av nasjonale retningslinjer mellom geografisk og kulturelt beslektede land.

Oppgaven har i all hovedsak brukt artikler som har blitt publisert de siste 10 årene. Det blir gjort noen unntak for å kunne bruke primærkilder eller veldig relevante artikler for å belyse en del av problemstillingen. Å bruke nyere litteratur sikrer at forskningen er så oppdatert som mulig.

## **4.7 Mulige implikasjoner**

En mulig fremtidig implikasjon er om fortsatt bruk av trimetoprim som førstevalgspreparat er å anbefale, når man har en relativt høy forekomst av resistens. Spesielt når resistensen mot alternative antibiotika er så mye lavere? For pasientens beste er det viktig at retningslinjene er oppdatert og basert på forskningsdata av høyest kvalitet. Konsekvensene av å fortsette anbefalingene om bruk av antibiotika med høy resistensforekomst kan mulig være alvorlige.

Fosfomycin benyttes i andre europeiske land, har en fortsatt vedvarende lav forekomst av resistens og bør vurderes anbefalt som et fremtidig førstevalgspreparat. I tillegg kan man vurdere om nitroxoline er et egnet preparat å anbefale for behandling av nedre UVI hos den utvalgte populasjonen. For å kunne anbefale dette trengs det mer forskning på resistensforhold rundt nitroxoline i Norge. Denne oppgaven viser også hvor viktig det er å ha oppdaterte resistenstall og et godt innblikk i utviklingen av resistens for å kunne ta informerte beslutninger rundt anbefalinger om antibiotikabruk. Arbeidet som NORM utfører er et viktig moment å fremheve.

## 5 Konklusjoner

Oppgaven oppsummerer ulikheter i nasjonale retningslinjer for empirisk behandling av ukompliserte nedre UVI hos ikke-gravide kvinner. Forskjellene kan tilsynelatende ikke primært begrunnes ut ifra forekomst av antibiotikaresistens hos urinveispatogene *E. coli*. Norge har faglig begrunnede oppdaterte retningslinjer. Det bør imidlertid diskuteres nærmere om det er klinisk forsvarlig å anbefale trimetoprim som et førstevalgspreparat. Dette selv om det er en viss usikkerhet om resistensen er like høy som det som kommer frem i NORM-rapportene.

Fosfomycin viser seg å ha gode egenskaper i behandling av nedre UVI og kan også i Norge diskuteres som et fremtidig førstevalgspreparat. Både brukervennlighet og trygghet i bruken av fosfomycin er viktige faktorer som gjør at fosfomycin bør vurderes. Nitroxoline har blitt brukt i Tyskland for behandling av nedre UVI i flere tiår med tilsynelatende gode kliniske resultater og lav resistensutvikling hos *E. coli*. Det trengs imidlertid mer forskning for å kunne ta stilling til om nitroxoline bør vurderes anbefalt i Norge. Blant annet bør norske urinisolater undersøkes for nitroxoline-følsomhet. Det er likevel et lovende antibiotikum som med tanke på økende resistens kan bli relevant i fremtiden. Store metaanalyser støtter de norske anbefalingene om tredagers behandlingsvarighet ut ifra kliniske endepunkter. 5-10 dagers varighet gav signifikant høyere forekomst av bivirkninger.

## Referanseliste

1. Bollestad M, Vik I, Grude N, Blix HS, Brekke H, Lindbaek M. Bacteriology in uncomplicated urinary tract infections in Norwegian general practice from 2001-2015. *Bjgp Open*.1(4):bjgpopen17X101145.
2. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, Toverud KC. *Indremedisin : 2*. Drammen: Vett & Viten; 2017.
3. Hunskaar S, Brekke M. *Allmenntmedisin*. 3. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013.
4. Bærheim A, Grude N. Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten 2019. Available from: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=vXmA4Spa>.
5. Goering RV, Mims CA. *Mims' medical microbiology*. 5th ed. ed. S.l.: Elsevier Saunders; 2013.
6. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Ksiazczyk M, Bugla-Ploskonska G, et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathog*.11:10.
7. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*.18(4):211-26.
8. Tornimbene B, Eremin S, Escher M, Griskeviciene J, Manglani S, Pessoa-Silva CL. WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System early implementation 2016–17. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):241-2.
9. Sorknes NK. *Grunnleggende om urinveisinfeksjoner*: Folkehelseinstituttet; 2015 Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/urinveisinfeksjoner/urinveisinfeksjoner/grunnleggende-om-urinveisinfeksjone/>.
10. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:73-8.
11. Roholt K, Nielsen B, Kristensen. Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy*. 1975;21(3-4):146-66.
12. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):303-8.
13. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: Mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33(suppl\_A):23-30.
14. Wijma RA, Huttner A, Koch BCP, Mouton JW, Muller AE. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):2916-26.
15. Kresken M, Korber-Irrgang B. In vitro activity of nitroxoline against *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):7019-20.
16. NHG-STANDAARD; Bouma M GS, Klinkhamer S, Knottnerus BJ, Platteel TN, Reuland EA, Visser HS, Wolters RJ. *Urineweginfecties 2020*. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties#samenvatting-medicamenteuze-behandeling>.
17. DeutscheGesellschaftfürAllgemeinmedizinundFamilienmedizin. Brennen beim Wasserlassen S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen Germany2018 [AWMF-Register-Nr. 053-001. Available from:

[https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001\\_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011\\_Brennen%20Wasserlassen\\_Langversion\\_29-08-18.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf)

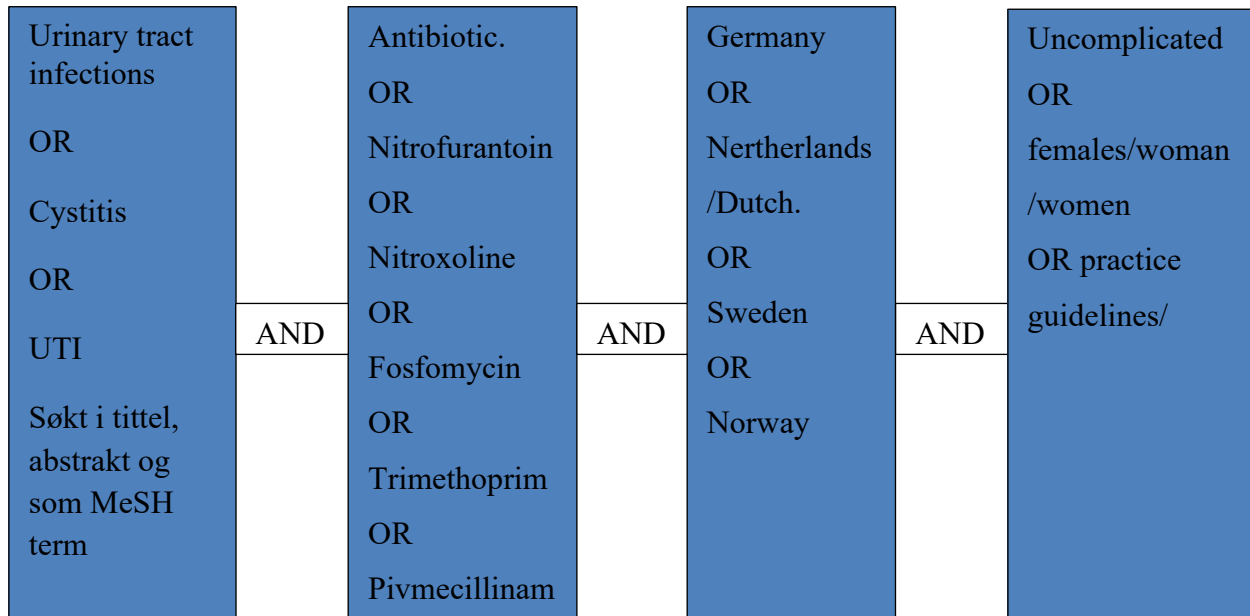
18. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. [Review]. 2011;1(11):e732-9.
19. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can.* 2016;2016:2082693.
20. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy.* 1981;1(1):14-20.
21. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.
22. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 399(10325):629-55.
23. Helsedirektoratet. Hva er nasjonale faglige retningslinjer ? Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bildedagnostikk/metode-og-kunnskapsgrunnlag/nasjonale-faglige-retningslinjer>.
24. Isberg HK. Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård - behandlingsrekommendation: Läkemedelsverket; 2017. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/48d71b/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-lakemedel-urinvagsinfektioner.pdf>.
25. Swedres-Svarm 2020. Sales of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala; 2020. Report No.: ISSN 1650-6332.
26. NORM/NORM-VET 2020. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo; 2021. Report No.: ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).
27. de Greeff S, Schoffelen A, Verduin C. NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2020 / MARAN 2021. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021.
28. Kresken M. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2016 Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0011\\_S3\\_Brennen\\_beim\\_Wasserlassen\\_2018-09-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0011_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert.pdf).
29. Kresken M, Körber-Irrgang B, Naber KG. [In-vitro activity of mecillinam against urine isolates of Escherichia coli from outpatient departments in Germany]. *Aktuelle Urol.* 2017;48(3):243-7.
30. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):Cd004682.
31. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1862-77.
32. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of



- Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(17):1781-9.
33. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(8):1363-9.
  34. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
  35. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2014;14:628.
  36. Hof H, Bertsch D, Passek D, Schwarz R. [Nitroxoline - an option for the antibiotic treatment of urinary tract infections]. *Urologe A*. 2017;56(2):167-71.
  37. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):1000-8.
  38. Richards DA, Toop LJ, Chambers ST, Sutherland MG, Harris BH, Ikram RB, et al. Antibiotic resistance in uncomplicated urinary tract infection: problems with interpreting cumulative resistance rates from local community laboratories. *N Z Med J*. 2002;115(1146):12-4.
  39. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RMC. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: A population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(2):184-9.
  40. Boel JB, Jansaker F, Hertz FB, Hansen KH, Thonnings S, Frimodt-Moller 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.

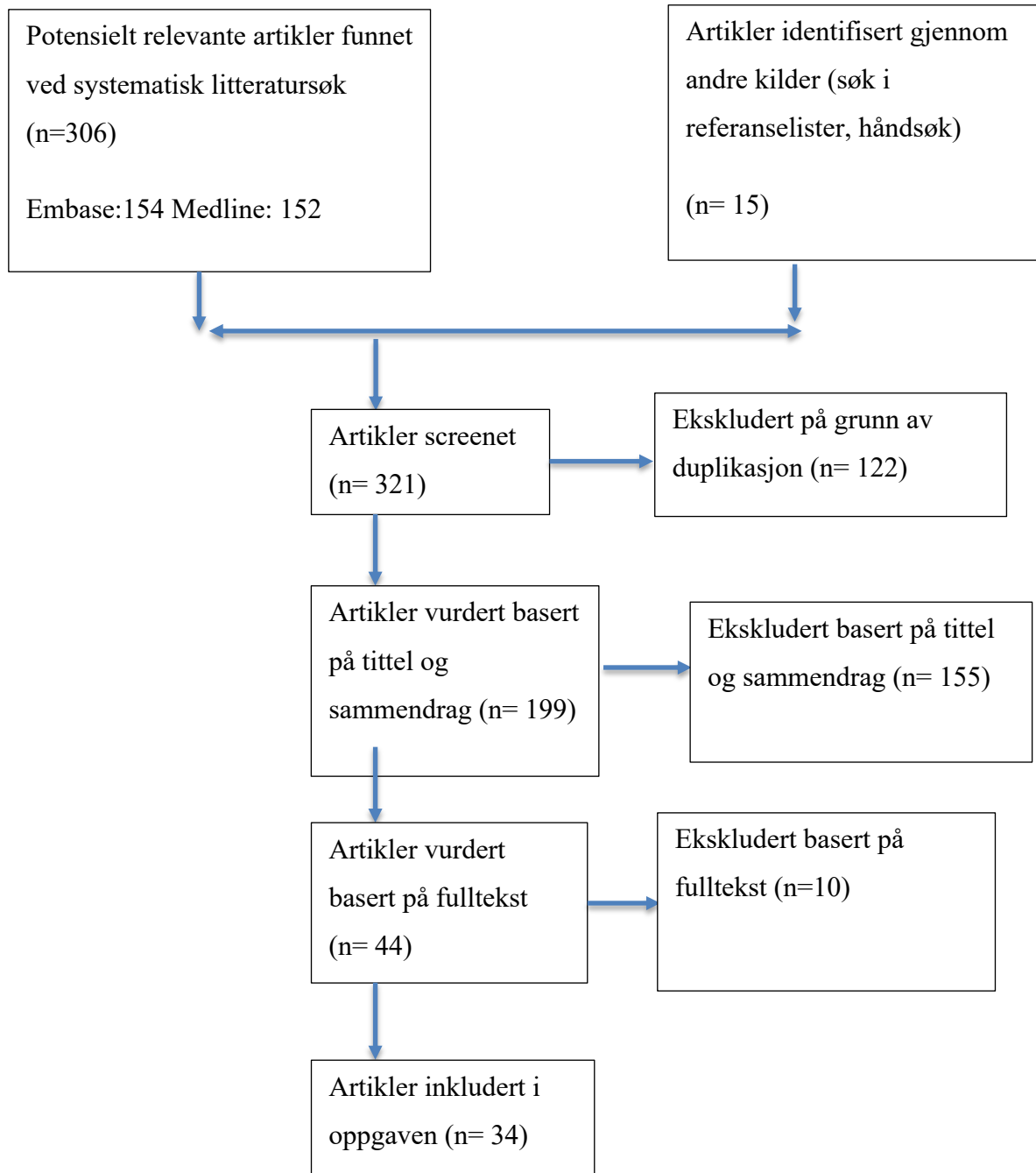
# Vedlegg 1

Figur 1 er en oversikt over søkeordene/begreper som har blitt brukt og kombinert.



## Vedlegg 2

Figur 2 er en oversikt over litteratursøket og håndsøket. Samtidig som denne viser på hvilke premisser artikler ble ekskludert.



## Vedlegg 3

Tabell 1. Anbefalte antibiotika, med dosering og varighet, for behandling av ukomplisert UVI hos kvinner i nasjonale retningslinjer i Norge, Sverige, Nederland og Tyskland. (4, 16, 17, 24)

Antibiotikum	Norge	Sverige	Nederland	Tyskland
Pivmecillinam	200mg x3 i 3 dager	200 mg x3 i 5 dager	-	400 mg x2/3 i 3 dager
Nitrofurantoin	50 mg x3 i 3 dager	50 mg x3 i 5 dager	1. Valg: 50 mg x4 i 5 dager eller 100 mg x2 i 5 dager	50 mg x4 i 7 dager
Trimetoprim	160 mg x2 i 3 dager	-	3.Valg: 300 mg x1 i 3 dager	200 mg x2 i 3 dager
Fosfomycin	-	-	2. Valg: 3000 mg x1	3000mg x1
Nitroxoline	-	-	-	250 mg x3 i 5 dager

## Vedlegg 4

Tabell 2. Forekomsten av resistens i *E.coli* urinisolater i Norge, Sverige, Nederland og Tyskland mot de aktuelle antibiotika (15, 25-29)

Antibiotikum	Norge (2020)	Sverige (2020)	Nederland (2020)	Tyskland (2013)
Pivmecillnam	5,3%	4,8%	-	2%
Nitrofurantoin	1,0%	1,2%	2%	1,2%
Trimetoprim	24,5%	19,9%	21%	23,7%
Fosfomycin	3,6%	-	1%	0,8%
Nitroxoline	-	-	-	0%

