



Urinvägsinfektioner hos vuxna

Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	2
BAKGRUND OCH PROCESS	3
FÖRKORTNINGAR	4
DEFINITIONER/TERMINOLOGI	5
SAMMANFATTANDE REKOMMENDATIONER	7
ETIOLOGI OCH ANTIBIOTIKARESISTENS	8
PERORALA ANTIBIOTIKA FÖR BEHANDLING AV UVI	14
HANDLÄGGNING VID ANTIBIOTIKAÖVERKÄNSLIGHET	17
ASYMTOMATISK BAKTERIURI (ABU)	18
AKUT CYSTIT	20
FEBRIL UVI	24
RECIDIVERANDE UVI	30
UVI HOS GRAVIDA	35
KATETERASSOCIERAD UVI	39
UVI ORSAKAD AV MULTIRESISTENTA BAKTERIER	42
UVI ORSAKAD AV CANDIDA	45

Bakgrund och process

År 2006 publicerade Svenska Infektionsläkarföreningen den första versionen av evidensbaserade riktlinjer för handläggning av urinvägsinfektioner (UVI) hos vuxna. En revidering av riktlinjerna genomfördes 2012–2013. Målgruppen för dokumentet är infektionsläkare vid Sveriges infektionskliniker men även läkare och sjuksköterskor som tar hand om patienter med UVI inom andra specialiteter, såväl i öppen som i slutenvård, kan ha nytta av vårdprogrammet

Programgrupp 2018–2020

Maria Furberg, Umeå

Anita Hällgren, Linköping

Torsten Sandberg, Göteborg (sammankallande)

Erik Sörstedt, Göteborg

Anders Ternhag, Stockholm

Thomas Tängdén, Uppsala

Peter Ulleryd, Göteborg

UVI omfattar flera kliniska entiteter och drabbar individer i alla åldrar. I detta dokument ges inga rekommendationer för handläggning av UVI hos barn, inte heller för patienter med uretrit, prostatit eller epididymit. Antalet publikationer inom området UVI är mycket omfattande. Litteratursökning inför revideringen har i huvudsak skett via PubMed och The Cochrane Library. Vårdprogrammet kommer med lämpliga intervall att uppdateras och revideras. Kommentarer och synpunkter på dokumentet mottas gärna i det fortlöpande förbättringsarbetet.

Vi vill tacka tre avgående medlemmar, Inga Odenholt, Gisela Otto och Bo Settergren, som medverkat i programgruppen sedan starten 2006 och samtidigt välkomna Maria Furberg, Anita Hällgren, Erik Sörstedt och Anders Ternhag som nya ledamöter.

Bevisgraderingssystem

Vi har som tidigare använt den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem; bevisgradering = evidensgradering. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på. Varje rekommendation ges inom parentes efter det aktuella påståendet.

Rekommendationens styrka

- A. Bra bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- B. Måttliga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- C. Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- D. Måttliga bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd
- E. Bra bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd

Beviskvalitet

1. Bevis från minst en adekvat randomiserad, kontrollerad studie
2. Bevis från minst en väl designad klinisk studie (utan randomisering), från kohort- eller fall/kontrollstudier (helst från > 1 center) eller från multipla serier av fallbeskrivningar
3. Åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier eller rapporter från expertkommittéer

Referens

Kish MA. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:851-4.

Förkortningar

ABU	Asymtomatisk bakteriuri
CFU	Colony Forming Units
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamases
ESBL _A	bryter ner cefalosporiner och penicilliner
ESBL _{CARBA}	bryter även ner karbapenemer
RIK	Ren Intermittent Kateterisering av urinblåsan
UVI	Urinvägsinfektion (övergripande term för olika infektionstyper med växt av bakterier eller svamp i urinvägarna)

Definitioner/terminologi

Urinvägspatogener

Primärpatogena arter: arter som kan orsaka UVI hos individer med normala urinvägar. Dessa utgörs av *Escherichia coli* och *Staphylococcus saprophyticus*.

Sekundärpatogena arter: arter som sällan orsakar förstagångs UVI hos individer med normala urinvägar

Tveksamt patogena arter: arter som ingår i den uretranära bakteriefloran och sällan orsakar UVI

Kliniska entiteter

Asymtomatisk bakteriuri (ABU) Kvinnor: $\geq 10^5$ CFU/ml urin av samma bakterieart i två konsekutiva mittstråleprov i frånvaro av urinvägssymtom

Asymtomatisk bakteriuri (ABU) Män: $\geq 10^5$ CFU/ml urin av en bakterieart i ett mittstråleprov i frånvaro av urinvägssymtom

Akut cystit (afebril UVI): infektion enbart lokaliserad till de nedre urinvägarna och som karaktäriseras av akuta miktionsbesvär i frånvaro av feber och allmänna symtom

Febril UVI: infektion utgången från urinvägarna med feber och allmänna symtom med eller utan fokala urinvägssymtom

Akut pyelonefrit: infektion lokaliserad till njurparenkym och samlingssystem och som karaktäriseras av feber, allmänna symtom, flanksmärta och palpationsömheter över njuren

Urosepsis: sepsis som utgår från urinvägarna

Klassifikation

Okomplicerad UVI: UVI hos en individ som har helt normala urinvägar

Komplicerad UVI: UVI hos en individ med funktionella eller strukturella avvikelser i urinvägarna som genom försämrat urinavflöde disponerar för bakteriuri. Även förekomst av tex konkrement och tumörer räknas som komplicerande faktorer.

Vårdrelaterad UVI: UVI som debuterar ≥ 48 timmar efter inläggning på sjukhus/sjukhem eller som debuterar inom 48 timmar efter utskrivning eller som uppstår i en vårdssituation (t.ex. KAD, RIK, prostatabiopsi)

Samhällsförvärd UVI: UVI som inte är vårdrelaterad

Sporadisk UVI: högst 1 antibiotikabehandlad UVI det senaste halvåret eller högst 2 det senaste året

Recidiverande UVI: minst 2 antibiotikabehandlade UVI det senaste halvåret eller minst 3 det senaste året

Reinfektion: recidiv som orsakas av en annan bakterie än den som orsakade föregående UVI

Relaps: recidiv som orsakas av samma bakterie som vid föregående UVI. Kan indikera kvarvarande infektion i urinvägarna eller att bakterien finns kvar i tarm- och/eller vaginalfloran efter avslutad behandling och ger upphov till en ny UVI.

Reinfektionsprofylax: behandling med antibiotika i låg dosering som syftar till att förhindra nya episoder av symtomgivande UVI

Suppression: behandling med antibiotika i låg dosering som syftar till att förhindra exacerbationer av symtomgivande UVI hos patient med kronisk infektion i urinvägarna

Diagnostiska brytpunkter för bakteriuri

Asymtomatisk bakteriuri		
Kvinnor	$\geq 10^5$ CFU/ml	2 urinprov
Män	$\geq 10^5$ CFU/ml	1 urinprov
Symtomgivande UVI	Primärpatogen	Sekundärpatogen
Kvinnor	$\geq 10^3$ CFU/ml	$\geq 10^4$ CFU/ml
Män	$\geq 10^3$ CFU/ml	$\geq 10^3$ CFU/ml

Sammanfattande rekommendationer

Antibiotika för empirisk behandling av akut cystit hos kvinnor och män

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid	
		Kvinnor	Män
Nitrofurantoin	50 mg x 3 (ej vid eGFR <40 ml/min)	5 dygn	7 dygn
Pivmecillinam	200 mg x 3	5 dygn	7 dygn
Pivmecillinam	400 mg x 2 (kvinnor <50 år)	3 dygn	—
Andrahandsalternativ			
Cefadroxil	500 mg x 2	5 dygn	7 dygn
Trimetoprim	160 mg x 2	3 dygn	7 dygn

Empirisk peroral behandling av febril UVI hos kvinnor och män

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid	
		Kvinnor	Män
Ciprofloxacin	500 mg x 2	7 dygn	14 dygn
Trimetoprim-sulfametoxazol (efter resistensbesked)	160/800 mg x 2	10 dygn	14 dygn
Andrahandsalternativ			
Ceftibuten (vid resistens eller intolerans mot första-handsalternativen; licensläkemedel 2020)	400 mg x 1	10 dygn	14 dygn

Kan kompletteras med en i.v. singeldos av ceftriaxon 2 g vid misstanke om kinolonresistens eller ertapenem 1 g vid misstanke om ESBL-producerande bakterier.

Empirisk parenteral behandling av febril UVI hos kvinnor och män

Förstahandsalternativ	Febril UVI	Urosepsis
Cefotaxim	1 g x 3	2 g x 3*
Piperacillin-tazobaktam	4 g x 3–4**	4 g x 4*
Andrahandsalternativ		
Amikacin**	20 mg/kg x 1	30 mg/kg x 1
Ciprofloxacin (vid låg risk för kinolonresistens)	400 mg x 2	400 mg x 3
Gentamicin	5 mg/kg x 1	7 mg/kg x 1
Imipinem**	1 g x 3	1 g x 3*
Meropenem**	1 g x 3	1 g x 3*
Tobramycin	5 mg/kg x 1	7 mg/kg x 1

*Vid septisk chock ges en extra dos efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen

**Vid misstanke om ESBL-producerande bakterier. Piperacillin-tazobaktam doseras 4 g x 4.

Etiologi och antibiotikaresistens

Tarmfloran är reservoar för bakterier som orsakar UVI. Kolonisering av det periuretrala området föregår bakteriernas inträde i de nedre urinvägarna. *Escherichia coli* är den dominerande orsaken till olika typer av UVI hos kvinnor och män i alla åldrar. *Staphylococcus saprophyticus* är näst vanligaste orsak till akut cystit hos kvinnor i fertil ålder under sensommar och höst. *E. coli* och *S. saprophyticus* kallas primärpatogener eftersom de vanligen ger upphov till UVI hos individer med normala urinvägar (1).

Urinodlingsfynd vid UVI i primärvård

	Kvinnor % (n=2893)	Män % (n=250)
<i>E. coli</i>	77	57
<i>Klebsiella spp./Enterobacter spp.</i>	5	8
<i>S. saprophyticus</i>	4	0
Enterokocker	3	11
Streptokocker grupp B	2	3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,1	1
Övriga	6	16

Referens 2: Henning, Bengtsson, 1997.

Till sekundärpatogena arter hör bl.a. *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* och enterokocker, vilka sällan orsakar förstagångs UVI hos dem som har normala urinvägar (1). Infektion som orsakas av sekundärpatogener ses oftare hos män samt vid recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad UVI och reflekterar det selektionstryck upprepade antibiotikakurer utövar på tarmfloran. De kännetecknas också av ökad antibiotikaresistens. Andra riskfaktorer för resistens är känt bärarskap eller tidigare infektion av resistent bakterier, antibiotikabehandling inom 3–6 månader före debut av infektionen (gäller särskilt kinoloner och trimetoprim), manligt kön, hög ålder och resa till länder med hög förekomst av resistent bakterier (utanför Europa). Bärarskap av resistent bakterier efter utlandsresa är i regel kortvarigt (3–6 månader).

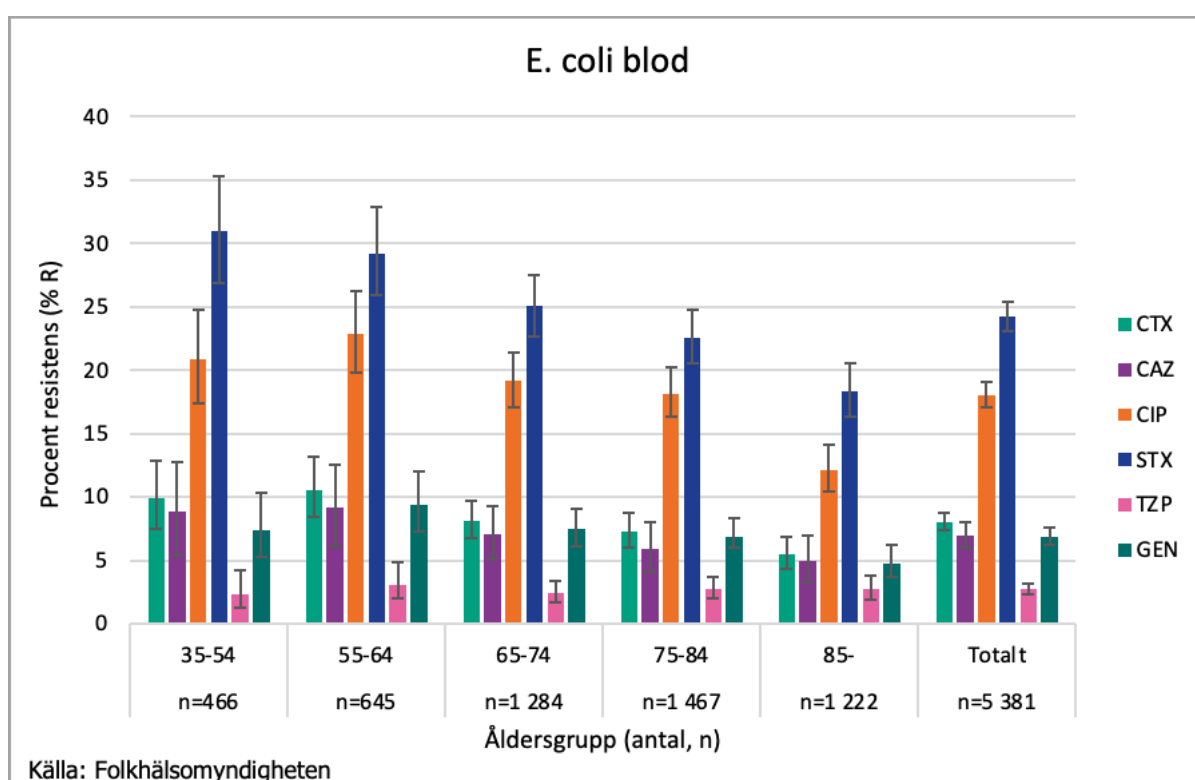
Resistensdata för parenterala antibiotika bland blodisolat

Sedan 2015 ses i Sverige en påtagligt ökad resistensnivå hos *E. coli* för framförallt ciprofloxacin (18 %), vilket delvis kan bero på skillnader i redovisning av data jämfört med tidigare (Figur 1). Duplikat (flera odlingar från samma patient) tas inte längre bort i statistiken sedan 2015, vilket kan medföra en överrepresentation av odlingar från patienter med högre risk för resistens och därmed en överskattad ökning av resistensnivån jämfört med tidigare. Det föreligger en tydlig skillnad mellan män (22 %) och kvinnor (14 %) vad gäller resistensnivån för ciprofloxacin (Figur 2). Resistensen mot tredje generationens cefalosporiner ökar långsamt på grund av ökad spridning av ESBL-producerande bakterier och är nu ca 7 %. Resistens mot gentamicin/tobramycin är ca 6 % och mot piperacillin-tazobaktam ca 3 %. Karbapenemresistens är fortsatt sällsynt hos *E. coli*. Hos *K. pneumoniae* är resistensnivåerna generellt lägre än hos *E. coli* (Figur 3).

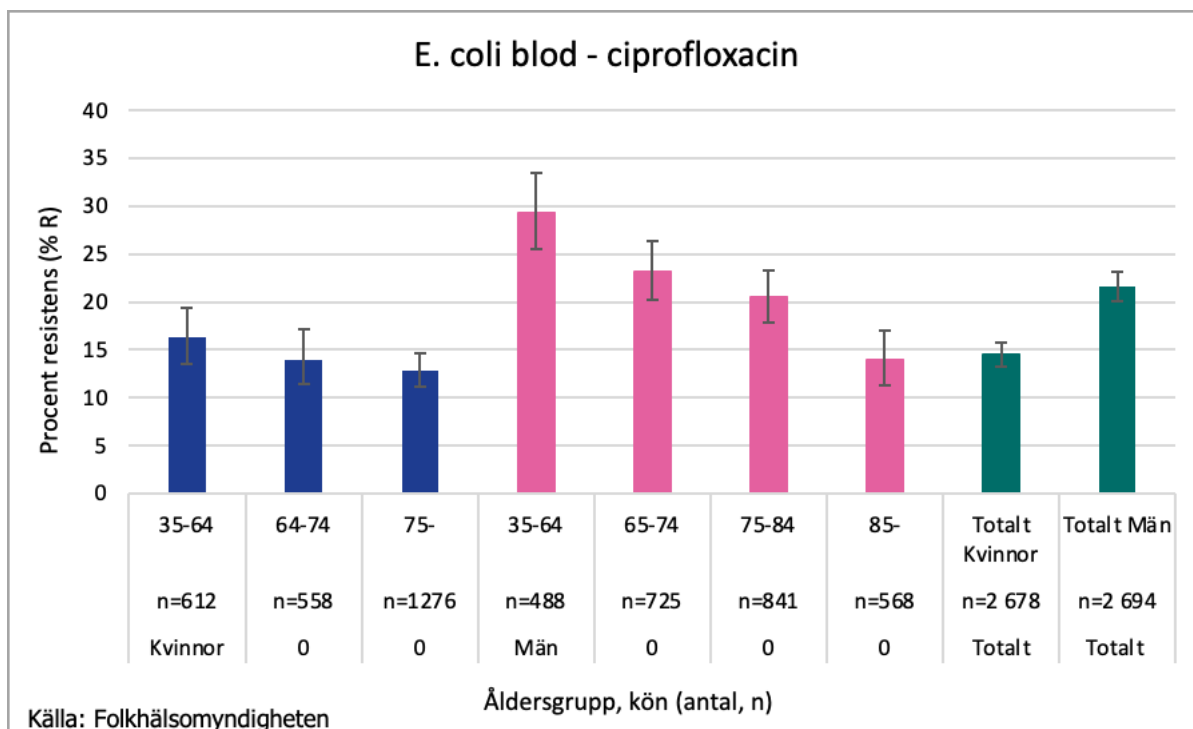
Resistensdata för perorala antibiotika bland urinisolat

Resistens mot trimetoprim förekommer hos ca 20 % av både *E. coli* och *K. pneumoniae* i Sverige. Resistens mot ciprofloxacin ökar stadigt och var ca 12 % år 2018 (Figur 4). Övervakningsdata överskattar förekomsten av

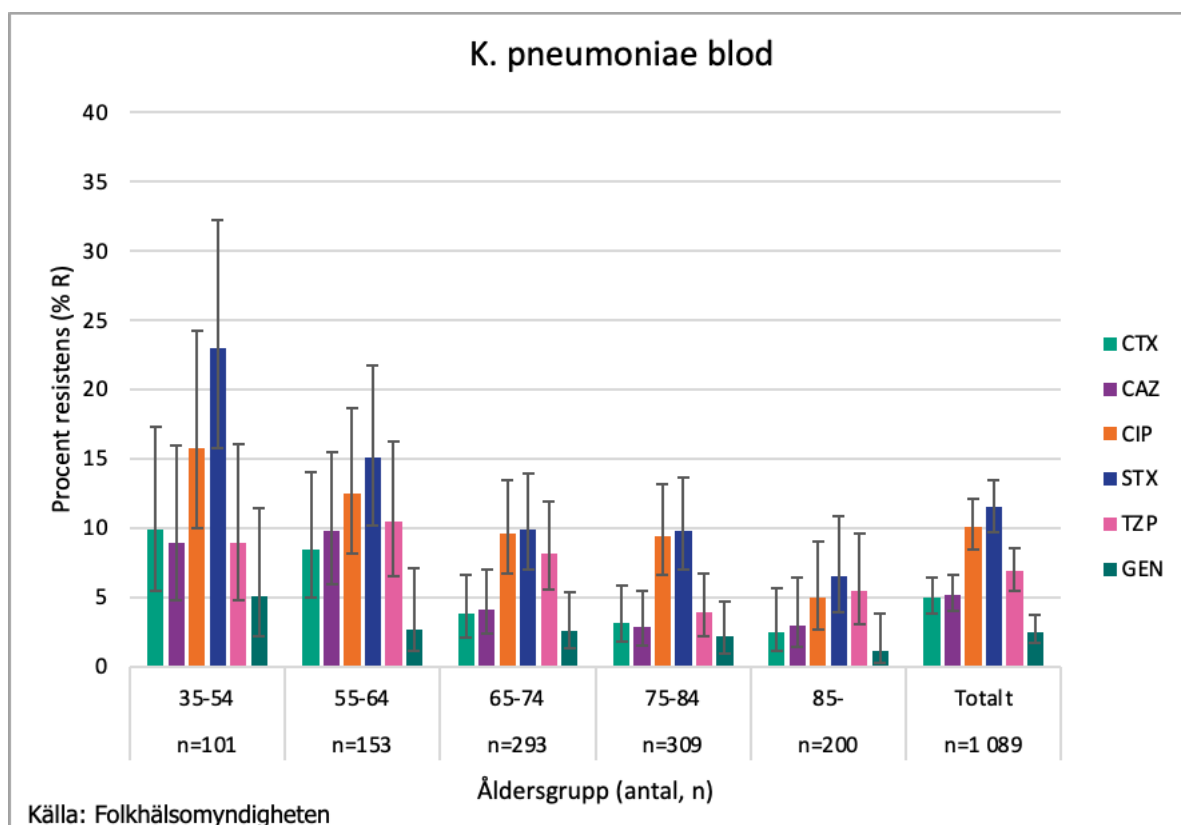
resistens i hela populationen eftersom prover tas i större utsträckning från patienter med riskfaktorer för resistens medan t.ex. okomplicerad cystit hos kvinnor vanligen behandlas utan föregående odling. Det finns en tydlig köns- och åldersskillnad vad gäller resistens mot ciprofloxacin hos *E. coli* (Figur 5). Resistensen är särskilt hög (ca 20 %) hos män ≥ 15 år medan den sannolikt är fortsatt låg (< 10 %) hos kvinnor utan riskfaktorer men betydligt högre t.ex. hos patienter med urinvägskateter eller andra komplicerande faktorer. Skillnaderna är mindre uttalade för övriga preparat. Förekomsten av resistens mot cefadroxil ökar långsamt framförallt på grund av ökad spridning av ESBL-producerande bakterier och är ca 6 %. Andelen *E. coli* som är resistent mot mecillinam och nitrofurantoin är låg (< 5 %).



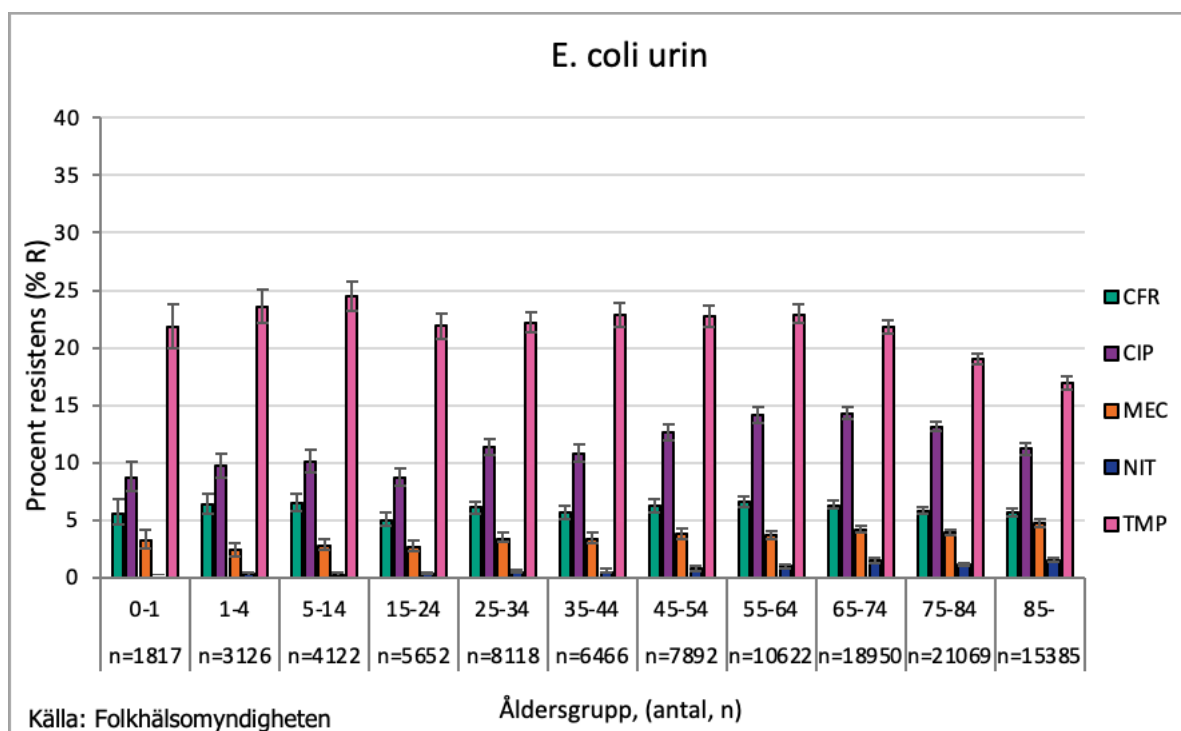
Figur 1. *E. coli* från blododlingar. Data från nio laboratorier anslutna till Svebar (2018). CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; CIP, ciprofloxacin; STX, trimetoprim/sulfametoxazol; TZP, piperacillin/tazobactam; GEN, gentamicin.



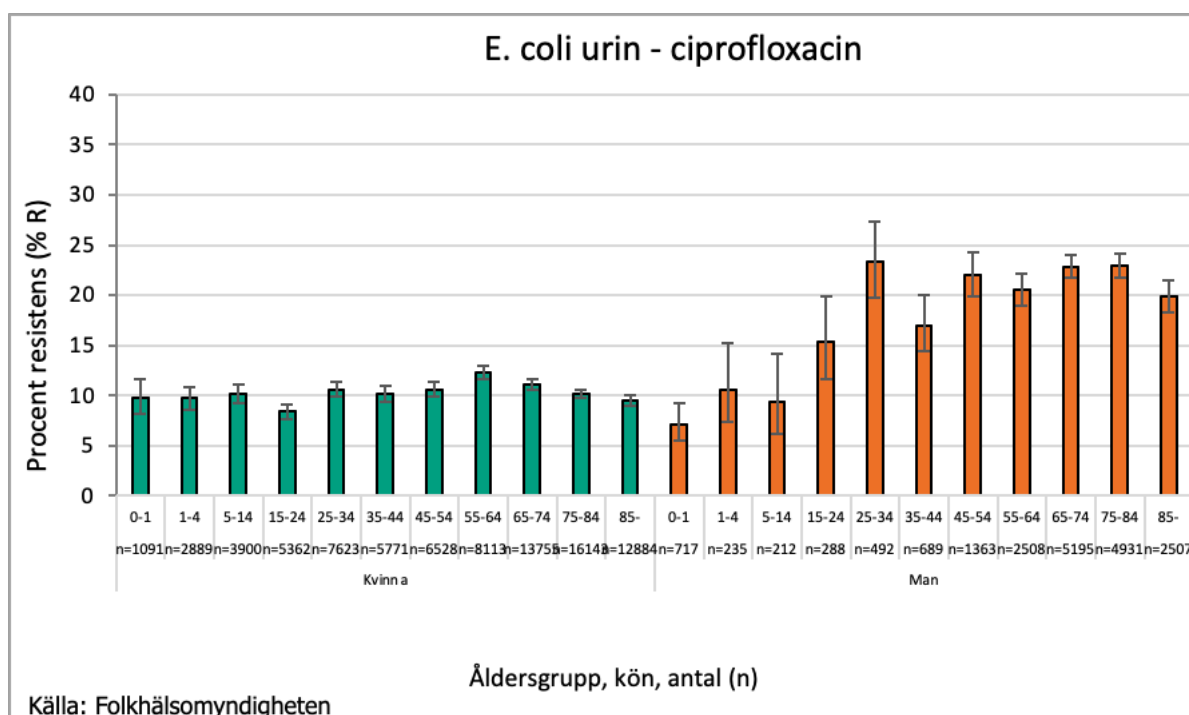
Figur 2. Ciprofloxacinresistens hos *E. coli* från blododling uppdelad på kön och ålder. Data från nio laboratorier anslutna till Svebar (2018).



Figur 3. *K. pneumoniae* från blododlingar. Data från nio laboratorier anslutna till Svebar (2018). CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; CIP, ciprofloxacin; STX, trimetoprim/sulfametoxazol; TZP, piperacillin/tazobactam; GEN, gentamicin.



Figur 4. *E. coli* från urinodlingar. Data från nio laboratorier anslutna till Svebar (2018) varav åtta laboratorier rapporterar resistensdata för cefadroxil. CFR, cefadroxil; CIP, ciprofloxacin; MEC, mecillinam; NIT, nitrofurantoin; TMP, trimetoprim.



Figur 5. Ciprofloxacinresistens hos *E. coli* från urinodling uppdelat på kön och ålder. Data från nio laboratorier anslutna till Svebar (2018)

ESBL_A och ESBL_{CARBA}

På senare år har förekomsten av ESBL-producerande bakterier ökat i Sverige, framförallt hos *E. coli* som står för 86 % av isolaten med ESBL. Flertalet isolat har påvisats i urinodlingar (61 %) eller faecesodlingar (28 %, troligen enbart screening). Incidensen var ca 60/100 000 invånare år 2017 och högst bland spädbarn och äldre patienter. Produktion av ESBL medför resistens mot penicilliner och cefalosporiner. ESBL är starkt kopplat till resistens mot andra antibiotika och en hög andel av ESBL-producerande isolat är därför resistent även mot trimetoprim, kinoloner och gentamicin/tobramycin. Av ESBL_A-producerande *E. coli* är ca 70 % känsliga för piperacillin/tazobaktam, ca 60 % känsliga för gentamicin/tobramycin medan > 95 % är känsliga för amikacin. Majoriteten (> 90 %) av ESBL-producerande *E. coli* är känsliga för mecillinam, nitrofurantoin och fosfomycin. Känsligheten för antibiotika är generellt lägre hos ESBL_A-producerande *K. pneumoniae*.

Under 2015–2017 påvisades drygt 100 ESBL_{CARBA}-producerande *Enterobacterales* per år varav flertalet (ca 80–90 %) hade förvärvats utomlands, särskilt i samband med sjukhusvård i högendemiska områden. Dessa stammar är i regel resistent mot flertalet betalaktamantibiotika och övriga antibiotika utom kolistin, tigecyklin och fosfomycin. De två vanligast förekommande ESBL_{CARBA}-enzymerna bland isolaten som har påvisats i Sverige är OXA-48 och NDM. Av de nya kombinationspreparaten med ett betalaktamantibiotikum och betalaktamashämmare som finns tillgängliga har ceftazidim/avibactam effekt mot OXA-48 (3) medan ceftolozan/tazobactam har effekt mot många isolat av *P. aeruginosa* som är resistent mot andra behandlingsalternativ (4). Cefiderocol är ett cefalosporin som är stabilt mot flertalet ESBL_{CARBA}-enzymer och har även effekt på karbapenemresistenta isolat av *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii* (5).

Ureas-positiva bakterier

Bakterier som producerar ureas alkaliserar urinen, vilket medför att kristaller utfälls. Långvarigt bärarskap av sådana bakterier i urinvägarna kan därigenom orsaka konkrementbildning (s.k. infektionsstenar). När ureas-positiva bakterier orsakar symptomgivande UVI rekommenderas urinodling ett par veckor efter avslutad antibiotikabehandling. Om samma bakteriestam påvisas i upprepade urinodlingar kan konkrementbildning redan ha ägt rum eller riskerar uppstå om inte bakterierna eradikeras. Utredning med cystoskopi (blåstenar) och DT njurar (förkalkningar i njurparenkym och/eller njurbäcken) bör då övervägas.

Exempel på urinvägspatogena bakterier som bildar ureas och som kan orsaka konkrementbildning i urinvägarna
<i>Proteus spp.</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Corynebacterium urealyticum</i>
<i>Providencia</i>
<i>Pseudomonas spp.</i> (ibland)
<i>Klebsiella spp.</i> (ibland)

Indikationer för urinodling

Indikationer för urinodling med art- och resistensbestämning
Recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad UVI
UVI vid känd eller misstänkt resistensproblematik
Febril UVI
UVI hos män
UVI hos gravida kvinnor
Terapisvikt vid antibiotikabehandling av UVI
Screening för ABU under graviditet och inför vissa urologiska ingrepp
Indikationer för urinodling efter avslutad behandling
UVI hos gravida kvinnor
UVI orsakad av ureas-positiva bakterier

Referenser

1. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt bakteriologiska laboratorier. I. Infektionsdiagnostik. I 5. Urinvägsinfektioner/bakteriuri, Folkhälsomyndigheten 2012. www.folkhalsomyndigheten.se.
2. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. Läkartidningen 1997;94:2387-90.
3. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 2016;71:2713-22.
4. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane- tazobactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011-2012). Antimicrob Agents Chemother 2013;57:6305-10.
5. Noval M, Banboub M, Claeys KC, Heil E. The battle is on: New beta-lactams for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative organisms. Curr Infect Dis Rep 2020;22 (1).

Perorala antibiotika för behandling av UVI

Syftet med detta avsnitt är att lyfta fram preparatens egenskaper. Deras plats i terapin berörs under respektive diagnos med åtföljande bevisgradering.

Betalaktamantibiotika

Penicilliner

Amoxicillin och amoxicillin/klavulansyra

Enterococcus faecalis är känslig för amoxicillin. Resistens hos *E. coli* och andra gramnegativa tarmbakterier är utbredd (> 30 %). De flesta *E. coli* och *P. mirabilis* är sannolikt känsliga för amoxicillin/klavulansyra men testas inte rutinemässigt för detta i Sverige. När resistensbestämning utförs gäller olika brytpunkter för cystit (≤ 32 mg/l) och febril UVI (≤ 8 mg/l).

Pivmecillinam

Mecillinam, som är den aktiva komponenten, har ett gramnegativt spektrum med god effekt på *E. coli*, *Klebsiella spp.* och *P. mirabilis*. *S. saprophyticus* är i regel resistent mot mecillinam in vitro men elimineras vanligen p.g.a. de höga koncentrationer som uppnås i blåsurinen. Resistensen hos *E. coli* är låg (ca 5 %). ESBLA-producerande *E. coli* är ofta känsliga för mecillinam; ca 95 % enligt brytpunkten för cystit. Det bör observeras att brytpunkten för S/R som används i Sverige endast avser behandling av akut cystit. Det saknas evidens för behandling med pivmecillinam i hög dos vid febril UVI (1). Vid standarddosering erhålls inga terapeutiska vävnadskoncentrationer av mecillinam.

Pivalinsyra som avspjälkas genom hydrolys av pivmecillinam har en karnitinsänkande effekt, som inte har någon klinisk betydelse vid korttidsbehandling av akut cystit.

Cefalosporiner

Perorala cefalosporiner rekommenderas idag inte som förstahandsval vid behandling av akut cystit på grund av ökad resistensutveckling hos *Enterobacterales*. Enterokocker är resistent och anrikas vid behandling i tarm- och vaginalfloran (2). Jämfört med kinoloner föreligger en ökad recidivrisk med samma bakteriestam efter avslutad behandling av febril UVI (3,4). Orsaken till den ökade recidivrisken efter behandling med cefalosporiner kan vara att dessa preparat mindre effektivt eliminerar gramnegativa bakterier från tarm- och vaginalfloran, vilket visats i en primatmodell (5) samt även i en klinisk studie av akut cystit (6).

Cefadroxil

Cefadroxil har god aktivitet mot *S. saprophyticus*. Känsligheten hos *Enterobacterales* är låg men effekten mot *E. coli* är oftast god vid behandling av akut cystit p.g.a. att höga koncentrationer av cefadroxil uppnås i blåsurinen.

Ceftibuten

Har god aktivitet mot *E. coli*, *Klebsiella spp.* och *P. mirabilis*. *S. saprophyticus* är resistent. Ceftibuten är för närvarande (2020) endast tillgängligt som licensläkemedel. Det är ett förstahandsalternativ för behandling av febril UVI hos gravida kvinnor och ett andrahandsalternativ vid febril UVI hos icke-gravida kvinnor och män.

Cefixim

Har god aktivitet mot *E. coli*, *Klebsiella spp.* och *P. mirabilis* medan *S. saprophyticus* är resistent. Cefixim är för närvarande (2020) endast tillgängligt som licensläkemedel. Det saknas randomiserade, jämförande studier med cefixim vid febril UVI. Cefixim kan vara ett alternativ vid peroral uppföljning av febril UVI i avsaknad av andra preparat.

Fosfomycin-trometalol

Fosfomycin är den aktiva komponenten. De flesta *E. coli* isolat är känsliga för fosfomycin medan *Klebsiella spp.* och *Proteus spp.* är mindre känsliga. Kliniska brytpunkter saknas för *Klebsiella spp.* Även ESBL_A-producerande *Enterobacterales* uppvisar hög känslighet men den är lägre hos *Klebsiella spp.* än hos *E. coli*. *S. saprophyticus* är resistent. Fosfomycin för peroralt bruk är för närvarande (2020) endast tillgängligt som licensläkemedel.

Kinoloner

Kinoloner har god aktivitet mot *E. coli*, *Klebsiella spp.* och *Proteus spp.* Nedsatt känslighet föreligger hos enterokocker och stafylokker. Kinoloner eliminerar effektivt känsliga gramnegativa bakterier från tarm- och vaginalfloran (7), vilket minskar risken för tidigt recidiv efter avslutad behandling.

Restriktiv användning av kinoloner rekommenderas p.g.a. den snabba resistensutvecklingen, att de till stor del utsöndras oförändrade i vår miljö samt att de är associerade med ökad risk för allvarliga biverkningar som aortaaneurysm/dissektion (8,9). De ska inte användas för behandling av akut cystit. När behandling med en kinolon övervägs rekommenderas ciprofloxacin på grund av högre aktivitet mot *Enterobacterales* och *Pseudomonas spp.* än andra kinoloner.

Nitrofurantoin

Primärpatogenerna *E. coli* och *S. saprophyticus* har hög känslighet för nitrofurantoin (resistens ca 1 %) liksom *E. faecalis*. *Klebsiella spp.* och *Proteus spp.* är resistent. ESBL_A-producerande *E. coli* är vanligtvis känsliga.

Nitrofurantoin resorberas fullständigt i övre tunntarmen och utsöndras inte i vaginalsekret. Risken för negativa ekologiska effekter och resistensutveckling är därför mycket liten (10). Potentiella urinvägspatogener i tarm- och vaginalfloran elimineras inte, vilket kan öka risken för snabbt recidiv med samma stam efter avslutad behandling.

Nitrofurantoin ger höga urinkoncentrationer men inga terapeutiska vävnadskoncentrationer. Nitrofurantoin kan förskrivas till patienter i alla åldrar men ska undvikas vid sänkt njurfunktion (eGFR < 40 ml/min) p.g.a. att otillräckliga koncentrationer uppnås i urinen.

Risken för allvarliga biverkningar är liten med korta kurer. Kronisk lungfibros, ibland med fatal utgång, drabbade framför allt äldre kvinnor som erhöll profylax med nitrofurantoin i hög dos under månader till år (11,12). Den akuta överkänslighetsreaktionen med feber, dyspné, eosinofili och lunginfiltrat (s.k. akut "Furadantinlunga") är däremot snabbt reversibel när preparatet sätts ut.

Trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol

Trimetoprim med eller utan sulfonamid har god aktivitet mot *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis* och *S. saprophyticus*. Resistensen hos *E. coli* uppgår till ca 20 %.

Trimetoprimkänsliga stammar av *Enterobacterales* elimineras effektivt från tarm- och vaginalfloran. Resistent stammar selektas lätt och kan påvisas i tarmfloran under flera månader efter avslutad behandling.

Referenser

1. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL, Dahl Knudsen J. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review. *Infection and Drug Resistance* 2018;11:761-71.
2. Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1):S41-8.
3. Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:317-23
4. Cronberg S, Banke S, Bergman B, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis* 2001;33:339-43.
5. Winberg J, Herthelius-Elman M, Möllby R, Nordh CE. Pathogenesis of urinary tract infection – experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatr Nephrol* 1993;7:509-14.
6. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis. A randomized trial. *JAMA* 2012;307:583-9.
7. Tartaglione TA, Johnson CR, Brust P, Opheim K, Hooton TM, Stamm WE. Pharmacodynamic evaluation of ofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole in vaginal fluid of women treated for acute cystitis. *Antimicrob Ag Chemother* 1988;32:1640-3.
8. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e01007. doi:10.1136.
9. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678. doi:10.1136.
10. Winberg J, Bergström T, Lincoln K, Lidin-Janson G. Treatment trials in urinary tract infection (UTI) with special reference to the effect of antimicrobials on the fecal and periurethral flora. *Clin Nephrol* 1973;1:1-8.
11. Strandberg I, Wengle B, Fagrell B. Chronic interstitial pneumonitis with fibrosis during long-term treatment with nitrofurantoin. *Acta Med Scand* 1974;196:483-7.
12. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733-8.

Handläggning vid antibiotikaöverkänslighet

Risken för korsallergi hos patienter med anamnes på pc-allergi typ 1 är generellt mycket låg för parenterala cefalosporiner och karbapenemer (< 1 %). Risken för allergisk reaktion måste vägas mot nyttan av behandling med dessa preparat jämfört med andra behandlingsalternativ. Behandling med parenterala cefalosporiner/karbapenemer kan, trots anamnestisk misstanke om pc-allergi typ 1, vara motiverad vid

- Sepsis/septisk chock
- Misstanke om resistens mot övriga beprövade behandlingsalternativ

Till patienter med septisk chock bör man ge full dos av cefalosporin/karbapenem direkt eftersom behandlingen inte får fördröjas. Vid mindre akuta fall ges 1/10–1/100 av ordinarie dos (provdos) och patienten observeras under 15–30 minuter innan resterande dos ges. Allvarliga reaktioner uppkommer oftast mycket snabbt.

För patienter med upprepade infektioner och troligt behov av upprepad antibiotikabehandling rekommenderas remiss för allergiutredning med pricktest och IgE-test.

Referens

Tängdén T, Furebring M, Löwdin E, Werner S. Korsallergi mellan penicilliner och övriga betalaktamantibiotika. Läkartidningen 2015;112:C9A4.

Asymtomatisk bakteriuri (ABU)

Definition

Kvinnor: $\geq 10^5$ CFU/ml urin av samma bakterieart i två konsekutiva mittstråleprov i frånvaro av urinvägssymtom (1,2)

Män: $\geq 10^5$ CFU/ml urin av en bakterieart i ett mittstråleprov i frånvaro av urinvägssymtom (urinprov från män kontamineras sällan) (2,3)

I praktiken baseras diagnosen ABU ofta på endast en urinodling. Hos kvinnor finns då en risk för feldiagnostik p.g.a. kontamination vid provtagningstillfället eller p.g.a. att bakteriurin ofta är transient (2).

Bakterier som isoleras från individer med långvarig ABU är lågvirulenta och utgör ett skydd mot etablering av mer virulenta bakterier i urinvägarna. Samma bakteriéstam kan hålla sig kvar i urinen i många år utan att värden drabbas av symptomgivande UVI (4).

Hos såväl unga som äldre kvinnor är bakteriuri ofta spontant övergående men kan ibland föregå insjuknande i akut cystit (5). Behandling av ABU minskar dock inte benägenheten för bakteriuri (2,6). Däremot ökar risken för symptomgivande UVI och att dessa orsakas av resistenta bakterier (7). Obehandlad ABU har i långtidsstudier inte varit förknippad med ökad risk för nedsatt njurfunktion, kroniska inkontinenssymtom eller dödlighet (7–10).

Indikation för screening samt efterföljande behandling av ABU föreligger endast under graviditet och inför vissa urologiska ingrepp p.g.a. ökad risk för febril UVI (2).

Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för behandlingsrekommendation för njurtransplanterade patienter med ABU (11).

Prevalens av asymtomatisk bakteriuri i olika grupper	
Kvinnor 20–50 år	1–5 %
Gravida kvinnor	1–2 %
Kvinnor >80 år (12,13)	
– ej institutionsboende	22 % (19 %)*
– institutionsboende	47 % (26 %)*
Män >80 år (12,13)	
– ej institutionsboende	9 % (6 %)*
– institutionsboende	30 % (16 %)*
Kroniska KAD-bärare	100 %

* Inom parentes: ABU baserad på två positiva urinodlingar

Referenser

1. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
2. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:e83-e110.
3. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, Hackett R, Berger RE. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987;155:847-54.
4. Hansson S, Caugant D, Jodal U, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ* 1989;298:853-5.
5. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
6. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771-7.
7. Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens* 2016;5. doi:10.3390/pathogens5020038.
8. Nordenstam GR, Brandberg CA, Oden AS, Svanborg Eden CM, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N Engl J Med* 1986;314:1152-6.
9. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994;120:827-33.
10. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med* 2016;32:523-38.
11. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011357.
12. Hedin K, Petersson C, Wideback K, Kahlmeter G, Molstad S. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002;20:166-8.
13. Rodhe N, Molstad S, Englund L, Svardsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract* 2006;23:303-7.

Akut cystit

Sjukdomsbilden karakteriseras av nytillkomna trängningar, miktionsssveda och täta blåstömningar, ibland förenad med suprapubisk smärta men utan feber eller allmänpåverkan. Makroskopisk hematuri kan förekomma. Symtomens svårighetsgrad varierar från lindriga till svåra besvär. Akut okomplicerad cystit är mycket vanligt hos kvinnor men betydligt ovanligare hos män. Provtagning, behandlingstid och uppföljning skiljer sig mellan könen medan preparatvalen är desamma.

Akut cystit hos kvinnor

Etiologi

Primärpatogenerna *E. coli* och *S. saprophyticus* orsakar > 90 % av okomplicerade, samhällsförvärvade cystitepisoder hos kvinnor medan sekundärpatogenerna ökar i betydelse vid recidiverande, komplicerade och vårdrelaterade infektioner. Hos män dominerar *E. coli* (60–80 %) följt av enterokocker och andra sekundärpatogener.

Föreligger minst två nytillkomna symtom som miktionsssveda, trängningar och täta blåstömningar i frånvaro av vaginala besvär är sannolikheten för akut cystit mycket stor (> 90 %) (1). Symtomen är ofta spontant övergående, varför besvärens intensitet bör avgöra om antibiotikabehandling ska ges, särskilt hos yngre och medelålders kvinnor (2).

Diagnostik

Provtagning med testremsa för detektion av nitrit och leukocytesteras i urin samt urinodling är inte nödvändig om två av symtomen miktionsssveda, trängningar och frekventa blåstömningar är nytillkomna hos en patient utan feber

Urinodling rekommenderas vid graviditet, misstanke om resistensproblematik, recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad infektion samt vid utebliven behandlingseffekt (terapisvikt)

Differentialdiagnoser

- Uretrit orsakad av klamydia, herpes simplex, trichomonas och gonokocker
- Vulvovaginit av infektiös eller icke-infektiös orsak
- Överaktiv blåsa, interstitiell cystit, torra slemhinnor och överdriven underlivshygien

Behandling

Att skriva ut ett recept på antibiotika att använda om inte besvären klingar av spontant, ”recept i reserv”, är en bra metod att minska antibiotikaanvändning utan att avfärda patientens besvär (2,3).

- Lindriga besvär: råd om smärtstillande behandling och riklig dryck. Exspektans.
- Måttliga besvär: råd om smärtstillande behandling och riklig dryck. Antibiotikarecept att använda vid utebliven förbättring.
- Svåra besvär: Råd om smärtstillande behandling och riklig dryck. Antibiotika.

Rekommenderade antibiotika för empirisk terapi vid cystit hos kvinnor

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Nitrofurantoin	50 mg x 3	A I	5 dygn	A I
Pivmecillinam	200 mg x 3	A I	5 dygn	A III
Pivmecillinam	400 mg x 2 (kvinnor <50 år)	A I	3 dygn	A I
Andrahandsalternativ				
Cefadroxil	500 mg x 2	A I	5 dygn	A III
Trimetoprim	160 mg x 2	A I	3 dygn	A II

Uppföljning

Kontroll efter avslutad behandling är inte nödvändig.

Kommentar

I två placebo-kontrollerade studier var 26 % (55/212) respektive 42 % (14/33) av patienterna i placebogruppen symtomfria efter en vecka (4,5). Behandling med antibiotika förkortade tiden med symtom i båda studierna. Symtomfrihet uppnås i regel inom tre dygn efter start av antibiotikabehandling (2).

Det är ovanligt att patienter med obehandlad cystit utvecklar febril UVI/akut pyelonefrit. I två placebo-kontrollerade studier var andelen 1/212 (0,5 %), (4) resp. 1/38 (2,6 %), (5). Tre randomiserade, dubbelblinda studier som jämförde NSAID-preparat med antibiotika i 3 dygn visade högre frekvens av febril UVI/akut pyelonefrit bland patienter som behandlades med ibuprofen eller diklofenak [8/241 (3,3 %), (6); 6/119 (5,0 %), (7); respektive 12/181 (6,6 %), (8)]. Endast 1 patient drabbades av febril UVI/akut pyelonefrit bland dem som erhöll antibiotika [1/243 = 0,4 %, (6)]. I samtliga studier medförde antibiotika effektivare symtomlindring och kortare tid till symtomfrihet. Huruvida den antiinflammatoriska effekten av NSAID disponerar för febril UVI/akut pyelonefrit hos icke antibiotikabehandlade patienter med akut cystit är okänt men den höga frekvensen av denna komplikation stämmer till eftertanke. Mot denna bakgrund rekommenderas paracetamol som smärtlindring för dessa patienter.

Kinoloner har ingen plats i behandlingen av akut cystit. Pivmecillinam ger mycket höga koncentrationer av mecillinam i urinen varför god effekt ses även på bakterier med nedsatt känslighet in vitro, såsom *S. saprophyticus*. Högdosterapi med pivmecillinam (400 mg x 2) i 3 dygn ger sämre klinisk behandlingseffekt hos postmenopausala kvinnor, varför denna regim endast rekommenderas för kvinnor < 50 år (9).

Att rekommenderad behandlingstid varierar för olika preparat betingas av bland annat farmakokinetiska skillnader. Trimetoprims långa halveringstid ger terapeutiska koncentrationer i urinen under 3 till 5 dygn efter sista dosen (10) till skillnad från beta-laktamantibiotika och nitrofurantoin som utsöndras i urinen under högst ett dygn efter sista dos.

Urinodling som visar växt av bakterieart som är resistent mot insatt antibiotikum föranleder inte antibiotikabyte om patienten blivit besvärsfri.

Akut cystit hos män

Till skillnad från hos kvinnor är nedre urinvägssymtom av icke-infektös genes en vanlig differentialdiagnos hos män, särskilt hos äldre personer. Vid misstanke om akut cystit hos män rekommenderas därför alltid urinprov för odling och resistensbestämning. Det saknas kunskap om huruvida prostata samtidigt är infekterad.

Diagnostik och provtagning

- Testremsa med reagensfält för nitrit och leukocytesteras
- Urinodling med art- och resistensbestämning

Behandling

Det saknas jämförande, randomiserade studier avseende optimalt antibiotikaval och kortast möjliga behandlingstid vid akut cystit hos män.

Vid behandling eftersträvas hög antibakteriell aktivitet i urinen för att uppnå symtomfrihet. Samma förstahandspreparat som till kvinnor. Rekommenderad behandlingstid är 7 dygn (11,12), vilket stöds av två retrospektiva observationsstudier (13,14).

Rekommenderade antibiotika för empirisk terapi av cystit hos män

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Nitrofurantoin	50 mg x 3	B III	7 dygn	B III
Pivmecillinam	200 mg x 3	B III	7 dygn	B III
Andrahandsalternativ				
Cefadroxil	500 mg x 2	B III	7 dygn	B III
Trimetoprim	160 mg x 2	A III	7 dygn	B III

Uppföljning

Kontakt två veckor efter avslutad behandling för att konstatera klinisk utläkning. Urinodling är inte nödvändig om patienten blivit symtomfri, såvida infektionen inte orsakas av ureas-positiva bakterier.

Utredning

Vid okomplicerat förlopp med symtomfrihet är radiologisk utredning och uretrocystoskopi inte nödvändig (12)

Vid förstagångsinfektion och anamnes på försämrat urinavflöde rekommenderas IPSS (International Prostate Symptom Score), miktionslista, mätning av urinflöde och residualurinbestämning. Vid makroskopisk hematuri rekommenderas uretrocystoskopi (12).

Om infektionen orsakas av ureas-positiva bakterier och dessa vid upprepade tillfällen framodlas i urinen efter avslutad behandling bör såväl radiologisk utredning som uretrocystoskopi övervägas på misstanke om infektionskonkrement i urinvägarna (12).

Akut cystit hos äldre på särskilt boende

Incidensen av akut cystit hos äldre individer på särskilt boende är svår att fastställa. Diagnostiken är ofta problematisk mot bakgrund av den höga prevalensen av ABU, förekomst av kroniska urogenitala besvär, nedsatta kognitiva funktioner och svårigheter att kommunicera. Överdiagnostik av akut cystit är vanligt, vilket bidrar till onödig användning av antibiotika. Ospecifika symtom som nedsatt aptit, trötthet, oro och förvirring utan samtidigt akuta symtom från urinvägarna orsakas som regel inte av akut cystit och ska inte behandlas med

antibiotika (15,16). Starkt illaluktande urin är ej heller indikation för antibiotikabehandling. Akut insättande miktionsbesvär eller förvärrade urinvägssymtom indikerar akut cystit.

Akut cystit handläggs på samma sätt som hos yngre personer. Nitrofurantoin och pivmecillinam är förstahandsval för såväl kvinnor som män (12).

Referenser

1. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn S, Saint S. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? *JAMA* 2002;287: 2701-10.
2. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.
3. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.
4. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen T. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49-57.
5. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, de Maeseneer J. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
6. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
7. Kronenberg A, Büttikofer L, Odutayo A, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017;359:j4784.
8. Vik I, Bollestad M, Grude N, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women - A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2018;15:e1002569.
9. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002;34:487-92.
10. Ahlmén J, Brorson JE. Pharmacokinetics of trimethoprim given in single daily doses for three days. *Scand J Infect Dis* 1982;14:143-5.
11. Urinvägsinfektioner hos män. Folkhälsomyndigheten 2014. [www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat- Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation](http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-Lakemedelsbehandling_av_urinvagsinfektioner_i_oppenvard_-_behandlingsrekommendation). Information från Läkemedelsverket. 2017;(28)5. www.lakemedelsverket.se/uvi
12. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Ag Chemother* 2010;54:4006-8.
13. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8.
14. Germanos GJ, Trautner BW, Zoorob RJ, et al. No clinical benefit to treating male urinary tract infection longer than seven days: an outpatient database study. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz216. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz216>
15. Sundvall PD, Ulleryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract* 2011;12:36
16. Sundvall PD, Elm M, Ulleryd P, et al. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross-sectional study of 421 nursing home residents. *BMC Geriatr* 2014;14:88.

Febril UVI

Den klassiska sjukdomsbilden vid akut pyelonefrit karaktäriseras av feber, frossa, flanksmärta och palpationsömhet över njurloger. Allmän sjukdomskänsla med illamående och kräkningar förekommer inte sällan. Ungefär 1/3 av kvinnor har inga symtom från de nedre urinvägarna. Även symtom från de övre urinvägarna saknas ibland, särskilt hos äldre individer och patienter med nedsatt infektionsförsvar, varför termen febril UVI är mer adekvat.

Vid febril UVI föreligger både en lokal och en systemisk inflammatorisk reaktion som hos kvinnor indikerar att njurarna är involverade i infektionen. Hos män finns belägg för att prostata samtidigt är infekterad. I en svensk studie av febril UVI hos män saknade 2/3 flanksmärta och palpationsömhet över njurlogerna (1). Ibland kan febril UVI utgå från de nedre urinvägarna i samband med traumatiska lesioner som vid KAD-byte eller urologiska ingrepp. Då ABU är vanligt förekommande hos äldre blir febril UVI ofta en uteslutningsdiagnos i frånvaro av symtom från urinvägarna. Detta gäller särskilt patienter på äldreboenden. I denna population med en hög prevalens av ABU är det positiva prediktiva värdet för febril UVI endast 12 % hos dem med positiv urinodling (2).

Positiva blododlingar förekommer hos 10–43 % av patienterna (3–6). Incidensen ökar med infektionens allvarlighetsgrad och med stigande ålder (3,5).

Många patienter med febril UVI kan behandlas polikliniskt men sjukhusvård för initial parenteral antibiotikabehandling är indicerad vid allmänpåverkan, hög ålder, graviditet, illamående och kräkningar eller misstanke om resistens mot perorala behandlingsalternativ. Bedömning av infektionens allvarlighetsgrad och risk för antibiotikaresistens bör därför alltid göras inför val av vårdnivå (poliklinisk vs inläggande vård) och val av antibiotikaterapi. Ökad risk för död eller komplikationer påverkas både av infektionsassocierade symtom/ tecken (sepsis/septisk chock) och bakomliggande sjukdom som t ex malignitet, diabetes, graviditet och multisjuklighet (3,6,7).

Diagnostik och provtagning

- Testremsa med reagensfält för nitrit och leukocyteteras
- Urinodling med art- och resistensbestämning
- Blododling

Terapeutiska aspekter

Om bedömning av infektionens allvarlighetsgrad ger vid handen att poliklinisk behandling är möjlig, men risk för resistens föreligger, kan den perorala antibiotikabehandlingen kompletteras med en initial intravenös singeldos (B III) av ceftriaxon 2 g vid misstänkt kinolonresistens eller ertapenem 1 g vid misstänkt ESBL-produktion (8). En singeldos av en aminoglykosid kan också övervägas men hänsyn måste då tas till en högre risk för allvarliga biverkningar.

För värdering av risk för resistens mot förstahandsalternativ vid empirisk peroral behandling (ciprofloxacin) eller intravenös behandling (cefalosporiner) hänvisas till avsnittet Etiologi och antibiotikaresistens.

Bedöm patientens njurfunktion (kreatinin, eGFR) och beakta eventuella läkemedelsinteraktioner. Vid inläggande vård påbörjas i regel antibiotikabehandling parenteralt med övergång till peroral terapi så snart patientens allmäntillstånd förbättrats.

Rekommenderade antibiotika för empirisk parenteral terapi av febril UVI

Förstahandsalternativ
Cefotaxim
Piperacillin-tazobaktam
Andrahandsalternativ
Ciprofloxacin (vid låg risk för kinolonresistens)
Gentamicin*
Tobramycin*

*När aminoglykosid används skall alltid njurfunktion och risk för nefro- och ototoxicitet beaktas.

Vid septisk chock kan en dos aminoglykosid övervägas som tillägg till cefotaxim eller piperacillin/tazobaktam för breddat spektrum. Ett alternativ kan vara singelbehandling med en karbapenem.

Rekommenderad dosering för parenteral terapi

Följande rekommendationer gäller för patienter med normal njurfunktion. På grund av ökad distributionsvolym vid septisk chock rekommenderas högre doser och frekventare dosering det första behandlingsdygnet.

Rekommendationerna gäller både vid empirisk och riktad terapi och baseras på tillgängliga studier och klinisk erfarenhet. Doseringen kan i vissa fall avvika från den som föreslås av EUCAST. Vid behandling av infektion orsakad av *Pseudomonas spp.* bör alltid hög dos väljas, då ett *Pseudomonas*isolat som inte är resistent alltid klassas som (I), d.v.s. är känsligt endast vid ökad exponering, vilket förutsätter hög dosering av respektive antibiotikum.

Antibiotikum	Febril UVI	Urosepsis
Amikacin	20 mg/kg x 1	30 mg/kg x 1
Aztreonam	1 g x 3	2 g x 4*
Cefotaxim	1 g x 3	2 g x 3*
Ceftazidim	1 g x 3	2 g x 3*
Ciprofloxacin	400 mg x 2	400 mg x 3
Ertapenem	1 g x 1	välj annat preparat
Gentamicin	5 mg/kg x 1	7 mg/kg x 1
Imipenem	1 g x 3	1 g x 3*
Meropenem	1g x 3	1 g x 3*
Piperacillin/tazobaktam	4 g x 3–4**	4 g x 4*
Tobramycin	5 mg/kg x 1	7 mg/kg x 1

*Vid septisk chock ges en extra dos efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen.

**Välj 4 g x 4 vid misstanke om ESBL

Febril UVI hos kvinnor

Rekommenderade antibiotika för empirisk peroral terapi vid febril UVI hos kvinnor

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Ciprofloxacin	500 mg x 2	A I	7 dygn	A I
Trimetoprim-sulfametoxazol (efter resistensbesked)	160/800 mg x 2	A I	10 dygn	A III
Andrahandsalternativ				
Ceftibuten (vid resistens eller intolerans mot förstahandsalternativen; licenspreparat 2020)	400 mg x 1	A I	10 dygn	A I

Kommentar

Det är inte fastställt i kontrollerade studier hur länge peroral uppföljning bör pågå efter inledande intravenös behandling på sjukhus. En total behandlingstid på 7–10 dygn från första effektiva dos, bör i de flesta fall vara tillräcklig.

Det finns god vetenskaplig evidens för att 7 dygns behandling med ciprofloxacin ger hög (> 95 %) bakteriologisk och klinisk utläkning vid korttidsuppföljning 2 veckor efter avslutad behandling och inte är sämre än en 2-veckors kur (4,9). Det saknas vetenskapligt underlag för att rekommendera kurer på 7 dygn för andra antibiotikaklasser vid peroral terapi. Trimetoprim-sulfametoxazol i 2 veckor ger motsvarande behandlingsresultat (10,11) men rekommenderas inte för empirisk behandling eftersom ca 20 % av *E. coli* är resistenta. I en retrospektiv registerstudie (observationsstudie) omfattande 272 kvinnor med akut pyelonefrit jämfördes effekten av 7-dygns kurer med trimetoprim-sulfametoxazol och ciprofloxacin (12). Ingen signifikant skillnad förelåg avseende symtomgivande recidiv inom 3 veckor efter avslutad behandling, vilket antyder att 7 dygns behandling med trimetoprim-sulfametoxazol kan vara tillräcklig. Resultatet bör valideras i en prospektiv, randomiserad jämförande studie. För ceftibuten finns dokumentation för 10 dygns behandling (13) och i klinisk praxis ges ofta behandling i 10 dygn med trimetoprim-sulfametoxazol.

Peroral behandling med cefalosporiner vid febril UVI hos kvinnor ger fler symtomgivande recidiv jämfört med dem som behandlas med en fluorokinolon (13,14). Däremot föreligger inga skillnader i klinisk utläkning av den aktuella infektionen. Orsaken till den ökade recidivrisk efter behandling med cefalosporiner kan vara att dessa preparat mindre effektivt eliminerar uropatogener från tarm- och vaginalfloran, vilket visats i en primatmodell (15) samt även i en klinisk studie av akut cystit (16). Perorala cefalosporiner betraktas därför inte som förstahandsval vid behandling av febril UVI.

Uppföljning

Vid okomplicerat förlopp behövs ingen efterkontroll. Om infektionen orsakas av ureas-positiva bakterier rekommenderas urinodling 2 veckor efter avslutad behandling.

Utredning

Akut radiologisk utredning med ultraljud eller DT- urografi är indicerad vid stark misstanke om stenproblematik och vid terapisivikt trots adekvat antibiotikabehandling (uretäroobstruktion eller njurabscess). Uretäroobstruktion åtgärdas snarast genom avlastning med pyelostomi.

Vid enstaka episod av akut pyelonefrit med okomplicerat förlopp behöver utredning inte göras (17). Vid recidiverande pyelonefrit kan radiologisk utredning övervägas.

Om infektionen orsakas av ureas-positiva bakterier och dessa vid upprepade tillfällen framodlas i urinen efter avslutad behandling bör såväl radiologisk utredning som uretrocystoskopi övervägas på misstanke om infektionskonkrement i urinvägarna.

Febril UVI hos män

Febril UVI hos män är ovanligare än hos kvinnor och mindre studerat (18). I motsats till situationen hos kvinnor orsakas recidiven oftare av samma bakteriell stam (relaps), vilket indikerar persisterande infektion i urinvägarna (18–21). Vid febril UVI ses i mer än 90 % av fallen en övergående stegring av serum PSA, samt svullnad av prostata och vesikler mätt med transrektalt ultraljud, vilket tyder på att prostata samtidigt är infekterad (1).

Bakterier som orsakar bakteriell prostatit och UVI hos män har en ökad förmåga att bilda biofilm i vilken de skyddas mot såväl infektionsförsvar som antibiotikas effekt. Biofilmer etableras i körtelacini och deras utförsgångar och även i anslutning till förkalkningar i prostata (22–24).

Terapeutiska aspekter

Vid febril UVI är det ändamålsenligt att behandla med ett antibiotikum som förutom i urin och serum även ger tillräckliga koncentrationer i prostata och dess utförsgångar. Syftet är att avdöda bakterier i urin och blod samt de som finns utanför biofilmer i prostata och som orsakar den akuta inflammationen. Ciprofloxacin och trimetoprim ger terapeutiska koncentrationer i prostata till skillnad från perorala betalaktamantibiotika, nitrofurantoin och sulfonamider (20,21). Bakterier i biofilmen kan däremot inte elimineras utan utgör en latent källa för eventuella recidiv.

På grund av ökande antibiotikaresistens hos *E. coli* får inledande intravenös antibiotikabehandling på sjukhus övervägas, särskilt vid febril UVI efter prostatabiopsi. Sådana infektioner orsakas ofta av multiresistenta *E. coli*, inkluderande ESBL-producerande stammar, som perorala antibiotika inte har effekt mot.

Rekommenderade antibiotika för empirisk peroral terapi av febril UVI hos män

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Ciprofloxacin	500 mg x 2	A I	14 dygn	A I
Trimetoprim-sulfametoxazol (efter resistensbesked)	160/800 mg x 2	A II	14 dygn	B III
Andrahandsalternativ				
Ceftibuten (vid resistens eller intolerans mot förstahandsalternativen; licensläkemedel 2020)	400 mg x 1	B III	14 dygn	B III

Kommentar

Det är inte fastställt i kontrollerade studier hur länge peroral uppföljning bör pågå efter inledande intravenös behandling på sjukhus. En total behandlingstid på 14 dygn från första effektiva dos, bör i de flesta fall vara tillräcklig.

I en svensk randomiserad studie jämfördes 2 och 4 veckors behandling med ciprofloxacin vid febril UVI hos män. Den kliniska utläkningen var 92 % respektive 97 % 2 veckor efter avslutad behandling, vilket tyder på att en 2-veckors kur ger tillräckligt god effekt (25). En senare randomiserad studie från Nederländerna visade att ciprofloxacin i 14 dagar gav signifikant bättre klinisk utläkning än en kur på sju dagar vid korttidsuppföljning efter avslutad behandling (9). Resultaten tyder på att män med febril UVI, till skillnad från kvinnor, bör

behandlas i 14 dagar, sannolikt på grund av samtidig infektion i prostata. Det saknas vetenskaplig evidens för kurer på 10 dygn.

Trimetoprim-sulfametoxazol rekommenderas inte för empirisk behandling på grund av hög resistens hos *E. coli*. Vid resistens mot både ciprofloxacin och trimetoprim, som hos *E. coli* kan uppgå till 20%, är ceftibuten ett alternativ även om terapeutiska koncentrationer inte med säkerhet uppnås i prostata.

Uppföljning

Två veckor efter avslutad behandling för att konstatera klinisk utläkning. Urinodling är inte nödvändig om patienten blivit symptomfri. Om infektionen orsakas av ureas-positiva bakterier rekommenderas urinodling.

Utredning

Akut radiologisk utredning med ultraljud, DT-urografi eller DT-urinvägsöversikt är indicerad vid stark misstanke om stenproblematik och vid terapivikt trots adekvat antibiotikabehandling (uretäroobstruktion eller abscess i njure/prostata). Uretäroobstruktion åtgärdas snarast genom avlastning med pyelostomi.

Vid okomplicerat förlopp med symptomfrihet är radiologisk utredning och ureterocystoskopi inte nödvändig (26).

Vid förstagångsinfektion och anamnes på försämrat urinavflöde rekommenderas IPSS (International Prostate Symptom Score), miktionslista, mätning av urinflöde och residualurinbestämning. Vid recidiv rekommenderas DT-urografi alternativt DT-urinvägsöversikt (20).

Om infektionen orsakas av ureas-positiva bakterier och dessa vid upprepade tillfällen framodlas i urinen efter avslutad behandling bör såväl radiologisk utredning som ureterocystoskopi övervägas på misstanke om infektionskonkrement i urinvägarna.

Referenser

1. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int* 1999;84:470-4.
2. Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, et al. Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. *Am J Med* 1996;100:71-7.
3. Van Nieuwkoop C, van 't Wout JW, Spelt IC, et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect* 2010;60:114-21.
4. Sandberg T, Skoog G, Bornefalk Hermansson A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
5. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37:1127-30.
6. Kim Y, Seo MR, Kim SJ, et al. Usefulness of blood cultures and radiologic imaging studies in the management of patients with community-acquired acute pyelonephritis. *Infect Chemother* 2017;49:22-30.
7. Wie S-H, Ki M, Kim J, et al. Clinical characteristics predicting early clinical failure after 72 h of antibiotic treatment in women with community-onset acute pyelonephritis: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:0721-0729.
8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 2011;52:e103-e20.
9. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Medicine* 2017;15:70 DOI 10.1186/s12916-017-0835-3.
10. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:341-5.
11. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 2000;283:1583-90.
12. Fox MT, Melia MT, Same RG, Conley AT, Tamma PD. A seven-day course of trimethoprim-sulfamethoxazole may be as effective as a seven-day course of ciprofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Am J Med* 2017;130:842-5.
13. Cronberg S, Banke S, Bergman B, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis* 2001;33:339-43.
14. Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:317-23.

15. Winberg J, Herthelius-Elman M, Möllby R, Nordh CE. Pathogenesis of urinary tract infection – experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatr Nephrol* 1993;7:509-14.
16. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis. A randomized trial. *JAMA* 2012;307:583-9.
17. Sandberg T, Stokland E, Brolin I, Lidin-Janson G, Svanborg-Edén C. Selective use of excretory urography in women with acute pyelonephritis. *J Urol* 1989;141:1290-4.
18. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:138-50.
19. Lipsky BA. Prostatitis and Urinary Tract Infection in Men: What's New; What's True? *Am J Med* 1999;106:327-34.
20. Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;(28)5. www.lakemedelsverket.se/uvi
21. Urinvägsinfektioner hos män. Folkhälsomyndigheten 2014. www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/u/urinvagsinfektioner-hos-man/
22. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000;86:935-41.
23. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-93.
24. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:337-44.
25. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34-9.
26. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int* 2001;88:15-20.

Recidiverande UVI

Recidiverande cystit hos kvinnor

Recidiverande cystit definieras som minst 2 cystitepisoder under de senaste sex månaderna, eller minst tre det senaste året.

Epidemiologi

Ungefär 11 % av kvinnor ≥ 18 år drabbas årligen av akut cystit (1). Efter en episod av akut cystit får uppemot 50 % minst ett recidiv inom ett år (2). Recidivrisken är större hos dem som tidigare har haft UVI jämfört med dem som drabbas av en första infektion. Efter en förstagångscystit hos yngre kvinnor får upp till 27 % minst en odlingsverifierad symtomgivande recidivinfektion inom 6 månader (3).

Etiologi

E. coli är dominerande patogen vid recidiverande cystit. Sekundärpatogener ökar i frekvens jämfört med vid sporadisk cystit.

Patogenetiska aspekter

Tarmfloran utgör reservoar för uropatogener. Kvinnor med benägenhet för recidiverande cystit är ofta koloniserade med uropatogena tarmbakterier vaginalt och periuretralt (4–6). Koloniseringen underlättas av minskad halt laktobaciller i vaginalfloran, som vid östrogenbrist och användning av spermiedödande medel (7–9). Det finns djurexperimentella belägg för att uropatogena *E. coli* kan invadera och persistera i blåsepitelceller och därmed undvika såväl infektionsförsvar och antibiotikas effekt (10,11). Betydelsen av denna mekanism hos människa är oklar men skulle kunna förklara en del recidiv med samma bakteriestam (relaps). Relaps med *E. coli* varierar från en tredjedel (2) upp till 77 % (12) av patienterna.

Riskfaktorer

Tidigare UVI, frekventa samlag, ny sexualpartner, användande av spermiedödande medel, UVI hos nära kvinnliga släktingar, främst modern, låg ålder (< 15 år) vid första UVI (1,9), diabetes (13) samt överdriven underlivshygien (14). Cystocele, residualurin, urininkontinens och östrogenbristsyndrom med atrofiska slemhinnor är andra riskfaktorer hos postmenopausala kvinnor (15,16). Förekomst av urinvägskonkrement är en ovanlig orsak till recidiverade cystit men bör särskilt övervägas vid upprepade infektioner med ureas-positiva bakterier.

Diagnostik

Vid recidiverande cystit tas alltid urinprov för odling, art- och resistensbestämning, dels för att bekräfta diagnosen, dels på grund av ökad risk för antibiotikaresistens.

Differentialdiagnoser

- STI
- interstitiell cystit
- överaktiv blåsa och
- vulvovaginit

Behandling

Preparatval och behandlingstid som vid sporadisk akut cystit. Undvik samma antibiotika som vid närmast föregående tillfälle på grund av risk för resistens mot detta preparat [gäller särskilt för trimetoprim (17,18)].

Utredning

Anamnesen bör alltid inkludera uppgifter om miktionsmönster, urinflöde och eventuell förekomst av urininkontinens. Vid misstanke om blåsdysfunktion registreras urinflödesprofil samt mätning av residualurin med ultraljud. Remiss till uroterapeut kan bli aktuell.

Rutinmässig utredning av urinvägarna med röntgen, ultraljud eller cystoskopi rekommenderas inte eftersom kvinnor med recidiverade cystit vanligtvis har normala urinvägar (19,20). Vid upprepade recidiv med ureas-positiva bakterier bör utredning genomföras på misstanke om infektionsstenar i njurar eller urinblåsa.

Gynekologisk undersökning rekommenderas för postmenopausala kvinnor i syfte att påvisa predisponerande orsaker som atrofiska slemhinnor.

Förebyggande behandling

Det finns vetenskaplig evidens för att lokal östrogenbehandling till postmenopausala kvinnor minskar recidivfrekvensen (21,22). Vid samtidig antiöstrogenbehandling (gäller ej tamoxifen) bör gyn-onkolog först konsulteras.

En prospektiv randomiserad kontrollerad studie av premenopausala kvinnor med lågt vätskeintag (< 1,5 l/dygn) visade att extra tillförsel av 1,5 l vatten dagligen har en profylaktisk effekt (23). Jämfört med kontrollgruppen, som inte försågs med extra vätska, minskade recidivfrekvensen med ungefär 50 % under det år som studien pågick.

Ett antal fall-kontrollstudier av unga och medelålders kvinnor med recidiverande cystit har visat att diverse allmänna råd som vattenkastning och vätskeintag efter samlag samt att torka underlivet framifrån och bakåt vid toalettbesök inte påverkar recidivfrekvensen (24).

Råd om regelbunden och fullständig blåstömning samt postcoital blåstömning vid samlagsassocierad UVI kan trots bristfällig vetenskaplig evidens rekommenderas (24). Kvinnor som använder spermiedödande medel bör rekommenderas andra preventivmetoder. Det saknas evidens för att D-mannose och probiotika som laktobaciller har förebyggande effekt.

Effekten av tranbärsjuice har undersökts i många studier av varierande kvalitet och utvärderats i metaanalyser och systematiska översikter. Resultaten har ibland varit motsägelsefulla. Flera stora randomiserade, dubbelblinda studier av kvinnor i olika åldrar med recidiverande cystit har emellertid inte kunnat påvisa någon profylaktisk effekt (25–28). I den senaste Cochraneanalysen fann man heller inget stöd för att tranbärsjuice förebygger UVI (29). Det finns således inga skäl att rekommendera tranbärsprodukter som profylax (30).

Antibiotikaprofylax

Det finns vetenskaplig evidens för att antibiotikaprofylax, kontinuerligt eller postcoitalt, under 6 månader minskar recidivrisken med ca 85 % (31). Optimal profylaxtid är inte definierad. I publicerade placebo-kontrollerade studier pågick profylaxen i 6–(12) månader (31).

Val av antibiotika görs utifrån urinodling med resistensbestämning.

- Nitrofurantoin 50 mg kontinuerligt t.n. (A I) eller en tablett efter samlag (A III)
- Trimetoprim 100 mg kontinuerligt t.n. (A I) eller en tablett efter samlag (A III)
- Vid resistens eller överkänslighet mot ovanstående preparat kan cefadroxil 500 mg övervägas som alternativ (B III)

Effekten av en antibiotikatablett kvarstår ett dygn. Nitrofurantoin rekommenderas för kvinnor som är eller planerar att bli gravida. Pivmecillinam är olämpligt som långtidsprofylax p.g.a. risk för karnitinbrist. Metenaminhippurat (Hiprex®) omvandlas i urinen till formaldehyd som har en bakterieavdödande effekt. En Cochraneanalys (32) fann ingen evidens för att metenaminhippurat förebygger recidiverande cystit. Om preparatet trots det prövas bör profylaxen avslutas och utvärderas efter 6 månader.

Vid långtidsprofylax med antibiotika bör patienten alltid informeras om potentiellt allvarliga biverkningar av preparatet. Nyttillkommen långdragen hosta hos patient som erhåller långtidsprofylax med nitrofurantoin kan t. ex. vara ett tidigt tecken på lungfibros.

Ett alternativ till antibiotikaprofylax kan vara att patienten har ett recept på nitrofurantoin eller pivmecillinam för självinitierad behandling. Studier av unga kvinnor med recidiverande cystit har visat att träffsäkerheten vid självdiagnostik är ca 90 % (33,34).

Rekommendationer vid recidiverande cystit hos kvinnor

- Informera patienten om åkommans ofarliga natur och eventuella riskfaktorer som kan åtgärdas
- Ge råd om ökat dagligt vätskeintag till dem som dricker mindre än 1,5 l/dygn (A I)
- Ge råd om regelbunden och fullständig blåstömning samt postcoital blåstömning vid samlagsrelaterade recidiv
- Undvik överdriven underlivshygien
- Avråd från spermiedödande preventivmedel
- Rekommendera lokalt östrogen till postmenopausala kvinnor (A I)
- Överväg kontinuerlig eller postcoital antibiotikaprofylax i 6 månader (A I)
- Informera patienten om potentiellt allvarliga biverkningar vid långtidsprofylax med antibiotika
- Recept i reserv för självinitierad behandling med nitrofurantoin eller pivmecillinam kan övervägas som alternativ till kontinuerlig profylax

Uppföljning

Urinodling under pågående antibiotikaprofylax är endast indicerad vid symtomgivande genombrottsinfektion. Kontakt efter avslutad profylax för att dokumentera resultatet av densamma och planera fortsatt strategi. Om recidivbenägenheten återkommer kan antibiotikaprofylax åter övervägas.

Recidiverande UVI hos män

Kronisk bakteriell prostatit anses i frånvaro av urinvägskonkrement eller andra anatomiska eller funktionella avvikelser i urinvägarna vara den vanligaste orsaken till recidiverande symtomgivande UVI, med eller utan feber, hos unga och medelålders män (35–37). Senaste urinodling med resistensmönster kan utgöra underlag för val av empirisk antibiotikabehandling, eftersom sannolikheten är stor att recidivet orsakas av samma bakterie (38).

Vid täta recidiv, med eller utan feber, och om urinvägsutredning (se avsnittet febril UVI hos män) är invändningsfri kan man överväga långtidsprofylax med ett antibiotikum som isolerad bakterie är känslig för (39). Huruvida antibiotika som ger goda koncentrationer i prostata är effektivare än andra preparat saknar dokumentation. Samma principer bör kunna tillämpas som vid kontinuerlig långtidsprofylax till kvinnor med recidiverande cystit. Ofta är en tablett till natten tillräckligt, exempelvis nitrofurantoin 50 mg. En rimlig profylaxtid är sex månader. Även vid andra urologiska åkommor, som inte kan åtgärdas och som predisponerar för UVI, kan antibiotikaprofylax bli aktuell (39).

Referenser

1. Foxman B, Barlow R, D'arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-15.
2. Ikäheimo R, Siitonen, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996;22:91-9.
3. Foxman B. Recurrent urinary tract infection: Incidence and risk factors. *Am J Publ Health* 1990;80:331-3.
4. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med* 1971;115:1-19.
5. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1981;126:630-4.
6. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis* 2009;200:528-36.
7. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994;19:274-8.
8. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-50.
9. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
10. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4:e329.
11. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature rev* 2015;13:269-84.
12. Ejrnaes K, Stegger M, Reisner A, et al. Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: phylogenetic groups, virulence factors and biofilm formation. *Virulence* 2011;2:528-37.
13. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NPA, Hoepelman AIM, Rutten GEHM. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract* 2010;27:379-85.
14. Ravnskov U. Soap is the major cause of dysuria. *Lancet* 1984;1:1027-8.
15. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
16. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:f3140.
17. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. *Läkartidningen* 1997;94:2387-90.
18. Donnan PT, Wei L, Steinke DT, et al. Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data. *BMJ* 2004;328:1297.
19. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography and cystoscopy in the evaluation of women with urinary tract infection. *New Engl J Med* 1981;304:462-5.
20. Mogensen P, Hansen LK. Do intravenous urography and cystoscopy provide important information in otherwise healthy women with recurrent urinary tract infection? *Br J Urol* 1983;55:261-3.
21. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
22. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005131.
23. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. Doi:10.1001/jamainternmed.2018.4204.
24. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women: a rapid review with practice recommendations. *J Urol* 2018;200:1174-91.
25. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhand I, DeBusscher, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
26. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. *Arch Intern Med* 2011;171:1270-8.
27. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012;87:143-50.
28. Juthani-Mehta M, van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1879-87.
29. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
30. Nicolle LE. Cranberry for prevention of urinary tract infection? Time to move on. *JAMA* 2016;316:1873-4.
31. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001209.
32. Lee BSB, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD003265.
33. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
34. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.

35. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989;110:138-50.
36. Lipsky BA. Prostatitis and Urinary Tract Infection in Men: What's New; What's True? Am J Med 1999;106:327-34.
37. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. BJU Int 1999;84:470-4.
38. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. Clin Infect Dis 2014;59:1265-71.
39. Läkemedelsbehandling av urinvägsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2017;(28)5. www.lakemedelsverket.se/uvi

UVI hos gravida

Under graviditet sker genom hormonell inverkan en relaxation av muskeltonus i urinvägarna, som ger upphov till hydronefros, hydrouretär och ökad blåskapacitet med förlångsammad urinpassage som följd. Även den gravida uterus bidrar till hydronefros på höger sida genom mekanisk kompression av uretären. Dessa fysiologiska förändringar, som är mest uttalade under senare delen av graviditeten, är sannolikt orsaken till den ökade risken (20–40 %) för akut pyelonefrit om ABU lämnas obehandlad.

Antibiotika och graviditet

Betalaktamer och nitrofurantoin kan ges under hela graviditeten utan ökad risk för fosterskada. Med korta kurer finns ingen risk för symtomgivande pivalinsyrautlöst karnitinbrist hos det nyfödda barnet när pivmecillinam ges i slutet av graviditeten (1–3).

Trimetoprim, som är en folsyreantagonist, undviks under första trimestern men kan efter resistensbestämning användas under andra och tredje trimestern (1–3). Trimetoprim/sulfametoxazol kan övervägas under andra trimestern men ska undvikas under första och tredje trimestern (1–3). Sulfainnehållande läkemedel ska inte användas under slutet av graviditeten p.g.a. risk för kärnikterus (1–3).

Ciprofloxacin torde kunna användas under hela graviditeten och risken för teratogena effekter förefaller inte ökad (1,2). I avsaknad av andra alternativ kan ciprofloxacin övervägas för peroral behandling av febril UVI/akut pyelonefrit (1,3).

En fallrapport från Frankrike beskriver hemolys hos ett nyfött barn med brist på reducerat glutation, när behandling gavs med nitrofurantoin ett par veckor före partus (4). Sambandet bedöms som svagt (2). I Sverige har nitrofurantoin använts av ett stort antal gravida kvinnor under flera decennier utan att hemolys har iakttagits hos den nyfödda. Det finns mot denna bakgrund inga skäl att avstå från behandling med nitrofurantoin i slutet av graviditeten.

Aminoglykosider ska undvikas under andra och tredje trimestern p.g.a. att hörselpåverkan hos fostret inte kan uteslutas (1–3). Ototoxiska effekter har beskrivits med äldre aminoglykosider som streptomycin och kanamycin (2). Inget fall av medfödd hörselskada är känt efter behandling med nu använda aminoglykosider (2).

Betalaktamantibiotika har en förändrad kinetik under graviditet med ökad distributionsvolym och snabbare elimination via njurarna, vilket leder till lägre serumkoncentrationer (5,6). Vid behandling av allvarliga infektioner, t.ex. febril UVI/akut pyelonefrit, bör antalet doser av dessa preparat ökas och även den enskilda dosen höjas.

Etiologi

E. coli är dominerande orsak till ABU, akut cystit och febril UVI (> 90 %).

ABU vid graviditet

Definieras som $\geq 10^5$ CFU/ml av samma bakterieart i 2 konsekutiva urinodlingar i avsaknad av symtom från urinvägarna. Om diagnosen baseras på ett urinprov är risken för överdiagnostik stor (upp till 20 %).

Prevalensen av ABU under graviditet är i Sverige 1–2 % (7). Det är väl dokumenterat att gravida kvinnor med obehandlad ABU löper ökad risk (20–40 %) att drabbas av akut pyelonefrit (8,9). ABU hos gravida kvinnor ska därför alltid behandlas med antibiotika (A I) med undantag för streptokocker grupp B (GBS). Fynd av GBS i

urinen föranleder alltid antibiotikaprofylax under förlossningen i syfte att förhindra allvarlig GBS-infektion hos det nyfödda barnet.

Screening med urinodling görs under första trimestern framför allt när särskilda riskfaktorer föreligger (diabetes, känd njursjukdom/urinvägsmissbildning, tidigare genomgången febril UVI eller recidiverande cystit).

Rekommenderade antibiotika för empirisk terapi av cystit under graviditet

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Nitrofurantoin	50 mg x 3	A I	5 dygn	A III
Pivmecillinam	200 mg x 3	A III	5 dygn	A III
Andrahandsalternativ				
Cefadroxil	500 mg x 2	A III	5 dygn	A III
Trimetoprim (endast trimester 2 och 3 samt efter resistensbestämning)	160 mg x 2	B III	3 dygn	B III

Uppföljning

- Urinodling 1–2 veckor efter avslutad behandling
- Om ≥ 2 ABU episoder kan reinfektionsprofylax med nitrofurantoin 50 mg eller cefadroxil 500 mg till natten övervägas under återstoden av graviditeten till patienter med riskfaktorer (A II)

Akut cystit under graviditet

Incidensen av akut cystit är 1–2 %. Symtombilden är densamma som hos icke-gravida kvinnor.

Diagnostik

- Testremsa med reagensfält för nitrit och leukocyteteras
- Urinodling med art- och resistensbestämning

Rekommenderade antibiotika och dosering

Se behandling av ABU

Uppföljning

- Urinodling 1–2 veckor efter avslutad behandling
- Vid recidiverande cystit övervägs reinfektionsprofylax med nitrofurantoin 50 mg eller cefadroxil 500 mg till natten under återstoden av graviditeten (A II)

Febril UVI/akut pyelonefrit under graviditet

Incidensen av febril UVI/akut pyelonefrit är 1–3 %. Symtombilden motsvarar den hos icke-gravida kvinnor. Det finns risk för komplikationer, t. ex. prematur födsel och sepsis, varför sjukhusvård rekommenderas för initial parenteral behandling med antibiotika.

Diagnostik

- Testremsa med reagensfält för nitrit och leukocytesteras
- Urinodling med art- och resistensbestämning
- Blododling x 2
- Kreatinin
- CRP (för bedömning av infektionens invasivitet)

Rekommenderade antibiotika och dosering för parenteral terapi

Cefotaxim 1 g x 4 i.v.

Rekommenderade antibiotika för peroral terapi av pyelonefrit under graviditet

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid		
Ceftibuten (licensläkemedel 2020)	400 mg x 2	A III	10 dygn	A III
Andrahandsalternativ				
Cefixime (licensläkemedel 2020)	400 mg x 2	C III	10 dygn	A III
Ciprofloxacin (kan övervägas i avsaknad av andra behandlingsalternativ)	500 mg x 2	B III	10 dygn	A III
Trimetoprim-sulfametoxazol (endast under trimester 2 och efter resistensbestämning)	160 mg/800 mg x 2	B III	10 dygn	A III

Uppföljning

På grund av ökad risk för recidiverande pyelonefrit rekommenderas i direkt anslutning till avslutad antibiotikakur reinfektionsprofilax med nitrofurantoin 50 mg eller cefadroxil 500 mg till natten under återstoden av graviditeten (10) (A II)

Utredning

Vid terapisvikt trots adekvat antibiotikabehandling görs urinvägsutredning i första hand med ultraljud.

Referenser

1. Antibiotikabehandling under graviditet - Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2006;17(3):11-5.
2. Fosterpåverkan av läkemedel. www.janusinfo.se
3. Antibiotika under graviditet. www.infpreg.se
4. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, et al. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. Arch Pédiatr 2000;7:745-7.
5. Philipsson A. Pharmacokinetics of antibiotics in the pregnant woman. In: Antibiotics in Obstetrics and Gynecology (Ed. WJ Ledger) 1982:37-60.

6. Heikkilä A, Erkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:49-62.
7. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989;129:372-9.
8. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Int Med* 1960;105:195-8.
9. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1252-4.
10. Sandberg T, Brorsson JE. Efficacy of long-term antimicrobial prophylaxis after acute pyelonephritis in pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1991;23:221-3.

Kateterassocierad UVI

Kvarliggande urinvägskateter (KAD) underlättar för bakterier att kolonisera de nedre urinvägarna. De migrerar i en biofilm som först bildas längs kateterns utsida och efterhand även längs dess insida (1–4). Inom ett par veckor har alla kateterbärare bakterieväxt i urinblåsan. Man brukar skilja mellan långtidsskateterisering (≥ 30 dygn) och korttidsskateterisering (< 30 dygn) (1,4). Vid långtidsskateterisering kan en polymikrobiell flora etableras bestående av sekundärpatogener med varierande resistensmönster och jästsvamp (1). Ureas-positiva bakterier, som *Proteus*, kan orsaka utfällning av kristaller på såväl katetern som slemhinnan i urinblåsan med risk för komplikationer i form av grumlig urin, stenbildning och obstruktion för urinavflödet. Vid långtidsskateterisering av män ökar risken för lokala infektiösa komplikationer som t.ex. prostatovesikulit och epididymit.

Överdiagnostik av UVI är vanligt då feber hos kateterbärare ofta har annat ursprung än urinvägarna och symtom som sveda, trängningar och urinläckage kan orsakas genom mekanisk påverkan av katetern (1,4,5). Incidensen är dessutom svårbedömd på grund av att de flesta studier inte gjort åtskillnad mellan symptomgivande infektion och ABU. Febril UVI uppträder med en incidens av ungefär en episod per 100 kateterdygn (4) och inträffar inte sällan i samband med obstruktion för urinavflödet eller vid kateterbyte.

Diagnostik och provtagning

- Urinodling med art- och resistensbestämning ska alltid göras när indikation finns för antibiotikabehandling. Testremsor för att påvisa förekomst av nitrit eller leukocyteteras har inget diagnostiskt värde eftersom bakteriuri och leukocyturi alltid föreligger.

Urinprov för odling kan tillvaratas på två olika sätt:

1. I första hand genom att katetern avlägsnas och ersätts med en ny ur vilken blåsurin tillvaratas för odling innan antibiotikabehandling påbörjas (1,4,7). Detta förfarande rekommenderas vid långtidsskateterisering då det ger ett mer tillförlitligt odlingsresultat.
 2. I andra hand genom punktion av kateterslangen (endast latex- eller silikonkatetrar) nedanför förgreningsstället efter att slangen till urinuppsamlingspåsen varit avstängd cirka 30 minuter. Hos långtidsskärare överensstämmer inte alltid odlingsfyndet med det som fås via suprapubisk blåspunktion utan avspeglar snarare vad som växer i kateterns biofilm (6). Metoden lämpar sig bäst vid korttidsskateterisering.
- Blododling görs vid misstänkt febril UVI eftersom urinodlingen ibland kan vara svårtolkad
 - Kreatinin
 - CRP (för bedömning av infektionens invasivitet)

Infektionstyper

- **Akut cystit:** sveda i urinröret, trängningar och urinläckage beror sällan på infektion. (5).
- **Febril UVI:** vid feber och nytillkomna symtom som flanksmärta, ömhet över njurar och suprapubisk smärta eller vid feber och akut stopp för urinavflödet är diagnosen febril UVI sannolik. Andra orsaker till feber än UVI bör alltid övervägas när symtom från urinvägarna saknas (4).

Behandling av kateterassocierad akut cystit

Vid symtom enbart från nedre urinvägarna kan antibiotika ofta undvaras. Kateterbyte är ofta tillräcklig åtgärd. Om indikation för behandling ändå anses föreligga bör odlings svar inväntas och styra valet av antibiotikum.

Behandling av kateterassocierad febril UVI

Om katetern inte avlägsnades i samband med den initiala provtagningen rekommenderas alltid kateterbyte under pågående antibiotikabehandling.

Rekommenderade antibiotika och dosering av parenteral terapi vid korttidskateterisering

Cefotaxim 1 g x 3 i.v.

Piperacillin/tazobaktam 4 g x 3 i.v.

Rekommenderade antibiotika och dosering av parenteral terapi vid långtidskateterisering*

Piperacillin/tazobaktam 4 g x 3 i.v.

*Ökad risk för multiresistenta bakterier som orsak till infektionen.

För antibiotikaval och dosering vid sepsis/septisk chock eller vid stark misstanke om infektion orsakad av ESBL_A-producerande bakterier hänvisas till avsnitten Febril UVI/akut pyelonefrit och UVI orsakad av multiresistenta bakterier.

Rekommenderade antibiotika för empirisk peroral terapi vid kateterassocierad febril UVI

Förstahandsalternativ	Dosering	Behandlingstid*		
Ciprofloxacin	500 mg x 2	A III	7–10 dygn	A III
Andrahandsalternativ				
Ceftibuten (licensläkemedel 2020)	400 mg x 1	A III	7–10 dygn	A III
Trimetoprim-sulfametoxazol (efter resistensbestämning)	160/800 mg x 2	A III	7–10 dygn	A III

*Gäller både kvinnor och män. Det saknas kunskap om huruvida prostata samtidigt är infekterad vid febril UVI hos män med KAD.

Uppföljning och utredning

Uppföljning är inte nödvändig om symtomen går i regress. Indikationen för KAD skall alltid omprövas. Om febril UVI orsakas av ureas-positiva bakterier, som *Proteus*, bör uretrocystoskopi övervägas för att utesluta förekomst av infektionsstenar i urinblåsan.

Profylax

- Kateterfri vård eftersträvas
- Avsluta om möjligt behandling med KAD
- Överväg ren intermitterent kateterisering (RIK) av urinblåsan eller suprapubisk blåskateter som alternativ till KAD när behov av långvarigt dränage föreligger. För män kan uridom ibland vara ett alternativ.
- Basala hygienrutiner tillämpas vid insättande och skötsel av KAD
- Antibiotikaprofylax rekommenderas inte vid korttids- eller långtidsanvändning av KAD men kan komma ifråga vid recidiverande symptomgivande UVI hos dem som tillämpar RIK (reinfektionsprofylax)
- Det saknas vetenskaplig evidens för nyttan av metenaminhippurat (Hiprex®) eller tranbär som profylax mot kateterrelaterad UVI (1,8,9). Vid öppet katetersystem förväntas inte Hiprex ge någon antibakteriell effekt i urinblåsan (1).
- Det saknas vetenskaplig evidens för att katetrar impregnerade med ädelmetallföreningar minskar risken för symptomgivande UVI eller lokala infektiösa komplikationer vid kort- och långtidskateterisering (4,10,11)

- Katetrar impregnerade med antibiotika har i en kontrollerad studie visat en signifikant men inte kliniskt betydelsefull minskning av symtomgivande UVI vid kortidsanvändning (10)
- Patient som är långtidsbärare av KAD och som drabbas av febril UVI i samband med kateterbyte bör erbjudas antibiotikaproylax vid kommande byten (t.ex. T. ciprofloxacin 500 mg som engångsdos)
- Vid försämrat urinavflöde på grund av grumlig urin rekommenderas spolning (blåssköljning) med kranvatten tills urinen klarnar upp. Det saknas belägg för att blåssköljning med klorhexidinlösning är effektivare (12). Det är ej heller dokumenterat att regelbunden spolning av katetern förebygger UVI (1).

Referenser

1. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
2. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int.* 2000;86:935-41.
3. Tenke P, Köves B, Nagy K, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol* 2012;30:51-7.
4. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:23-30.
5. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160:678-82.
7. Bergqvist D, Brönnestam R, Hedelin H, et al. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling foley catheters. *Br J Urol* 1980;52:92-5.
8. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000;164:1254-8.
9. Lee BSB, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD003265.
10. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
11. Pickard R, Lam T, MacLennan G, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1927-35.
12. Stenzelius K, Laszlo L, Madeja M, Pessah-Rasmusson H, Grabe M. Catheter-associated urinary tract infections and other infections in patients hospitalized for acute stroke: A prospective cohort study of two different silicone catheters. *Scand J Urol* 2016;50:483-8.
13. Hedelin H. Kvarkateter i blåsan ger ofta problem. *Läkartidningen* 2004;101:1912-5

UVI orsakad av multiresistenta bakterier

ESBL-producerande bakterier är inte mer virulenta än andra bakterier. Vid behandling av cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli* fungerar i de flesta fall nitrofurantoin och pivmecillinam. Vid allvarigare infektioner (febril UVI/urosepsis) får misstanke om ESBL eller karbapenemresistens stor betydelse eftersom cefotaxim normalt inte har någon aktivitet mot dessa bakterier och resistens ofta ses mot andra perorala och intravenösa alternativ (t.ex. ciprofloxacin, piperacillin/tazobaktam, gentamicin/tobramycin).

I valet av empirisk behandling är det således viktigt att inte enbart värdera risken för resistens utan också ta hänsyn till infektionens allvarlighetsgrad. Epidemiologi och känslighet för antibiotika hos ESBL_A- och ESBL_{CARBA}-producerande bakterier redovisas i avsnittet Etiologi och antibiotikaresistens.

Akut cystit

Vid misstanke om cystit med ESBL-producerande bakterier rekommenderas alltid urinodling. Nitrofurantoin påverkas inte av ESBL och kan därför ses som ett förstahandsalternativ och ges i normal dosering och behandlingstid. Majoriteten av ESBL-producerande isolat anges som känsliga även för mecillinam (> 90 %) men in vitro-studier och resultat från kliniska observationsstudier indikerar att effekten är sämre än i frånvaro av ESBL-produktion (1–4). Vid cystit som orsakas av ESBL-producerande bakterier som är känsliga för mecillinam rekommenderas en högre dosering, 400 mg x 3, och behandlingstid 7 dygn för både kvinnor och män (5).

Vid resistens eller allergi mot nitrofurantoin och pivmecillinam kan peroralt fosfomycin (licenspreparat) användas. Effekten av fosfomycin vid behandling av akut cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli* har undersökts i två observationsstudier (6,7). I den ena studien (6) behandlades 28 patienter (majoriteten kvinnor) med en engångsdos fosfomycin 3 g och klinisk utläkning noterades hos 26 (93 %). Den andra studien omfattade 52 patienter (25 män), av vilka 16 hade okomplicerad cystit (7). Samtliga behandlades med fosfomycin 3 g varannan dag i 5 dygn (totalt tre doser) och klinisk utläkning noterades hos 49 (94 %). Mot denna bakgrund rekommenderas fosfomycin 3 g som engångsdos vid okomplicerad cystit hos kvinnor (B III) och 3 g varannan dag i 5 dygn vid komplicerad cystit hos kvinnor och cystit hos män (B III).

I en observationsstudie behandlades 37 patienter (majoriteten kvinnor) med amoxicillin/klavulansyra 500 mg/125 mg x 3 i 5–7 dygn för akut cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli* (6). Klinisk utläkning noterades hos 26/28 (93 %) patienter vars infektion orsakades av fullt känsliga bakterier (MIC ≤ 8 mg/l). Amoxicillin/klavulansyra är aktivt mot ca 50 % av ESBL-producerande *E. coli* och kan, när det saknas andra alternativ, ges i dosering 500 mg/125 mg x 3 i 5–7 dygn (B III).

Febril UVI/urosepsis

Vid behandling av febril UVI kan piperacillin/tazobactam ges till måttligt sjuk patient eftersom det har aktivitet mot ca 70 % av ESBL_A-producerande *E. coli*. Vid behandling av svårt sjuka patienter är karbapenemerna meropenem och imipenem säkrast och mest beprövade. Ertapenem fungerar mot flertalet stammar men viss resistens finns framförallt hos *K. pneumoniae*. Man bör alltid begära resistensbestämning mot ertapenem om det är aktuellt för behandling. Amikacin har högre aktivitet mot ESBL-producerande *E. coli* än tobramycin/gentamicin (ca 95 % jämfört med ca 60 %). Det omvända gäller för vissa ESBL_{CARBA}-producerande bakterier som kan vara känsliga för gentamicin men resistenta mot amikacin. I brist på andra alternativ kan man till stabil patient med febril UVI (ej urosepsis) överväga monoterapi med en aminoglykosid. Temocillin (licenspreparat) är ett parenteralt penicillin som ofta är aktivt mot ESBL-producerande stammar men klinisk evidens för behandling av febril UVI är bristfällig (8).

Peroral behandling med ciprofloxacin och trimetoprim/sulfametoxazol kan ges i sedvanlig dosering och behandlingstid vid fynd av ESBL-producerande bakterier som är känsliga för dessa preparat (ca 30 %). Mecillinam är aktivt mot > 90 % av ESBL-producerande *E. coli* baserat på den kliniska brytpunkten för cystit men klinisk evidens saknas för behandling av febril UVI. Känsligheten för amoxicillin/klavulansyra är ca 30 % hos ESBL-producerande *E. coli* enligt den kliniska brytpunkten för systemiska infektioner (8 mg/l). I brist på andra alternativ kan mecillinam och amoxicillin/klavulansyra övervägas som peroral uppföljning i hög dos (pivmecillinam 400 mg x 3, amoxicillin/klavulansyra 875 mg/125 mg) i 10–14 dagar (B III). Ceftibuten är aktivt mot 10–20 % av ESBL-producerande *E. coli* och kan provas i hög dosering 400 mg x 2 om andra lämpliga alternativ saknas. Fosfomycin och nitrofurantoin rekommenderas inte på grund av otillräckliga vävnadskoncentrationer.

Vid påvisad förekomst av eller stark misstanke om karbapenemresistenta bakterier har behandlingsalternativen (t.ex. kolistin, aminoglykosider, parenteralt fosfomycin) som regel otillräcklig effekt och kombinationsbehandling bör ges åtminstone vid allvarliga infektioner. Ceftazidim/avibaktam (9), meropenem/vaborbactam (10) och imipenem/relebaktam (11) är stabila mot ESBL_{CARBA} av KPC- och OXA-48-typ och har dokumenterad effekt vid komplicerad UVI. Ceftolozan/tazobaktam har hög aktivitet även mot karbapenemresistenta *P. aeruginosa* (12). Cefiderocol är stabilt även vid produktion av metalloβ-laktamaser (ESBL_{CARBA} klass B, t.ex. NDM och VIM), samt har in vitro aktivitet mot multiresistenta *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* och *Stenotrophomonas maltophilia* (13). Den kliniska effekten av de nya preparaten är dock begränsad och resistensutveckling har beskrivits under behandling med ceftazidim/avibaktam (14). Därför rekommenderas kombinationsbehandling särskilt vid allvarliga infektioner. Dessa patienter ska alltid handläggas i samråd med infektionsspecialist.

För mer information om karbapenemresistenta bakterier, se Stramas dokument "Behandling av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gram negativa bakterier".

Länk: <https://strama.se/behandlingsrekommendationer/behandling-mdr-gramneg-bakt/>

Referenser

1. Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:367-8.
2. Jansäker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:769-72.
3. Skarp K-P, Shams A, Montelin H, Lagerbäck P, Tängdén T. Synergistic and bactericidal activities of mecillinam, amoxicillin and clavulanic acid combinations against extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in 24-h time-kill experiments. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:74-9.
4. Søråas A, Sundsfjord A, Bakken Jørgensen S, 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: e85889. doi:10.1371/journal.pone.0085889.
5. Bollestad M, Grude N, Solhaug S, 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. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2503-9.
6. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-1902.
7. Pullukcu H, Tasbakan M, Resat Sipahi O, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:62-5.
8. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgraduate Medicine*. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>
9. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2713-22.
10. Kaye SK, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection. The TANGO I randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:788-99.
11. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, et al. Prospective randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2616-26.

12. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6305-10.
13. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1319-28.
14. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis* 2016;63:1615-8.

UVI orsakad av Candida

Bakgrund

Candida orsakar sällan UVI hos friska individer utan är vanligen associerad med vårdrelaterade infektioner (1). Predisponerande faktorer är urinvägskatetrar (särskilt KAD), strukturella och funktionella avvikelser i urinvägarna, njurtransplantation, diabetes mellitus, mycket hög eller låg ålder samt nyligen genomgången antibiotikabehandling (1,2).

Candiduri utan symtom är den vanligaste manifestationen men både cystit och febril UVI/pyelonefrit förekommer. Svampbollar – s.k. "fungal bezoars" - kan bildas i njurbäcken och urinblåsa och medföra obstruktion för urinavflödet (1).

Uppåstigande infektion är vanligast, men candiduri kan även uppträda vid disseminerad candidiasis med hematogen utsädd av mikroabscesser i njurarna (1).

Diagnos

Om en kvinnlig patient är vulvovaginalt koloniserad med candida kontamineras inte sällan urinprovet. Särskilt kvinnor med diabetes mellitus kan vara rikligt koloniserade med candida i den vaginala mikrofloran. Det är således svårt att skilja ett kontaminerat urinprov från en UVI orsakad av candida (3). Likaledes koloniserar ofta KAD-urin hos patienter med lång vårdtid på IVA av candida.

Det saknas kvantitativa diagnostiska kriterier för candiduri. Två konsekutiva odlingar på mittstråleurin med växt av candida kan indikera candidainfektion i urinvägarna. Hos KAD-bärare tas det andra provet efter att katetern avlägsnats eller bytts (3). De odlingsmedier som idag används vid urinodling i Sverige är dock inte optimerade för candida. Vid den specifika frågeställningen "candiduri" bör därför detta anges på remissen till det mikrobiologiska laboratoriet. För säker diagnos krävs odling på urinprov taget genom uretrocystoskopi eller kateterisering av urinblåsan eller via suprapubiskt blåsaspirat.

I internationella studier dominerar *C. albicans* (35–68 %) som fynd i urinodling, men *C. glabrata* (8–53 %), och *C. tropicalis* (3–36 %) framodlas allt oftare (4). Om samma fördelning gäller i Sverige eller övriga nordiska länder är oklart då data saknas.

Terapeutiska synpunkter

Flukonazol, flucytosin och amfotericin B (lokal behandling) är alternativa läkemedel för behandling av UVI orsakad av candida. Liposomalt amfotericin B (eller andra lipidlösningar av läkemedlet) rekommenderas inte eftersom endast låga koncentrationer uppnås i njurar och urin. Om flucytosin används som singelbehandling bör det inte ges under längre tid än 7–10 dygn p.g.a. snabb resistensutveckling (5). *C. glabrata* har ofta nedsatt känslighet för flukonazol men kan vid cystit vara tillgänglig för behandling med detta preparat i hög dos, då höga urinkoncentrationer uppnås (5,6).

Behandling av patienter med nedsatt njurfunktion med flukonazol kräver särskilda överväganden, då koncentrationerna i urinen sjunker med minskad njurfunktion. Sannolikt uppnås tillräckliga koncentrationer om samma dos som hos njurfriska bibehålls (5). Leverprover bör då kontrolleras under behandlingen. Vid cystit/afebril UVI kan lokal behandling (blåssköljning) med amfotericin B vara ett alternativ (7).

Azolerna itraconazol, vorikonazol och posakonazol liksom echinocandinerna caspofungin, micafungin och anidulafungin ger inte terapeutiska koncentrationer i urinen, och har därför ingen självklar plats i terapiarsenalen (5). Echinocandinerna ger dock höga koncentrationer i njurparenkym, varför dessa kan övervägas vid hematogent spridd infektion orsakad av flukonazolresistent candidaart (6). Vid sepsis eller

septisk chock orsakad av candida, även när infektionen misstänks utgå från urinvägarna, rekommenderas initial behandling med en echinocandin (8,9)

Asymtomatisk candiduri

Behandlas i regel inte hos vuxna eftersom risken för invasiv infektion hos de flesta patienter är liten. Candidurin försvinner oftast spontant efter ett par veckor, eller efter att predisponerande faktorer korrigerats, t.ex. byte av KAD, korrigerings av dåligt reglerat blodsocker (5,6).

Undantag från denna regel är att candiduri inför urologiska ingrepp bör behandlas för att undvika septiska komplikationer (5).

Akut cystit

På grund av infektionens ovanlighet saknas prospektiva kontrollerade studier. Eventuell KAD byts under pågående behandling.

- flukonazol 200–400 mg x 1 p.o. i 2 veckor (A II). Den högre dosen väljs om infektionen orsakas av *C. glabrata* med nedsatt känslighet för flukonazol.
- flucytosin (Ancotil®) 25 mg/kg x 4 i.v. i 7–10 dygn (B III)
- amfotericin B (Fungizone®) 1 mg/kg x 1 i.v. som engångsdos (B III)
- Blåssköljning med amfotericin B (Fungizone®) via kateter intermittent eller kontinuerligt i 5–7 dygn. Amfotericin B löses i sterilt vatten (50 mg/l). 200–300 ml instilleras med intermittent avstängning av katetern under 60–90 minuter. Upprepas 3 ggr dagligen. Alternativt spolas urinblåsan kontinuerligt via slutna trippel-lumen kateter (1 liter/dygn = 50 mg; ca 40 ml/tim) (B III).

Referenser 5, 7, 10–12.

Febril UVI

Prospektiva, kontrollerade studier saknas. Eventuell KAD byts under pågående behandling.

- flukonazol 400 mg x 1 i.v. eller p.o. i 2 veckor (dubbel dos första dygnet) (A III)
- flucytosin (Ancotil®) 25 mg/kg x 4 i.v. i 2 veckor + amfotericin B (Fungizone®) 1 mg/kg x 1 i.v. i ett eller flera dygn (B III)

Pyelostomi kan behöva anläggas om svampbollar (bezoarer) obstruerar urinavflödet. Spolning med amfotericin B via pyelostomikateter kan övervägas. Studier som anger optimal dosering och duration saknas.

Referenser 5, 10, 11.

Utredning

Vid pyelonefrit orsakad av candida rekommenderas radiologisk undersökning för att utesluta obstruktion för urinavflödet p.g.a. svampbollar. Kirurgisk åtgärd kan då vara nödvändig.

Uppföljning

Kontroll efter avslutad behandling med urinodling för att bekräfta att candidainfektionen har eliminerats. Kvarstående candiduri kan motivera ytterligare utredning och behandling.

Referenser

1. Sobel JD, Fisher JF, Kauffmann CA, Newman CA. Candida urinary tract infections – epidemiology. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 6):433-6.
2. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections – Pathogenesis. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 6): 437-51.
3. Kauffmann CA. Candida urinary tract infections – Diagnosis. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 6):452-6.
4. Pemán J, Ruiz-Gaitán A. Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. Hosp Pract 2018;18:1-3.
5. Fisher JF, Sobel JD, Kauffmann CA, Newman CA. Candida urinary tract infections – Treatment. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 6):457-66.
6. Alfouzan WA, Dhar R Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? J Mycol Med 2017;27:293-302.
7. Sullivan KA, Caylor MM, Lin FC, Campbell-Bright S. Comparison of amphotericin B bladder irrigations versus fluconazole for the treatment of candiduria in intensive care unit patients. J Pharm Pract 2017;30:347-52.
8. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, et al. Echinocandins compared to fluconazole for candidemia of a urinary tract source: a propensity score analysis. Clin Infect Dis 2017;64:1374-9.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:409-17.
10. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000;30:19-24.
11. Wise GJ, Wainstein S, Goldberg P, Kozinn PJ. Flucytosine in urinary candida infections. Urology 1974; 3:708–11.
12. Jacobs LG, Skidmore EA, Cardoso LA, Ziv F. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. Clin Infect Dis 1994;18:313-8.