



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Urosepsis som følge av transrektal ultralydveiledet prostatabiopsi

En retrospektiv pasientserie fra 2014 til 2017

—

Christopher Bjerkseter

Masteroppgave i profesjonsstudium i medisin, MED-3950 ... Juni 2019



Forord

Hensikten med oppgaven er å undersøke insidensen av urosepsis etter transrektal ultralyd guidet transrektal prostatabiopsi (TRUSgpb) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge samt å kartlegge bakteriestammer og resistensmønster assosiert med infeksjon.

Opgaven ble valgt etter at urolog og førsteamanuensis II Erling Aarsæther hadde forslag til studentoppgave om å se på insidensen av infeksjon etter TRUSgpb. Det var forelest på studiet at 2% av pasientene utviklet urosepsis etter TRUSgpb, men at ikke UNN hadde tall på hvor mange infeksjoner de hadde grunnet TRUSgpb. Siden jeg er interessert i det kirurgiske fagfeltet og ønsker å lære med om infeksjon og antibiotika syntes jeg at denne oppgaven virket spennende.

Forarbeidet til denne oppgaven startet høsten 2017. I løpet av høsten ble prosjektbeskrivelsen utformet og veilederkontrakt med Erling Aarsæther som hovedveileder og Tore Knutsen som biveileder underskrevet. Det ble utarbeidet ansvarsområde for oppgaven. Ansvarsfordelingen kan ses som vedlegg bakerst i oppgaven. I prosjektbeskrivelsen ble det skissert at oppgaven skulle inneholde data for alle pasientene som gjennomgikk TRUSgpb fra 2014-2016 og at det skulle bli brukt regresjons-analyse til å analysere dataene. Dette ble endret på etter at prosjektbeskrivelsen ble levert inn. Istedenfor å samle data fra alle pasientene, ble det kun samlet inn data fra pasienter som ble innlagt på sykehus etter TRUSgpb og deskriptiv statistikk ble brukt. Året 2017 ble også inkludert i studien. Årsaken til denne endringen var at det ble for omfattende å manuelt samle inn data fra journalen til 1143 pasienter. Veileder søkte om godkjenning hos personvernombudet ved UNN og godkjenning ble innvilget. Under femteårspraksisen 2018/2019 ble data hentet inn fra pasientenes journaler. Våren 2019 ble arbeidet med selve oppgaven utført.

Under arbeidet med datainnsamling ble det nødvendig med VPN-tilgang til UNN sitt data system og DIPS. Denne kostnaden dekket urologisk avdeling ved UNN.

Jeg ønsker å takke min hovedveileder Erling Aarsæther for godt samarbeid og veiledning. Han har vært delaktig igjennom hele prosessen. Takker for gode innspill under oppgaveskrivingen og gjennomlesning av oppgaven. En takk rettes også til biveileder Tore Knutsen for hjelp med skjema til datainnsamling og viktige innspill til utføring av studien. Ønsker også å takke Trine Storjord for hjelp til å hente ut data fra DIPS på antall pasienter gjennomgått TRUSgpb fra 2014 til 2017 og identifisere de som ble lagt inn på sykehus innen 30 dager grunnet infeksjon.

Christopher Bjerkseter

Tromsø 01.06.19

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag	V
1 Innledning.....	1
1.1 Prostatakraft.....	1
1.2 Prostatabiopsi.....	2
1.2.1 Komplikasjoner ved prostata biopsi	3
1.2.1.1 Infeksjon	3
1.2.1.2 Andre risikofaktorer	4
1.3 Formålet med oppgaven	4
2 Materiale og metode.....	1
2.1 Studiedesign og studiepopulasjon	1
2.2 Statistisk analyse	2
3 Resultater	3
4 Diskusjon	7
5 Konklusjon	13
6 Referanser	15
Vedlegg 1: Artikkelsammendrag	19
Vedlegg 2: Ansvarsfordeling mellom student og veileder	25
Tabell 1: SIRS kriterier	2
Tabell 2: Antall innlagt per år	3
Tabell 3: Frekvenstabell.....	3
Tabell 4: Resistensmønster blodkultur.....	4
Tabell 5: Resistensmønster urindyrkning.....	5

Sammendrag

Bakgrunn: Prostatakraft er den hyppigste kreftformen for menn i Norge. Transrektal ultralyd guidet prostata biopsi (TRUSgpb) er gullstandard for diagnostisering av prostatakraft. Infeksjon er en fryktet komplikasjon ved TRUSgpb. I denne studien kartlegger vi insidensen av urosepsis, bakteriologisk agens og resistensmønster etter TRUSgpb ved Universitetssykehuset Nord Norge (UNN) i perioden 2014 til og med 2017.

Material og metode: Retrospektiv pasientserie som tok for seg 1143 pasienter som gjennomgikk TRUSgpb fra år 2014 til og med 2017. Inklusjonskriteriene for studien var utvikling av infeksjon og innleggelse på sykehus innen 30 dager etter TRUSgpb. Pasientene ble funnet ved kryssreferanse mellom prosedyrekode for TRUSgpb og diagnosekode infeksjon i UNN sitt journalsystem. Data ble manuelt hentet ut fra pasientenes journal og analysert ved hjelp av deskriptiv statistikk.

Resultater: 19 (1,7%) av 1143 pasienter ble innlagt med infeksjon. Av disse hadde 18 sepsis. 12 av 19 hadde positiv blodkultur for *Escherichia coli* (*E. Coli*). 11 av 12 hadde trimetoprim-sulfametoxazol resistente *E. Coli*-stammer og 2 av 12 hadde reistente *E. Coli*-stammer for ciprofloxacin. Det var 1 pasienten som hadde ESBLpositiv *E. Coli* stamme som årsak til infeksjon. Ingen av *E. Coli*-stammene var resistent mot gentamicin.

Konklusjon: Denne studien viser at pasienter som gjennomgår TRUSgpb har risiko for å utvikle alvorlig infeksjon som krever sykehusinnleggelse. *E. Coli* resistent mot trimetoprim-sulfametoksazol er den største årsaken til urosepsis og sykehusinnleggelse etter TRUSgpbInnledning

1 Innledning

1.1 Prostatakraft

Prostatakraft er den kreftformen med høyest insidens i Norge. En av tre nye krefttilfeller hos menn er prostatakraft. I løpet av livet vil en av åtte utvikle prostatakraft (1, 2). På verdensbasis er prostatakraft den nest hyppigste kreftformen hos menn etter lungekreft (3). Insidensen av prostatakraft har økt de siste tiårene, i hovedsak grunnet økt bruk av blodprøven prostata spesifikt antigen (PSA) (1). Prevalensen av prostatakraft øker ved økende alder i befolkningen. Prevalensen hos menn eldre enn 79 år er 59% mot 5% i aldersgruppen under 30 år (4). Mortaliteten av prostatakraft har gått ned i den vestlige verden på grunn økt bruk av PSA som tidlig test for prostatakraft og bedre metoder når det kommer til behandling (5). I USA har PSA allerede fra slutten av 1980 og starten av 1990 tallet blitt brukt til screening av prostatakraft. I 2008 endret US Preventive Services Task Force retningslinjene og anbefalte ikke lengre rutinescreening av menn eldre enn 79 år. Dette førte til en reduksjon i prostatakraft-insidensen i sin helhet i USA, men med en økning av insidensen av langt kommet prostatakraft på diagnosetidspunktet (6). I europeiske retningslinjer er det ikke anbefalt å screene menn ved bruk av PSA, men det er likevel slik at de som får diagnostisert prostatakraft på et tidlig stadium ofte har fått målt forhøyet PSA-verdi (4).

PSA er et glykoprotein produsert av prostatas epiteliale celler. PSA er ikke kreftspesifikt, men prostataspesifikt. Økt nivå av PSA i en blodprøve kan skyldes flere ikke-kreft-relaterte tilstander i prostata som for eksempel benign prostata hyperplasi (BPH), prostatitt, ejakulasjon og undersøkelser som cystoskopi og digital rektal eksplorasjon (DRE) (4). PSA kan ikke brukes til å diagnostisere prostatakraft, men brukes sammen med MR-funn og DRE til å identifisere de pasientene som trenger videre diagnostikk.

Prostata er en eksokrin kjertel i det mannlige reproduksjonssystemet. Kjertelen består både av muskel- og kjertelvev. Den ligger rett under urinblæren og omkranser uretra og blærehalsen. Prostata er formet som en omvendt avrundet kjegle med en flat base som peker opp mot blæren og en tupp som peker nedover som kalles apex. Prostata blir avgrenset posterior av rektum og anterior mot symfyen. Fra et anatomisk perspektiv har det vært vanlig å dele prostata i forskjellige lapper; anterior lapp, posterior lapp, høyre og venstre laterale lapp og mediane lapp. Da prostata sin funksjon og histologiske sammensetning ikke passer så godt for en strukturert lappeinndeling er det vanlig fra et patologisk standpunkt å dele prostata inn i soner: Transisjonssonen er området rundt uretra, der uretra går igjennom prostata, og hvor utførselsgangen til de eksokrine kjertlene munn ut. Transisjonssonen utgjør ca. 5% av kjertelvevet. Sentralsonen omslutter ductus ejaculatori og

utgjør ca. 25% av kjertelvevet. Perifersonen ligger i posteriore del ned mot apex av prostata. Perifersonen er den største delen av prostata og utgjør ca. 70% av kjertelvevet og er tilgjengelig for undersøkelse via DRE. Anteriort ligger anteriore fibromuskulære stroma hvor det ikke finnes kjertelvev (7, 8). Hovedtyngden av prostatakraft utvikler seg i perifersonen. Sentralsonen er opphav til ca. 10% av alle tilfellene av prostatakraft og transisjonssonen er opphav til ca. 5%. Transisjonssonen er også det området i prostata hvor benign hyperplasi vanligvis utvikler seg (7). Se figur 1 for oversikt over sonene.

Klassifisering av prostatakraftstadium gjøres ut ifra TNM-klassifikasjonen. TNM-klassifiseringen ble opprinnelig basert på funn ved DRE (4). I senere tid har imidlertid MR blitt brukt også til TNM-klassifisering, ettersom kvaliteten på MR-undersøkelsene nå langt overgår testegenskapene til DRE (4). Ved histologisk gradering av prostatakraft brukes modifisert Gleason-skår hvor skår fra det mest og nest mest dominerende neoplastiske vevsmønsteret blir lagt sammen til en total sum. Er det bare en type neoplastisk vevsmønster, blir denne skåren ganget med to. Vevsmønster blir skåret fra 1 til 5 ut ifra hvor likt det ligner på normalt prostatavev. En skår på 1 er høyt differensiert, mens en skår på 5 lavt differensiert (4).

1.2 Prostatabiopsi

Gullstandard for diagnostisering av prostatakraft er ved bruk av finnålsbiopsi. Tilgang til prostata for biopsitaking kan enten skje via perineum eller transrektalt, som er mest vanlig globalt (9). Ved hjelp av transrektal ultralyd (TRUS) kan prostata visualiseres, presise volummål kan beregnes. Ultralyd øker også presisjonen ved biopsitakingen. TRUS er ikke i seg selv nøyaktig nok til å brukes som diagnostisk metode av prostatakraft (4). Ved hjelp av TRUS er det også mulig å ta fokuserte biopsier av suspekterte områder som visualiseres. Ultralyd alene er imidlertid ikke noe godt verktøy for å kunne skille kreft i prostata fra normalt prostatavev. TRUS-guidet prostata biopsi (TRUSgpb) utføres ved at pasienten ligger i venstre laterale posisjon med knærne trukket opp mot brystkassen. Det utføres DRE før ultralydproben føres inn i endetarmen. Prostatas størrelse måles og volumet beregnes. Bruk av periprostatisk nerveblokkade med lokalanestesi har vist seg å minke pasientens ubehag ved biopsitaking og er overlegent i forhold til bruk av lokalanestesi i rektum (4, 10). European Association of Urology (EAU) guidelines anbefaler et minimum av 8 systematiske biopsier av prostata på størrelse med 30cm³ fra apex til basis av prostata, hvor man også prøver å få tatt biopsier lateralt og posteriort. Ved større prostata er 10 til 12 biopsier nødvendig. Det er ikke vist at mer en 12 biopsier øker sjansen for deteksjon av prostatakraft. Det tas også ekstra biopsier av suspekterte lesjoner ved funn på DRE/TRUS (4). MR av prostata før biopsitaking har vist økt deteksjon av ISUP ≥ 2 prostatakraft ved å kombinere systematisk biopsitaking med målrettet biopsitaking. De senere årene har det blitt utviklet utstyr som muliggjør å kombinere TRUS og MR-bilder under selve

biopsitakingen, såkalt fusjonsbiopsi. Det er enda ikke bevist at fusjonsbiopsi gir økt deteksjon av prostatakreft i forhold til vanlig systematisk TRUS og hvor biopsitakeren har studert MR bilder på forhånd og så tar målrettet biopsier fra området funnet på MR (4). EAU anbefaler at TRUSgb gjøres under antibiotika-profylakse da en Cochrane Review fra 2011 fant signifikant reduksjon av infeksjonskomplikasjoner (11). Ved Universitetssykehuset Nord Norge (UNN) brukes den transrektale, ultralydveilede metode. I 2017 begynte UNN også å utføre fusjonsbiopsier ved avdelingen i Tromsø.

1.2.1 Komplikasjoner ved prostata biopsi

Komplikasjoner ved prostatabiopsi er relativt sjelden, men har økt de siste årene grunnet økt antibiotika-resistens. De mest vanlige komplikasjonene er hematospermi (37,4%), hematuri > 1 dag (14,5%). Rektalblødning < 2 dager (2,2%) og prostatitt (1%), feber (0,8%) og urinretensjon (0,2%) er mindre vanlig ifølge EAU retningslinjer (4).

1.2.1.1 Infeksjon

Infeksjon etter gjennomgått prostatabiopsi har blitt et økende problem de siste årene, og fryktede, alvorlige komplikasjoner som urosepsis har blitt mer vanlig (12, 13). En studie fra Canada som så på 75190 pasienter over en tidsperiode fra 1996 til 2005, så en økning i antall innleggelser ved sykehuset innen 30 dager grunnet komplikasjoner øke fra 1% i 1996 til 4,1% i 2005, hvor over 79% av komplikasjonen skyldes infeksjon (14). I løpet av denne perioden ble det også vanlig å gå fra en sekstant biopsi til 12 biopsier. Antall biopsier tatt fra prostata kan tenkes at å ha økt sannsynligheten for å utvikle en infeksjon, men dette har vist seg å ikke stemme. En randomisert studie utført av Naughton et al viste at det ikke var en signifikant økning i innleggelser grunnet 12 biopsier istedenfor 6 biopsier (15). Som nevnt tidligere viste en Cochrane Review fra 2011 at antibiotika-profylakse signifikant minsket antall infeksjonstilfeller i forhold til placebo. Tre dagers kurer med antibiotika var mer effektiv enn 1-dagers kurer for å unngå bakteriuri. For å forhindre urinveisinfeksjon (UVI), bakteriemi og sykehusinnleggelser var det ikke signifikant forskjell mellom en 1-dagerskur sammenlignet med en 3 dagers-kur. Kurer med antibiotika på lengre enn 3 dager var ikke mer effektiv enn 3-dagerskurer (11). Den mest anvendte antibiotika-profylaksen er fluorokinoloner (Ciprofloxacin). Det er også ciprofloxacin EAU sine sist oppdaterte retningslinjer anbefaler (4). Den vanligste mikrobielle årsaken til infeksjon og sykehusinnleggelser er *Escherichia coli* (*E. Coli*) (16-18). En av grunnene til økt antall rapporterte tilfeller med infeksjon etter biopsitaking skyldes økt resistens for de mest vanlige antibiotika brukt som profylakse. Leob et al fant i sin undersøkelse at i 98 av 9198 innlagte pasienter var det 34 som hadde positiv blodkultur. *E. Coli* var den hyppigste agens (n=31; 91,2%) etterfulgt av *Pseudomonas* (n=2) og *Klebsiella* (n=1). Av disse agens var 78,9% resistent mot minst en av de 8 mest vanlig brukte antibiotika. Trimetoprim-sulfametoksazol var den

antibiotika typen som *E. Coli* var mest resistent mot. For Norfloxacin var 14,3% av *E. Coli* resistent (18). En retrospektiv studie fra Saudi Arabia med 193 pasienter fant at 4 (2,8%) hadde ukomplisert UVI og 7 (5,0%) ble innlagt med urosepsis med positiv blodkultur. I blodkultur fant de at 90,1% hadde *E. Coli* og 9,1% *Klebsiella pneumoniae*. Av disse var 90,9% resistente mot ciprofloxacin (19). Feliciano et al fant i sin studie at det var en signifikant økning i fluoroquinolone-resistens fra år 2004 til 2006 for de pasientene som utviklet infeksjon etter gjennomgått TRUSgb (20).

1.2.1.2 Andre risikofaktorer

Risikofaktorer hos pasienter for å utvikle infeksjon etter biopsi har vært prøvd kartlagt tidligere. En studie fra Libanon så på diabetes og hypertensjon som risikofaktorer. De fant at pasienter med hypertensjon hadde økt odds for å utvikle urosepsis (OR = 3.25, 95% CI: 1.19-8.85, p-verdi = 0.02). For pasienter med diabetes fant de ikke en signifikant sammenheng mellom urosepsis og diabetes (OR = 2.18, 95% CI: 0.79-6.01, p-verdi = 0.13) (21). Leob et al fant at pasienter med diabetes hadde signifikant økt odds får å utvikle feber (OR = 1.48, 95% CI: 1.00–2.19, p = 0.047) men ikke en signifikant tendens til sykehusinnleggelse (OR = 1.69, 95% CI: 0.80–3.57, p = 0.167) (18).

1.3 Formålet med oppgaven

Formålet med oppgaven er å undersøke insidensen av urosepsis etter transrektal ultralyd guidet prostatabiopsi (TRUSgpb) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Vi ønsket også å undersøke hvilke agens som har forårsaket urosepsis og å kartlegge de aktuelle bakterienes resistensmønster

2 Materiale og metode

2.1 Studiedesign og studiepopulasjon

Studien ble utført som retrospektiv pasientserie. Datamaterialet bestod av pasienter som gjennomgikk TRUSgpb fra året 2014 til og med 2017 (01.01.14-31.12.17) ved UNN sinne tre sykehus Tromsø, Harstad og Narvik. Det var til sammen 1143 pasienter som gjennomgikk TRUS guidede prostatabiopsier. I 2017 begynte UNN Tromsø også å utføre såkalte MR-fusjonsbiopsier. Noen av de 1143 pasientene fikk utført denne prosedyren. Alle pasientene som gjennomgår prostatabiopsi ved UNN får standard antibiotika profylakse med trimetoprim–sulfametoksazol (Bactrim) 320/1600 mg x 2 (1 dose rett før prosedyren og 1 dose på kvelden), hvis ikke det er andre årsaker som krever annen type eller varighet. Alle pasientene har brukt klyster hjemme dagen før.

Inklusjonskriteriene til studien var gjennomgått TRUS prostata biopsi i tidsrommet 01.01.14 til 31.12.17 og innleggelse ved sykehus innen 30 dager med infeksjon relatert til gjennomgått biopsi. Pasienter som hadde gjennomgått biopsi og blitt innlagt i løpet av de 30 første dagene av andre årsaker, eller der hvor infeksjonen de ble behandlet for ikke var relatert til biopsitakingen, ble utelukket fra studien. Pasientene ble funnet ved hjelp av kryssreferering av prosedyrekode for prostata biopsi med diagnosekode infeksjon i UNN sitt elektroniske journalsystem DIPS.

Dataene ble manuelt hentet fra pasientens elektroniske journal. Godkjenning ble søkt og gitt av personvernombudet (PVO) ved UNN. Studien regnes som kvalitets-studie, og var således ikke meldepliktig til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Variabler som ble registrert for alle pasienter som ble inkludert i studien var som følger: Alder, antall biopsi kjerner, totalt antall tidligere biopsiprosedyrer, tid fra siste biopsi til aktuelle, cancer positiv eller negativ biopsi, residual urin før biopsitaging, pågående urinveisinfeksjon og eventuelt antibiotika bruk før biopsi, dager fra biopsitaking til innleggelse, antall liggedøgn, type infeksjon under innleggelse, blodkultur og urindyrking av aktuelle agens med resistensmønster.

Alvorlighetsgraden av urinveisinfeksjon ble vurdert i henhold til systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS)-kriteriene. To eller flere SIRS kriterier sammen med mistenkt infeksjon definerer om pasienten hadde urosepsis. Pasienter med symptomer på urinveisinfeksjon uten oppfylte SIRS-kriterier, ble klassifisert som komplisert urinveisinfeksjon. Septisk sjokk ble definert som sepsis-utløst hypotensjon (systolisk trykk <90 mmHg, MAP < 65 mmHg) til tross for adekvat væsketilførsel. Se tabell 1 for SIRS kriterier.

Tabell 1: SIRS kriterier

SIRS kriterier	
Temperatur	> 38 °C eller < 36 °C
Puls	> 90/min
Respirasjonsfrekvens	> 20/min eller hypokapni $pCO_2 < 4,3$
Leukocytter	> $12 \times 10^9/L$ eller $< 4 \times 10^9/L$ eller > 10% umodne leukocytter

Kommorbiditet ble også registrert. Følgende komorbiditeter ble registrert: Diabetes, hypertensjon, nyresvikt, hjerte- og karsykdom, reumatisk sykdom, nevrologiske sykdommer og tidligere kreftsykdom. Det ble valgt å slå sammen grupper av sykdommer ut ifra organsystem. Dette ble gjort fordi det ikke var mange pasienter som hadde enkeltstående sykdommer. Diabetes og hypertensjon ble valgt som egne komorbiditeter og går ikke under hjerte- og karsykdom eller endokrinesykdommer. Pasienter som ble innlagt i løpet av 30 dager av andre grunner enn uvi/urosepsis etter prostata biopsi ble ekskludert fra studien. Pasienter som utviklet infeksjon, men som fikk behandling i primærhelsetjenesten ble heller ikke inkludert.

2.2 Statistisk analyse

Data ble samlet inn i Excel 2016 og importert inn i IBM SPSS 25. Det ble brukt deskriptiv statistikk i form av frekvenstabell og utregning av gjennomsnitt, standardavvik og median med tilhørende spredningsintervall.

3 Resultater

Det var totalt 19 av 1143 pasienter som ble innlagt med infeksjon relatert til prostatabiopsi i løpet av perioden 2014-2017. Det gir en infeksjon rate på 1,7%. Innleggelse per år ses i tabell 1. 17 av disse hadde urosepsis i akuttmottaket, 1 hadde septisk sjokk og ble flyttet over på intensiv for væske resuscitering og 1 hadde UVI med organpåvirkning men oppfylte ikke kravet til sepsis.

Gjennomsnittsalder ved prosedyredato var 65 år ($\pm 6,2$). Median antall dager fra biopsitaking til innleggelse ved sykehus er 3 dager. Median prostata volum er 50 cm³ (min = 29, maks = 70). Kun to hadde et volum < 40 cm³, men det manglet volumdata på 5 av 19 pasienter. Median inneliggende døgn er 4 (min = 2, maks = 8). Totalt hadde 5 av 19 prostatakrefte. Ingen av pasienten hadde blitt behandlet med antibiotika grunnet urinveisinfeksjon før biopsitakingen. Resturin før biopsitaking var heller ikke systematisk målt hos pasientene. Disse resultatene er derfor ikke tatt med i studien. Ingen av de 19 pasientene døde av urinveisinfeksjon. 12 av pasientene som ble innlagt ble biopsert ved UNN Tromsø, 3 ved UNN Harstad og 4 ved UNN Narvik. Tromsø biopserte totalt 847 (74,1%) av alle pasienten, Harstad 203 (17,8%) og Narvik 93 (8,1%).

Tabell 2: Antall innlagt per år

År	Antall
2014	4
2015	6
2016	4
2017	5
Total	19

Tabell 3: Frekvenstabell

	Mean	S.D.*	Median	Min	Max
Alder (år)	65,0	6,2	64	54	75
Biopsi kjerner	11,0	1,4	12	8	12
Prostata volum (cm ³)	51,9	14,1	50	29	70
Dager fra biopsi til innleggelse	3,11	1,4	3	1	7
Innleggelse varighet dager	4,4	1,4	4	2	8

*S.D. = standardavvik

Ingen pasienter var immunsupprimert på biopsitidspunktet. 1 av 19 hadde diabetes og 3 av 19 hypertensjon. 5 av 19 hadde hjerte- og karsykdom. 1 av 19 hadde polynevropati. Ingen hadde

nyresvikt før biopsitakingen. 1 av 19 hadde astma og 1 av 19 reumatisk sykdom i form av urinsyreghet. 1 pasient hadde tidligere blitt behandlet for kreft.

Det ble sikret blodkultur av alle 19 pasienter og urindyrking hos 17 av 19. Blodkultur var negativ hos 6 stk. Tolv stk. hadde positiv blodkultur for *E. Coli* og 1 var positiv for *Pseudomonas Aeruginosa*. Ved urindyrkning var 14 stk. positiv for *E. Coli*, 1 stk. for *Pseudomonas Aeruginosa* og 1 stk. for *Klebsiella Pneumonia*. Pasienten som hadde positiv blodkultur for *Pseudomonas Aeruginosa* hadde også positiv urindyrkning for dette agenset. Pasienten med positiv *Klebsiella Pneumonia* i urindyrkning hadde negativ blodkultur. 3 av 6 med negativ blodkultur hadde oppvekst ved urindyrkning. 2 var positiv for *E. Coli* og 1 for *Klebsiella Pneumonia*. For blodkultur positiv med *E. Coli* var 11 av 12 resistent mot Trimetoprim-sulfametoxazol og 2 av 12 resistent mot ciprofloxacin. Det var en pasient som hadde extended spectrum betalactamase positiv (ESBL+) *E. Coli* både i blodkultur og urindyrkning. Se tabell 3 og 4 for fullt resistensmønster i blodkultur og urindyrkning.

Tabell 4: Resistensmønster blodkultur

Organisme/antibiotika	Sensitiv (%)	Resistent (%)
<i>Escherichia coli</i> (n = 12)		
Ampicillin	3 (25)	9 (75)
Aztreonam	11 (91,7)	1 (8,3)
Cefotaksim	11 (91,7)	1 (8,3)
Ceftazidim	11 (91,7)	1 (8,3)
Cefuroxim	11 (91,7)	1 (8,3)
Ciprofloxacin	10 (83,3)	2 (16,7)
Gentamicin	12 (100)	0 (0)
Meropenem	12 (100)	0 (0)
Piperacillin/tazobactam	10 (83,3)	2 (16,7)
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 (8,3)	11 (91,7)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (n = 1)		
Aztreonam	0 (0)	1 (100)
Ceftazidim	1 (100)	0 (0)
Ciprofloxacin	1 (100)	0 (0)
Meropenem	1 (100)	0 (0)
Piperacillin/tazobactam	1 (100)	0 (0)
Tobramycin	1 (100)	0 (0)

Tabell 5: Resistensmønster urindyrkning

Organisme/antibiotika	Sensitiv (%)	Resistent (%)
<i>Escherichia coli</i> (n = 14)		
Ampicillin	3 (21,4)	11 (78,6)
Aztreonam	11 (91,7)	1 (8,3)
Cefotaksim	11 (91,7)	1 (8,3)
Ceftazidim	11 (91,7)	1 (8,3)
Cefuroxim	11 (91,7)	1 (8,3)
Ciprofloxacin	12 (85,7)	2 (14,3)
Gentamicin	12 (100)	0 (0)
Mecillinam	11 (78,6)	3 (21,4)
Meropenem	12 (100)	0 (0)
Nitrofurantoin	14 (100)	0 (0)
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 (7,1)	13 (92,9)
Trimetoprim	1 (7,1)	13 (92,9)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (n = 1)		
Aztreonam	0 (0)	1 (100)
Ceftazidim	1 (100)	0 (0)
Ciprofloxacin	1 (100)	0 (0)
Meropenem	1 (100)	0 (0)
Piperacillin/tazobactam	1 (100)	0 (0)
Tobramycin	1 (100)	0 (0)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> (n = 1)		
Aztreonam	1 (100)	0 (0)
Cefotaksim	1 (100)	0 (0)
Ceftazidim	1 (100)	0 (0)
Cefuroxim	1 (100)	0 (0)
Ciprofloxacin	1 (100)	0 (0)
Gentamicin	1 (100)	0 (0)
Mecillinam	1 (100)	0 (0)
Meropenem	1 (100)	0 (0)
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 (100)	0 (0)
Trimetoprim	1 (100)	0 (0)

4 Diskusjon

Det har ikke vært gjort noe systematisk gjennomgang av UNN sine infeksjonstall som følge av TRUSgpb etter at UNN startet standardisert antibiotika profylakse. Infeksjonsraten på 1,7% viser at det fortsatt er en risiko for å utvikle infeksjon etter gjennomgått TRUSgpb, selv under antibiotika profylakse. Infeksjonsraten ved UNN ligger i det nedre området som er rapportert andre steder i verden (17, 21-24). *E. Coli* var det dominerende agenset som årsak til infeksjon. Dette er likt som på verdensbasis (14, 16, 18, 19). I Norge er det anbefalt trimetoprim–sulfametoksazol som profylaktisk behandling (25) ved TRUSgpb. Europa og USA anbefales det bruk av fluorokinoloner som profylakse (4, 22). Anbefalingene beror seg på forskjellig resistensmønster fra Norge, resten av Europa og USA. For pasienter med *E. Coli* som årsak til deres urosepsis ses det en svikt i profylaktisk behandling da hele 92,9 % av *E. Coli* stammene var resistent mot trimetoprim–sulfametoksazol. Men siden 2 pasienter hadde agens som var sensitiv mot trimetoprim–sulfametoksazol kan ikke resistens være eneste årsak til utvikling av urosepsis. En årsak kan tenkes å være at varigheten av den profylaktiske behandlingen er for kort. Zani et al undersøkte dette i en Cochrane review. De fant at forlenget antibiotikaprofylakse redusert risiko for bakteriuri (RR 2.09, 95% CI 1.17 to 3.73) men ikke for urinveisinfeksjon, bakteriemi eller sykehusinnleggelse. I en sammenligning mellom enkeltdose og multipl dosering var det signifikant økning i bakteriuri hos de behandlet med en enkeltdose (RR 1.98, 95% CI 1.18 to 3.33), men for bakteriemi, sepsis og sykehusinnleggelse av det ingen signifikant forskjell. Cochran reviewen konkluderer med at det ikke er sterke bevis for at forlenget antibiotikaprofylakse (3 dager) er bedre enn kort antibiotika profylakse (1 dag) og at multipl dosering ikke er bedre enn enkel dosering (11). Det er derfor ikke evidens for at å forlenge antibiotikaprofylaksen ville redusere risikoen for de pasientene som har følsom *E. Coli* for å utvikle urosepsis og innleggelse ved sykehus. Ved UNN gis det trimetoprim–sulfametoksazol (Bactrim) 320/1600 mg som multipl dosering (Rett før biopsitaking og på kvelden). Dette er en dose mer enn hva de nasjonale retningslinjene for antibiotika i sykehus anbefaler (25). Som nevnt finner ikke Cochran review noen økt effekt av å gjøre dette, men UNN har en lavere infeksjonsrate enn hva som er rapportert ved andre sykehus i Norge. Et abstrakt presentert på kirurgisk høstmøte fra AHUS viser at de har en infeksjonsrate på 5,1% etter fusjon TRUSgpb hvor 44% hadde multiresistente bakterier (26). Det kan tenkes at den ekstra dosen med trimetoprim–sulfametoksazol forhindrer at UNN får innlagt flere pasienter med urosepsis forårsaket av sensitive *E. Coli*, selv om dette ikke kan begrunnes utifra det begrensede tallmaterialet i dette arbeidet. Utifra de lave infeksjonstallene presentert her, er det imidlertid ikke noen grunn til å endre det gjeldende profylakse-regimet.

Ved UNN gis den første dosen rett før prosedyren utføres. Dette er ikke helt ideelt, da Bactrim har en T_{max} 1-4t. Man ønsker maks konsentrasjon i blodet når biopsi prosedyren gjennomføres for å ha en

mest mulig effektiv profylakse. Dette kan man oppnå med å gi tablettene 1 time før prosedyren, men dette vil kreve mer ressurser fra den polikliniske avdelingen. Ved å gi tablettene rett før prosedyren sikrer biopsitaker at pasienten har fått sin antibiotikaprofylakse og man unngår å gi antibiotika til pasienter som eventuelt ikke får gjennomført biopsitaking, dersom det likevel ikke viser seg å være aktuelt. Aller helst skal man gi profylaksen 1 time før prosedyren for å forhindre at pasienter med sensitive mikrober utvikler urosepsis. Selv om mange av urologene ved UNN forsøker å få dette til, er det ikke alltid at dette er gjennomførbart i praksis.

Andre mulige risikofaktorer for utvikling av infeksjon som økt prostata volum, diabetes, tidligere urinveisinfeksjoner og tidligere biopsier har blitt drøftet. Det er sett sammenhenger mellom komorbiditet og risiko for sykehusinnleggelse etter prostatabiopsi (27). I en studie utført av Lundstrom et al fant man at pasienter med høy Charlson comorbidity index på mer enn 2 hadde økt risiko for alvorlig infeksjon og sykehusinnleggelse. I samme studie fant man at tidligere urinveisinfeksjoner var en stor risikofaktor for å utvikle behandlingstrengende UVI i primærhelsetjenesten (OR = 1,59, 95% CI 1,45-1,73), men dette førte ikke til økt risiko for urosepsis og sykehusinnleggelse (OR = 0,90 95% CI 0,70-1,13)(13). I denne studien hadde ingen av de innlagte pasientene vært behandlet for UVI rett før biopsitaking. Grunnet retrospektiv studie og manglende tilgang til pasientens journal i primærhelsetjenesten, har vi ikke tall som kan si noe om noen av disse fikk behandling de siste 6 ukene før biopsitaking. Dette er en svakhet ved vår studie. En meta-analyse utført av Roberts et al i 2014 viste at diabetes (OR = 1,37, 95% CI 0,77–2,46) og tidligere biopsier (OR = 0,92, 95% CI 0,68–1,25) ikke var signifikante risikofaktorer (28). I våre data var det kun 1 av 19 som hadde diabetes. 6 av 19 pasienter i denne studien hadde tidligere gjennomgått biopsier. Hvorvidt dette øker risiko for infeksjon, kan vi imidlertid ikke si noe sikkert om. Leob et al fant i sin studie at forstørret prostata > 40 cm³ ga økt risiko for feber (OR = 1,48, 95% CI 1,17–1,87, p = 0,001) og innleggelse ved sykehus (OR = 1,65, 95% CI: 0,97–2,82, p = 0,065)(18). I denne studien fant vi at 86% (12 av 14) av pasienter med målt prostata volum hadde prostata som var > 40 cm³. Dette stemmer godt overens med det som er rapportert i andre studier.

E. Coli resistens på 92,9% for trimetoprim–sulfametoksazol, men kun 14,3% for ciprofloxacin hos pasientene i studien kan gi inntrykk av at prevalensen for trimetoprim–sulfametoksazol resistent *E. Coli* er høy i samfunnet i forhold til ciprofloxacin. Dette er imidlertid ikke tilfelle. Prevalensen for trimetoprim–sulfametoksazol resistente *E. Coli* i blodkultur i Norge er på 25,3% og for ciprofloxacin 15,2%. Dette resistensmønsteret har holdt seg stabilt de siste årene (29). Den økte frekvensen av resistens mot trimetoprim-sulfametoksazol som antibiotikaprofylakse kan forklares av seleksjon, hvor profylaksen mest sannsynlig reduserer insidensen av infeksjon med *E. Coli* som er sensitiv for denne type profylakse. Vi antar derfor at pasienter som ikke har resistente bakterier overfor

profylaksen sjelden blir innlagt. Dette kan vi se av tallene som viser at kun 1 av 14 med *E. Coli* var sensitiv for antibiotikaprofylaksen. Likevel er prevalensen av ciprofloxacinresistent *E. Coli* lavere i samfunnet og bare et fåtall av *E. Coli*-stammer hos pasientene innlagt med urosepsis var resistent mot ciprofloxacin. Ut ifra dette kan enn se for seg at ved å skifte antibiotikaprofylakse fra trimetoprim–sulfametoksazol til ciprofloxacin kunne man redusert antall tilfeller med urosepsis og innleggelse i sykehus. Bruk av ciprofloxacin som profylakse er imidlertid i seg selv ikke uten problemer. Forekomsten av resistens mot ciprofloxacin har økt signifikant de siste årene. (20). Batura et al rapporterte i sin studie en årlig økning i ciprofloxacin-resistent *E. Coli* fra 1% i 1994 til 23% in 2006 (30). Studien utført av Wagenlehner et al så på påvirkningen singel dose ciprofloxacin som profylakse hadde på resistensutviklingen for *E. Coli* ved prøve fra rektum. De fant at 3% av *E. Coli* var resistent før profylakse og hele 12 % etter profylakse (31). Grunnet utvikling av høyere resistensmønster ved systematisk bruk av ciprofloxacin som profylakse, er det ingen grunn til å tro at infeksjonsraten ved TRUSgpb vill være lavere etter noen års bruk med ciprofloxacin. Ciprofloxacin har også en stor økoskygge. Ciprofloxacin blir ikke brutt ned i kroppen men skilles ut uomdannet. Dette medfører at ciprofloxacin kan øke resistens i naturen og selektere frem bakterier som er resistent mot ciprofloxacin.

Kombinasjonen av ampicillin og gentamicin er empirisk førstevalg ved urosepsis i sykehus. I denne studien var 78,6% resistent mot ampicillin og 0% mot gentamicin. I den norske befolkningen er det rapportert at 44,1% av *E. Coli* er resistent mot ampicillin og 7% mot gentamicin (29). Ut ifra funn i studien er ampicillin et dårlig første valg for urosepsis forårsaket av TRUSgpb. Gentamicin på den andre siden er et utmerket middel i denne sammenhengen. Det er uansett viktig å sikre gode prøver til mikrobiologisk dyrkning. Et par pasienter hadde negativ blodkultur men positiv urindyrkning for *E. Coli* som ga resistensmønsteret og mulighet for målrettet antibiotikabehandling.

Andre tiltak for å prøve og redusere infeksjonsfaren ved prostata biopsi har vært foreslått tidligere. Et av disse tiltakene er bruk av klyster. Tanken bak bruk av klyster er at klyster tømmer tarmen for avføring og således reduserer konsentrasjonen av bakterier før prostatabiopsi-proseduren. Flere studier har undersøkt bruk av klyster og profylaktisk antibiotika sammen og klyster alene. En studie utført av Zaytoun et al undersøkte 1446 pasienter hvor 932 fikk ciprofloxacin 500mg 1 time før prostatabiopsi og 514 fikk 3 dagers kur med ciprofloxacin startet dagen før prostata biopsi sammen med klyster dagen før. De kunne ikke finne noen signifikant forskjell i infeksjonsrate mellom de to gruppene (32). Den samme Cochrane reviewen fra 2011 som så på antibiotikaprofylakse mot placebo undersøkte også bruk av antibiotika mot klyster. De fant ingen signifikant forskjell, men opplyser at det var få studier gjort på dette og at beviskvaliteten således var lav. For antibiotikaprofylakse mot antibiotikaprofylakse og klyster var det en assosiasjon med redusert bakteriemi, men ingen forskjell

bakteriuri og feber (11). American Urology Association (AUA) sier at bruk av klyster er omdiskutert, men at polyvinylpyrrolidon-jod løsning i form av klyster kan gi beskyttelse mot en rekke mikrober og resistente *E. Coli*. Klyster gjør det også enklere for urologen og visualiserer prostata ved bruk av ultralyd (22). EAU har ikke klyster med i sine anbefalinger (4). Alle pasientene som gjennomgikk TRUSgpb ved UNN fikk klyster. Ut ifra studiedesign kan man ikke si om klyster var med på å redusere insidensen av urosepsis.

Et annet tiltak som er foreslått for å redusere tilfellene av infeksjon etter biopsi er å bruke målrettet profylakse istedenfor empirisk behandling. Ved ta mikrobiologiske prøver fra rektum noen uker før biopsitaking, kan bakteriefloraen hos hver enkelt pasient undersøkes og resistensbestemmes. Ut ifra resistensmønsteret kan best egnet antibiotika bli brukt som profylakse. En studie utført av Zembower et al har sett nærmere på dette. De undersøkte 510 pasienter som skulle gjennomgå TRUSgpb. Alle pasientene fikk tatt mikrobiologisk prøve fra rektum for å se om de hadde ciprofloksasinresistente gram positive staver eller ikke. Pasientene ble så delt i to grupper hvor de som hadde følsomme bakterier for ciproflokasin fikk standard behandling med ciprofloksasin. Pasienter med resistente stammer fikk skreddersydd sin antibiotika profylakse ut ifra resistensmønsteret. Zembower et al fant at det ikke var noen signifikant forskjell mellom de to gruppene når det kom til urosepsis, men i begge gruppene var det pasienter som ble innlagt med urosepsis. Deres forekomst av urosepsis var på 0,6 % (33). En annen studie utført av Duplessis et al hadde ingen pasienter med infeksjon etter TRUSgpb ved bruk av prebiopsi mikrobiologisk dyrkning fra rektum og målrettet antibiotika profylakse. De nevner likevel at en pasient ble innlagt med sepsis etter studieslutt, hvor den mikrobiologiske prøven var tatt 2 måneder før pasienten fikk tatt sin TRUSgpb og pasienten ble gitt trimetoprim–sulfametoksazol ut ifra dette prøvesvaret. Det viste seg i ettertid at pasienten var bærer av en *E. Coli*-stamme resistent for trimetoprim–sulfametoksazo (34). Det kan virke som at målrettet antibiotika profylakse kan hindre en del av infeksjonene som krever innleggelse på sykehus, men at noen uansett vil utvikle infeksjon, selv med adekvat profylakse. Da de fleste pasientene som ble innlagt i vårt materiale var resistent mot profylaksen, er det sannsynlig at noen av sykehusinnleggelsene kunne vært unngått, dersom de hadde de fått en profylakse de ikke var resistent mot. Ulempen med å dyrke avføringsprøver før prostatabiopsi er økte kostnader, og ikke minst tap av tid under utredningen, som helst skal foregå innenfor helsedirektoratets frister for pakkeforløp.

Hovedgrunnen til infeksjon etter TRUSgpb er at biopsien tas via endetarmen. Patogener blir ført med biopsinålen fra endetarm og inn i prostata, hvor den så kan spre seg til urinveiene eller blodbanen. En måte å unngå denne risikoen for overføring av patogener, er å unngå rektum og i stedet ta biopsiene via perineum. Vanligvis har biopsier tatt via perineum blitt gjort strukturert, hvor

biopsitakeren følger en rigid mal som settes fremfor perineum. Dette har tidligere ført til flere biopsier per pasient og det var i mange år ikke mulig å ta fokuserte biopsier. Dette har nå forandret seg. Det er gjort forskning med frihåndstekniker med bruk av TRUS. I en randomisert studie av Guo et al hvor 173 gjennomgikk transperineal prostabiopsi (TPBx) og 166 gjennomgikk TRUSgpb fant man at det ikke var forskjell i prostatakraft-deteksjon mellom de to metodene (9). En studie utført av Pepdjonovic et al hvor 577 pasienter gjennomgikk TPBx under cefazolin profylakse rapporterte ikke et eneste tilfelle med infeksjon (35). En annen studie gjort av Baco et al, presentert på kirurgisk høstmøte 2018, gjennomførte en randomisert studie på 150 pasienter for å sammenligne TRUS-TPBx mot systematisk randomisert TPBx for deteksjon av prostatakraft. De fant heller ingen forskjell i metoden brukt for deteksjon av prostatakraft. Heller ikke i denne studien ble det rapportert som pasienter som utviklet infeksjon (26).

I vårt materiale har vi ikke tatt med pasienter som har tatt kontakt med lege grunnet urinveisinfeksjon symptomer, men som har fått behandling i primærhelsetjenesten. Vi vet derfor kun antallet med alvorlige infeksjoner som har blitt innlagt, og ikke det totale antallet infeksjonstilfeller etter TRUSgpb. Det er rimelig å anta at disse tilfellene har vært mindre alvorlige, siden mer alvorlige tilfeller ville blitt innlagt. Denne studien vil heller ikke fanget opp eventuelle dødsfall grunnet TRUSgpb grunnet mangel på kontakt med helsevesenet. Dette er en svakhet ved studien. Vi vet grunnet obduksjonsrapport at minst en pasient døde hjemme i løpet av studieperioden grunnet TRUSgpb og urosepsis.

Mangel på kontrollgruppe i denne studien er en åpenbar svakhet. Dette gjør at det ikke er mulig å utføre statistiske analyser på variabler for å identifisere risikofaktorer hos pasienter som utvikler alvorlig infeksjon og de som ikke utvikler alvorlig infeksjon. Styrken ved studien er at antallet som er med i studien er relativt høy og over flere år. Dette gjør at vi kan vise til reproduerbare tall på infeksjoner og ikke så stor variasjon grunnet variasjon i infeksjon fra år til år og antall biopsier det året. Studien gir også god informasjon om resistensmønsteret hos pasienter som utvikler infeksjon. Denne informasjonen kan brukes til vurdering av om dagens profylakse er god nok. Da Helse-Nord har felles journalsystem for pasientene, har man også kunnet fange de fleste pasientene opp i tilfellene hvor de har utviklet alvorlig infeksjon. Vi vet dessverre ikke hvor mange som eventuelt har gjennomgått TRUSgpb ved et av UNN sine sykehus som har blitt innlagt på sykehus som ikke var en del av Helse-Nord sine sykehus.

Grunnen til valg av Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom (SIRS) kriterier istedenfor quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) som scoringverktøy, er at dataen er hentet fra tidsperiode da det enda ikke var vanlig å bruke qSOFA som scoringverktøy hos pasienter som ble

innlagt ved UNN sine sykehus. Valg av scorings system kan påvirke insidensen av urosepsis sammenlignet med andre studier. En meta-analyse fant at qSOFA var mer spesifikk og SIRS var mer sensitiv på å fange opp pasienter med sepsis og risiko for død (36). Ut ifra dette er det sannsynlig at noen av de inkluderte pasientene i studien ikke ville hatt urosepsis, men urinveisinfeksjon med varierende grad av systempåvirkning som for eksempel feber. I disse studiene ble ikke respirasjonshfrekven, puls, leukocytter, temperatur, blodtrykk og glasgow coma scale registrert. Det er derfor ikke mulig i ettertid å vurdere utifra qSOFA kriteriene om pasienten hadde urosepsis eller ikke. Pasienten ble registrert som urosepsis når det stod i pasientens journal at han hadde sepsis eller det ble nevnt at han oppfylte SIRS-kriteriene. Valg av skåringsverktøy i denne studien ville ikke påvirket antall innlagte ved sykehus med alvorlig infeksjon.

5 Konklusjon

Denne studien viser at pasienter som gjennomgår TRUSgpb har risiko for å utvikle alvorlig infeksjon som krever sykehusinnleggelse. Infeksjonstallene i den undersøkte perioden med en urosepsis-rate på 1,7% er imidlertid lavere enn det som har blitt rapportert ved andre institusjoner i Norge. *E. Coli* resistent mot trimetoprim–sulfametoksazol er den største årsaken til urosepsis og sykehusinnleggelse etter TRUSgpb. Trimetoprim–sulfametoksazol som profylakse er fortsatt effektiv nok til å holde alvorlige infeksjoner < 2%. Gentamicin er et godt antibiotikum å bruke som empirisk behandling hos pasienter som blir innlagt på sykehus med urosepsis etter TRUSgpb.

6 Referanser

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2015 Oslo: Kreftregisteret; 2015 [cited 2019 October 19]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/>.
2. Kreftregisteret. Prostatakraft Oslo: Kreftregisteret; 2015 [cited 2017 October 19]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Prostatakraft/>.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. *European Association of Urology Guidelines 2018 Edition*. Presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
5. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(2):175-81.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.
7. Benway BM, Andriole GL. Prostate biopsy UpToDate 2009 [updated 26.06.2018; cited 18.05.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prostate-biopsy?topicRef=6939&source=see_link.
8. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth edition ed: Elsevier; 2014. 1408 p.
9. Guo LH, Wu R, Xu HX, Xu JM, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Scientific reports*. 2015;5:16089.
10. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *European urology*. 2002;41(5):508-14; discussion 14.
11. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(5).

12. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *European urology*. 2012;62(3):453-9.
13. Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Stattin P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1116-22.
14. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2013;189(1 Suppl):S12-7; discussion S7-8.
15. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *The Journal of urology*. 2000;163(1):168-71.
16. Hadway P, Barrett LK, Waghorn DJ, Hasan K, Bdesha A, Haldar N, et al. Urosepsis and bacteraemia caused by antibiotic-resistant organisms after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU international*. 2009;104(11):1556-8.
17. Hedelin H, Claesson BE, Wilpart A. Febrile reactions after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: a retrospective study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011;45(6):393-6.
18. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European urology*. 2012;61(6):1110-4.
19. AlKhateeb SS, AlShammari NA, AlZughaibi MA, Ghazwani YG, Alrabeeah KA, Albqami NM. The prevalence of urinary tract infection, or urosepsis following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in a subset of the Saudi population and patterns of susceptibility to fluoroquinolones. *Saudi medical journal*. 2016;37(8):860-3.
20. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *The Journal of urology*. 2008;179(3):952-5; discussion 5.
21. Shahait M, Degheili J, El-Merhi F, Tamim H, Nasr R. Incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2016;42(1):60-8.

22. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V, et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *The Journal of urology*. 2017;198(2):329-34.
23. Lange D, Zappavigna C, Hamidizadeh R, Goldenberg SL, Paterson RF, Chew BH. Bacterial sepsis after prostate biopsy--a new perspective. *Urology*. 2009;74(6):1200-5.
24. Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Prosbiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2015;193(1):145-50.
25. Helsedirektoratet. Antibiotikaveileder i sykehus Oslo: Helsedirektoratet; 2016 [updated 16.06.2017; cited 2017 October 20]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>.
26. Vitenskapelige forhandlinger. In: Vasli L, editor. Presentert på det 94. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening, oktober 2018. Oslo, Norge: Den Norske Kirurgiske Foreninger; 2018.
27. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11-21.
28. Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, Doi SA, Gardiner RA, Paterson DL. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43(4):301-9.
29. NORM/NORM-VET 2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2018. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).
30. Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU international*. 2010;106(7):1017-20.
31. Wagenlehner F, Stower-Hoffmann J, Schneider-Brachert W, Naber KG, Lehn N. Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;15(3):207-11.
32. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology*. 2011;77(5):1035-41.

33. Zembower TR, Maxwell KM, Nadler RB, Cashy J, Scheetz MH, Qi C, et al. Evaluation of targeted antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective cohort trial. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):401.
34. Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, Marguet C, Santomauro M, Auge B, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology*. 2012;79(3):556-61.
35. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World journal of urology*. 2017;35(8):1199-203.
36. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):56.

Vedlegg 1: Artikkelsammendrag

Referanse: Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Prosbiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. The Journal of urology. 2015;193(1):145-50.		Studiedesign: Prospektiv kasus-kontroll	
		Grade	Moderat
Formål	Material og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke insidens av infeksjon etter TRUSgpb og fastslå risikofaktorer	Populasjon: n=2718 Kontroll: Ikke sepsis n= 2549 Kasus: Sepsis n = 75 Inklusjonskriterier: Alle menn som gjennomgikk TRUSgpb ved sykehus de	Hovedfunn: Sepsis rate på 2,8%. Ikke fulgt antibiotika retningslinjer ga OR 2.3, 95% CI 1.4-3.9, p=0.001 for utvikling av sepsis	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? Seleksjonsbias på sykehus Diangosen validert? Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? Ja Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? Ja Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? Nei Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er main exposure validert? Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? Ja Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja Støtter litteraturen resultatene? Styrke: Stort antall pasienter. Ingen missing data eller frafall av pasienter. Svakhet: Valget av sykehus som deltok Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon	sykehusene i Frankrike som var motivert til å være med i studien.	Antibiotika siste 6 mnd. ga OR 2.1, 95% CI 1.1-3.9, p=0.015 utvikling av sepsis	
Insidens for sepsis er 2,8%. Dårlig kompliance av antibiotikaproylakse retningslinjer, antibiotika behandling siste 6mnd og historie med prostatitt øker risikoen.	Utfall: Sepsis rate. Risikofaktorer Statistisk metoder: Pearson chi-kvadrat test for binære variabler med OR og 95% CI. Kvantitative variabler ble analysert med Student t-test.	Prostatitt ga OR 1.7, 95% CI 1.2-2.4, p=0.002 for utvikling av sepsis	
Land	Logistisk regresjon analyse.		
Frankrike			
År data innsamling			
April til Juni 2013			

Referanse: Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? European urology. 2012;62(3):453-9.		Studiedesign: Prospektiv kasus-kontroll	
		Grade	Moderat
Formål	Material og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Finne risiko assosiert med post-TRUSgpb bacterimia og uvi. Insidens av infeksjon.	Populasjon: n = 5798 Kontroll: n = 192, randomisert valgt. Kasus: n = 48 Inklusjonkriterier: Utfall: Infeksjon etter TRUSgpb, Statistisk metoder: Logistisk regresjon. Kategoriske variabler Chi-kvadrat test og Fisher test. Kontinuerlige variabler uparet t-test. Deskriptiv statistikk	Hovedfunn: Infeksjons insidens 2002-2003 0,65% og økte i 2010-2011 til 2,15% E. Coli var hyppigste årsak til infeksjon (75%) 20 av 42 gram negativ staver var resistent mot E. Coli OR 4,74 2.31–9.73 p<0.001 for utvikling av infeksjon i 2010-2011 i forhold til 2002-2009. Diabetes OR 4.78 1.45–15.78 p=0.01 KOLS OR 4.78 1.45–15.78 p=0.01 Innlagt siste mnd. OR 8.83 1.29–60.54 p=0.03 Ringene av risikofaktorene var statistisk signifikant når de justerte for kofunding faktorer.	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? Ja Diagnosen validert? Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? Ja Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? Ja Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Ja Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? Nei Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er main exposure validert? Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? Ja Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja Støtter litteraturen resultatene? Ja Styrke: Data over flere år. Tatt høyde for konfunderende faktorer Svakhet: Noen pasienter kan ha oppsøkt andre sykehus med infeksjon etter gjennomgått TRUSgpb. Det var ikke dokumenter singel dose eller multiple dose. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon			
Ciprofloksacin resistens fører til økt post-TRUSgpb infeksjon.			
Land			
Canada			
År data innsamling			
2002-2009			

Referanse: Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. The Journal of urology. 2013;189(1 Suppl):S12-7; discussion S7-8		Studiedesign: Kasus-kontroll	
		Grade	Høy
Formål	Material og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke insidensen av komplikasjoner etter TRUSgpb i tidsperioden 1996-2005	Populasjon: n = 75190 Kontroll: n = 74133 Kasus: n = 1057 Delte også gruppen i kreft og ikke kreft Ikke kreft populasjon: n = 41482 Kontroll: 40701 Kasus: n = 781 Inklusjonskriterier: Alle som gjennomgikk TRUSgpb i Canda fra perioden 1996 til 2005 Utfall: Sykehusinnleggelse grunnet komplikasjon. Komplikasjonsårsak Statistisk metoder: Multivariable betingelsesløs logistisk regresjon for kalkulering av OR for innleggelse på sykehus inne 30 dager etter TRUSgpb	Hovedfunn: 1,9% i ikke kreft populasjonen ble innlagt med komplikasjon. OR for å bli innlagt på sykehus i 2005 i forhold til 1996 var grunnet komplikasjon 3.74 (95% CI 2.0 –7.0, p<0.0001) Infeksjon 2005 i forhold til 1996 OR 3.57 (95% CI 1.9–4.8, p<0.0001)	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? Seleksjonsbias på sykehus? Ja Diangosen validert? Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? Ja Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? Ja Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? Nei Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er main exposure validert? Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? Ja Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja Støtter litteratruen resultatene? Styrke: Data på alle som gjennomgikk TRUSgpb i landet i studieperioden grunnet felles journal system. Svakhet: Har ikke gjennomgått journalene for hver enkelt kasus for å anslå innlegges årsak. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon			
Komplikasjonsraten etter TRUSgpb har økt dramatisk over årene i hovedsak grunnet økt infeksjonsrate.			
Land			
Canada			
År data innsamling			
1996-2005			

Referanse: Zembower TR, Maxwell KM, Nadler RB, Cashy J, Scheetz MH, Qi C, et al. Evaluation of targeted antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective cohort trial. BMC infectious diseases. 2017;17(1):401.			Studiedesign: Kohort studie
			Grade
			Moderat kvalitet
Formål	Material og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere effekten av målrettet antibiotikaprofylakse ved TRUSgpb mot standard profylakse. Hypotese: Ingen forskjell i utfall	<p>Populasjon: n= 510</p> <p>Kohorter: 430 i CS-GNB gruppa og 80 i CR-GNB gruppa.</p> <p>Inklusjonskriterier: Men over 18 år som gjennomgår TRUSgpb. Pasienter som motsatte seg forskning eller hadde CS-GNB men fikk ikke Ciprofloxacin eller CR-GNB men fikk ciprofloxacin. Fulførte ikke spørreskjemet. Ble ikke inkludert</p> <p>Utfall: Rate av infeksjon mellom de to gruppene. Fastslå risikofaktorer for ineksjon og resistent rektalprøve.</p> <p>Statistiske metoder: Kategoriske variabler: Chi-kvadrat og fisher eksakt test. Kontinuerlige variabler: Student t-test. Signifikans $p < 0,05$</p>	<p>Hovedfunn: 1,9% hadde infeksjon. Infeksjonsraten mellom de to gruppene var ikke statistisk signifikant (p-value = 0.314; 95% CI 0.8–3.3)</p> <p>Absolutt risiko for infeksjon er 1,8%.</p>	<p>Styrke: Lite frafall av pasienter, Relativt stort antall pasienter over en kort periode.</p> <p>Svakhet: ikke oppgitt RR. Singel instutisjon.</p> <p>Sjekkliste:</p> <p>Formålet klart formulert?</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon? Nei</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja</p> <p>Tror du på resultatene? Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja</p> <p>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p>
Konklusjon			
Målrettet antibiotikaprofylakse gir lav infeksjonsrate hos pasienter med CS- og CR-GNB rektal flora og redusert morbiditet og ingen sekvele.			
Land			
USA			
År data innsamling			
01.11.12-31.03.15			

Referanse: Guo LH, Wu R, Xu HX, Xu JM, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. Scientific reports. 2015;5:16089.		Studiedesign: Kohort studie	
		Grade	Høy
Formål	Material og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne TPBx mot TRBx for deteksjon av prostatakraft	Populasjon: n = 339 TRBx: n = 166 TPBx: n = 173 Inklusjonskriterier: Pasienter med PSA > 4,0 i to prøver. Eksklusjonskriterier: Pasienter > 80 år, ikke mulighet til å kommunisere, historie med tidligere prostatakraft eller biopsitaking, symptomer på UVI eller urinretensjon før biopsitaking, koagulasjonsforstyrrelser.	Hovedfunn Det var ikke signifikant forskjell i kreft deteksjonsrate TPBx 35,3% mot TRBx 31,9 p>0,05. Heller ikke signifikant forskjell i komplikasjonsrate TPBx 44,9% mot TRBx 41,0% p>0,05	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Hvem er inkludert/ekskludert? 183 pasienter ønsket ikke å delta. 180 oppfylte ikke kriteriene. Var gruppene like ved starten? (randomiseringen fungert?) Ja Randomiseringsprosedyre? Randomisert via data til en av gruppene ved start Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, men patologen som undersøkte biopsien var det. Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet – validert? Ja Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja, 6 ble borte i TPBx og 5 i TRBx gruppen. Hva er resultatene? Ingen forskjell på de to metodene. Presisjon? Kan resultatene overføres til praksis? Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Har ikke vurdert infeksjon som egent parameter. Er den redusert for TPBx er fordelene verd det. Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Randomisert og patolog blindet for metode. Svakhet: Få biopsier hos pasienter med prostata volum < 50 ml. Singel senter studie. Falske negative kunne ikke bli fulgt opp grunnet kort studietid. Har resultatene plausible forklaringer? Ja.
Konklusjon	Utfall: Prostatakraft deteksjon Statistisk metoder: Fisher eksakt test og wilcoxon rank-sum test.		
TPBx og TRBx er effektiv for å detektere prostatakraft. TRBx har flere komplikasjoner, men TPBx er mer smertefullt og kompleks.	Ekskludert: 702 pasienter var planlagt inn i studien. 180 pasienter møtte ikke kriteriene og 183 pasienter ønsket ikke å bli randomisert til en av metodene.		
Land			
China			
År data innsamling			
Juni 2012 – August 2012			

Vedlegg 2: Ansvarsfordeling mellom student og veileder

Task	Student	Adviser
Ide		X
Litratursøk	X	(X)
Litteraturevaluering	X	
Formelle søknader		X
Tidsplan	X	(X)
Analyser	X	(X)
Masteroppgave	X	((X))

Tegn forklaring: X = hovedansvarlig, (X) = med hjelp, ((X)) = med noe hjelp