

Okomplicerad nedre urinvägsinfektion: tre dagars behandling rekommenderas!

Närmare hälften av alla urinvägsinfektioner behandlas med en fluorokinolon, trots att användningen av dessa medel endast rekommenderats för vissa fall av UVI. För att motverka risken för resistens förordas växelbruk med annat första-handsmedel samt i vissa fall kortare behandlingstider.

Läkemedelsverket gav 1990 ut rekommendationer om behandling av urinvägsinfektioner (UVI) [1]. Förskrivningsstatistik visar att dessa riktlinjer inte följts, även om en viss förändring skett efter 1997 [2] (Tabell I). Under 1996 behandlades således 46 procent av alla UVI (inklusive UVI hos män) med en fluorokinolon, trots att dessa medel av Läkemedelsverkets expertgrupp reserverats för speciella fall av UVI. Rapporter har kommit från framför allt Sydeuropa om en snabbt ökad resistens mot kinoloner, och en oroande begynnande resistensökning sker också i Sverige [3].

Kinolonerna måste därför åter reserveras för komplicerad (se nedan) och recidiverande UVI [1]. För att detta inte skall leda till ökad resistens mot andra preparat behövs ett rationellt växelbruk av flera antibakteriella läkemedel. Därför rekommenderas nu, mer tydligt än tidigare, nitrofurantoin som ett fullvärdigt förstahandspreparat, jämte cefalexin alternativt cefadroxil, pivmecillinam, trimetoprim och det nyligen registrerade fosfomycin. Vidare kan kortare behandlingstider tillämpas vid nedre

Tabell I. Förskrivning av orala antimikrobiella medel vid diagnosen urinvägsinfektion i procent enligt Apoteksbolagets diagnos-receptundersökning, 1987 och 1994–1997. Förskrivningen inkluderar olika typer av UVI. I gruppen »övrigt» ingår östrogener och ingen antibakteriell behandling. Resistens för E coli vid UVI i öppen vård enligt multicenterstudie utförd av Referensgruppen för antibiotika, metodgruppen (RAF-M), 1996. Cefalosporiner ingår i gruppen »Annat antibakteriellt medel». Cirka 6 procent av E coli uppvisar resistens mot detta medel [7].

	1987	1994	1995	1996	1997	Andel resistent E coli, procent
Trimetoprim	34	25	28	28	32	11
Pivmecillinam	32	10	10	9	17	2
Ciprofloxacin	–	–	–	5	4	2
Norfloxacin	2	42	44	41	31	2
Sulfonamid + trimetoprim	8	5	2	3	4	–
Nitrofurantoin	4	3	3	3	4	2
Metenaminhippurat	3	2	2	2	5	–
Annat antibakteriellt medel	14	11	8	6	2	–
Övrigt	5	4	6	5	5	–

okomplicerad UVI hos icke-gravida kvinnor. Resistensutveckling, biverkningar och medicinskostnader kan härmed minskas. (För indelning av UVI, se ruta.)

OKOMPLICERAD NEDRE URINVÄGSINFEKTION Epidemiologi och klinik

Okomplicerad infektion är den vanligaste formen av UVI och orsakas som regel av bakterier från tarmen. Mellan 15 och 20 procent av vuxna kvinnor uppger sig ha haft en eller flera episoder av dysuri under loppet av ett år, varav mindre än hälften resulterat i läkarbesök. Likväl är okomplicerad UVI en av de vanligaste diagnoserna i primärvården, orsak till 20 procent av alla antibiotikarecept, och ca 10 gånger vanligare som kontaktsak än alla andra former av UVI sammantagna. Också asymtomatisk bakteriuri (ABU) är vanligt hos kvinnor, med en prevalens som ökar med ca 1 procent per 10 levnadsår.

ABU förekommer hos ca 10 procent av äldre kvinnor utanför institutionsvård, utan att negativa hälsoeffekter av detta eller gynnsamma effekter av behandling övertygande kunnat påvisas. Bakterieväxt i blåsurin förekommer ofta utan inflammatorisk slemhinne-reaktion och bör i sig inte betraktas som en antibiotikakrävande infektion. Som regel är behandling inte motiverad så-

vida inte symtom uppträder. Också hos patienter med bakteriuri orsakad av kvarliggande kateter (KAD) är behandling indicerad enbart vid feber och allmänsymtom.

Symtombild

Akut cystit/cystouretrit är en bakteriell slemhinneinfektion i urinblåsa och/eller urinrör. Den typiska patienten är en i övrigt frisk kvinna som söker för plötsliga vattenkastningsbesvär, såsom täta trängningar (urgency) och miktioner (pollakisuri), smärta vid vattenkastning (dysuri), suprapubiskt obehag och, mera sällan, låga ryggsmärtor eller lätt temperaturförhöjning. Dysuri är det vanligaste symtomet men hos äldre kvinnor tilltar pollakisuri och urgency i vanlighet. Differentialdiagnostiska överväganden kan vara uretrit (klamydiala), vaginit, virusinfektion eller slemhinneirritation efter samlag eller på grund av överdriven underlivshygien.

Hos icke-gravida kvinnor är akut cystit oftast en kortvarig, självbegränsande sjukdom, även om dess symtom och tidsförlopp är ofullständigt belysta vad gäller såväl vid självläkning som efter behandling. Detta gäller också åldersfaktorns inverkan på läkningsförloppet.

Bakteriologi

Vid okomplicerad nedre UVI i primärvård är de vanligaste patogenerna

Författare

SIGVARD MÖLSTAD

FoU-enheten, Vårdcentralen, Mjölby

LARS G BURMAN

Smittskyddsinstitutet, Solna

SVEN FERRY

Mariehems vårdcentral, Umeå.

E-post: sigvard.molstad@lio.se

Escherichia coli (ca 80 procent) och Staphylococcus saprophyticus (ca 10 procent). Vid recidiv förekommer en ökad andel episoder orsakade av t ex enterokocker, Klebsiella, Enterobacter eller Proteus [1, 5].

Diagnostiska problem

Diagnosen UVI har traditionellt verifierats genom förekomst av signifikant bakteriuri, av Kass på 1950-talet fastställd till 10^5 cfu (colony forming units)/ml kastad urin. Gränsvärdet avsåg patienter med akut pyelonefrit (ett urinprov) eller ABU (två prov med samma bakterie). Gränsen kom sedan att tillämpas även vid akut nedre UVI. I många studier har dock bara hälften av patienter med misstänkt cystit uppfyllt Kass kriterier, vilka därför ifrågasatts.

Nya rekommendationer med lägre gränsvärden för signifikant bakteriuri fastställdes 1993 av landets mikrobiologer [4]. För de vanligaste primärpatogenerna E coli och S saprophyticus sattes gränsen för kvinnor med nedre UVI till $\geq 10^3$ cfu/ml. För övriga mindre vanliga s k sekundärpatogener gäller $\geq 10^4$ /ml, medan gränsen $\geq 10^5$ /ml bibehölls för tveksamt patogena bakterier, t ex lactobaciller, och för patienter med ABU. Dessa gränsvärden är omdiskuterade nationellt och internationellt, och endast ett fåtal studier av signifikansen av låga bakterienivåer har publicerats.

Längsta möjliga blåsinkubation och noggrann provtagningssteknik är viktiga faktorer vid laboratoriediagnostiken. Många patienter med misstänkt UVI söker primärvården på »oppen mottagning», vilket innebär kort blåstid och ökad risk för falskt negativa utfall av odling och snabbtest. Ett annat problem är att det prediktiva värdet av olika patientnära diagnostiska metoder är ofullständigt utvärderat i relation till ovan nämnda sänkta odlingsbaserade gränsvärden. Hos patienter med låga men enligt de nya gränsvärdena signifikanta bakterietal kan man förvänta att patientnära laboratoriediagnostik ger en ännu större andel negativa utfall än vad som anges i litteraturen.

Aktuella antibakteriella medel

Cefalosporiner. Vid okomplicerad UVI är cefalexin eller cefadroxil aktuella. De har god effekt in vitro mot stafylokokker och nästan alla isolat av E coli och Klebsiella medan enterokocker och Enterobacter är måttligt resistenta. Nyare orala cefalosporiner har liknande spektrum mot vanligare UVI-patogener, men är dyrare och har dålig biotillgänglighet med ökad risk för diarré. Cefalosporinerna kan med fördel användas under graviditet och amning. Vid typ I-allergi mot penicillin måste risken för korsreaktioner övervägas.

Indelning av UVI

Okomplicerad UVI: akut nedre UVI (cystit, cystouretrit) hos i övrigt frisk icke-gravid kvinna.

Sporadisk UVI: högst en episod av okomplicerad UVI per halvår eller två per år.

Recidiverande UVI: tre episoder eller fler under det senaste året.

Komplicerad UVI: förekomst av bakomliggande urologisk, nefrologisk, neurologisk eller gynekologisk sjukdom, kvarliggande kateter (KAD), diabetes, graviditet, manligt kön eller övre UVI.

Asymtomatisk bakteriuri (ABU): långdragen, tyst bakteriuri där bakteriestammen kan primärt sakna eller ha förlorat viktiga virulensfaktorer och lever i till synes fredlig samexistens med värdin. Vid graviditet eller urologiskt/nefrologiskt komplicerade förhållanden har ABU en allvarigare innebörd.

Fluorokinoloner ger höga koncentrationer inte bara i urin utan även i njure och prostata, vilket gör dem lämpliga vid komplicerad UVI och prostatit. Bakteriell resistens mot fluorokinoloner är i Sverige fortfarande lågfrekvent men i ökande. Högst risk för resistens föreligger hos patient som nyligen behandlats med sådant medel eller vårdats på sjukhus eller annan institution.

Fosfomycin är ett nyligen registrerat UVI-medel med effekt främst mot coliforma bakterier. Preparatet tillförs i enkel dos men ger, på grund av lång halveringstid, antibakteriella koncentrationer i urinen under cirka tre dygn. Vi saknar svenska erfarenheter av resistensutveckling mot fosfomycin.

Nitrofurantoin har ett antibakteriellt spektrum som inkluderar E coli och S saprophyticus, men även andra vanligare urinvägspatogener. Medlet uppnår antibakteriella koncentrationer endast i urin, varför det ej är lämpligt vid övre UVI. Resistens kan förekomma framför allt hos Klebsiella, Enterobacter och Proteus. Nitrofurantoin kan användas till gravida och ammande kvinnor. Medlet har näst trimetoprim högst frekvens biverkningsrapporter till Läkemedelsverket. Biverkningar av nitrofurantoin är dosberoende och framför allt kopplade till nedsatt njurfunktion. Vanligast är illamående som dock anses minska med samtidigt födointag på grund av förbättrad absorption. Mindre vanliga biverkningar är neuropati och reversibel pulmonell överkänslighetsreaktion (pneumonit), som kan förekomma i alla åldrar. Viktigt är att vid hosta och plötslig feber tänka på denna biverkan. Lungfibros är en ovanlig men fruktad komplikation, som förr sågs hos

äldre som vid upprepade tillfällen eller under långa perioder (minst 6 månader) behandlats med för hög dos. Nitrofurantoin är emellertid ett alternativ vid korttidsbehandling också av äldre. Inga dödsfall är rapporterade de senaste 10 åren. En ökad användning av nitrofurantoin bör dock åtföljas av en ökad vaksamhet mot biverkningar och rapportering av misstänkta samband till Läkemedelsverket. Preparatet bör som regel inte ges i högre dos än 50 mg $\times$ 3.

Pivmecillinam spjälkas i tarmvägen till mecillinam (ett s k amidinopenicillin, besläktat med ampicillin) som har hög aktivitet mot gramnegativa bakterier. Enterokocker är högggradigt resistenta. Behandling vid infektion med S saprophyticus är i regel framgångsrik tack vare måttlig resistens och höga urinkoncentrationer [5]. Pivmecillinam har bland UVI-medlen lägst frekvens rapporter till Läkemedelsverket av såväl allvarliga som lindriga biverkningar [6]. Vid typ I-överkänslighet mot penicilliner eller cefalosporiner är pivmecillinam kontraindicerat.

Trimetoprim har god aktivitet mot både gramnegativa och grampositiva urinvägspatogener. Resistens förekommer hos ca 10 procent av E coli från primärvården. Ny behandling med trimetoprim bör på grund av kvardröjande resistens inte ges inom 3 eller helst 6 månader [6]. Trimetoprim har en relativt hög frekvens biverkningar i form av hudutslag och klåda, men allvarliga biverkningar är sällsynta. Medlet bör inte ges till gravida.

Preparatval och behandlingstid

För att motverka utveckling av bakteriell resistens är minskad användning av kinoloner samt »växelbruk» av antibiotika vid nedre UVI viktigt. Växla därför mellan olika förstahandsmedel vid nya episoder hos samma individ liksom vid behandling av olika individer. Om aktuellt resistensläge inte förändras kan jämförbar antibakteriell täckning av de olika förstahandsmedlen förväntas [7].

Vid okomplicerad UVI ger cefalosporiner, fluorokinoloner, nitrofurantoin, pivmecillinam, trimetoprim och fosfomycin tillfredsställande bakteriologisk effekt. Då sjukdomen är vanlig och självbegränsande och då antibakteriell terapi främst är symtomatisk bör man vid val av preparat och behandlingstid ta stor hänsyn till ekologiska bieffekter. Vid behandling av andra vanliga bakteriella infektioner (t ex akut otit, akut tonsillit) har penicillin V av dessa skäl valts som förstahandsmedel i Sverige, trots att andra preparat kan ha något högre bakteriologisk utläkning eller lägre recidivfrekvens. Det är därför fullt acceptabelt att kinoloner får utgöra

andrahandsmedel vid okomplicerad UVI.

Också biverkningsrisken måste beaktas eftersom denna patientgrupp är stor. Risken ökar för trimetoprim/sulfa, kinoloner och betalaktamer vid behandling längre än 3 dagar, men för betalaktamgruppen framför allt vid längre kur än 5 dagar [8]. Också med trimetoprim ökar risken för lindrigare hudbiverkningar med behandlingstidens längd. Trimetoprim/sulfa är på grund av olika typer av allvarliga biverkningar av sulfakomponenten inte aktuellt som förstahandsmedel vid okomplicerad UVI.

Betydelsen av behandlingstidens längd för utläkning av okomplicerad UVI – i regel definierad som negativ urinodling efter behandling respektive efter 4 veckor – är otillräckligt belyst. I en meta-analys av kontrollerade studier framkom att 1 dags behandling hade oacceptabelt låg bakteriologisk utläkning och hög recidivrisk [8]. Tillräcklig dokumentation bedömdes föreligga för 3 dagars behandling med trimetoprim/sulfa och fluorokinoloner. För betalaktamantibiotika (ampicillin, cefadroxil/cefalexin, pivmecillinam) gav 3 dagars behandling något sämre resultat (95 procents konfidensintervall: 0,2–10,4 procent sämre) än 5 eller fler dagar [8]. I meta-analysen kunde man inte utvärdera effekter på symptom under eller efter behandlingen eller betydelsen av patientens ålder.

Dokumentationen för trimetoprim och nitrofurantoin beträffande olika behandlingstider är sparsam. Trimetoprim har avsevärt längre halveringstid än något annat UVI-medel, varför 3 dagars behandling torde vara tillfyllest. Att döma av nitrofurantoin's biotillgänglighet och farmakokinetik torde det effektmässigt förväntas följa betalaktamantibiotika och 3–5 dagars behandlingstid oftast vara tillräckligt. Om behandlingen minskas antibiotikakonsumtionen med hälften, inräknat en hypotetisk ökning av antalet kurer, dvs om 0,2–10,4 procent fler patienter behandlade med betalaktamer eller nitrofurantoin får bristande bakteriologisk utläkning med recidiv och ny behandling.

Tre dagars behandling innebär fördelar i form av mindre biverkningar, ekologiska bieffekter och kostnader. I Norge rekommenderas 3 dagar för rutinbehandling av okomplicerad UVI [9]. I dag finns förpackningar för 3 dagars behandling tyvärr endast för fluorokinoloner. Eftersom behandlingstiden i de flesta fall kan begränsas till 3 dagar bör lämpliga förpackningar tillhandahållas av industrin så att patienten inte får läkemedel över och lockas till självbehandling.

En teoretisk nackdel med reducerad behandlingstid vid okomplicerad nedre UVI är en ökad risk för akut pyelonefrit. Erfarenhetsmässigt inträffar emellertid sådan i regel samtidigt med den akuta cystiten och inte under utdragna besvär till följd av tveksam behandlingseffekt.

HANDLÄGGNING AV OKOMPLICERAD UVI

Som förstahandspreparat rekommenderas medel där okomplicerad UVI är enda indikationen. Ett ytterligare alternativ blir det nyregistrerade fosfomycin.

Kvinnor <45 år: nitrofurantoin 50 mg×3 (3 dagar), pivmecillinam 200 mg×3 (3 dagar) eller trimetoprim 160 mg×2 (3 dagar). Alternativ: cefalosporin (cefalexin, cefadroxil) (3 dagar).

Kvinnor >45 år: pivmecillinam (3 dagar) eller trimetoprim (3 dagar). Alternativ: cefalosporin (cefalexin, cefadroxil) (3 dagar) eller nitrofurantoin (3–5 dagar).

Äldreomsorgs- och sjukhemsboende: Som för kvinnor >45 år, men överväg 5 dagars behandling för betalaktamer och nitrofurantoin.

Lämpligt är att förstärka effekten av antibiotikabehandlingen genom att uppmuntra till ökat vätskeintag samt blästmning före sänggåendet. Slemhinnesymtom kan kvarstå trots tillfredsställande sterilisering av urinen, men också försvinna trots kvarstående bakteriuri [10]. Vid oförändrade symptom rekommenderas patienten att återkomma efter 3–5 dagar för ny bedömning; vid symptomlindring men utebliven symptomfrihet kan man avvakta i upp till 4 veckor. Recidiv av okomplicerad UVI är vanliga och beror oftast på en reinfektion.

Recidiv inom fyra veckor motiverar byte till annat förstahandsmedel.

Recidiv efter fyra veckor bör betraktas som en ny infektion, men av ekologiska skäl bör ett annat förstahandsmedel väljas. Behandling med trimetoprim bör inte upprepas förrän efter 3 eller helst 6 månader.

Täta recidiv: Eftersom coitus ökar risken för UVI ca 10 ggr bör patienten upplysas om vikten av blästmning och vätskeintag efter koitus. Efter eradikering kan långtidsprofylax med metenaminhippurat övervägas. Trimetoprim och nitrofurantoin är effektivare alternativ, men på grund av biverkningsrisken bör de användas med större försiktighet vid långtidsbehandling. Vid slemhinneatrofi ges östrogen peroralt och/eller vaginalt.

Urinanalyser bör göras för att stödja diagnosen. Denna blir trots detta ofta kliniskt baserad, och när patienten sö-

ker är den bakteriella etiologin osäker. Risken för behandlingsproblem/terapisvikt på grund av resistens är idag ca 10 procent för trimetoprim och cefalosporin, och ca 2 procent för fluorokinoloner, nitrofurantoin och pivmecillinam (Tabell I), men lokala variationer kan förekomma. Denna risk är således liten oberoende av valt läkemedel, speciellt som bakteriologisk utläkning är vanlig även om stammen i laboratoriet klassats som resistent [9]. Behandlingstiden bör som rutin begränsas till 3 dagar. Vid subfebrilitet bör CRP kontrolleras och längre behandlingstid och/eller användning av fluorokinoloner övervägas.

Strategin vid preparatvalet bör således vara att idka »växelbruk» hos såväl den enskilda patienten som mellan olika patienter. Använd heller inte samma preparat till alla på en sjukhemsavdelning, då resistentastammar kan spridas snabbt och äventyra empirisk behandling med preparatet i fråga. Förskrivning av en fluorokinolon bör vara medicinskt motiverad. I den lokala förskrivningsstatistiken bör förbrukningen av nitrofurantoin och pivmecillinam öka respektive trimetoprim och fluorokinoloner minska.

Referenser

1. Läkemedelsverkets workshop. Information från Läkemedelsverket, 1990; 1.
2. Diagnos-receptundersökningen, 1995–1997. Stockholm: Apoteksbolaget, 1998.
3. Cars O, Sandberg T. Begränsa användningen av fluorokinoloner vid UVI. Information från Läkemedelsverket 1996; 7: 3–4.
4. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt bakteriologiskt laboratorium. SBL-tryck nr 136. Stockholm: SBL, 1993.
5. Burman L.G, Ahlmén J, Calmenius C, Ferry S, Johnsson B. Urinvägsinfektion av *Staphylococcus saprophyticus*. Självläker sällan men pivmecillinam har god effekt. Läkartidningen 1993; 90: 481–4.
6. Ferry S, Burman L. Antibiotikaval vid UVI. Pendeln svänger tillbaka. Läkartidningen 1999; 96: 96A1130.
7. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. Läkartidningen 1997; 94: 2387–90.
8. Norrby R. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1990; 12: 458–66.
9. Vennerød A.M. Norsk legemiddelhåndbok. 1996–97 for helsepersonell. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok I/S, 1995; 82–6.
10. Ferry S, Burman L, Holm S. Clinical and bacteriological effects of therapy of urinary tract infection in primary health care: Relation to in vitro sensitivity testing. Scand J Infect Dis 1988; 20: 535–44.