

Vanligt med antibiotikaresistens hos barn med urinavledning

FREDRIK LINDELL, AT-läkare,
Universitetssjukhuset, Örebro;
vid tiden för studien med kand,
Uppsala universitet
GILLIAN BARKER, överläkare,
MD, sektionen för barnurologi,
Akademiska sjukhuset,

Uppsala
ANDERS LANNERGÅRD, över-
läkare, MD, infektionskliniken,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala
anders.lannergard@
akademiska.se

Incidensen av urinvägsinfektion hos svenska barn är under de första sex levnadsåren 6,6 procent för flickor och 1,8 procent för pojkar [1]. Urinvägsinfektion hos barn kan i längden leda till bestående njurparenkymaskador, vilket kan vara en av orsakerna till att man väljer att profylaktiskt antibiotikabehandla en patient. Vid vesikoureteral reflux är det vanligt med långtids antibiotikaprofylax för att förhindra uppkomst av febril återfallsinfektion i urinvägarna [2]. Återfallsinfektion är vanligare hos flickor, medan njurparenkymaskada oftare förekommer hos pojkar och vid dilaterad reflux grad III–IV [3]. Cirka 20 procent av barn med pyelonefrit får återfallsinfektion, oavsett förekomst av vesikoureteral reflux [4]. Värdet av antibiotikaprofylax mot urinvägsinfektion har ifrågasatts bland annat i en Cochraneanalys [5].

Vid en barnurologisk klinik används olika typer av urinavledning för att säkerställa urinavflödet under längre eller kortare tid, till exempel i samband med kirurgi i urinvägarna, på grund av neuromuskulär blästömningsrubbning eller på grund av missbildningar som kan påverka urinavflödet. Urinvägskateter är en riskfaktor för nosokomial urinvägsinfektion på grund av bakteriekolonisation på katetermaterialet och utvecklingen av biofilm [6].

Få studier har undersökt nyttan av antibiotikaprofylax vid samtidig användning av kateter hos barn, och nyttan är omdiskuterad. En studie som undersökt nyttan av postoperativ profylax visar lägre incidens av febril urinvägsinfektion postoperativt efter hypospadiplastik vid behandling med peroralt cefalosporin från dagen efter operation fram till två dagar efter kateterdragning. [7]. En studie av långtids antibiotikaprofylax vid ren intermitterent kateterisering visar dock att sådan behandling kan öka risken för insjuknande i en ny urinvägsinfektion jämfört med om man avstår från antibiotikaprofylax [8].

Målet med denna studie var att undersöka förekomst av katetrar, bakterieförekomst i urin och frekvensen av antibiotikaresistens i dessa stammar hos barn som vårdats vid en barnurologisk klinik.

Material och metod

Från mikrobiologiska laboratoriet erhöles svar på urinodlingar under tiden 1 januari 2006 till 31 december 2007 från barn som vårdats vid barnurologiska avdelningen på Akade-

»I dagsläget går det inte att generellt bedöma eller avfärda antibiotikaprofylax som del i behandlingen inom barnurologisk verksamhet.«

miska sjukhuset, Uppsala. Barn som hade någon form av urologisk diagnos, oavsett förekomst av urinvägskateter, samt barn som vid odlingstillfället hade urinvägskateter inkluderades i studien. Urvalet gjordes genom en retrospektiv journalgranskning.

Isolat som räknades in i studien var bakterier eller svampar som framodlades och besvarades som renkultur eller, vid förekomst av flera isolat, de med flest kolonier/ml (CFU/ml). Till gruppen primärpatogener räknas *E coli* och *S saprophyticus*. Till sekundärpatogener räknas *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *P mirabilis*, *P aeruginosa*, *Citrobacter spp* och *S aureus*. Till gruppen tveksamt patogena räknas grupp B-streptokocker, *Acinetobacter spp* och koagulasnegativa stafylokocker <<http://www.referensmetodik.smi.se>>.

Bakterieresistens mot antibiotika registrerades enligt laboratoriets bedömning utifrån SIR-systemet, där S står för känslig, I för intermediärt känslig och R för resistent. Då antibiotika när höga koncentrationer i urin kan även intermediärt känsliga bakterier antas vara känsliga mot respektive antibiotikum. Dessa har därför räknats in bland känsliga i resultaten. Urinavledning definierades som något av följande:

- kvarliggande kateter à demeure (KAD) i urinblåsan
- ren intermitterent kateterisering
- kateter mellan njurbäckenet och urinblåsan eller utetärkateter (J-stent)
- urinavledning via ett tunntarmssegment (enligt Mitrofanoff)
- nefropyelostomikateter
- suprapubiskateter.

Isolat efter tillfällig KAD och vid ren intermitterent kateterisering räknades också in. Med antibiotikaprofylax avsågs antibiotika med låg, icke-terapeutisk, profylaktisk dos.

Fishers exakta T-test användes för att mäta skillnaderna mellan andelarna av förekomst inom grupperna. $P < 0,05$ bedömdes vara statistiskt signifikant. Databearbetningen gjordes med Statview för Windows NT, 1999.

Resultat

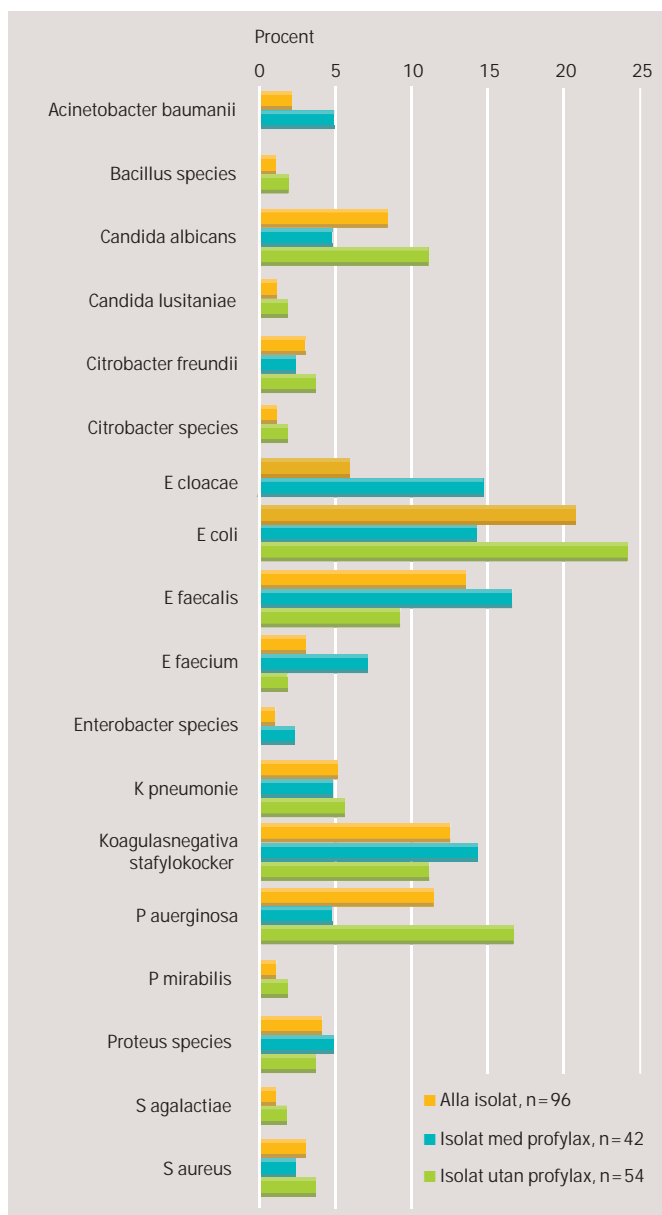
Totalt granskades 159 positiva urinodlingar. 63 av dessa exkluderades enligt studiekriterierna; 30 odlingar saknade urologisk diagnos eller urinvägskateter, 32 utgjordes av enbart blandflora och en var en dubbelodling. De återstående 96 odlingarna (49 individer) analyserades i studien.

Demografi. Åldersfördelningen bland de 49 barnen var ≤ 1 till 17 år (median 7 år). 51 procent (49/96) av urinodlingarna gäll-

■ sammanfattat

Hög förekomst av antibiotikaresistens sågs hos barnurologiska patienter med urinavledning. Lågdos antibiotikaprofylax vid urinavledning var asso-

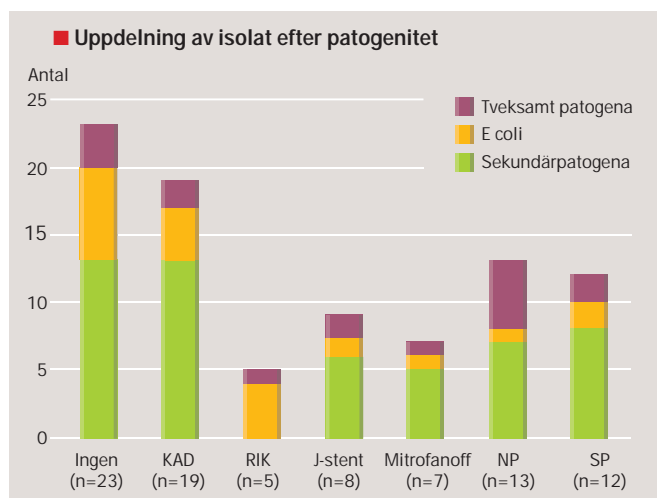
cierad med hög antibiotikaresistens hos bakterier. Urinavledning hos barn var i sig inte associerad med antibiotikaresistens.



Figur 1. Fördelning av urinvägsisolat.

de flickor i åldrarna ≤1 till 16 år (median 9 år), återstående 49 procent (47/96) pojkar i åldrarna ≤1 till 17 år (median 4,5 år). Den största andelen av patienterna hade olika grad av vesikoureteral reflux och neuromuskulär blåstömning, men även andra missbildningar förekom, till exempel uretravalvel och blåsexstrofi. Majoriteten av odlingarna (66 procent, 63/96) togs från barn med urinavledning, medan resterande togs från barn med urologiska diagnoser utan kateter (26 procent, 25/96) och från barn med ren intermitterant kateterisering eller nyligen borttagen urinavledning (8 procent, 8/96). Rena bakterieisolat förekom i 88 procent (84/96) av odlingarna, rena svampisolat i 9 procent (9/96), medan blandade bakterie- och svampisolat fanns i 3 procent (3/96) av odlingarna. Följande antibiotika förekom som profylax: trimetoprim (n=21), cefadroxil (n=7), sulfametoxazol-trimetoprim (n=4), ceftibuten (n=3), ciprofloxacin (n=3), nitrofurantoin (n=1) och flukonazol (n=1).

Bakterier. Sett till samtliga urinodlingar (n=96) var följande



Figur 2. 96 urinvägsisolat från alla barn uppdelade med avseende på förekomst av urinavledning (kvarliggande kateter à demeure (KAD) i urinblåsan, ren intermitterant kateterisering (RIK), kateter mellan njurbäckenet och urinblåsan eller utetärkateter (J-stent), urinavledning via ett tunntarmssegment (enligt Mitrofanoff), nefropyelostomikateter (NP) eller suprapubiskateter (SP) och typ av patogen enligt referensmetoden.

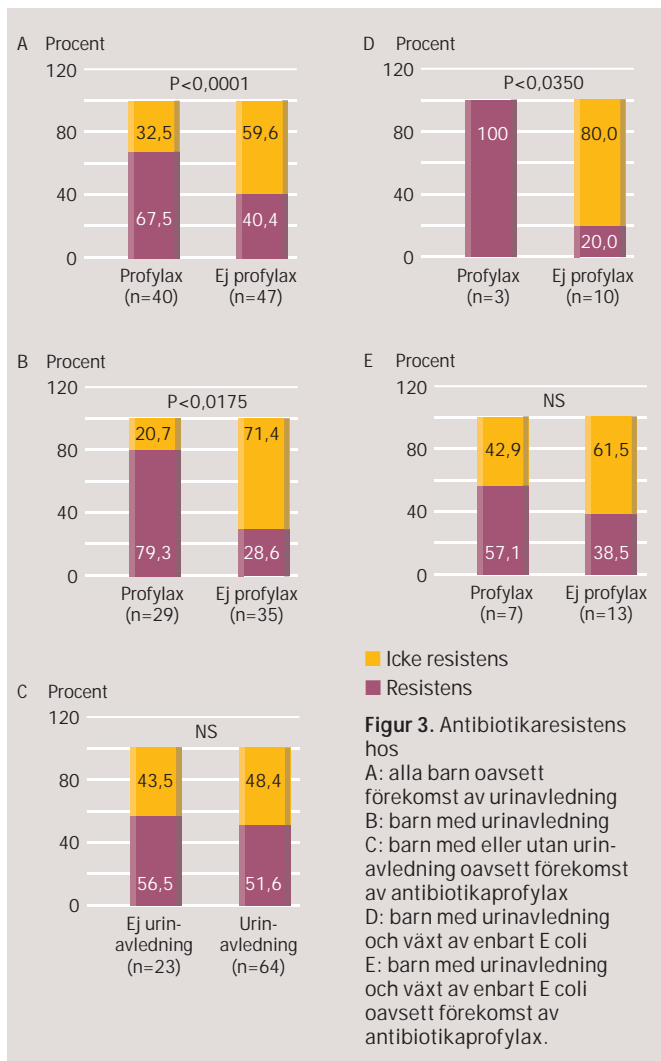
bakterier vanligast förekommande (Figur 1): E coli, 21 procent (n=20), E faecalis, 14 procent (n=13), koagulasnegativa stafylokocker, 13 procent (n=12) och P aeruginosa, 12 procent (n=11), Candida albicans, 8 procent (8).

I urinodlingar från barn med antibiotikaproylax (n=42) (Figur 1) var de mest förekommande bakterierna E faecalis, 17 procent (n=7), E coli, 17 procent (n=7), E cloacae, 14 procent (n=6) och koagulasnegativa stafylokocker, 14 procent (n=6).

I urinodlingar från barn utan antibiotikaproylax (n=54) var följande bakterier vanligast förekommande (Figur 1): E coli, 24 procent (n=13), P aeruginosa, 17 procent (n=9), koagulasnegativa stafylokocker, 11 procent (n=6), Candida albicans, 11 procent (n=6) och E faecalis, 9 procent (n=5).

Urinodlingar från barn utan antibiotikaproylax hade en högre andel E coli och P aeruginosa, medan urinodlingar från barn med profylax hade en högre andel grampositiva sekundärpatogener och E cloacae. Andelen sekundärpatogena bakteriearter var högre hos barngrupperna med J-stent, avledning enligt Mitrofanoff, nefropyelostomi- och suprapubiskateter än hos med barn med KAD respektive barn utan urinavledning (Figur 2).

Antibiotikaresistens. I materialet uppvisade 53 procent (46/87) av bakterierna resistens mot minst ett antibiotikum i laboratoriets resistensbestämning. 46 procent (40/87) hade exponerats för antibiotikaproylax. Av de exponerade isolaten uppvisade 68 procent resistens jämfört med 40 procent av de icke-exponerade (P<0,0001) (Figur 3 A). Urinavledning var associerad med 74 procent (64/87) av isolaten, och av dessa hade 45 procent exponerats för antibiotikaproylax. En betydande del av isolaten som exponerats för antibiotikaproylax (79 procent) uppvisade resistens, vilket kan jämföras med 29 procent för isolaten utan antibiotikaproylax (P=0,0175) (Figur 3 B). Någon skillnad i antibiotikaresistens kunde inte påvisas när förekomst av urinavledning jämfördes med naturligt urinflöde (Figur 3 C). Motsvarande jämförelse av antibiotikaresistens för enbart E coli visar samma skillnad som för bakterierna i sin helhet (Figur 3 D, E). Figur 4 visar den schematiska fördelningen över urin-



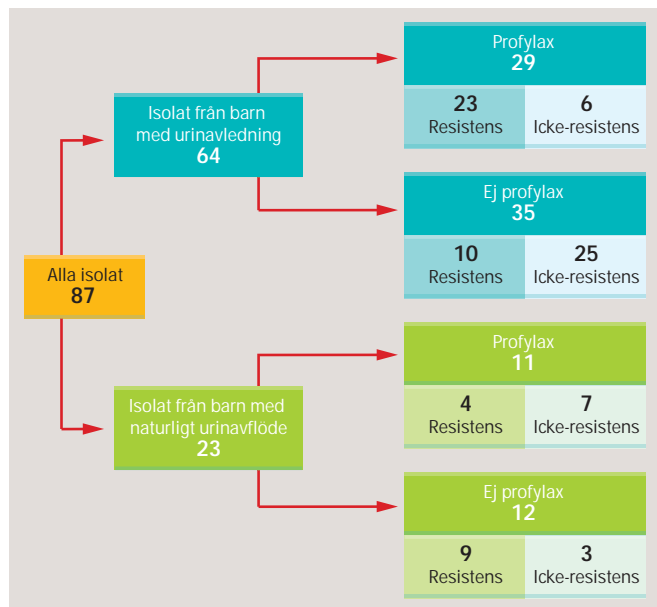
avledning, antibiotikaprofylax och antibiotikaresistens. De nio svampisolaten var alla associerade med urinavledning.

I en kontrollkalkyl (där varje individ räknades med en gång) förekom 14 isolat från patienter som behandlats med profylax och 35 som inte haft profylax. Resistens förekom hos 71 procent av de 14 profylaxbehandlade patienterna och hos 34 procent bland patienterna utan profylax. Vid förekomst av urinavledning och profylax växte resistenta bakterier i 80 procent av isolaten. Hos dem med urinavledning men ingen profylax växte resistenta bakterier endast i 22 procent av isolaten.

Diskussion

Denna studie visar att det är vanligt att barn som vårdas på urologisk avdelning koloniserar och infekteras med sekundärpatogena bakterier i urinen. Antibiotikaprofylax i lågdos selekterar fram resistenta bakterier, men antibiotikaresistens är inte associerad med urinavledning i sig. E coli är den överlägset vanligaste bakterien vid samhällsförvärd urinvägsinfektion både hos män och hos kvinnor [9, 10]. Flera tidigare studier har visat att E coli dominerar även på sjukhus [11, 12]. Antibiotikarekommendationer för empirisk terapi vid urinvägsinfektion baseras därför väsentligen på detta förhållande.

Generella antibiotikarekommendationer bör användas med försiktighet inom barnurologisk verksamhet. I en studie



Figur 4. Flödesschema över bakterieisolat (ej svampisolat) som fördelar sig med avseende på förekomst av urinavledning, antibiotikaprofylax och antibiotikaresistens.

över urologiska centra i Europa, Ryssland och Asien visades också stora variationer, bland annat med hög andel sekundärpatogena och antibiotikaresistenta bakterier. Övervakning av bakterier och deras antibiotikaresistens på lokal nivå har därför stor betydelse för att kunna optimera lokala rekommendationer för antibiotikaanvändning [13].

Nyttan av antibiotikaprofylax vid urinavledning hos barn är dåligt undersökt. Endast en studie visar nytta i form av färre fall av febril urinvägsinfektion vid korttidsbehandling med kateter i anslutning till hypospadiplastik hos barn [7]. Trimetoprim-sulfametoxazol har visats ineffektivt för att förhindra uppkomst av febril urinvägsinfektion hos vuxna som kateterbehandlas efter njurtransplantation. Samma studie visar en tre gånger minskad risk för urinvägsinfektion när katetern har avlägsnats [14]. Långtids antibiotikaprofylax vid vesikoureteral reflux efter njurtransplantation utan urinavledning har dock visats vara effektiv för att minska uppkomsten av febril urinvägsinfektion [15].

Dessa studier talar för att långtids antibiotikaprofylax vid urinavledning är ineffektiv men att profylax kan ha positiv effekt vid naturligt urinflöde postoperativt.

Resultaten från denna retrospektiva studie ska tolkas med försiktighet. Patientantalet är lågt och remissinformationen till det mikrobiologiska laboratoriet var ibland bristfällig. I vissa fall saknades information om varför prov för odling var taget, och från vilket lokal den tagits.

Läkemedelsdokumentation och data om följsamhet till antibiotikaförskrivning är osäkra faktorer. Dessa förhållanden kan ha bidragit till att odlingsfynd bedömts som provtagningsföroreningar trots att de var sant positiva. Osäkerheten i dokumentationen kring antibiotikabehandlingen gör att associationen med antibiotikaresistens kan ifrågasättas, eftersom behandlingens längd och dos var för sig kan påverka antibiotikaresistens i olika grad. Många olika preparat har använts, vilket gör att många subgrupper identifierades. Därför tilläts inte några specifika slutsatser om antibiotikaval.

I studien fanns många patienter där odling gjorts flera gånger vid olika tillfällen. Kontrollberäkningen, där endast

en odling per patient räknades in, gav dock resultat som var samstämmiga med resultaten i hela materialet. För att motivera fortsatt användning av låg- eller högdos antibiotikaprofylax, respektive kort- eller långtids antibiotikaprofylax vid urinavledning bör noggranna kontrollerade randomiserade studier göras med bland annat följande frågeställningar:

- Minskar antalet febrila urinvägsinfektioner?
- Ökar antalet svårbehandlade infektioner med resistenta bakterier?
- Vilket/vilka antibiotika, vilken dosering och behandlingstid lämpar sig bäst för antibiotikaprofylax vid samtidig urinavledning?
- Hur ser det kliniska utfallet, till exempel i fråga om njurfunktionen, ut på kort och lång sikt?

I dagsläget går det inte att generellt bedöma eller avfärda antibiotikaprofylax som del i behandlingen inom barnurologisk verksamhet.

Slutsats

Studien visar att sekundärpatogena bakterier i urinen hos barn med urologisk sjukdom är vanligare än primärpatogena bakterier och att lågdos antibiotikaprofylax selekterar fram antibiotikaresistenta bakterier. Antibiotikaresistens är inte

associerad med urinavledning per se. Nya studier för att klargöra effektiviteten avseende dosering, behandlingstidens längd och val av antibiotika som profylax vid urinavledning i barnurologisk verksamhet behövs.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Vad tycker du?

Skriv en läsarkommentar!
Alla artiklar kan kommenteras
på Lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen

REFERENSER

1. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87(5):549-52.
2. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010;184(3):1134-44.
3. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000;136(1):30-4.
4. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117(3):626-32.
5. Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001534.
6. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):842-50.
7. Meir DB, Livne PM. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? *J Urol*. 2004;171(6 Pt 2):2621-2.
8. Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg*. 2005;40(3):568-71.
9. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. *Läkartidningen*. 1997;94:2387-90.
10. Lindbäck H, Lindbäck J, Sylvan S, Melhus A. Low frequency of antibiotic resistance among urine isolates of *Escherichia coli* in the community, despite a major hospital outbreak with *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15 in Uppsala County. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(4):243-8.
11. Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med J*. 2006; 55(3):188-93.
12. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(10):523-31.
13. Johansen TE, Cek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1: S91-107.
14. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*. 1990;89(3):255-74.
15. Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterinor I, Hadj-Aïssa A, Saïd MH, et al. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1852-8.