

Nedre urinvägsinfektion (UVI) hos kvinnor

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epidemiologi, etiologi och naturalförlopp

Christer Norman, Martin Sundqvist

Faktaruta 1. Kliniska definitioner

Nedre okomplicerad urinvägsinfektion

Sveda, frekventa miktationer, trängningar och förekomst av bakterieuri hos vuxna icke gravida kvinnor med normala urinvägar.

Sporadisk UVI

Högst en UVI de senaste sex månaderna och högst två UVI det senaste året – cirka 65 % av alla UVI-patienter i svensk primärvård.

Recidiverande UVI

> 1 UVI senaste sex månaderna och/eller > 2 UVI senaste året – cirka 15 % av alla UVI-patienter i svensk primärvård.

Komplicerad UVI

UVI hos patient som har anatomiska (t.ex. urinstenar, obstruktion, cystisk njursjukdom) eller funktionella avvikelser i urinvägarna (t.ex. neurologiska blästsörningar) – cirka 1–2 % av UVI-patienterna.

eller

UVI hos patient med sjukdomar som kan förvärra förloppet av en UVI såsom vissa metabola och immunologiska sjukdomar, immunosuppression m.m. – cirka 2–6 % av UVI-patienterna.

All UVI hos män brukar också räknas som komplicerad UVI – cirka 15 %.

Faktaruta 2. Mikrobiologiska definitioner

Primärpatogener

E. coli och *S. saprophyticus*.

Sekundärpatogener

Bakterier som inte finns i den normala periuretrala floran men sällan orsakar förstagsångs-UVI. Till exempel *K. pneumoniae* och *E. faecalis*.

Tveksamma patogener

Bakterier som finns i den normala hudfloran och den periuretrala floran, till exempel övriga koagulasnegativa stafylokocker och alfastreptokocker.

Signifikant bakteriuri hos kvinnor med symtombild enligt faktaruta 1

Växt i av $\geq 10^6$ cfu/L av primärpatogener, $\geq 10^7$ cfu/L av sekundärpatogener i renkultur, $\geq 10^8$ cfu/L av tveksamma patogener i renkultur.

Epidemiologi

Nedre okomplicerad urinvägsinfektion definieras vanligen som sveda, frekventa miktationer, trängningar och förekomst av bakterieuri hos vuxna icke gravida kvinnor med normala urinvägar (1). Hos kvinnor > 18 år är årsincidensen för urinvägsinfektion 10,8–13,3 % (2,3). Enligt dessa bägge undersökningar uppskattas antalet amerikanska kvinnor med UVI under ett år till 11,3–12,3 miljoner vilket omräknat till svenska förhållanden skulle motsvara 350–400 000 kvinnor.

Symtom på UVI är sannolikt ännu vanligare, då så många som 27 % anger episoder med dysuri och 34 % anger episoder med täta trängningar under en tvåårsperiod (4). Livstidsincidensen för UVI hos kvinnor är 53–60 % (2,3).

Symtomdurationen vid urinvägsinfektion är i genomsnitt sex dagar. I en amerikansk studie rapporteras inskränkt aktivitet i 2,4 dagar och 1,2 arbetsdagar förloras på grund av symtom och läkarbesök (5). Samhällskostnaderna för UVI är mycket svåra att

uppskatta. Amerikanska uppskattningar för 1995 för all okomplicerad kvinnlig UVI (även sjukhusvårdad) hamnar på 1,6 miljarder dollar (2). Uppskattningar för 2000 (ej sjukhusvårdade) var 1,1 miljarder (3). Motsvarande siffror omräknat till svenska förhållanden skulle bli 370 miljoner kronor respektive 254 miljoner. Siffrorna är dock osäkra.

75 % av alla urinvägsinfektioner på svenska vårdcentraler är nedre okomplicerad UVI hos kvinnor (6). Data från 1 783 nedre sporadiska UVI och 301 recidiverande UVI i olika åldersgrupper registrerade i Svensk primärvård under vecka 47 åren 2000–2005 rapporteras i Figur 1.

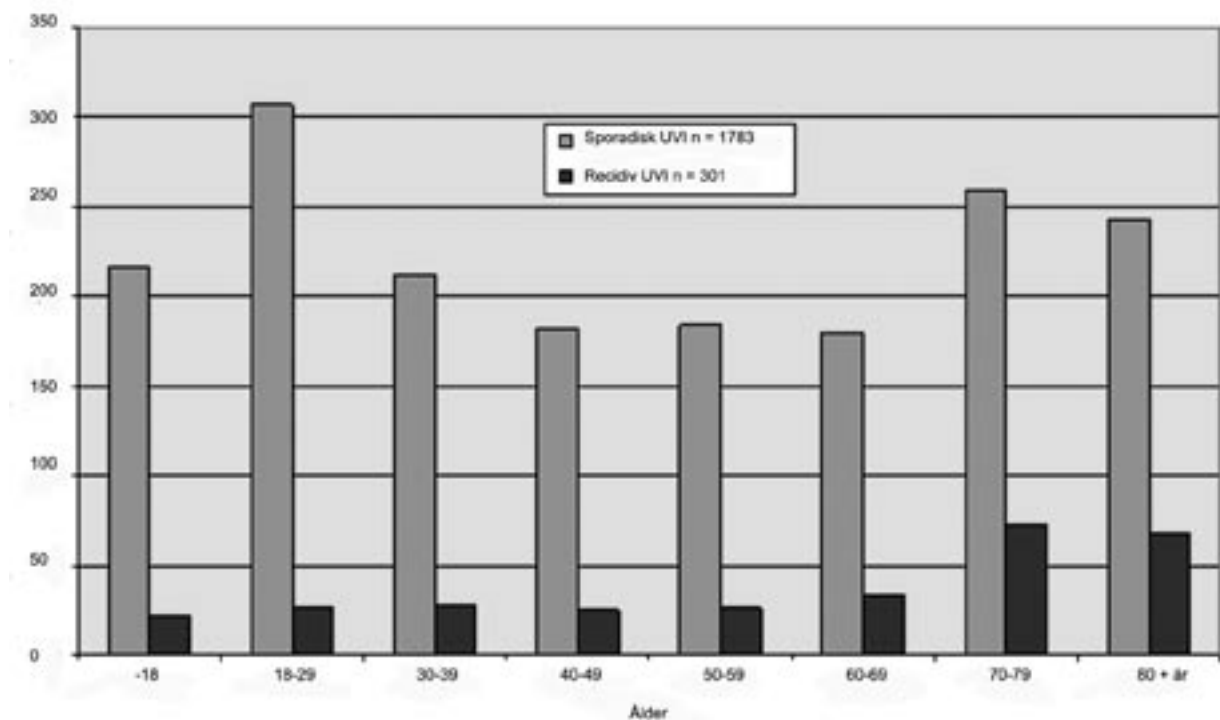
Det kan i detta sammanhang vara intressant att notera hur pass mycket ovanligare, om än allvarligare, diagnosen pyelonefrit är. Pyelonefrit förekommer hos mellan 28 och 59 per 10 000 kvinnor (7,8) motsvarande en incidens på 0,28 och 0,59 % att jämföras med ovan nämnda incidens på drygt 10 % för nedre okomplicerad UVI. Riskfaktorerna är i mångt och mycket desamma som för nedre okomplicerad UVI, det vill säga sexuell aktivitet, ny partner, UVI de senaste tolv månaderna, maternell hereditet för UVI, diabetes och inkontinens (7). *E. coli* dominerar även vid pyelonefrit som etiologiskt agens (cirka 85 %) hos kvinnor yngre än 50 år (7).

Läkemedelsepidemiologi i Sverige

UVI-antibiotika till kvinnor (trimetoprim, pivmecillinam, nitrofurantoin) svarar för cirka 12 % av den totala antibiotikaanvändningen (Apoteket AB). 65 %

av UVI-antibiotika förskrivs från allmänläkarmottagningar och 23 % från olika specialistmottagningar inklusive akutmottagningar (Läkemedelsregistret, SoS). I diagnos-receptundersökningen under vecka 47 år 2005 var pivmecillinam den vanligaste behandlingen vid nedre sporadisk UVI (46 %) följt av trimetoprim (25 %), nitrofurantoin (18 %) och kinoloner (8 %). Sju dagars behandling var vanligast (61 %) följt av fem dagar (28 %), tio dagar (8 %) och tre dagar (4 %). Behandlingstiderna var i denna undersökning således längre än vad som rekommenderas. Det finns en säsongvariation med ökad försäljning av UVI-antibiotika under juli-september.

Från Socialstyrelsens läkemedelsregister har uppgifter tagits fram om hur många individer som hämtat ut läkemedel på apotek. En ungefärlig uppfattning om hur många kvinnor som haft minst en okomplicerad urinvägsinfektion under ett år kan fås genom att man i registret söker på vanliga ”UVI-antibiotika” i förpackningsstorlekar för nedre UVI till kvinnor (Pivmecillinam 200 mg < 30 st, Trimetoprim 160 mg < 20 st och 300 mg < 7 st, Nitrofurantoin 50 mg < 25 st, Norfloxacin 200 mg < 20 st och 400 mg < 6 st, Ciprofloxacin 100 mg och 250 mg < 10 st). 343 748 kvinnor har då fått UVI-antibiotika under det senaste året (051001–060930). Detta ger något lägre total incidens (9,1 %) än vad som brukar anges, men åldersprofilen är densamma (Figur 2). Den lägre incidensen sammanhänger sannolikt med att en del ej sökta antibiotika (cefadroxil, övriga fluorokinoloner) används, om än i liten omfattning, vid nedre urin-

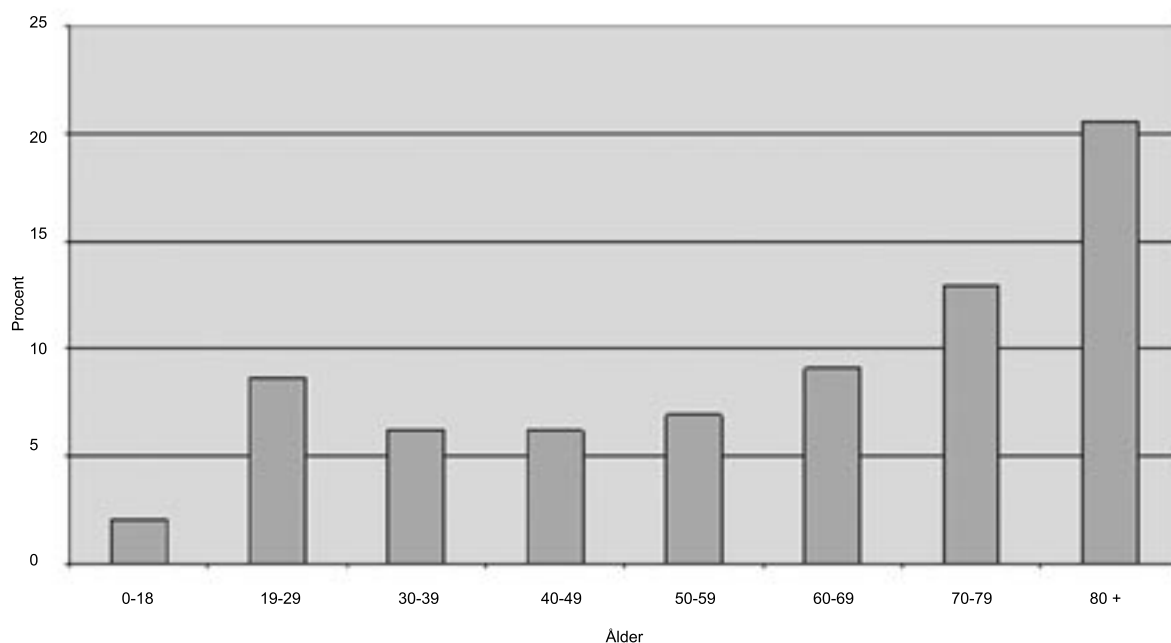


Figur 1. Antal kvinnor med nedre sporadisk respektive recidiverande UVI i diagnos-receptundersökningarna under vecka 47 i svensk primärvård 2000–2005

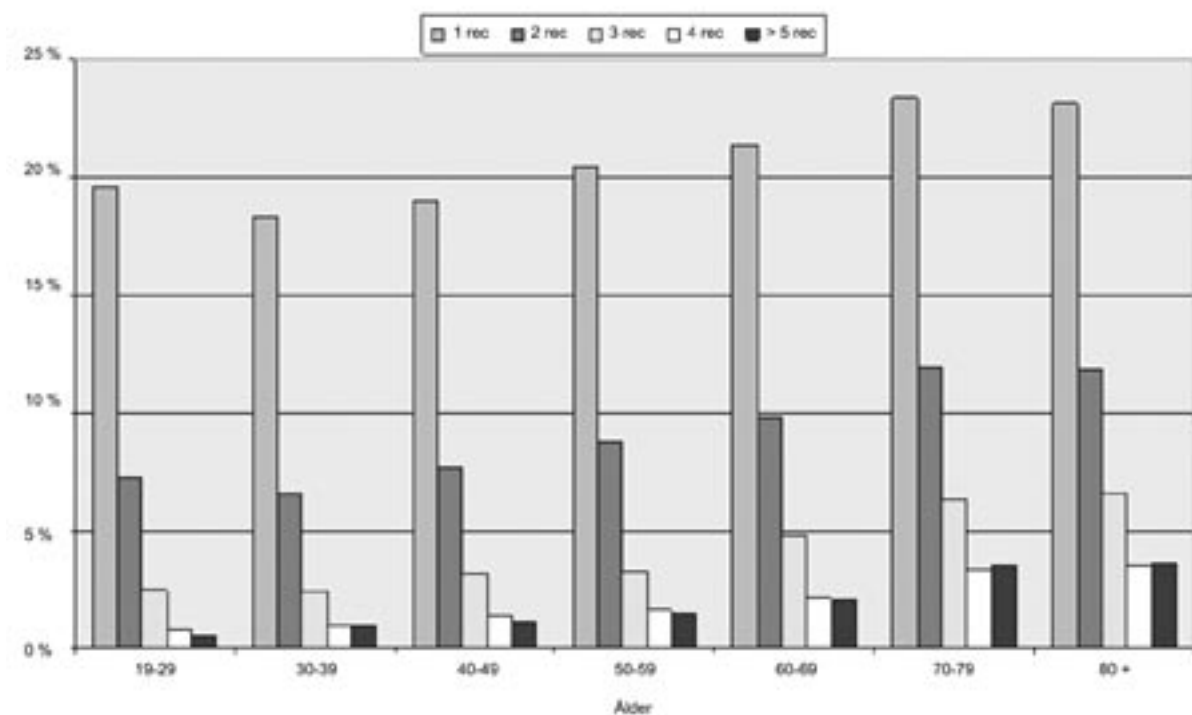
vägsinfektion samt att man sannolikt undervärderar ciprofloxacinanvändningen med enbart små askar av ciprofloxacin.

På motsvarande sätt kan man få en ungefärlig uppfattning om hur många kvinnor som får recidiv av UVI genom att identifiera ett visst antal kvinnor som får ett UVI-antibiotikum under en viss period och sedan följa dessa kvinnor under ett år för att se hur många ytterligare behandlingar med UVI-antibio-

tika kvinnorna får. Under perioden 050701–050930 identifierades 94 102 kvinnor som fick UVI-antibiotika vid endast ett tillfälle. Dessa kvinnor följdes i registret under det kommande året 051001–060930 och drygt 20 % av kvinnorna fick ytterligare en kur UVI-antibiotika, 9 % fick två kurer och 4 % fick tre kurer (Figur 3). Sammanlagt fick 36 300 kvinnor 68 000 UVI-kurer vilket motsvarar 1,9 kurer per kvinna och år.



Figur 2. Andel kvinnor i olika åldersgrupper som hämtat ut ”urinvägsantibiotika” på svenska apotek under perioden 051001–060930. Totalt 343 748 kvinnor (323 064 > 18 år) motsvarande en incidens på 9,1 % hos kvinnor över 18 år



Figur 3. Andel kvinnor med 1–> 5 nya ”UVI-recept” under ett år (051001–060930) av de 94 102 kvinnor som fått ett ”UVI-recept” under den föregående tremånadersperioden (050701–050930)

Sporadisk UVI

Nedan följer en genomgång av riskfaktorer och etiologi vid UVI. Patogenesen för infektioner orsakade av *E. coli* berörs. Fokus ligger på nedre okomplicerad UVI hos kvinnor.

I en välgjord kohortstudie har visats att de viktigaste riskfaktorerna för sporadisk UVI hos unga kvinnor är sexuell aktivitet, användning av pessar med spermiedödande medel samt tidigare UVI. Tidpunkt för miktion efter samlag hade däremot ingen betydelse (9). Även användning av kondom med spermiedödande medel har visats vara en riskfaktor (10). I en fall-kontrollstudie var risken för nedre okomplicerad UVI 48 timmar efter sex förhöjd 60 gånger och miktion efter samlag kunde här ha en skyddande effekt; det hade däremot inte miktion innan samlag. P-piller eller användning av tampong kunde inte visas vara riskfaktorer och inte heller ett flertal hygienfaktorer: hur man torkar stjärten efter avföring, hur man tvättar genitalia eller badning (11). Det verkar inte heller spela någon roll vilken typ av underkläder som

används, hur ofta man kissar eller hur mycket vätska man dricker (12). Behandling med antibiotika oavsett indikation under de föregående 15–28 dagarna har däremot visats kunna öka risken för UVI (13).

Hos äldre kvinnor har insulinbehandlad diabetes och många UVI tidigare i livet visats vara riskfaktorer (14). I samma kohortstudie hade följande faktorer ingen association till UVI: sexuell aktivitet, inkontinens, urinering efter samlag, residualvolym, vaginal torrhet eller användning av östrogenkräm. I en fall-kontrollstudie var däremot både sexuell aktivitet och inkontinens associerade med ökad risk för UVI hos äldre. Oral östrogentillförsel minskade inte risken i den studien (15).

Etiologi

Ett relativt brett spektrum av mikroorganismer kan orsaka urinvägsinfektion, men vid nedre okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor under 50 år domineras bilden helt av två bakterier - *Escherichia coli* och *Staphylococcus saprophyticus* (Tabell I). *E. coli* är den i särklass vanligaste och orsakar cirka 80 % av alla nedre okom-

Tabell I. Fördelning av positiva odlingsfynd i ”UVI-Kronoberg” (Österlund, Kahlmeter, manuskript 2006) där kvinnor (18–50 år) med klinisk misstanke om nedre okomplicerad UVI odlades. Av sammanlagt 427 odlingar var 112 (26 %) negativa

Odlingsresultat	Antal patienter (andel av positiva %)
<i>Escherichia coli</i>	256 (81)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	34 (11)
Enterobacter spp	5 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (2)
Citrobacter spp	4 (1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1)
Koagulasnegativa stafylokker (KNS)	2 (1)

Tabell II. Urinodlingar från äldre (> 80 år) patienter vid vårdcentralerna i Kronobergs län jämfört studier på UVI hos äldre: Lincoln (ej publicerade data) och Jonsson M, Englund G, Norgard K (1990). Norfloxacin vs. pivmecillinam in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in hospitalized elderly patients. *Scand J Infect Dis* 22;339–44

	Kronoberg* 2000–2005 > 80 år	Lincoln** 1988 medelålder 82	Jonsson** 1990 medelålder 82
<i>E.coli</i>	58 %	61 %	58 %
Klebsiella spp.	10 %	10 %	9 %
<i>E. faecalis</i>	8 %	6 %	3 %
Övr gramneg	6 %	3 %	1 %
Proteus spp.	5 %	11 %	20 %
<i>S.agalactiae</i>	4 %	3 %	2 %
KNS	4 %	3 %	0 %
Övr grampos	3 %	nd	nd
<i>P.aeruginosa</i>	2 %	2 %	6 %
<i>S.aureus</i>	1 %	0,4 %	1 %

*Positiva urinodlingar Kronoberg 2000–2005, både kvinnor och män. **Patienten fick komma tillbaka med samma stam flera gånger

plicerade UVI (16) (Tabell I). En viss årstidsdynamik finns och under sensommaren och början av hösten orsakar *S. saprophyticus* en inte obetydlig andel av urinvägsinfektionerna hos unga kvinnor. I denna patientgrupp bör man också vara uppmärksam på *Chlamydia trachomatis* som orsak till uretritbesvär.

Hos äldre patienter ändras spektrat av urinvägs patogener delvis. Förändringar i hormonnivåer med sjunkande östrogennivåer, strukturella förändringar (prolaps) och även ökad förekomst av urinvägskate-trar hos denna grupp bidrar till att flera sekundärpatogena bakterier nu får chansen (17). *S. saprophyticus* är i denna patientgrupp nästan helt utan betydelse och *E. coli* orsakar nu endast cirka 50–60 % av urinvägsinfektionerna (Tabell II) (16). Sekundärpatogena bakterier som *Klebsiella pneumoniae* och *Proteus mirabilis* samt andra gramnegativa bakterier som *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter* spp. och *Enterobacter* spp. framträder i denna grupp som mer vanliga patogener ("Other gramneg" i Tabell II). Enterokocker tar här över dominansen i den grampositiva gruppen och även *P. aeruginosa* blir med högre ålder vanligare (om än fortfarande ovanlig) orsak till UVI (Tabell II).

Patogenes

Vanligtvis orsakas UVI av patientens "egna" *E. coli* som från tarmen via perineum koloniserar såväl vagina som periuretra (16,18). Urinblåsan koloniserar/infekteras och eventuellt även uretärer och njurparenkym. Detta innebär också att förändringar i den vaginala normalfloran orsakade av hormonförändringar (såsom postmenopausalt eller under graviditet) eller nyligen genomgången antibiotikabehandling ökar sannolikheten för *E. coli*-kolonisation vaginalt vilket ger en ökad risk för urinvägsinfektion (19,20). *E. coli* som orsakar urinvägsinfektion karakteriseras av ett flertal virulensfaktorer bland annat P-fimbrier och typ 1-fimbrier (16,18). Dessa ger bakterierna förmåga att invadera och infektera även anatomiskt och funktionellt friska urinvägar (18). Spridning av *E. coli* finns beskriven mellan sexpartners (21), hushållsmedlemmar inklusive husdjur (22) och det finns också beskrivet klonala utbrott hos patienter utanför sjukhus (23).

Naturalförlopp

Två studier har på senare år beskrivit naturalförloppet vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion hos kvinnor. I den första studerades 78 kvinnor med dysuri, täta trängningar och pyuri. Patienterna randomiserades till placebo eller till nitrofurantoin. 54 % var kliniskt förbättrade eller bra efter tre dagar med placebobehandling (77 % med nitrofurantoin). Efter sju dagar var 51 % förbättrade eller bra (88 % nitrofurantoin). Tio patienter fick antibiotika på grund av förvärrade symtom i placeboarmen och två i nitrofurantoinarmen. En patient fick misstänkt akut pyelonefrit (24). I den andra studien som utfördes i Västerbotten avbröt 39 % av

288 kvinnor som fått placebo på grund av kvarstående symtom inom en vecka. På dag sju var 28 % av patienterna som fått placebo helt symtomfria och efter fem till sju veckor var 54 % symtomfria. Eftersom bortfallet i placebogruppen var stort (39 %) beräknades den troliga spontana kliniska utläkningen till 36 % efter fem till sju veckor (25). En patient i placebogruppen fick pyelonefrit vilket även i behandlingsgruppen fick (Ferry, pers. komm.).

Recidiverande UVI

27–50 % av kvinnor som haft en UVI får ytterligare en eller fler inom ett år (26). I en finsk kohortstudie där 179 kvinnor med en förstagsinfektion följdes under ett år fick 44 % recidiv. 26 % fick ett recidiv, 13 % fick två och 5 % fick tre eller fler recidiv (27). Antalet recidiv är i genomsnitt 2,6 per patient och år (varierar mellan 0,3 och 7,6) (28). De kliniska riskfaktorerna visar sig vara relativt lika dem som man finner vid sporadisk UVI. Så är till exempel sexuell aktivitet (fyra till åtta samlag senaste månaden OR 5,8), låg ålder för första UVI (< 15 år OR 3,9) och maternell hereditet för UVI (OR 2,3) riskfaktorer för recidiv. Att kissa efter samlag eller att dricka mycket vatten verkar dock ej skydda mot recidiverande UVI (29). Under senare år har allt fler studier kommit som visar på att patientens immunsvår sannolikt också förklarar varför vissa patienter drabbas av upprepade urinvägsinfektioner (18). Det bakteriella spektrat vid upprepade infektioner domineras av *E. coli*. Om upprepade urinvägsinfektioner beror på reinfektion av en ny stam eller återinfektion (relaps) med den primära stammen är ännu inte klarlagt. En nyligen publicerad dansk-svensk studie har visat att den återinfekterande bakteriestammen i mycket hög utsträckning är samma stam som primärt infekterade patienten, i alla fall vid recidiv inom en till två månader. Detta stöder den gängse uppfattningen om rektal/vaginal reservoar för urinvägspatogena *E. coli*, men kan också ge stöd åt teorierna om mikrohärdar av bakterier i urinblåseepitelet, som där undkommer given antibiotikaterapi (30,31). Det finns inga hållpunkter för att recidiverande urinvägsinfektion utan samtidiga anatomiska eller funktionella avvikelser skulle leda till förhöjt blodtryck eller njursjukdom (32).

Östrogen

I observationsstudier har östrogentillförsel hos äldre kvinnor visat motstridiga resultat avseende skyddande effekt mot upprepade urinvägsinfektioner. I randomiserade kontrollerade studier har det visats att östrogen i lågdos kan ha en gynnsam effekt vid recidiverande urinvägsinfektioner för kvinnor med hög risk för återkommande infektioner. Effekten är främst visad för vaginal behandling ("Behandling med östrogen", SBU-rapport 2002, Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt stöd). I en annan systematisk översikt blev slutsatsen likartad (33). Där fann

man fem studier med tillsammans 334 patienter och en uppföljningstid på mellan tre och åtta månader. OR var 2,51 (1,48–4,25) för en skyddande effekt av östrogen. Det genomsnittliga antalet UVI per tolv person-månader var 4,09 i placebogrupperna och 1,54 i östrogengruppen. Tre av dessa fem studier gjordes med lokalt applicerat östrogen. En av studierna hade ingen placebogrupp utan obehandlade kontroller.

Diabetes

Urinvägsinfektion är vanligare hos diabetiker och anses kunna ha ett mer komplicerat förlopp än hos icke diabetiker (34). Kvinnor 55–75 år med farmakologisk diabetesbehandling har visats ha en ökad risk för symtomgivande UVI men ej kostbehandlade kvinnliga diabetiker (35). Det har dock framförts argument om metodologiska svagheter som gör att vissa studier tenderar att övervärdera risken för UVI hos diabetiker (36). Studier under 90-talet har visat att *E. coli* är något ovanligare och *K. pneumoniae* något vanligare hos denna patientgrupp (37). I en nyligen publicerad italiensk studie kunde man dock inte påvisa statistisk skillnad i bakteriellt spektrum mellan en grupp av diabetiker med UVI och en jämförelsegrupp (icke-diabetiker) (38).

Referenser

- Warren JW, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999;29(4):745–58.
- Foxman B, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000;10(8):509–15.
- Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. J Urol 2005;173(4):1281–7.
- Jolleys JV. The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice. Br J Gen Pract 1990;40(337):335–7.
- Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. Am J Public Health 1985;75(11):1308–13.
- Andre M, et al. Management of urinary tract infections in primary care: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in five counties in Sweden in 2000 and 2002. Scand J Infect Dis 2004;36(2):134–8.
- Scholes D, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005;142(1):20–7.
- Ki M, et al. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997–1999. Am J Epidemiol 2004;160(10):985–93.
- Hooton TM, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335(7):468–74.
- Fihn SD, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. Am J Epidemiol 1996;144(5):512–20.
- Strom BL, et al. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study. Ann Intern Med 1987;107(6):816–23.
- Remis RS, et al. Risk factors for urinary tract infection. Am J Epidemiol 1987;126(4):685–94.
- Smith HS, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. Clin Infect Dis 1997;25(1):63–8.
- Jackson SL, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. Am J Med 2004;117(12):903–11.
- Hu KK, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. Arch Intern Med 2004;164(9):989–93.
- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis Mon 2003;49(2):71–82.
- Wagenlehner FM, Naber KG, Weidner W. Asymptomatic bacteriuria in elderly patients: significance and implications for treatment. Drugs Aging 2005;22(10):801–7.
- Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. Lancet Infect Dis 2004;4(10):631–5.
- Herthelius BM, et al. Pathogenesis of urinary tract infections-amoxicillin induces genital Escherichia coli colonization. Infection 1988;16(5):263–6.
- Winberg J, et al. Pathogenesis of urinary tract infection-experimental studies of vaginal resistance to colonization. Pediatr Nephrol 1993;7(5):509–14.
- Foxman B, et al. Uropathogenic Escherichia coli are more likely than commensal E. coli to be shared between heterosexual sex partners. Am J Epidemiol 2002;156(12):1133–40.
- Johnson JR. CCR Poster C2-73: Extensive Sharing of Uropathogenic Escherichia coli Clones among Household Members of a Woman with Acute Cystitis in 47th ICAAC 2006. San Francisco, CA.
- Manges AR, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. N Engl J Med 2001;345(14):1007–13.
- Christiaens TC, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Br J Gen Pract 2002;52(482):729–34.
- Ferry SA, et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. Scand J Infect Dis 2004;36(4):296–301.
- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11(3):551–81.
- Ikaheimo R, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. Clin Infect Dis 1996;22(1):91–9.
- Stamm WE, et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1991;13(1):77–84.
- Scholes D, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182(4):1177–82.
- Ejrnaes K, et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of Escherichia coli strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women. J Clin Microbiol 2006;44(5):1776–81.
- Anderson GG, et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science 2003;301(5629):105–7.
- Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):65–72.
- Cardozo L, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001;12(1):15–20.
- Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):35–43.
- Boyko EJ, et al. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. Diabetes Care 2002;25(10):1778–83.
- Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. Curr Opin Infect Dis 2005;18(1):49–53.
- Lye WC, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. J Infect 1992;24(2):169–74.
- Bonadio M, et al. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. BMC Infect Dis 2006;6:54.

Diagnostik – klinik, diagnostiska tester, differentialdiagnostiska överväganden

Malin André

Hos friska kvinnor är okomplicerad urinvägsinfektion besvärande men ofarligt.

Okomplicerad urinvägsinfektion läker spontant men behandling förkortar besvärstiden (1,2). Syftet med behandling är alltså att lindra symtom. Även kvinnor med negativa resultat på snabbtester av urin kan ha symtomlindring av behandling (3). Diagnosen okomplicerad urinvägsinfektion bör alltså hantteras som en symtomdiagnos.

Okomplicerad urinvägsinfektion är en bakteriell infektion i urinblåsans slemhinna och diagnosen definieras av nytillkommen sveda, trängningar och ökad frekvens till vattenkastning samtidigt med bakterier i urinen. Tidigare har en positiv urinodling med signifikant växt ($\geq 10^5$ cfu/mL bakterier) varit avgörande för diagnos (4). Den sanningen har omprövats i senare studier, eftersom också ett lägre antal bakterier har visat sig kunna ge symtom (5). I det praktiska vardagsarbetet har det varit svårt att använda urinodling för att ställa diagnosen. Förutom att kort blåsin-kubation är en vanlig orsak till negativ odling innebär användning av urinodling för diagnos ett omständligt arbete, eftersom det inte är möjligt att besluta om behandling i samband med patientens konsultation.

Klinik

Klassiska symtom är: nytillkommen sveda, trängningar och ökad frekvens till vattenkastning (6,7). Temp $< 38,0^\circ$ (8). Ingen vaginal irritation eller flytning.

Ibland dessutom makroskopisk hematuri och suprapubisk smärta.

Samband symtom och odlingsfynd

Utifrån patientens symtom har sannolikheten för urinvägsinfektion beräknats i en amerikansk metaanalys (7). De symtom som visade sig vara signifikanta för att förutsäga en okomplicerad urinvägsinfektion var sveda och ökad frekvens till vattenkastning och makroskopisk hematuri. När en kvinna kontaktar primärvården med symtom som gör att hon misstänker en urinvägsinfektion, är sannolikheten hög (50–80 %) att det verkligen är en okomplicerad urinvägsinfektion. Även om hon bara har ett av symtomen nytillkommen sveda vid vattenkastning, täta trängningar eller makroskopisk hematuri är sannolikheten 50 %. Adderas ytterligare symtom ökar sannolikheten. Med symtomen sveda vid vattenkastning, trängningar och avsaknad av vaginal flytning eller irritation är sannolikheten för akut cystit > 90 % (7). Vid typiska symtom blir diagnosen därför inte säkrare genom undersökning av urinen. Det blir särskilt tydligt när kvinnan känner igen symtomen från en tidigare episod.

Genitala symtom minskar sannolikheten för okom-

plicerad urinvägsinfektion och ökar istället sannolikheten för andra diagnoser såsom sexuellt överförda sjukdomar eller vulvovaginit (7).

Diagnostiska tester

Den normala urinen är steril. Bakterier förekommer normalt i perineum, vulva och vagina och kan kontaminera urinprovet.

Provtagning

Mittstråleurin rekommenderas för urinprov (9). Urinprovet ska förvaras kallt.

Hemsjukvårdspatienter

Försök få kastat urinprov. Urinsticka med kemiskt snabbtest taget på blöjan är svårt att värdera, framför allt om det är oklart hur länge blöjan varit våt (10).

Prov från kateter

Vid engångskateterisering gäller gränser för signifikant bakteriuri som för kastat urinprov (10^3 – 10^4 cfu/mL). Alla patienter med KAD får bakteriuri inom 10–14 dagar.

Kemiska snabbtester

Nitrittesten reagerar bara på Gramnegativa bakterier och ger därför inte alltid utslag vid bakteriuri. Den är relativt okänslig (sensitivitet 53 % till 65 %) men däremot specifik (specificitet 81 % till 96 %) (11). För pålitligt utslag krävs > 4 timmars inkubationstid i blåsan.

Leukocyttestet påvisar vita blodkroppar i urinen (pyuri). Pyuri definieras som ≥ 10 leukocyter/ μ L urin (12). Leukocytstickans utslag är olika för olika fabrikat. För några (Bayer multistix respektive Roche Combur test) motsvaras utslaget 1+ av 10–20 leukocyter/ μ L. Vilken tröskel som använts för att bedöma positivt utslag av leukocyttestet framgår inte alltid i studierna, men där det angivits har $\geq 1+$ använts som definitionen av positivt resultat av testet (11,13). Vita blodkroppar finns i urinen inte bara vid urinvägsinfektion utan också vid t.ex. vaginit. Testet är känsligt (sensitivitet 71 % till 100 %) men ospecifikt (specificitet 4 % till 62 %) (11). Studier som anger sensitivitet och specificitet vid andra utslag på leukocyttestet har inte återfunnits.

Symtomgivande urinvägsinfektion kan finnas trots negativ nitrit- och leukocyttest. En vanlig orsak är att inkubationstiden i blåsan varit kort.

När ska kemisk snabbtest användas?

Undersökning med snabbtest är bara kostnadseffektiv hos kvinnor med relativt låg sannolikhet för okomplicerad urinvägsinfektion (< 50 %, dvs. bara ett av de klassiska symtomen) (14).

Resultaten av en metaanalys visar att med positivt utslag på antingen nitrit- eller leukocytestestet ökar i dessa fall sannolikheten för bakteriuri till 80 %, medan negativa resultat minskar sannolikheten till 20 % (13).

Urinodling – tolkning av svar

Urinodling kräver lång inkubationstid, helst > 4 timmar, för säker diagnostik.

Dipslideodling kan bara skilja mellan *E. coli* och grampositiva bakterier och tillför därför föga till diagnostiken.

Vid urinodling ges svar kvantitativt:

Riklig växt	($\geq 10^5$ cfu/mL)
Måttlig växt	(10^4 – 10^5 cfu/mL)
Sparsam växt	(10^3 – 10^4 cfu/mL)

Gränser för positiv urinodling:

Kvinnor med symtom och växt av <i>E. coli</i> eller <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	$\geq 10^3$ cfu/mL
Kvinnor med symtom och växt av andra bakterier	$\geq 10^4$ cfu/mL
ABU	$\geq 10^5$ cfu/mL

Avspeglar ett positivt provsvar en verklig infektion eller kan man misstänka att det handlar om en förorening? Den tidigare vedertagna gränsen för positiv urinodling (= signifikant växt), $\geq 1^5$ cfu/mL grundar sig på studier av Kass (4). Senare studier har dock visat att om det samtidigt finns symtom på urinvägsinfektion kan även ett lägre bakterieantal representera en sann bakteriuri och inte en kontamination (5). Hänsyn måste således tas till hur och på vem provet tagits men man måste även se till vilken bakterie som växer. Konsensus om hur tolkningen av kvantitativa urinodlingar ska ske skiljer sig något mellan olika länder. I Sverige räknas som ett positivt prov om en kvinna med symtom har växt av coli eller saprophyticus $\geq 10^3$ cfu/mL, medan $\geq 10^4$ cfu/mL fordras för övriga, sekundärpatogena bakterier (enterobacter, enterokocker, klebsiella, proteus, pseudomonas aeruginosa) (8). Grupp B-streptokocker och koagulansnegativa stafylokocker (KNS) är ofta att uppfatta som föroreningar men kan ibland orsaka infektioner. Tolkeningen av ett urinodlingssvar måste alltid göras tillsammans med en bedömning av patientens symtom.

När ska urinodling användas?

Rutinmässig urinodling av kvinnor med okomplicerad urinvägsinfektion är bara kostnadseffektiv vid låg sannolikhet för bakteriuri (< 30 %) (14).

Urinodling bör alltså inte göras vid sporadisk okomplicerad urinvägsinfektion.

Undantag är nedanstående grupper, som bör urinodlas:

1. Kvinnor med okomplicerad urinvägsinfektion i nära anslutning till utlands- eller sjukhusvistelse på grund av ökad risk för multiresistenta bakterier.
2. Kvinnor som trots behandling i tre till fem dygn har oförändrade symtom.
3. Kvinnor med recidiverande cystiter i samband med en ny infektion, framför allt när recidiven är täta (förslagsvis < 4 veckor mellanrum), eftersom upprepade antibiotikakurer ökar risken att utveckla resistent urinvägsbakterier.
4. Vid misstanke på komplicerad eller övre urinvägsinfektion (akut pyelonefrit) bör alltid urinodling tas.

Utvidgad odling i särskilda fall

Urinvägs patogena bakterier växer vanligen fram efter ett dygns inkubation på relativt okomplicerade media. En liten andel *E. coli* kräver förekomst av koldioxid för växt. Andra mikroorganismer, som i undantagsfall orsakar urinvägsinfektion, kan kräva rikare medier och/eller andra inkubationsmiljöer för tillväxt. Vid typiska symtom och negativ ordinär urinodling kan det finnas skäl att begära ”utvidgad urinodling”, varvid urinen utodlas på rikare medier och inkuberas i flera miljöer. Den inkuberas också minst två dygn vilket gynnar långsamväxande mikroorganismer. Signifikansbegreppet påverkas inte av den utvidgade odlingen (15).

Behöver urinen kontrolleras efter behandlad okomplicerad urinvägsinfektion?

Ingen kontroll av urinen behövs efter behandling av en okomplicerad urinvägsinfektion. Syftet med behandlingen är att symtomen ska försvinna. Skulle en ABU kvarstå efter en symtomgivande urininfektion skall den inte behandlas.

Kvinnor som trots behandling i tre till fem dygn har oförändrade symtom bör undersökas bland annat med urinodling.

Differentialdiagnostiska överväganden

Övre urinvägsinfektion (akut pyelonefrit)

Symtom

Akut insjuknande i feber > 38°, frossa, flanksmärta, huvudvärk, illamående, kräkningar och dunkömhet över njuren är klassiska symtom men mildare varianter förekommer. CRP > 30 mg/L (16). Observera att det dröjer fyra till sex timmar efter debut av infektion och vävnadsskada innan CRP börjar stiga (17).

Distala urinvägssymtom som sveda och täta trängningar kan saknas och äldre personer kan även sakna njursmärta/ömhet.

Uretrit

Symtom

Sveda vid vattenkastning och ökad frekvens till vattenkastning.

Orsak

Uretrit kan vara orsakad av STD (18). Hos äldre kvinnor kan inflammationen orsakas av senilatrofiska slemhinnor (19).

Vulvovaginit

Symtom

Sveda vid vattenkastning, irritation i slidan och vaginal flytning.

Orsak

Vulvovaginit kan vara orsakad av STD. Herpesblåsor i vulva ger en intensiv brännande smärta vid vattenkastning. Candidainfektion (ofta tjock, flockig flytning), anaeroba bakterier (bakteriell vaginos av t.ex. *Gardenella vaginalis*) ger karakteristisk fisklukt.

Hos äldre kvinnor kan inflammationen orsakas av senilatrofiska slemhinnor och av kraurosis vulvae/lichen sclerosus.

Handläggning

1. Empirisk diagnostik

Kombinationen av klassiska symtom inklusive avsaknad av genitala symtom är så specifik att det är möjligt att ställa diagnosen enbart på anamnesen, s.k. empirisk diagnostik. En i övrigt frisk kvinna kan då få behandling utan undersökning av urinen.

Från USA finns en deskriptiv studie och en randomiserad kontrollerad studie avseende telefonhandläggning av kvinnor med symtom på en okomplicerad urinvägsinfektion (20,21). Studierna visar att arbets sättet är effektivt, säkert och kostnadsbesparande och dessutom föredras av de flesta kvinnorna. Empirisk diagnostik rekommenderas bland annat i evidensbaserade skotska, norska och amerikanska riktlinjer (22,23,24). I Norge rekommenderas läkarbesök för information första gången en kvinna har en okomplicerad urinvägsinfektion (22). I de nyutkomna riktlinjerna från Skottland rekommenderas läkarbesök trots den vetenskapliga dokumentationen, eftersom det där finns en övergripande rekommendation att minska antibiotikaförskrivning på telefon (24).

2. Missas sexuellt överförda sjukdomar?

Ett argument för urinanalys har varit att identifiera sexuellt överförda infektioner (STI) bland kvinnor som har urinvägssymtom men negativ nitrit- och leukocyttest. Negativt utslag på kemiska snabbtester är dock inte liktydigt med STI eftersom det negativa provtagningsresultatet kan vara orsakat av t.ex. kort inkubationstid i blåsan. Det som ytterligare försvårar identifieringen av infektion med *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* och Herpes simplex-virus är att symtomen kan saknas eller vara mycket milda symtom (18). Prevalensen Chlamydia tycks inte vara ökad i gruppen kvinnor med cystitsymtom. I en svensk studie var prevalensen Chlamydia 4 % bland

kvinnor med misstänkt akut cystit, vilket motsvarade prevalensen i den generella befolkningen av kvinnor i samma åldersgrupp (25).

Därför måste uppmärksamhet med undersökning och provtagning riktas mot kvinnor med ökad risk för STI. Bland kvinnor med besvär tydande på misstänkt okomplicerad urinvägsinfektion kan några grupper identifieras. Sannolikheten för sexuellt överförda sjukdomar är ökad hos kvinnor med genitala symtom (7) liksom hos kvinnor utan genitala symtom men anamnes på sexualvanor med ökad smittrisk (18). Sexuell aktivitet är en riskfaktor för både recidiverande okomplicerad urinvägsinfektion och STI, varför yngre kvinnor med recidiverande okomplicerad urinvägsinfektion bör undersökas för STI (26).

Undersökning och provtagning för STI

Kvinnor med vaginala symtom (irritation eller flytning).

Unga kvinnor med anamnes på sexualvanor med ökad smittrisk (t.ex. ny sexualpartner).

Unga kvinnor som trots behandling i tre till fem dygn har oförändrade symtom.

Unga kvinnor med recidiverande okomplicerad urinvägsinfektion.

3. Äldre kvinnor

Många äldre kvinnor har långdragna besvär från distala urinvägarna (sveda, trängningar, inkontinens) och det kan vara svårt att avgöra om det är bakteriuri eller andra faktorer såsom atrofiska slemhinnor som är orsaken till symtomen (19).

Överväg gynekologisk undersökning för att identifiera faktorer som nedsätter den äldre kvinnans värdförsvår (atrofiska slemhinnor, prolaps, tumör).

4. Om besvären inte försvinner

Kvinnor som trots behandling i tre till fem dygn har oförändrade symtom bör komma för ny bedömning med fördjupad anamnes, undersökning och provtagning. Urinprov med snabbtester och odling bör utföras och vid behov gynekologisk undersökning inklusive provtagning för STI.

Kvinnor som trots behandling i tre till fem dygn har oförändrade symtom bör komma för ny bedömning.

Kvinnor som har minskande med inte helt övergående symtom kan avvakta.

5. Diagnostik – Arbetsfördelning mellan sjuksköterskor och läkare

På många vårdcentralers mottagningar handlägger sjuksköterskor kvinnor med misstänkt urinvägsinfektion. Det arbetssättet kräver att det finns klara, helst skriftliga rutiner på arbetsplatsen och att rutinerna också garanterar att sjuksköterskans kompetens fortlöpa upprätthålls.

I hemsjukvården gör sjuksköterskor ofta självständiga bedömningar av patienter med misstänkta urinvägsinfektioner. Också för dessa sjuksköterskor behövs klara, helst skriftliga rutiner för handläggning av dessa patientgrupper liksom rutiner som garanterar sjuksköterskans kompetens. Med ökande ålder blir ABU vanligare. ABU ska inte behandlas (27). Det finns inga klarlagda samband mellan bakteriuri och allmänna symtom (t.ex. trötthet, ökad förvirring) i avsaknad av lokala vattenkastningssymtom (28). Det betyder att en bakteriuri inte räcker som förklaring till att en hemsjukvårdspatient försämrats allmänt. En allmän försämring kräver ställningstagande till utvidgad undersökning och utredning.

Referenser

1. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729–34.
2. Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J* 1972;48:69–75.
3. Richards D, Toop L, Chambers S, et al. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:143.
4. Kass E. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56–64.
5. Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463–8.
6. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Eng J Med* 1993;329:1328–34.
7. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701–10.
8. Sandberg T, Jodal U. Urinvägsinfektioner. In: AB A, editor. *Läkemedelsboken 2005/2006*. Uppsala: Almqvist Wiksell tryckeri, Uppsala; 2005.
9. Thomas J KA, Philipraj SJ. Methods for collecting urine samples in adults and children with suspected urinary tract infection. (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 2. Art. No: CD006025. DOI:10.1002/14651858.CD006025.
10. Midthun SJ, Paur RA, Lindseth G, et al. Bacteriuria detection with a urine dipstick applied to incontinence pads of nursing home residents. *Geriatr Nurs* 2003;24:206–9.
11. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4:4.
12. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:53–8.
13. Hurlbut TA, 3rd, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Path* 1991;96:582–8.
14. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract* 2000;50:635–9.
15. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt bakteriologiska laboratorier. *Urinvägsinfektioner (2:a upplagan)*: SMI-tryck 129–2000;2000.
16. Sandberg T, Lidin-Janson G, Eden CS. Host response in women with symptomatic urinary tract infection. *Scand J Inf Dis* 1989;21:67–73.
17. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Ped Inf Dis J* 1997;16:735–46.
18. Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545–56.
19. Rozenberg S, Pastijn A, Gevers R, et al. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:71–4.
20. Saint S, Scholes D, Fihn SD, et al. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J Med* 1999;106:636–41.
21. Barry HC, Hickner J, Ebell MH, et al. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001;50:589–94.
22. Flottorp S, Oxman AD, Cooper JG, et al. Retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatingsplager hos kvinner. *Tidssk Nor Laegeforen* 2000;120:1748–53.
23. University of Michigan Health System. *Urinary Tract Infection: Guidelines for clinical care*. 2005. Available at: <http://cme.med.umich.edu/iCME/uti05/>
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIG. Management of suspected bacterial urinary infection in adults. A national clinical guideline. 2006. Available at: www.sign.ac.uk
25. Osterberg E, Aspevall O, Grillner L, et al. Young women with symptoms of urinary tract infection. Prevalence and diagnosis of chlamydial infection and evaluation of rapid screening of bacteriuria. *Scand J Prim Health Care* 1996;14:43–9.
26. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Int Med* 2001;135:9–16.
27. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:42–8.
28. Boscia JA, Kobasa WD, Abrutyn E, et al. Lack of association between bacteriuria and symptoms in the elderly. *Am J Med* 1986;81:979–82.

Antibiotikaresistens hos urinvägspatogener

Gunnar Kahlmeter

Primära urinvägspatogener är *Escherichia coli* och *Staphylococcus saprophyticus*.

Sekundära urinvägspatogener är *Klebsiella pneumoniae* och andra *Enterobacteriaceae* samt i enstaka fall *Pseudomonas aeruginosa*. *Enterococcus faecalis* och ibland *E. faecium* förekommer i urinodlingar men deras betydelse i det enskilda fallet är ofta svår att visa.

I det följande redovisas antibiotikaresistens för de urinvägspatogener som anges ovan och i möjligaste mån för de antibiotika som listas i Tabell I. Presentationen sker framför allt i tabellform och baseras på tio års nationell systematisk övervakning av antibiotikaresistens och i avsaknad av nationella data på data från det mikrobiologiska laboratoriet i Kronobergs län.

Generellt kan sägas:

- att antibiotikaresistens med få undantag är avsevärt lägre i Sverige (och övriga Norden) än i resten av världen;
- att antibiotikaresistensen hos urinvägspatogena bakterier i Sverige ökar;
- att vissa antibiotika på grund av resistensutveckling kan komma att avföras från listan över empiriskt brukbara medel;
- att det fortfarande finns urinvägsmedel för vilka resistensen är stabilt och varaktigt låg;
- att multiresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae* har blivit en del av tarmens normalflora i vissa länders befolkningar och att detta fenomen hotar att sprida sig till Sverige.

Tabell I. Urinvägspatogena bakterier och deras inneboende känslighet för medel som kan vara aktuella för behandling av urinvägsinfektioner (++) = mycket god aktivitet, (+) = god aktivitet, (+) = tveksam aktivitet, – = otillräcklig aktivitet)

	<i>E.coli</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ampicillin/ Amoxicillin	+	++	–	+	++	–
Cefadroxil/ Cefalexin	+	++	+	+	–	–
Ceftibuten	++	–	++	++	–	–
Kinoloner ¹	++	++	++	++	–	+
Fosfomycin ²	+	–	(+)	(+)	(+)	(+)
Nitrofurantoin	+	+	–	–	+	–
Pivmecillinam	++	(+) ³	++	++	–	–
Trimetoprim	++	+	+	+	(+) ⁴	–
TrimSulfa	++	+	+	+	–	–
Medel aktuella vid invasiv infektion eller vid svår antibiotikaresistens						
Aminoglykosider	++	Ej aktuellt	++	++	– ⁵	++
Cefalosporiner (iv) ⁶	++	Ej aktuellt	++	++	–	++ ⁷
Karbapenemer	++	Ej aktuellt	++	++	+ ⁸	++

1) Ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin och ofloxacin.

2) Fosfomycin är för närvarande ej registrerat i Sverige. Det har framför allt aktivitet mot *E. coli* (MIC-värden ≤ 8 mg/L) under det att aktiviteten mot övriga *Enterobacteriaceae* och *Pseudomonas aeruginosa* (oftast MIC-värden 16–128 mg/L) är kliniskt oprövad.

3) Pivmecillinams in vitro aktivitet mot *S.saprophyticus* är låg. Det finns kliniska resultat som talar för att aktiviteten i urin ändå är tillräcklig.

4) Trimetoprim's in vivo aktivitet mot enterokocker i urinvägar är ifrågasatt och inte kliniskt belagd.

5) *Enterococcus faecalis* är inherent resistent mot aminoglykosider. Kombinationen aminoglykosid och ampicillin (eller amoxicillin) är synergistisk i avsaknad av så kallad höggradig aminoglykosidresistens hos enterokocken.

6) Cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim och cefepim.

7) Ceftazidim och cefepim men ej cefuroxim, cefotaxim eller ceftriaxon.

8) *E. faecalis* är tillgänglig för imipenems aktivitet; i övrigt anses karbapenemernas aktivitet otillräcklig.

Övervakning av antibiotikaresistens i Sverige sker i regi av antibiotikaresistensgruppen (ARG) vid Smittskyddsinstitutet (1) i samarbete med Referensgruppen för Antibiotikafrågors Metodgrupp RAF-M (2) och de 29 svenska mikrobiologiska laboratorierna (länsvis redovisade i Tabell IV). Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och glykopeptidresistenta enterokocker (VRE) samt höggradigt penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* är anmälningspliktiga i enlighet med smittskyddslagen. Övrig övervakning är frivillig.

Grundpelare i övervakningen är ResNet (3) och den svenska delen av EARSS (4) (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). ResNet är ett internetbaserat specialgjort program i vilket varje laboratorium kan registrera resultat av resistensbestämningar. Beslut om vilka data som ska samlas koordineras från ARG och RAF-M. EARSS är ett av de europeiska nätverken som delvis finansierats av DG Sanco och övervakar resistens hos bakterier som orsakar sepsis, däribland *E. coli* (och nyligen *K. pneumoniae*).

Antibiotikaterapi är oftast empirisk. Detta gäller i högsta grad okomplicerade urinvägsinfektioner, både hos barn och vuxna. Mätning av antibiotikaresistens ska vägleda val av empirisk behandling. Ingen vet med säkerhet vid vilken resistensnivå en gängse terapi för en relativt banal infektion ska utrangeras. Vid bakteriell meningit är i Sverige toleransnivån under 1 % resistens, men vid okomplicerad urinvägsinfektion sannolikt så hög som 15–25 %.

Antibiotikaresistens mäts oftast på bakterieisolat som framodlas i kliniska prover. Den anses därför ofta utmåla ett ”värsta-scenario”, eftersom bakterier i tagna prover förmodas vara mer resistenta än bakterier i de prover som inte togs.

Ingen vet med säkerhet i vilken utsträckning den på detta sätt uppmätta resistensen överskattar den ”verkliga” antibiotikaresistens som möter den empiriskt behandlande läkaren. I ett försök att komma närmare sanningen genomfördes i Kronobergs län en studie där primärvårdsläkare under en period identifierade patienter med okomplicerad UVI för empirisk behandling. I studien odlades de patienter som under normala omständigheter inte skulle ha odlats. Odlingssvar lämnades inte. Resistensen hos *E. coli* mot ampicillin var 16 % (motsvarande resistens i det samtidigt insamlade konsekutiva rutinmaterialet var 17–21 %), pivmecillinam 0 % (kliniskt material 1–2 %), cefadroxil 1 % (kliniskt material 0–2 %), trimetoprim 11 % (kliniskt material 13–15 %) och kinolon 3 % (kliniskt material 3–6 %) (5). Resultatet antyder att antibiotikaresistens är något vanligare hos patienter där den behandlande läkaren uppfattar situationen så

att han eller hon ansåg sig vilja ta en urinodling men att skillnaden är för liten för att kunna utnyttjas i det empiriska valet av behandling.

Escherichia coli

Aktiviteten hos antibiotika som används vid urinvägsinfektioner värderas i Tabell I. I Sverige använder vi framför allt pivmecillinam, trimetoprim men även kinoloner och nitrofurantoin vid okomplicerad UVI. Därutöver används i liten utsträckning cefadroxil och ceftibuten.

Internationellt fortsätter man använda amoxicillin (vanligen med klavulansyra) som ett förstahandsmedel vid behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner men även vid septikemi utgången från urinvägarna. Ampicillin/amoxicillin försvann nästan ur den svenska UVI-arsenalen under 1980-talet. Dess basala aktivitet mot *Enterobacteriaceae* ifrågasattes av RAF.

I många länder utanför Norden är ampicillin- (och därmed också amoxicillin-) resistensen runt 50 %, men eftersom huvudparten av resistensen beror på produktion av så kallad TEM1-betalaktamas släcks merparten av resistensen med tillsats av klavulansyra. I Danmark är kortverkande sulfa trots hög sulfaresistens fortfarande en av de tre vanligast använda behandlingarna.

Antibiotikaresistensen hos *E. coli* i Sverige framgår av Tabellerna II–IV.

I början av 2000-talet genomfördes en stor pan-europeisk studie av framför allt *E. coli* i okomplicerad urinvägsinfektion där 17 länder, varav 16 från Europa, jämfördes (ECO·SENS) (6). Det förekom stora skillnader i resistens mellan länderna. I huvudsak bekräftades att de nordiska länderna klarar sig bättre än England, Irland och Sydeuropa. Vid jämförelser med EARSS från samma period fann man god överensstämmelse mellan UVI- och blododlingsresultaten. I ECO·SENS visades att cirka 75 % av alla *E. coli* från okomplicerade UVI i de nordiska länderna var utan någon antibiotikaresistens (7). Denna siffra har senare bekräftats i ett stort svenskt material där data över tio år analyserades (8). I Spanien, Portugal och Grekland var motsvarande siffra cirka 50 % (7).

I ECO·SENS-studien visades hur överrepresenterad resistens mot ett medel är hos isolat med resistens mot ett annat medel, även om detta medel inte är besläktat (9). Detta kunde återigen bekräftas i Kronobergsstudien: trimetoprimresistensen hos ampicillin-känsliga *E. coli* var 4 %, men hos ampicillinresistenta *E. coli* 38 % och ciprofloxacinresistensen 3 % hos *E. coli* känsliga för nitrofurantoin men 26 % hos nitrofurantoinresistenta *E. coli* (8).

Resistensen mot framför allt tre medel ökar snabbt.

På tio år har resistensen mot ampicillin ökat från 17 till 25 %, mot trimetoprim från 10 till 17 % och mot kinoloner från någon enstaka procent till 10 % (3). Resistens mot cefadroxil/cefalexin, pivmecillinam och nitrofurantoin (och sannolikt också fosfomycin) synes däremot stabilt låg över de senaste 30 åren.

I en svensk studie av asymtomatisk bakteriuri hos äldre från slutet av 1990-talet uppvisade *E. coli* följande resistensfrekvenser: ampicillin 15 %, mecillinam 2 %, cefadroxil < 2 %, trimetoprim 15 %, fluorokinoloner < 2 %, nitrofurantoin < 2 % (10). Abelson och medarbetare visade nyligen för *E. coli* att resistens för ampicillin och trimetoprim var vanligare hos barn än hos vuxna, men för kinoloner var det tvärtom (11). I en nyligen presenterad analys av förhållandet mellan antibiotikaresistens hos *E. coli* och patientens ålder (endast vuxna), kön och boende (land vs. stad), sågs endast små skillnader och dessa var i huvudsak ej statistiskt signifikanta (12).

Det rekommenderas allmänt att man ska utesluta upprepade isolat från patienter som återkommer under mätperioden. Skälet är att man annars riskerar att få falskt för hög resistens. Sundqvist visade nyligen att effekten av att utesluta upprepade isolat av *E. coli* i ett stort svenskt urinvägsmaterial är mycket beskedlig, vanligen i storleksordningen en procent eller mindre, och att beroende på vilken uteslutningsalgoritm som används så kan uppmätt resistens bli högre eller lägre (13).

I svenska *E. coli*-isolat från sepsismaterial (EARSS) har ampicillinresistensen ökat från 26 % år 2001 till 31 % år 2006 och kinolonresistensen från 5,5 % år 2001 till 11 % år 2006. Det innebär att det är god överensstämmelse mellan resistens mätt i okomplicerade UVI och *E. coli* isolerade från septikemier. Det innebär också att trenden ökande ampicillin-, trimetoprim- och kinolonresistens är en generell trend i landet som inte bara drabbar UVI.

Staphylococcus saprophyticus

Bakterien räknas till de primära urinvägspatogenerna. Den inkluderas sällan i resistensövevakningsprogram då resistens är ovanlig och bakterien förekommer säsongbundet. Den saknas i människans normalflora men koloniserar sannolikt tarmen under sensommar (intag via kött).

Vi har sammanställt resultaten för över 600 isolat de senaste tio åren. Slutsatsen är att för ampicillin/amoxicillin, cefadroxil, trimetoprim och nitrofurantoin är resistensen < 1 %. *S. saprophyticus* bildar inte äkta betalaktamas och det finns normalt ingen anledning att undersöka dem för meticillinresistens. Bakterien uppvisar helt normalt höga MIC-värden för pivmecillinam, som trots detta uppfattas som kliniskt behandlingsbar med medlet ifråga.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae är inneboende okänslig för ampicillin/amoxicillin och nitrofurantoin men i prin-

cip tillgänglig för pivmecillinam, cefalosporiner, trimetoprim och kinoloner. Bakteriens resistens framgår av Tabell II.

En svensk opublicerad nationell undersökning under 2005 av ESBL-förekomst (Extended Spectrum Betalactamase) hos *K. pneumoniae* visade ESBL hos 1–3 %. I Kronobergs län förekom ESBL hos 1,6 % av isolaten. Samtidigt var resistensen mot mecillinam 9 %, cefadroxil 2 %, trimetoprim 6 % och kinolon 9 %.

Enterococcus faecalis (och E. faecium)

Enterokocker är naturligt otillgängliga för antibiotika. De är dessutom promiskuösa och samlar på genetiskt material från andra bakterier. *E. faecalis*, men oftast inte *E. faecium*, är känslig för ampicillin/amoxicillin (ampicillinresistens beskrevs för många år sedan hos *E. faecalis* men har därefter inte återfunnits). Trimetoprims eventuella effekt är omdiskuterad och aldrig kliniskt visad. Nitrofurantoin synes ha god aktivitet men dess farmakokinetik med bristande vävnadspenetration gör sannolikt medlet olämpligt för behandling av signifikanta enterokockinfektioner.

Proteus mirabilis

Litteraturen innehåller inte mycket information om antibiotikaresistensen hos *Proteus mirabilis*. Bakterien är liksom övriga *Proteus*-arter och *Klebsiella* naturligt resistent mot nitrofurantoin.

I Kronobergs läns stora databas finns 1 062 *P. mirabilis* mellan 2000 och 2005. Resistensen för ampicillin är 2–4 %, mecillinam 3–5 %, cefadroxil 0,5–1,5 %, trimetoprim 13–15 % och för kinoloner 5–9 %. I screen-undersökning av 315 isolat 2003–2005 på förekomst av ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase) var samtliga negativa.

Framtiden

För närvarande (2006 november) härjar två stora epidemier med multiresistenta urinvägspatogena bakterier vid svenska sjukhus. Den ena epidemin är med multiresistent *K. pneumoniae* och den andra med en multiresistent *E. coli*. Båda drabbar i första hand sjukhus. Men i båda fallen påverkas de omgivande upptagningsområdena; flera av de drabbade är boende på äldreboenden eller vårdas normalt på andra institutioner än slutenvården och för många är det nödvändigt med remisser till andra specialiteter och ibland andra sjukhus. I båda epidemierna utgör urinvägsinfektioner hos äldre ett medicinskt huvudproblem. I båda fallen tvingas man behandla i grunden okomplicerade urinvägsinfektioner med parenterala antibiotika som i normala fall förbehålls komplicerade eller invasiva infektioner. I det ena fallet utgör colistin ett av få behandlingsalternativ. RAF har nyligen givit ut riktlinjer för resistensbestämning av colistin (2).

I länder som utgör semesterparadis för svenska turister blir multiresistenta Enterobacteriaceae en naturlig del av den inhemska tarmfloran (14). Mul-

tiresistenta bakterier utgör då i ökande utsträckning en naturlig del av det vi förtär i dessa länder. Vid hemkomsten riskerar man att okomplicerade urinvägsinfektioner orsakas av multiresistenta Enterobacteriaceae trots att någon sjukhusvistelse inte stått på semesterprogrammet.

Det är mycket sannolikt att empirisk behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner snabbt kompliceras av att multiresistenta Enterobacteriaceae ”läcker” ut i det vanliga samhället.

Nya antibiotika

Två nya antibiotika har registrerats under 2005 och 2006, daptomycin och tigecyklin. Ytterligare nya förväntas ansöka om registrering under de närmaste tre åren (garenoxacin, dalbavancin, televancin, ceftobiprol). Inget av dem blir aktuellt för behandling av urinvägsinfektioner.

Tabell II. Urinvägs patogena bakterier och deras antibiotikaresistens (%) i Sverige 2006. Angivna värden är riktvärden. Lokala variationer förekommer (– = avsaknad av primär aktivitet, resistensmätning ej aktuell; DS = data saknas)

	<i>E. coli</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ampicillin/ Amoxicillin	25	< 1	–	5	0	–
Cefadroxil/ Cefalexin	2	< 1	3	2	–	–
Ceftibuten	< 1	–	< 1	< 1	–	–
Kinoloner ¹	5–10	< 1	5–10	5–10	–	5–15
Fosfomycin ²	1	–	DS	DS	DS	DS
Nitrofurantoin	1	< 1	–	–	< 1	–
Pivmecillinam	3	–	5	3–5	–	–
Trimetoprim	15	< 1	10–15	10–15	25	–
TrimSulfa	15	< 1	10–15	10–15	–	–
Medel aktuella vid invasiv infektion eller vid svår antibiotikaresistens						
Aminoglykosider	< 1	Ej aktuellt	< 1	< 1	– ³	1
Cefalosporiner (iv) ⁴	< 1	Ej aktuellt	1–5	< 1	–	1 ⁵
Karbapenemer	< 1	Ej aktuellt	< 1	< 1	+ ⁶	1–5

1) Ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin och ofloxacin.

2) Fosfomycin är för närvarande ej registrerat i Sverige. Det har framför allt aktivitet mot *E. coli* (MIC-värden \leq 8 mg/L) under det att aktiviteten mot övriga *Enterobacteriaceae* och *Pseudomonas aeruginosa* (oftast MIC-värden 16–128 mg/L) är kliniskt oprövad.

3) *Enterococcus faecalis* är inherent resistent mot aminoglykosider. Kombinationen aminoglykosid och ampicillin (eller amoxicillin) är synergistisk i avsaknad av så kallad höggradig aminoglykosidresistens hos enterokocken. Siffran anger ”höggradig aminoglykosidresistens”.

4) Cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim och cefepim.

5) Ceftazidim och cefepim.

6) *E. faecalis* är tillgänglig för imipenems aktivitet; i övrigt anses karbapenemernas aktivitet otillräcklig.

Tabell III. Antibiotikaresistens (%) hos *Escherichia coli* i ResNet (det Svenska resistensövervakningssystemet) (3) under åren 1996–2006. Isolaten utgör huvudsakligen konsekutiva fynd i urinodlingar*. Antibiotikaresistens i procent. – = medlet ifråga ingick inte i det årets övervakning

<i>E. coli</i>	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006*
Ampicillin	DS	16,8	DS	21,2	DS	20,7	21,9	23,4	23,9	24,4	25,2
Mecillinam	1,3	DS	DS	1,8	DS	1,8	2,1	1,5	1,3	1,3	1,3
Cefadroxil	1,5	1,4	–	1,6	–	1,2	1,3	1	1	1,3	1,5
Cefotaxim	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,7	–
Ceftazidim	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,6	–
Trimetoprim	10,3	10,2	–	13,2	–	13,3	13,7	15	14,7	15	17,4
Nalidixinsyra (kinolon)	–	–	–	–	–	–	8,5	8	8,9	9,3	11,1
Nitrofurantoin	0,8	–	–	1,1	–	0,7	0,9	0,6	0,9	1	1

*Under åren 1996–2005 baseras flertalet siffror på minst 3 000 isolat (100 eller fler per laboratorium; cirka 30 svenska laboratorier). 2006 baseras varje laboratoriums siffra på 200 isolat eller fler (upp till 1 500).

Tabell IV. Antibiotikaresistens (%) hos *E. coli* ($n = 8\,448$) i Sverige 2006 – siffror hämtade från ResNet. Alla siffror utom riksgenomsnittet har avrundats

Län	Antal isolat	Ampicillin	Mecillinam	Cefadroxil	Trimetoprim	Kinolon*	Nitrofurantoin
Blekinge	209	26	2	2	20	16	3
Dalarna	300	17	1	0	15	9	0
Gotland	DS	DS	DS	DS	DS	DS	DS
Gävleborg	200	28	1	2	20	12	1
Halland	220	DS	1	1	15	15	0
Jämtland	214	14	0	0	9	6	0
Jönköping	200	25	1	2	15	11	0
Kalmar	1 457	25	2	1	17	12	2
Kronoberg	1 588	21	1	1	12	10	1
Norrbottn	223	23	0	1	15	10	1
Skåne (medeltal)	594	25	2	2	16	10	1
- Lund	235	26	1	3	15	8	1
- Kristianstad	250	24	2	2	16	12	1
- Malmö	109	24	4	2	18	10	2
Stockholm (medeltal)	862	35	2	2	23	13	1
- Karolinska sjukhuset	225	35	4	4	26	12*	1
- Medilab	200	33	1	1	20	13	2
- St Göran Nova Medical AB	200	35	1	1	25	8*	1
- Huddinge sjukhus	237	35	1	3	21	6*	1
Södermanland	203	26	1	2	18	11	1
Uppsala	162	DS	4	3	20	12	1
Värmland	228	23	2	1	19	9	0
Västerbotten	200	22	0	1	22	16	1
Västernorrland	206	23	2	2	14	10	2
Västmanland	200	19	2	1	13	13	1
Västra Götaland	1 291	27	1	1	19	12	2
- Borås	200	25	1	0	15	12	2
- Göteborg	200	33	0	2	22	16	1
- Skövde	210	25	2	1	21	11	3
- Uddevalla	681	27	3	2	17	11	2
Örebro	200	25	0	2	16	8	1
Östergötland	200	21	2	2	17	8	2
Medelvärde, riket	–	25,3	1,4	1,6	17,5	11,2	1,1

*Kinolonresistens mätt med nalidixinsyra som screen-substans (und. Karolinska sjukhuset Solna, Karolinska sjukhuset Huddinge och St.Göran Nova Medical som använt ciprofloxacin, vilket ger något lägre resistenssiffror än nalidixinsyra).

Referenser

- Smittskyddsinstitutet. <http://www.smittskyddsinstitutet.se>.
- The Swedish Reference Group for Antibiotics. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Supplement 105, 5–31, 1997 and updates on <http://www.srga.org>
- Svensk Antibiotikaresistensövervakning, 2006. http://www.srga.org/ResNet_sok.htm.
- EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). <http://www.earss.rivm.nl>.
- Österlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in uncomplicated urinary tract infections normally not cultured. To be published.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51:69–76.
- Landgren M, Oden H, Kühn I, et al. The diversity among 2481 *E.coli* from women with community-acquired lower urinary tract infections in 17 countries. J Antimicrobial Chemother 2005;55:928–37.
- Wimmerstedt A, Kahlmeter G. Cross-resistance and associated antimicrobial resistance in six major pathogens. Poster at ECCMID, Copenhagen 2005.
- Kahlmeter G, Menday P (2003). Cross-resistance and Associated resistance in 2478 *Escherichia coli* from the Pan-European ECO•SENS Project Surveying the Antimicrobial Susceptibility of Pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections. J Antimicrob Chemother 52:128–31.
- Hedin K, Petersson C, Widebäck K, et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. Scand J Prim Health Care 2002;20:166–8.
- Abelson Stoby K, Österlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in *E.coli* in children and adults – a 12 year study. Acta Paediatr Scand 2004;93:487–91.
- Runehagen M, Sundqvist M, Kahlmeter G. The relationship between antimicrobial resistance in *E.coli* and the patient's age, sex and residential area. Scandinavian Society of Antimicrobial Chemotherapy, Poster 36, 2006.
- Sundqvist M, Kahlmeter G. The effect of excluding duplicate isolates of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in a 14 year consecutive database. Poster at ECCMID, Copenhagen 2005.
- Valverde A, Coque T M, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microbiol 2004;42:4769.

Behandling av okomplicerad cystit hos kvinnor

Torsten Sandberg

Ungefär hälften av kvinnor med akuta miktionsbesvär söker sjukvård, vilket tyder på att symtomen ofta är spontant övergående. I en svensk studie av naturalförloppet vid okomplicerad cystit hos kvinnor (1) blev 28 % av dem som randomiserades till behandling med placebo symtomfria efter sju dygn. Syftet med antibiotikabehandling vid akut cystit är att uppnå symtomfrihet, vilket i genomsnitt sker efter tre dygn, och att förhindra att bakterier i de nedre urinvägarna sprids till njurarna och orsakar akut pyelonefrit.

Behandlingstidens längd

I ett trettioårigt perspektiv har antibiotikakurerna successivt förkortats från två till tre veckor till tre till sju dygn utan att behandlingseffekten har försämrats. Det finns potentiella fördelar med korta antibiotikakurer. Minskad förbrukning av antibiotika torde bromsa resistensutvecklingen, minska risken för bieffekter hos patienten och även bidra till lägre läkemedelskostnad. Förkortad behandlingstid får emellertid inte ske till priset av en ökad frekvens terapimisslyckanden eller symtomgivande recidiv, vilket inte är försvarbart ur ett medicinskt eller hälsoekonomiskt perspektiv.

Kvaliteten på publicerade studier

Publicerade studier av olika behandlingstider vid akut cystit är av skiftande vetenskaplig kvalitet och behäftade med metodologiska brister. De är ofta underdimensionerade, det vill säga för få patienter har randomiserats till de olika behandlingsgrupperna för att man med tillräcklig styrka skall kunna utesluta kliniskt betydelsefulla skillnader i behandlingseffekt. När olika behandlingstider studeras är det önskvärt att samma antibiotikum används i samma styrka och dosering. Alternativt jämförs effekten av två olika antibiotika som ges under lika lång tid. Det är emellertid vanligt att olika behandlingstider jämförs för olika antibiotika, vilket inte tillåter säkra slutsatser om tidsfaktorernas betydelse för resultatet. Hur stor skillnad i behandlingseffekt som är acceptabel ur klinisk synpunkt redovisas sällan. Stratifiering av patienter avseende faktorer som kan påverka behandlingsresultatet, till exempel patientens ålder och huruvida infektionen är sporadiskt uppträdande eller recidiverande, saknas med få undantag. Merparten studier publicerade före 1990-talet redovisar enbart bakteriologisk utläkning av infektionen (2). Eftersom huvudsyftet med behandling är att få patienten symtomfri borde klinisk utläkning vara det viktigaste effektmåttet. Det saknas en vedertagen definition av begreppet bakteriuri (positiv urinodling) efter avslutad antibiotikabehandling av symtomgivande urinvägsinfektion (UVI). Innebörden av begreppet bakteriologisk utläkning kan således variera i olika studier.

Metaanalys av publicerade studier

I två metaanalyser jämfördes resultaten av olika behandlingstider vid akut cystit hos kvinnor (2,3). Höga engångsdoser av betalaktamantibiotika, trimetoprim eller trimetoprimsulfa gav signifikant fler bakteriologiska recidiv efter avslutad behandling jämfört med kurer i ≥ 3 dygn. Behandling med trimetoprimsulfa i ≥ 5 dygn gav inte bättre resultat än tredygnskurer. Betalaktamantibiotika eller nitrofurantoin i ≥ 5 dygn var däremot effektivare än tredygnskurer.

Biverkningsfrekvensen ökade med behandlingstidens längd, särskilt hos dem som behandlades med trimetoprimsulfa i ≥ 5 dygn.

Att behandlingseffekten varierar med behandlingstidens längd för olika antibiotika kan förklaras av farmakokinetiska skillnader mellan preparaten. Trimetoprim har en lång halveringstid och eliminationsfas, vilket ger terapeutiska koncentrationer i urinen i två till tre dygn efter den sista dosen (4). Effekten av fluorokinoloner kvarstår i ungefär fem dygn. Betalaktamantibiotika och nitrofurantoin har däremot en kort halveringstid och utsöndras i urinen under högst ett dygn efter avslutad behandling.

Under 1990-talet publicerades flera väl dimensionerade, randomiserade, jämförande studier som redovisade såväl bakteriologisk som klinisk effekt. Trimetoprim i engångsdos gav signifikant fler symtomgivande och bakteriologiska recidiv jämfört med sju dygns behandling (5). Tredygnskurer med en fluorokinolon eller trimetoprimsulfa resulterade i symtomgivande recidiv som varierade mellan 3 % och 10 % vid korttidsuppföljning efter avslutad behandling (3,6–8). Efter tre dygns behandling med ett cefalosporin (9) eller pivmecillinam (10,11) varierade frekvensen symtomgivande recidiv mellan 16 % och 32 %.

För cefadroxil, nitrofurantoin och pivmecillinam finns tre- och sju-dygnsstudier publicerade, medan femdygnsstudier saknas. Det är inte sannolikt att stora, jämförande studier med dessa etablerade antibiotika kommer att genomföras för att utvärdera effekten av en femdygnskur.

Sammanfattning

En tredygnskur med en fluorokinolon eller trimetoprimsulfa för okomplicerad cystit hos kvinnor ger god klinisk effekt och mindre än 10 % av patienterna får symtomgivande recidiv en till två veckor efter avslutad behandling. Trimetoprim torde i detta avseende fungera lika väl som trimetoprimsulfa. Tredygnskurer med cefadroxil, nitrofurantoin eller pivmecillinam resulterar i sämre klinisk effekt än sju-dygnskurer och cirka 20 % får symtomgivande recidiv vid korttidsuppföljning.

Reinfektionsprofilax

Ungefär 20 % av kvinnor som söker för akut cystit har en recidivinfektion. Antibiotika i låg dos under fyra till sex månader har en bra förebyggande effekt. Det finns god dokumentation för trimetoprim 100 mg och nitrofurantoin 50 mg. Cefadroxil eller cefalexin 250–500 mg kan prövas vid intolerans för trimetoprim och nitrofurantoin. Antingen tas en tablett regelbundet till natten efter tömning av urinblåsan eller en tablett vid samlag. Den antibakteriella effekten i urinen kvarstår i ungefär ett dygn. Toleransen är god och risken för symtomgivande recidiv med resistenta bakterier under pågående profilax är liten (12).

Referenser

1. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:296–301.
2. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990;12:458–67.
3. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745–58.
4. Ahlmén J, Brorson JE. Pharmacokinetics of trimethoprim given in single daily doses for three days. *Scand J Infect Dis* 1982;14:143–5.

5. Österberg E, Åberg H, Hallander HO, et al. Efficacy of single-dose versus seven-day trimethoprim treatment of cystitis in women: a randomized double-blind study. *J Infect Dis* 1990;161:942–7.
6. Iravani A, Tice AD, McCarty J, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. *Arch Intern Med* 1995;155:485–94.
7. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):67–75.
8. Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1988;20:619–24.
9. Nicolle LE, Hoepelman AIM, Floor M, et al. Comparison of three days' therapy with cefcanol or amoxicillin for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1993;25:631–7.
10. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):35–9.
11. Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002;34:487–92.
12. Albert X, Huertas I, Pereiró I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001209.

Alternativa behandlingsmetoder

Ingrid Brännström

Metenaminhippurat

Inledning

Metenaminhippurat har använts i Sverige för att förebygga urinvägsinfektioner under flera decennier och användningen har ökat på senare år (Figur 1). Det är framför allt i Norden man använder metenamin där Norge är den största förbrukaren, följt av Sverige och Finland i nu nämnd ordning. Det är stor skillnad i förbrukningen mellan olika län (Figur 2), kön och ålder (Figur 3). Bygger denna användning på dokumenterad effekt? Effekten är bedömd i två evidensbaserade källor – Cochrane (1,2) och Clinical Evidence (3).

Verkningsmekanism

Metenaminhippurat spjälkas i magsäcken till metenamin och hippursyra, som absorberas och distribueras ut i kroppen och utsöndras nästan fullständigt renalt. Metenamin hydrolyseras långsamt i sur miljö till formaldehyd, som har en icke-specifik baktericid effekt. Mellan 10 och 30 % hydrolyseras i magsäcken och nästan ingen hydrolysis sker vid fysiologiskt pH. Resten hydrolyseras i urinen, vilket tar tre timmar för 90 % att omvandlas, om pH är under 5,5. De flesta bakterier är känsliga för formaldehyd vid koncentration 20 mg/L och den koncentration som uppnås i urinen ligger mellan 18 och 60 mg/L. *Proteus* och *Pseudomonas* är vanligtvis resistenta mot metenaminterapi eftersom dessa bakterier höjer urinens pH. Det

tycks inte föreligga något problem med resistens mot formaldehyd i kliniskt bruk (4–6).

Cochrane

Metenaminprofilax jämfört med placebo

Cochrane har gjort en översikt 2002 med tillägg 2005 (1). I den rapporten ingick randomiserade och kvasi-randomiserade studier av metenaminhippurat jämfört med ingen behandling alls eller placebo som profilax mot urinvägsinfektion. Den studerade populationen var blandad.

Totalt hittades 43 studier med metenaminhippurat, varav elva uppfyllde inklusionskriterierna.

Trettio studier exkluderades, framför allt på grund av att obehandlad kontrollgrupp saknades. Två studier väntar fortfarande på bedömning; en av dessa är Cronberg-studien från 1987 (7).

Utfallsmått med störst klinisk signifikans är andelen som fått symtomatisk UVI med en positiv urinodling. Sex sådana studier fanns, men tyvärr var detta utfallsmått dåligt definierat i studierna. Fem av de sex studierna tydde på en fördel för de patienter som behandlats, men författarna manar till försiktighet med att dra slutsatser på grund av denna brist i definitionen. Tre av de sex studierna rörde dessutom korttids-terapi efter ingrepp (kateterisering i samband med stövågsterapi respektive gynekologisk operation). De övriga tre innefattade 226 gravida patienter, 52

menstruerande kvinnor respektive 30 postmenopausal kvinnor.

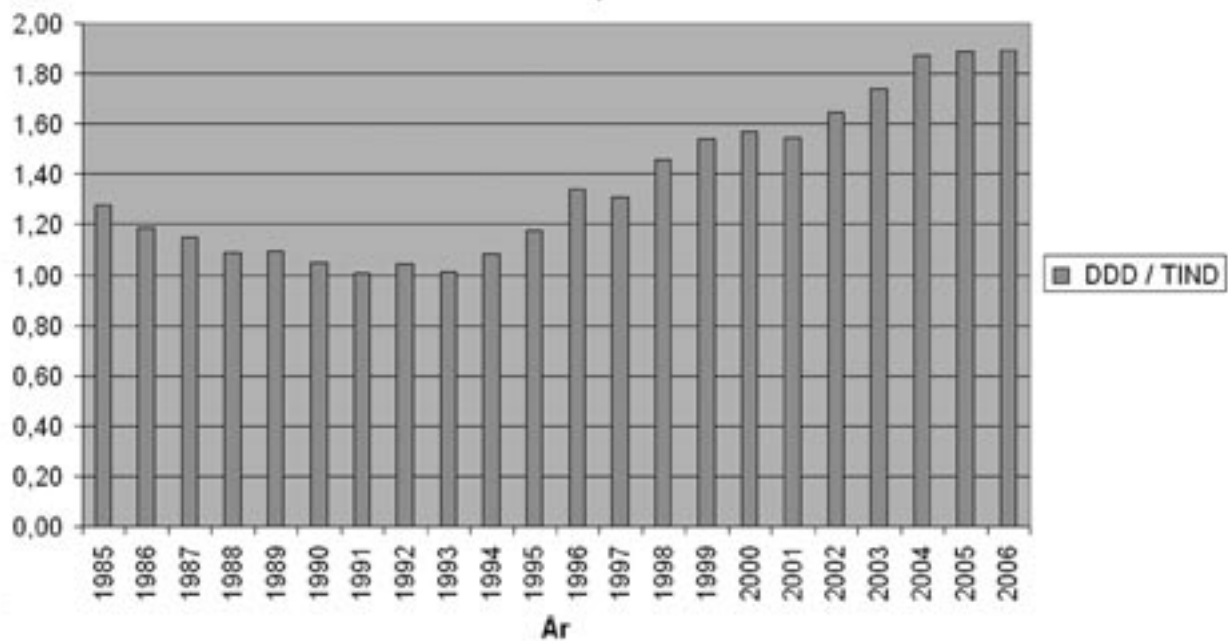
Det är de två sistnämnda patientgrupperna som främst är föremål för denna workshop. De två studierna 8 och 9 blev dock inte inkluderade i den poolade analysen, eftersom designen på studierna var sådan att varje deltagare kunde bidra med flera episoder och således kunde snedvrída resultatet. Författarna anser dock att de båda studierna tyder på en viss positiv effekt, men att den effekten kan vara överdriven.

Det andra utfallsmåttet var bakteriuri, men det

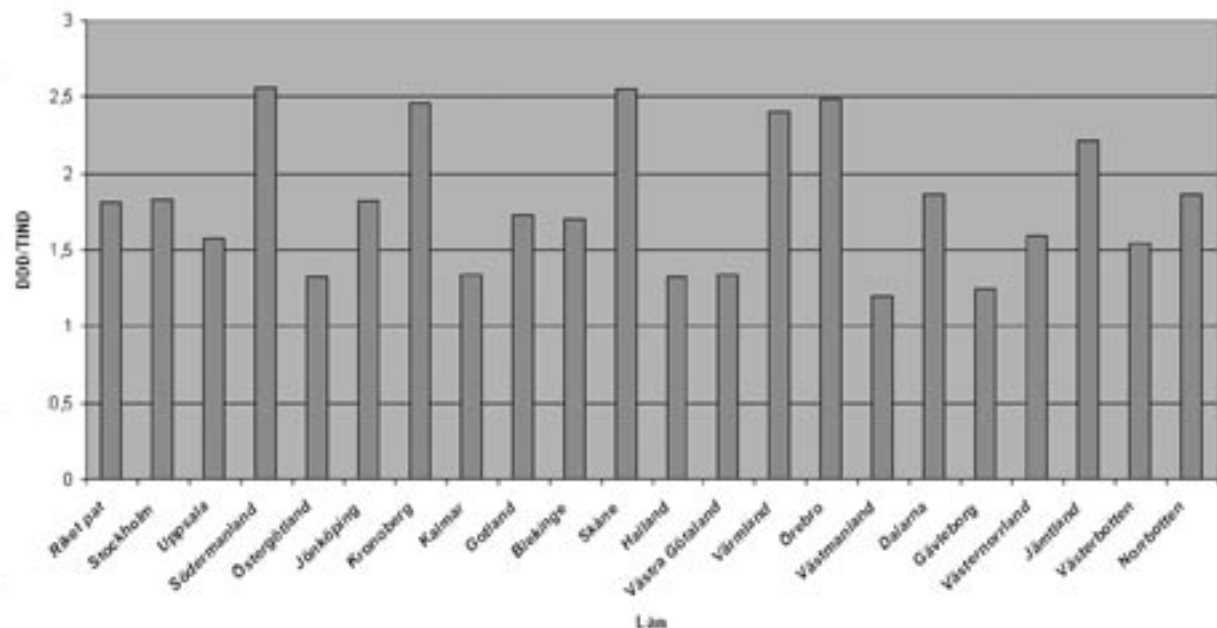
måttet har mindre kliniskt värde. Tio studier hade det utfallsmåttet varav flertalet studier tydde på ett positivt resultat, men bara i tre av dessa ingick kvinnor under långtidsprofylax (sex månader till ett år). En av dessa innefattade enbart postmenopausal kvinnor.

Cochrane-rapporten säger att överlag var kvalitén på studierna dålig beroende på små studiepopulationer och metodologiska brister och att det därför inte finns tillräckligt klargörande evidens för att rekommendera användning av metenaminhippurat som profylax mot urinvägsinfektion. Större randomiserade kontrollerade studier behöver göras.

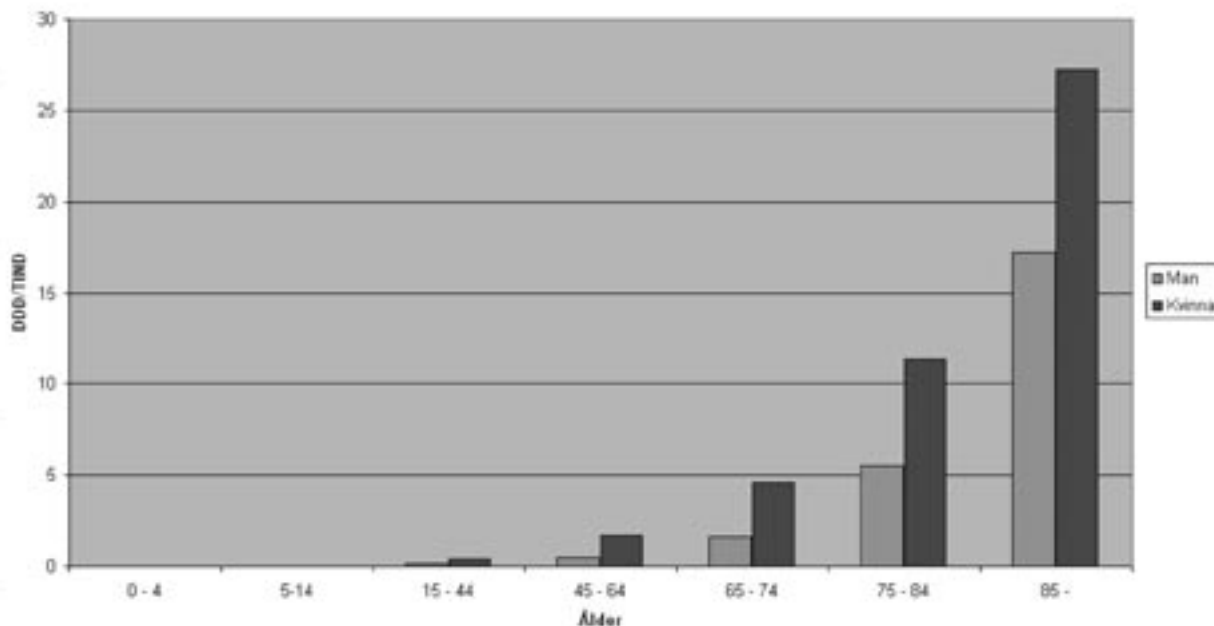
Figur 1. Metenamin öppen och sluten vård. Källa: Apoteket AB



Figur 2. Metenamin öppen vård 2006. Källa: Apoteket AB, Xplain



Figur 3. Metenamin öppen vård per kön och ålder. Källa: Apoteket AB Xplain



Metenamin jämfört med antibiotikaprofylax

I en Cochrane-rapport (2) jämfördes kontinuerlig antibiotikaprofylax med metenaminhippurat hos friska icke-gravida kvinnor som var pre- eller postmenopausala. Två randomiserade, ej blindade studier, gjorda i början på 1980-talet identifierades. Studierna hade ett bortfall på över 20 %. I den första studien ingick 67 kvinnor där man jämförde trimetoprim 100 mg till natten, metenaminhippurat 1 tablett à 1 g två gånger dagligen eller jodlösning, som frekvent applicerades runt perineum. I den andra ingick 110 kvinnor, där man jämförde nitrofurantoin 50 mg två gånger dagligen mot metenaminhippurat 1 tablett à 1 g två gånger dagligen. Ingen placebogrupp fanns i någon av studierna. Interventionstiden var tolv månader och kliniskt återfall utgjordes av kliniskt symtom på urinvägsinfektion, men även förekomst av bakteriuri studerades. I den första studien var skillnaden mellan antalet patienter med åtminstone ett kliniskt återfall inte signifikant, RR 0,76 (95 % CI 0,48–1,22) mellan trimetoprim och metenaminhippurat. I den andra studien var skillnaden signifikant till nitrofurantoins fördel RR 0,57 (95 % CI 0,39–0,84).

Clinical Evidence

Clinical Evidence har studerat det vetenskapliga stödet för att använda metenaminhippurat för kontinuerlig profylax hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektion. De hänvisar då till Cochrane-rapporten (1) och de små studierna 8 och 9 nämnda ovan. I studien med de 52 menstruerande kvinnorna (9) ingick kvinnor som genomgått minst tre symtomatiska nedre urinvägsinfektioner sista året, varav 28 kvinnor fick profylaktisk behandling med metenaminhippurat med dosen en tablett två gånger dagligen under ett år. Antalet återkommande episoder med urinvägsinfektion reducerades – 0,07 episoder per månad för gruppen som behandlades jämfört med 0,25 för

placebogruppen. Skillnaden var signifikant men inga konfidensintervall var angivna. I den andra studien (8) ingick 30 postmenopausala kvinnor som genomgått minst två symtomgivande nedre urinvägsinfektioner sista halvåret. Femton patienter fick dosen en tablett två gånger dagligen. Uppföljningstiden var sex månader. I den studien reducerades antalet episoder – 0,08 episoder per månad för gruppen som behandlades jämfört med 0,34 för placebogruppen. Skillnaden var signifikant, men inga konfidensintervall var angivna.

Ytterligare en studie nämns (10) där 290 patienter ingick, men där hade 38,9 % av patienterna kronisk pyelonefrit. Fyra interventioner studerades under ett år – metenaminhippurat 1 g, nitrofurantoin 75 mg, trimetoprim 100 mg och placebo. Återfallen uppträdde hos 34,2 % i metenaminhippuratgruppen jämfört med 63,2 % i placebogruppen. Inga konfidensintervall rapporterades.

Författarna till rapporten anser att utifrån befintliga randomiserade kontrollerade studier finns det otillräckligt underlag för att rekommendera kontinuerlig profylax med metenaminhippurat jämfört med placebo hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektioner.

Cronberg-studien

I Cronberg-studien (7) ingick 21 patienter i åldern 40–80 år som följdes under ett till två år. Åldersstruktur och boendeform var inte närmare redovisad. Omväxlande var sjätte månad fick patienterna metenaminhippurat en tablett två gånger dagligen respektive placebo. Fjorton patienter fullföljde första året och tretton även det andra året. Fyrtioen episoder inträffade under perioden då patienterna fick placebo och elva när de fick metenamin, vilket var en statistiskt signifikant skillnad ($p < 0,01$). Samma invändning kan dock göras här som för studierna 8 och 9, dvs. att varje person kunde bidra med flera episoder

och därmed kunde snedvrida resultatet. Studien redovisade även resultatet per patient/år, men då blev skillnaden mindre – 2,1 jämfört med 0,8 ($p < 0,01$). I s.k. cross-over-studier kan säsongsvariationer i insjuknande ha betydelse för utfallet.

Biverkningar

Frekvensen rapporterade biverkningar var låg i studierna enligt Cochrane. Illamående och utslag har varit vanligast och även ett fall med smärta i blåsan har rapporterats. I litteratur (5,6) kan man läsa att substansen kan förorsaka gastrointestinala störningar (illamående, kräkningar, diarré, bukkramp, stomatit), allergiska reaktioner och att långvarig användning eller höga doser kan förorsaka proteinuri och hematuri. Rapporter finns även om blåsirritation och kristalluri. Det har även uttryckts farhåga om formaldehyds potentiella karcinogena effekt (4). Medlet skall ej ges vid clearance under 50 mL/min. Ansökan har nyligen inkommit till registreringsmyndighet om tillägg ”gikt” som kontraindikation.

Underhållsterapi vid asymtomatisk bakteriuri orsakad av kateter etc.

Preparat med metenaminhippurat har även indikationen underhållsterapi vid asymtomatisk bakteriuri hos långvårdspatienter orsakad av kateter, uridom etc. Metenamin är inte effektivt som profylax hos kateterbärande, eftersom katetern förhindrar adekvat koncentration av formaldehyd i blåsan för att uppnå antibakteriell effekt enligt Drugdex (5). Någon effekt på bakterieförekomst i urinblåsa är heller inte att förvänta eftersom substansen utsöndras direkt i urinuppsamlingspåsen.

Slutsats

Utifrån ovan redovisad dokumentation finns det inte tillräckligt stöd för att rekommendera användning av metenaminhippurat för profylax hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektioner.

Referenslista

1. Lee B, Bhuta T, Craig J, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No:CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265.
2. Albert X, Huertas I, Pereiró I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database of Systemic Reviews 2004, Issue 3 Art No: CD001209. DOI:10.1002/14651858.CD001209.pub2.
3. Continuous prophylaxis with methenamine hippurate, Clinical Evidence, 1 februari 2006 baserat på sökning 2005.
4. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, et al. Antibiotic and Chemotherapy, 8th edition 2003;412–3.
5. Drugdex Evaluations online 2006, Micromedex.
6. Martindale online 2006, Micromedex.
7. Cronberg S, Welin CO, Henriksson L, et al. Prevention of recurrent acute cystitis by methenamine hippurate: double blind controlled crossover long term study. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294(6586):1507–8.
8. Gundersen R, Høivik HO, Osmundsen K. Hyppig förekommande cystiter hos äldre kvinnor. Tidsskr Nor Laegeforen 1986;106:2048–9.
9. Høivik HO, Gundersen R, Osmundsen K, et al. Profylakse ved residiverende cystitt hos fertile kvinner. Tidsskr Nor Laegeforen 1984;104:1150–2.

10. Kasanen A, Junnila SY, Kaarsalo E, et al. Secondary prevention of recurrent urinary tract infections. Comparison of the effect of placebo, methenamine hippurate, nitrofurantoin and trimethoprim alone. Scand J Infect Dis 1982;14:293–6.

Tranbärsjuice

Tranbär, oftast i form av juice, har använts under flera decennier för att förebygga och behandla urinvägsinfektioner (1). Vilket stöd finns i litteraturen för detta?

Verkningsmekanism

Tranbär innehåller mer än 80 % vatten och 10 % kolhydrater. Därutöver finns flavonoider, antocyaner, catechin, triterpenoider, organiska syror och en mindre mängd askorbinsyra. De organiska syrorna är citronsyra, äppelsyra, quinicisyra och små mängder bensoesyra och glukuronsyra. Bensoesyran utsöndras i urinen i form av hippursyra, vilken är bakteriostatisk vid låga pH. Tidigare trodde man att det var det som var verkningsmekanismen, men idag vet man att man inte når bakteriostatiska nivåer av hippursyra i urinen vid normal tillförsel av tranbärsjuice (2,3). Råsaften är mycket sur (pH under 2,5) och osmaklig. Tranbärsjuice har i sig inte någon bakteriostatisk effekt vare sig i buljong eller i urin (4,5).

Den rådande uppfattningen idag är, även om detaljerna inte är fullständigt kartlagda, att tranbär förhindrar bakterier (speciellt *E. coli*) från att fastna på urinblåsans epitelceller (1). Bäreis innehåll av tanninerna proantocyanidiner förhindrar att P-fimbri-försedd *E. coli* får fäste och därmed förhindras bakterietillväxt och toxinproduktion (2,3,6). Effekten tycks vara dosberoende (7). Tranbärsjuice har visat sig minska vidhäftning till urinblåsans epitelceller även för *E. coli*-bakterier som är antibiotikaresistenta (8,9). Mest forskning har gällt tranbärens effekt på *E. coli* men in vitro-studier tyder på att möjliga effekter även skulle kunna erhållas mot *Proteus*, *Klebsiella* och *Pseudomonas* (10).

Studier gällande profylax

Följande studier gällande profylaktisk effekt av tranbär hos vuxna är gjorda – se Tabell I.

I tabellen framgår vilka studier som är gjorda på yngre respektive äldre. I en uppdaterad Cochrane-rapport från april 2004 finns kursiverade studier i tabellen bedömda. Därutöver har tre ej randomiserade studier publicerats samt sjukhusstudien av McMurdo et al. (11) publicerad 2005. Den var randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblind. En systematisk översiktsartikel i Clinical Infectious Diseases publicerades i maj 2004 (2).

Studier gällande yngre och medelålders kvinnor

Tre studier hänför sig till yngre och medelålders kvinnor med återkommande UVI, varav två av dessa, Stothers och Kontiokari ingår i Cochranes metaanalys (1). Kontiokaris studie fick dock avbrytas i förtid (efter sex månader) på grund av att producenten upphörde med tillverkningen av juicen. Den finländska juicen innehöll tranbärsjuice gjord på plantan *Vaccinium oxycoccus*, vilken är vanlig i Skandinavien,

Tabell 1. Studier som utvärderat profylaktisk behandling med tranbär mot UVI hos vuxna

Studie	År	Metod	Population	Intervention	Resultat	Kommentar
<i>Stoibers*</i>	2002	Randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbelblind	150 kvinnor med tidigare UVI 21–72 år i Kanada	Placebo juice/tabletter vs placebo juice/tranbär tabletter vs tranbärjuice/placebo tabletter Tabletter 1 x 2, osötad juice 250 mL x 3 1-årsstudie	Signifikant nedgång i antalet UVI – antal med minst ett återfall: 18 % tranbär tabletter 20 % tranbär juice 32 % placebo	Tabletter mest kostnadseffektiva. Lågre compliance med juice (mindre än 80 % under 5 av 12 månader).
<i>Kontiohari*</i>	2001	Öppen randomiserad 12 månaders uppföljning	150 kvinnor med tidigare UVI Studenter i Finland	50 mL tranbär-lingon-konc, vs 100 mL Lactobacillus GG-drink vs ingen intervention i 6 månader	Signifikant nedgång i antalet UVI – antal med minst ett återfall: 16 % tranbär-lingon konc 39 % Lactobacillus-drink 36 % ingen intervent.	Studien avslutades i förtid Bortfall 8–10 % Vaccinum oxycoccus
<i>Kirchoff</i>	2001	Icke randomiserad, kontrollerad	Två geriatriska avd.	Tranbärjuice vs vanlig bärjuice i 4 veckor	Ingen effekt på UVI	
<i>Walker</i>	1997	Randomiserad, dubbelblind cross-over	19 kvinnor med återkommande UVI 28–44 år i USA	Tranbär kapslar 400 mg vs placebo i 3 månader varje profylax	Av 21 UVI var 6 i tranbärgrupp och 15 i placebo-grupp	10 slutförde studien
<i>Dignam</i>	1997	Icke randomiserad Historiska kontroller	538 i äldreboende	220 mL tranbärjuice eller 6 kapslar/dag	Jämfört med historisk kontroll minskade förekomsten av UVI från 27 fall/mån till 20 fall/mån	
<i>Avorn</i>	1994	Kvasi-randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind	153 kvinnor i äldreboende i USA	300 mL tranbärjuice vs placebo i 6 månader	Bakteriuri och pyuri var signifikant sänkt 28 % placebo 15 % tranbärjuice	Bristar i randomisering, ej relevant utfallsmått
<i>Haverkorn</i>	1994	Kvasi-randomiserad Cross-over	38 långvårdspatienter båda könen	15 mL tranbärjuice x 2 vs vatten i 4 veckor varje profylax	7 av 17 patienter hade minskad bakteriuri under tranbärperiod	Stort bortfall – 21 patienter
<i>Papas</i>	1966	Icke randomiserad	60 patienter (73 % kvinnor) med bakteriuri	480 mL tranbärjuice i 21 dagar	Positiv respons hos 53 % och mest respons hos 20 %	
<i>Mic Murdo</i>	2005	Randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbelblind	376 äldre akutmed-rehabiliterade i Skottland	150 mL tranbärjuice vs 150 mL placebojuice Uppföljningstid 35 dagar	Tid till första symptom. UVI 14 st i placebo 7 st i tranbärgrupp	30 % bortfall Hög compliance Under-powered-studie

*Kursiverade studier ingår i Cochrane-rapporten varav *-markerade i metaanalysen*

medan andra studier innehåller produkter från *Vaccinium macrocarpon*, som odlas i USA och Kanada. Den finländska juicen innehöll också lingon.

När data från de båda studierna slogs ihop och tranbärsprodukterna jämfördes mot placebo/kontroll blev den relativa risken (RR) 0,61 (95 % CI: 0,40–0,91). RR för tranbärsjuice mot placebo/kontroll blev 0,62 (95 % CI: 0,40–0,97) och för tabletter mot placebo 0,56 (95 % CI: 0,27–1,15). För juice mot tabletter blev RR 1,11 (95 % CI: 0,49–2,50). Både juice och tabletter minskade statistiskt signifikant antalet symtomatiska UVI under studieåret till 20 respektive 18 % mot 32 % för placebo ($p < 0,05$). Den finländska studien visade att 16 % i tranbärsgruppen och 36 % i kontrollgruppen hade åtminstone ett återfall. Biverkningarna var få – endast några enstaka fall av illamående, reflux och orolig mage (tablettgrupp) rapporterades. Compliance var högre för tabletter än för juice i den kanadensiska studien, som även innefattade en analys av kostnadseffektiviteten. Där kom man fram till att kostnaden för varje UVI som kunde undvikas blev hög – mer än dubbla priset för juice jämfört med tabletter – men en sådan analys är svår att översätta till svenska förhållanden.

Cochrane-författarnas slutsats blir att det finns viss evidens för att tranbär kan minska antalet symtomatiska urinvägsinfektioner hos kvinnor i den här ålderskategorin över en tolv månadersperiod. I den systematiska översiktsartikeln drar författarna slutsatsen att de tre studierna visar att tranbär är effektivt, åtminstone statistiskt, som profylax till vuxna kvinnor med återkommande urinvägsinfektion.

Studier gällande äldre

Sex studier hittades som studerat profylaktisk effekt av tranbärsjuice hos äldre – se Tabell I. Av dessa var två större, randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, Avorn och McMurdo. Cochrane-rapporten kommenterar studien av Avorn och en mindre studie av Haverkorn (12). Haverkorns studie inkluderade både män och kvinnor (totalt 38 personer), men bara sju patienter analyserades varför vi kan bortse från den studien. Avorn-studien, som var sponsrad av fabrikant, innehöll en del brister – frekvensen UVI i placebogruppen var tre gånger högre sex månader innan studien startade och två gånger högre tolv månader tidigare jämfört med interventionsgruppen. Utfallsmåttet var bland annat bakteriuri vilket inte är relevant då asymtomatisk bakteriuri är mycket vanligt i detta åldersskikt. Sänkning av frekvensen symtomatiska infektioner gick ej att visa med signifikans. Bortfallet var också stort i denna studie – 21 % av dem som inkluderades i analysen och 37 % av dem som randomiserades. Så trots att frekvensen bakteriuri och pyuri var 28 % i placebo-gruppen och 15 % i interventionsgruppen går det ej att dra några säkra slutsatser från studien. Studien av Marion, där en tredjedel av patienterna utgjordes av män, saknade statistisk styrka för att påvisa skillnad

på grund av att den observerade infektionsfrekvensen var lägre än förväntad. Större studier behöver därför göras. För närvarande finns alltså inte underlag för att rekommendera tranbärsjuice som profylax till äldre kvinnor.

Övriga aspekter

Inga dos-responsstudier är gjorda med syfte att ta reda på optimal volym juice eller antal tabletter som behövs för att förhindra infektion. I redovisade studier har oftast 200 mL en gång dagligen till 250 mL tre gånger dagligen av juice använts. Att dagligen inta så stora mängder juice måste vara opraktiskt och det är lätt att förstå att compliance följaktligen riskerar att bli låg. In vitro-studier visar att den minskade vidhäftningsförmågan för P-fimbriärsedd *E. coli* är närvarande två timmar efter intag av tranbärsjuice och att effekten varar tio timmar (9), varför två doseringar kan anses lämpligt.

Det är oklart om tranbärsjuice ökar eller minskar risken för njursten. Tranbär innehåller oxalat och påverkar halten urinsyra, kalcium, magnesium och kalium i urinen, men hitintills finns inga rapporter om samband mellan intag av tranbärsprodukter och njursten. Det har även föreslagits att tranbär skulle kunna förhindra uppkomst av njursten på grund av att det ändrar urinens kemiska komposition (13–15).

För att undvika höga socker- eller kaloriintag bör osötade produkter användas.

Studier gällande behandling

Tranbär har använts för att försöka behandla urinvägsinfektioner, speciellt i högriskgrupper såsom äldre (16). Cochrane-rapport (16) med sista sökdatum 9/1 2004 kom fram till att det inte fanns några randomiserade studier som utvärderat effekten av tranbärsjuice eller andra produkter innehållande tranbär för behandling av urinvägsinfektioner. Två studier föll för inklusionskriterierna, då de inte hade godkända utfallsmått (för den ena var inte det primära syftet att studera effekten av tranbär och för den andra bedömdes bara effekten på urinens lukt). Sökning efter detta datum har inte gett något resultat. Således finns det idag inget vetenskapligt underlag för att uttala sig om tranbärs effekt för behandling av urinvägsinfektion.

Interaktioner

Det engelska läkemedelsveket har varnat för interaktion mellan warfarin och tranbärsjuice på grund av tolv inkomna rapporter, där åtta rapporter rörde ökning av INR-värde eller blödningsepisoder, tre rapporter gällde instabila INR-värden och en rapport minskat INR. Interaktionen är möjlig, eftersom warfarin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP2C9) och tranbärsjuice innehåller flavonoider som är kända för att hämma cytokrom 450-enzym (15). Varningen gäller framför allt vid intag av stora volymer tranbärsjuice (17).

Standardisering

Hitintills har det inte funnits någon accepterad metod att standardisera produkter innehållande tranbär,

eftersom det inte har varit känt vilken substans som är aktiv och skall mätas. Det förekommer dock att en del preparat är standardiserade mot 11–12 % quinic-syra. Nyligen har det presenterats en metod där infästning av P-fimbrie *E. coli* till urinvägsepitetet mäts och metoden föreslås kunna användas för att jämföra olika tranbärsprodukter (18).

Slutsats

Det föreligger således en viss dokumentation gällande tranbärsjuicens effekt att förebygga urinvägsinfektioner hos yngre och medelålders kvinnor med återkommande urinvägsinfektioner. För äldre kvinnor är dokumentationen svag. Ur klinisk synvinkel kan det vara ett problem att under lång tid dagligen inta dessa produkter. Produkterna är inte standardiserade och optimala doser är inte fastlagda. Jämförelser saknas med antibakteriell profylax men för närvarande pågår en större studie med premenopausala kvinnor, där jämförelse görs med antibakteriell profylax. Det finns inga publicerade studier som visar effekt av tranbärsjuice för behandling av pågående urinvägsinfektion.

Referenser

- Jepson RG, Mihajevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2 Art No:CD001321. DOI:10.1002/14651858.CD001321.pub3.
- Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. Clin Infect Dis 2004;38:1413–9.
- Howell AB. Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. Crit Rev Food Sci Nutr 2002;42(Suppl):273–8.
- Monroy-Torres R, Macias AE. Does cranberry juice have bacteriostatic activity? Rev Invest Clin 2005;57:442–6.
- Tong H, Heong S, Cang S. Effect of ingesting cranberry juice on bacterial growth in urine. Am J Health Syst Pharm 2006; 63:1417–9. Di Martino P, Agniel R, David K, et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. World J Urol 2006;24:21–7.
- Liu Y, Black MA, Carron L, et al. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behaviour of *Escherichia coli*. Biotechnol Bioeng 2006;93:297–305.
- Di Martino P, Agniel R, David K, et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. World J Urol 2006;24:21–7.
- Kiel RJ, Nashelsky J. Does cranberry juice prevent or treat urinary tract infections? J Fam Pract 2003;52:154–5.
- Howell AB, Foxman B. Cranberry Juice and Adhesion of Antibiotic-Resistant Uropathogens. JAMA 2002; 287:3082–3.
- Lee YL, Owens J, Thrupp L, et al. Does cranberry juice have antibacterial activity? JAMA 2000;283:1691.
- McMurdo MET, Bissett LY, Price RJG, et al. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. Age Ageing 2005;34:256–61.
- Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. JAMA 1994;272:590.
- Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) U.S. National Library of Medicine/Medline Plus. www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-cranberry.html.
- Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, et al. Effects of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol 2005;174:590–4.
- Cranberry and urinary tract infection. Drug Ther Bull 2005;43:17–9.
- Jepson RG, Mihajevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4 Art. No:CD001322. DOI: 10.1002/14651858.CD001322.
- Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. Pharmacotherapy 2006;26:1314–9.
- Turner A, Chen SN, Joike MK, et al. Inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* by cranberry juice: a new antiadherence assay. J Agric Food Chem 2005;53:8940–7.

Uva-E

Uva-E är ett naturläkemedel, godkänt på indikationen ”Traditionellt använt för symtomlindring vid urinvägsinfektion som tillägg till annan behandling. Kontakta läkare före behandling” (1). Produkten innehåller maskros, mjölon och pepparmynta. Godkännandet baseras på att traditionell användning av de aktiva beståndsdelarna vid urinvägsinfektion är beskriven.

Maskros beskrivs ha diuretisk effekt. Mjölon beskrivs ha antiseptisk effekt vid urinvägsinfektioner. Den huvudsakliga bakteriostatiska och antiseptiska effekten tillskrivs fria hydrokinoner som bildas från arbutin. Pepparmynta används för att mildra de magtarmsbesvär som kan uppkomma på grund av garvämnen i mjölon.

Produktspecifika studier för Uva-E saknas. Effekten av samtidigt intag av andra läkemedel inklusive naturläkemedel eller föda är inte studerad. Behandlingstiden är begränsad till högst två veckor. Hydrokinoner befars vara karcinogena vid långtidsexponering (2).

Det finns ej vetenskapligt stöd att använda Uva-E för behandling av urinvägsinfektioner.

Referenser

- Uva-E. Naturläkemedelsmonografi. Information från Läkemedelsverket 1998;9(1):41. www.lakemedelsverket.se
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. World J Urol 2002;20:285–93.

Probiotika

Användning av probiotika och då speciellt laktobaciller har prövats som profylax mot urinvägsinfektioner. Eftersom laktobaciller dominerar den urogenitala florran hos friska premenopausala kvinnor är tanken att tillförsel av dessa skulle kunna användas för att eliminera uropatogener som förekommer vid urinvägsinfektioner. Många olika stammar av laktobaciller har testats, men det är framför allt två stammar som visat mest uppmuntrande resultat när de getts vaginalt eller oralt – *Lactobacillus rhamnosus GR-1* och *Lactobacillus reuteri RC-14*. Men fler studier behöver göras, då hitintills endast ett fåtal kontrollerade dubbelblinda studier är gjorda. Produkternas säkerhetsprofil måste också studeras. Det är viktigt att produkter med laktobaciller innehåller uppgifter om ingående stammar av laktobaciller och deras viabilitet (1,2).

Referenser

- Falagas ME. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. Drugs 2006;66(9):1253–61.
- Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. World J Urol 2006;24(1):28–32.

Okomplicerad UVI under graviditet – diagnostik, behandling och uppföljning

Mats Bergström, Peter Thomassen

Redan under första trimestern ger ökade halter av framför allt progesteron nedsatt tonus i blåsa och urinledare. Tidigt i andra trimestern börjar uterus och dess kärlförsörjning att mekaniskt kunna påverka uretärerna, särskilt den högra. Dessa fysiologiska förändringar ökar uretärernas volym från cirka 10 till 30–50 mL. Den renala genomblödningen ökar kraftigt, men det gör också den tubulära reabsorptionen. Urinmängderna kan variera mellan en och tre liter per dygn.

Den vanligaste urinvägspatogenen hos kvinnor i fertil ålder är *E. coli*, cirka 80 % i svenska öppenvårds-material. Under sommarmånaderna är *Staphylococcus saprophyticus* ett vanligt fynd. Övriga Gramnegativa bakterier finns jämnt fördelade. Den patologiska betydelsen av bakteriuri med bland annat *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma urealyticum* och *Candida albicans* är osäker. Grupp B-hemolyserande streptokocker (GBS) intar en särställning på grund av sambandet mellan kolonisering av modern och allvarliga infektioner hos fostret och det nyfödda barnet.

Okomplicerade cystiter och även asymtomatisk bakteriuri (ABU) får en särskild dignitet när de uppträder under graviditet. Risken för pyelonefrit är förhållandevis hög och vid behandling måste man alltid ta hänsyn till eventuella effekter på fostret. Fullt utvecklad pyelonefrit är associerad med prematur förlösning och kan också innebära avsevärda risker för modern. Den i äldre material uppgivna risken för missfall/prematuritet har inte kunnat verifieras i senare undersökningar, troligen på grund av tidigare uppträckt och förbättrad behandling (1).

Vid val av antibiotika måste man beakta gestationslängden – vissa medel är teratogena under organogenesen men ofarliga i andra och tredje trimestern medan andra kan påverka fostrets funktioner i slutet av graviditeten.

UVI under graviditet kan indelas i ABU, akut cystit och pyelonefrit. Redan på 1960-talet definierade Kass ABU som växt av 10^5 /mL urin utan symtom och fann tillståndet även hos gravida. I olika studier från USA finner man ABU hos 3–5 % av gravida kvinnor; en aktuell och genomgående behandling av hela problemet har publicerats av Mittal, et al. 2005 (2). Vi har inga färsk siffror från Sverige, men på slutet av 1980-talet fann Stenqvist ABU hos 2 % i ett material från mödravårdscentraler (MVC) i Göteborg (3). I hennes, och andras, material fann man att den optimala tiden för screening är i graviditetsvecka 16. Hos upp till en tredjedel leder obehandlad ABU tillsammans med de graviditetsinducerade förändringarna i urinvägarna till pyelonefrit.

Klinisk cystit förekommer i 1–2 % av alla graviditeter, nästan alltid som ny-infektion och inte som en följd av ABU. På grund av de ofta uttalade symptomen blir dessa patienter snabbt behandlade, ibland utan adekvat odling och resistensbestämning. Trots adekvat behandling uppstår i 10–20 % av fallen ABU i efterförloppet, varför odling bör utföras månatligen fram till förlösningen.

I olika sjukhusmaterial får 1–3 % av gravida akut pyelonefrit (4), i regel efter andra trimestern. Tillståndet uppträder oftast utan föregående cystitsymtom, och kardinalsymtomen är ömhet i lumbalregionen och hög feber.

Diagnostik

I en stor studie från USA 1995 fann man att screening med stickor minskade insjuknande i pyelonefrit från 23 till 16 per 1 000 gravida. Om man istället för stickor screenade med urinodling sjönk cystopyelitfrekvensen ytterligare, till 11 per 1 000 (5). Man konkluderade att såväl stickor som odlingar var kostnadseffektiva screeninginstrument.

I Sverige söker praktiskt taget 100 % av de gravida kvinnorna till den offentliga mödravårdsvården. I Socialstyrelsens riktlinjer från 1997 rekommenderar man *inte* allmän screening för ABU eftersom detta inte anses kostnadseffektivt vid en prevalens på mindre än 10 %. Att man kommer till så olika slutsatser kan bero på populationsskillnader och på hur allvarligt (och dyrt) det är att insjukna i pyelonefrit i USA jämfört med i Sverige. Trots Socialstyrelsens rekommendation förekommer screening för ABU med olika typer av stickor vid ett okänt antal MVC i Sverige. I rekommendationerna pekar man på vikten av en noggrann anamnes. Om den gravida kvinnan har haft sjukdomar i urinvägarna som barn, t.ex. reflux och pyelonefrit, eller recidiverande cystiter, skall urinodling utföras i första trimestern. Det ingår också i rutinen att urinodla alla med någon form av diabetes under graviditet.

Vid symtom på akut cystit söker gravida i Sverige ofta i första hand sin MVC, och behandling brukar starta omgående samtidigt som urinodling utförs. Själva provtagningen skall följa centrala anvisningar (6) med tillräckligt lång blåsinkubationstid, torkning av uretramynningen framifrån och bakåt *en* gång med torr kompress och provtagning mot slutet av urineringen genom att en ”fabriksren” plastbägare förs in i urinstrålen. Minst 2 mL urin förs därefter över till ett 10 mL plaströr med skruvkork. Om transport till laboratoriet inte kan ske direkt skall provet förvaras i kylskåp.

GBS utgör bara 1–5 % av bakteriefynd vid ABU

och cystit hos gravida, men på grund av förmågan att framkalla dödliga infektioner hos fostret och det nyfödda barnet (pneumoni, sepsis) är laboratoriediagnostiken särskilt inriktad på förekomsten av dessa bakterier.

Behandling

Det råder i dag konsensus om att ABU under graviditet, undantaget GBS, skall behandlas på samma sätt som symtomgivande cystit (7). Man är också överens om att det bör finnas fler än ett förstahandspreparat (biverkningsprofil, risk för resistensutveckling, ekologi). STRAMA-grupperna rekommenderar i dag nitrofurantoin, trimetoprim, beta-laktamer och kinoloner. Vid val av preparat måste man beakta såväl effekt som biverkningar, såsom risk för allergiska reaktioner, inväxt av svamp i vagina, gastrointestinala symtom, resistensutveckling och sist men inte minst medlets potentiella effekt på fostret.

Nitrofurantoin

Efter 40 års användning är resistensutvecklingen mycket gynnsam. Det finns inga kända risker för teratogena skador, men hos individer med brist på enzymet glucos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) kan nitrofurantoin ge hemolytisk anemi. Denna enzymbrist förekommer framför allt hos individer från Medelhavsländer och Afrika. Man rekommenderar därför att undvika nitrofurantoin i veckorna före partus och också under den första månaden i puerperiet på grund av passage till mjölken. Medlet har en hög koncentration i urinen och påverkar varken tarm- eller vaginalflora. Vid en rekommenderad behandlingstid om fem till sju dygn blir kostnaden mycket låg. Vid ABU och akut cystit fram till en månad före partus är därför nitrofurantoin ett av förstahandspreparaten.

Trimetoprim

Man kan i de flesta fall under graviditet förvänta sig lika god effekt, och färre biverkningar, av trimetoprim ensamt som av kombinationen med sulfä. Sulfäpreparat är kontraindicerade veckorna före förlossning på grund av risk för kernikterus. Resistensutvecklingen för trimetoprim är mindre gynnsam (för *E. coli* cirka 10 %) än för nitrofurantoin (cirka 1 %). Trimetoprim passerar placenta och kan påverka fostrets folsyremetabolism, men endast om behandling sker med höga doser under organogenesen (vecka 4–10). Under andra och tredje trimestern finns inga kända risker. Preparatet har lång halveringstid och eliminationsfas, vilket ger terapeutiska koncentrationer i urinen under mer än tre dygn efter sista dosen. Därför rekommenderas 160 mg × 2 i tre dygn, vilket ger en låg behandlingstid.

Penicilliner

Pivampicillin och pivmecillinam hydrolyseras till ampicillin respektive mecillinam i tarmväggen, och pivalinsyran som avspjälkas konjugeras till karnitin före utsöndringen. Detta sker i tillägg till en fysiologisk sänkning av karntinnivån under graviditet. Vid längre tids behandling skulle detta kunna påverka fostret,

men vid doser som används för behandling av okomplicerad UVI torde detta sakna betydelse. Resistensutvecklingen är relativt ogynnsam för pivampicillin, men låg för pivmecillinam. Behandlingstiden bör vara minst tre dygn; i regel rekommenderas 200 mg × 3 i fem dygn under graviditet och då blir kostnaden ungefär dubbel jämfört med kostnaden för nitrofurantoin.

En tredjedel av gravida kvinnor hyser GBS i vagina under graviditet. Växt av GBS i urin, oavsett antal, anses signalera massiv kolonisation i vagina. Indikation för behandling på grund av GBS i urinodling när förlossningen är avlägsen kan föreligga vid symtomgivande cystit, men då endast för att lindra de subjektiva besvären. De sällsynta svåra perinatale infektionerna med GBS går ej att förebygga med behandling före förlossningen, eftersom vaginalfloran återgår till status quo avseende GBS kort efter behandlingens avslutande. Däremot föranleder GBS i urinen i något prov under graviditeten profylaktisk behandling av modern från förlossningens start tills barnet är fött – undantaget elektiva kejsarsnitt, utan vattenavgång – med företrädesvis bensylpenicillin 3 g × 4 iv.

Cefalosporiner

Vid okomplicerad ABU/UVI under graviditet har nyare cefalosporiner inga fördelar jämfört med äldre och priset är högre. Cefadroxil är det mest använda cefalosporinet i Sverige. Resistensutvecklingen för *E. coli* är låg. Preparaten har inga kända negativa effekter på fostret under någon del av graviditeten. En nackdel är dess breda antimikrobiella spektrum, vilket ger risk för utslagning av den normala tarm- och vaginalfloran och inväxt av jästsvamp. Rekommenderad dos för cefadroxil är 1 g × 2 i fem dygn, vilket ger en något lägre kostnad jämfört med penicillinerna.

Fluorokinoloner

Kinoloner rekommenderas ej under graviditet på grund av teoretisk påverkan på fostrets broskutveckling. Dessutom föreligger stor risk för resistensutveckling. Medlen bör reserveras för parenkyminfektioner.

Fosfomycin

Rekommenderas ej under graviditet, dels på grund av dålig effekt på *Staphylococcus saprophyticus*, dels på grund av ofta förekommande tarmrubbingar. Medlet är dyrt och dess inverkan på fostret är ofullständigt känd (inget preparat tillhandahålls för närvarande i Sverige.)

Uppföljning

Efter behandling av ABU eller UVI bör patienten följas med månatliga urinodlingar fram till partus. Hos patienter med upprepade bakteriefynd eller flera kliniska infektioner bör utredning med bland annat urografi övervägas efter partus.

1990 publicerades en studie från Oslo i vilken man undersökte nästan 7 000 nyförlösta med först urinodling och, vid positivt fynd, suprapubisk blåspunktion (8). Man fann växt i odlingen i 8 % av fallen, men det växte bakterier i endast hälften av dessa när man undersökte blåsurinen (3,7 % av hela populationen).

Endast var femte odlingspositiv mamma hade kliniska symtom. Predisponerande faktorer för bakteriefynd var anamnes på UVI, ABU, KAD och operativ förlossning. Tre grupper behandlades i en, tre, respektive tio dagar och dessa jämfördes med en obehandlad kontrollgrupp. Tre och tio dagars behandling gav mer än 90 % bakteriologisk utläkning. Intressant att notera är att endast en tredjedel av den obehandlade kontrollgruppen hade bakterieväxt i blåsurin vid kontroll efter sex veckor. Författarna konkluderar att enbart odling på kastat prov leder till överdiagnostik och rekommenderar blåspunktion. Man förordar tre dagars behandling.

I Sverige ingår det inte i rutinen att undersöka urinen efter förlossningen hos kvinnor utan symtom. Med ökande kejsarsnittsfrekvens (kring 25 % i många regioner i Sverige), cirka 50 % epiduralanestasier och därtill hörande problem med urinstämma samt 10–15 % sugklockor och några procent svårare förlossningsskador (analsfinkterrupturer) får man anta att

ABU och UVI post partum snarast kan ha ökat sedan den norska studien gjordes. Huruvida ABU i denna situation bör behandlas råder delade meningar om.

Referenser

1. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18–23.
2. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;32:749–64.
3. Stenqvist K. Bacteriuria in pregnancy. Thesis, Göteborg 1988.
4. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
5. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, et al. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-beneficial analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86:119–23.
6. Aspevall O, Hallander H. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt bakteriologiska laboratorier. Stockholm 1998.
7. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2.
8. Stray-Pedersen B, Blakstad M, Bergan T. Bacteriuria in the puerperium. Risk factors, screening procedures, and treatment programs. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:792–7.

Tabell I. Lämplighet i olika faser av graviditet för vissa antibiotika som används vid nedre urinvägsinfektion

	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3	Puerperium
Nitrofurantoin	Ja	Ja	Försiktighet (hemolys)	Försiktighet (hemolys)
Trimetoprim	Nej (påverkan på neuralrör)	Ja	Ja	Ja
Trimetoprim + sulfa	Nej (påverkan på neuralrör)	Ja	Nej (kärnikterus)	Försiktighet (kärnikterus)
Cefalosporiner	Ja	Ja	Ja	Ja
Pivmecillinam	Ja	Ja	(Försiktighet) (karnitinbrist)	Ja
Kinoloner	Nej (påverkan på ledbrosk)	Nej (påverkan på ledbrosk)	Nej (påverkan på ledbrosk)	Nej (påverkan på ledbrosk)
Tetracykliner	Ja	Nej (påverkan på tandemalj)	Nej (påverkan på tandemalj)	Ja

När finns skäl för utredning vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion hos kvinnor?

Anders Lannergård

Skäl för utredning av urinvägarna föreligger vid recidiverande infektioner (≥ 2 antibiotikabehandlade UVI senaste halvåret eller ≥ 3 det senaste året), särskilt de med ureasproducerande (stenbildande) bakterier (t.ex. *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Corynebacterium urealyticum*) samt om makroskopisk hematuri eller kvarstående asymtomatisk mikroskopisk hematuri (AMH) (> 3 mån) (1) upptäcks i fritt intervall mellan urinvägsinfektioner (1–5). Hos dessa patienter ökar sannolikheten att finna t.ex. urotelialcancer eller stenbildning som orsak till återkommande urinvägsinfektioner. Detta kan dock inte visas hos tidigare friska kvinnor utan dessa riskfaktorer (6–9). Särskilt i den äldre patientgruppen kan gynekologiska avvikelser som tumör, prolaps och atroferade slemhinnor predisponera för urinvägsinfektioner. Den medicinska anamnesen bör fokuseras på miktionsmönster, urinflöde och eventuell förekomst av urininkontinens (10) men även på t.ex. makroskopisk hematuri, avstängningssymtom eller stenbildning i urinvägarna. Om patienten dessutom har pyelonefritattacker mellan de recidiverande akuta cystiterna ökar indikationen för utredning.

Utredning

Steg 1

Urinodling

Mätning av resturin

Urinsticka för röda blodkroppar och protein

Kreatinin

Steg 2

Följande alternativ bör övervägas:

Gynekologisk undersökning: efter menopaus eller vid misstanke om gynekologisk sjukdom.

Uroradiologisk utredning och ureterocystoskopi: vid makroskopisk hematuri eller kvarstående AMH (trots

lokal östrogenbehandling för slemhinnor hos postmenopausala kvinnor), stenbildande bakterier eller anamnes som talar för förekomst av avflödes hinder i urinvägarna.

Urodynamisk utredning: vid misstanke om blåsdysfunktion.

Njurmedicinsk konsult och ultraljud njurar: vid proteinuri och förhöjt kreatinin.

Referenser

1. Jaffe JS, Ginsberg PC, Gill R, et al. A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. *Urology* 2001;57(5):889–94.
2. Singh GS, Rigsby DC. Asymptomatic microscopic hematuria in women: case series and brief review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(6):361–4.
3. Nickel JC, Wilson J, Morales A, et al. Value of urologic investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg* 1991;34(6):591–4.
4. Fair WR, McClennan BL, Jost RG. Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? *J Urol* 1979;121(3):313–5.
5. McDonald MM, Swagerty D, Wetzel L. Assessment of microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;73(10):1748–54.
6. Mogensen P, Hansen LK. Do intravenous urography and cystoscopy provide important information in otherwise healthy women with recurrent urinary tract infection? *Br J Urol* 1983;55(3):261–3.
7. Fairchild TN, Shuman W, Berger RE. Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1982;128(2):344–5.
8. Engel G, Schaeffer AJ, Grayhack JT, et al. The role of excretory urography and cystoscopy in the evaluation and management of women with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1980;123(2):190–1.
9. van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology* 2001;57(6):1068–72.
10. Sandblom M, Stålhammar J, Rezapour M. Vårdprogram för inkontinens nådde inte sitt syfte. Antalet remisser ökade och utredningar görs fortsatt på för hög sjukvårdsnivå. *Läkartidningen* 2006;103:3941–5.

Asymtomatisk bakteriuri

Nils Rodhe

Diagnos

Enligt den vanligaste definitionen förekommer asymtomatisk bakteriuri (ABU) hos en kvinna om hon utan symtom på urinvägsinfektion i två konsekutiva urinprov uppvisar växt av samma bakterie i mängden $\geq 10^8$ cfu/L (motsvarar 10^5 cfu/mL = riklig växt). Denna definition grundar sig på tidigare studier (1) som visat att fynd av lägre bakterieantal vid kvantitativ urinodling hos asymtomatiska ofta representerar en kontamination. Eftersom man vet att asymtomatisk bakteriuri, speciellt hos yngre kvinnor, många gånger uppträder tillfälligt och övergående (2) kan kravet på en andra positiv urinodling innebära att man ibland undervärderar förekomsten. Vid många studier av asymtomatisk bakteriuri har man använt sig av endast en urinodling och får då en något högre prevalens (2). I vardagspraxis används av naturliga skäl oftast bara en positiv odling som grund för ”diagnosen” asymtomatisk bakteriuri.

Hos män finns belägg för att det endast behövs en odling med växt av $\geq 10^8$ cfu/L för att fastställa förekomst av asymtomatisk bakteriuri (3,4). Detta gäller även män med uridom (5,6). Hos kateterbärare representerar alla fynd av bakterier även i små mängder ($< 10^7$ cfu/L = sparsam växt) förekomst av bakteriuri. Detta gäller både män och kvinnor (7).

Bakteriologi

E. coli är, som vid symtomgivande urinvägsinfektioner, den vanligast förekommande bakterien (8), men är vid asymtomatisk bakteriuri karakteriserade av färre virulensfaktorer än vid symtomgivande infektioner (9). Andra bakterier som förekommer vid asymtomatisk bakteriuri är *Klebsiella pneumoniae*, koagulasnegativa stafylokocker, streptokocker grupp B och enterokocker. Hos institutionsboende äldre, speciellt män, finner man även *Proteus mirabilis* och hos kateterbärare ofta ett flertal olika bakterier inkluderande *Pseudomonas aeruginosa* (10).

Prevalens

Hos kvinnor är prevalensen cirka 1 % bland skol flickor, 1–5 % mellan 20 och 50 år (inklusive under graviditet) och efter 50-årsåldern stigande från 3–9 % till cirka 20 % hos individer över 80 år (8,11,12). Asymtomatisk bakteriuri är liksom symtomgivande urinvägsinfektion vanligare hos sexuellt aktiva kvinnor (2,13). Hos kvinnor med diabetes är prevalensen högre än hos kvinnor utan diabetes i motsvarande åldrar, medan män med diabetes tycks ha samma prevalens som män utan (14,15). Asymtomatisk bakteriuri är hos äldre kvinnor vanligare hos dem som har en nedsatt rörlighet och även vanligare hos urin-

inkontinenta (12). Hos unga män är asymtomatisk bakteriuri ovanligt (< 1 %), men den ökar från 60-årsåldern till 5–10 % hos män över 80 år (11,12,16).

Bland äldre i institutionsboende är asymtomatisk bakteriuri än vanligare: kvinnor 25–50 % och män 15–40 % (10,17). Även här ser man en association med urininkontinens liksom med allmänt nedsatt funktionsförmåga (18), men däremot tycks det inte finnas något samband mellan asymtomatisk bakteriuri och förekomst av residualvolym i urinblåsan (19). Hos kroniska kateterbärare är prevalensen bakteriuri närmare 100 % (20).

Handläggning av vuxna med asymtomatisk bakteriuri

Yngre och medelålders kvinnor (ej gravida)

Yngre kvinnor med påvisad asymtomatisk bakteriuri hade en signifikant ökad risk att få symtomgivande urinvägsinfektion inom en vecka (2) och även vid långtidsuppföljning (15 år) såg man en ökad risk för symtomgivande urinvägsinfektion hos kvinnor med asymtomatisk bakteriuri jämfört med hos kvinnor utan (21). Kvinnor, 38–60 år, med asymtomatisk bakteriuri visade ingen ökad mortalitet och inte heller något ökat insjuknande i allvarlig njursjukdom vid uppföljning efter 24 år (8). Antibiotikabehandling av kvinnor med asymtomatisk bakteriuri (20–65 år) gav i en randomiserad studie mot placebo endast temporär bakteriefrihet; efter ett år var frekvensen bakteriuri densamma i båda grupperna och även frekvensen symtomgivande urinvägsinfektioner (22).

Gravida

Gravida med obehandlad asymtomatisk bakteriuri löper 20–30 gånger högre risk att utveckla pyelonefrit senare under graviditeten jämfört med kvinnor utan asymtomatisk bakteriuri (23,24). Risken är även större för förtidsbörd och låg födelsevikt hos barnet (24,25). Antibiotikabehandling av gravida med asymtomatisk bakteriuri minskar risken för pyelonefrit från 20–35 % till 1–4 % och minskar sannolikt även risken för förtidsbörd och låg födelsevikt (25).

Kvinnor med diabetes

Kvinnor med diabetes typ 2 och asymtomatisk bakteriuri hade i en prospektiv kohortstudie (589 kvinnor) en ökad risk att få en symtomgivande urinvägsinfektion jämfört med kvinnor med diabetes typ 2 utan asymtomatisk bakteriuri under en uppföljningstid av 18 månader, men någon sådan skillnad sågs inte hos kvinnor med diabetes typ 1 och asymtomatisk bakteriuri (26). I en annan studie följdes 54 patienter med diabetes och asymtomatisk bakteriuri under 14 år. Här förelåg ingen skillnad i insjuknande i pyelone-

frit jämfört med en kontrollgrupp utan asymtomatisk bakteriuri och inte heller sågs någon skillnad vad gäller njurfunktionen (27). En randomiserad studie jämförde antibiotika- med placebobehandling av kvinnor med diabetes och asymtomatisk bakteriuri (105 kvinnor). Antibiotika minskade inte frekvensen av symtomgivande urinvägsinfektioner och man såg inte heller någon minskning av diabeteskomplikationer jämfört med placebobehandlade; däremot fick de antibiotikabehandlade fler behandlingsrelaterade biverkningar (28).

Friska äldre kvinnor

Flera större långtidsstudier som även omfattar äldre kvinnor har gjorts utan att man kunnat påvisa något samband mellan asymtomatisk bakteriuri och mortalitet eller allvarlig njursjukdom (8,21,29,30). Placebokontrollerade behandlingsstudier av äldre kvinnor med asymtomatisk bakteriuri har inte visat på några för patienten positiva effekter av antibiotika-behandling (22,31).

Institutionsboende äldre kvinnor

Hos institutionsboende äldre kvinnor har man funnit en högre mortalitet hos individer med asymtomatisk bakteriuri jämfört med hos individer utan (32,33). Denna skillnad försvinner dock när hänsyn tas till ålder och annan sjuklighet och behandling av asymtomatisk bakteriuri i denna population påverkade inte mortaliteten (32). Inte heller gav antibiotikabehandling av asymtomatisk bakteriuri färre insjuknanden i symtomgivande urinvägsinfektion (34) eller någon förbättring vad gäller kroniska urogenitala symtom (34,35). Istället fick man biverkningar av antibiotikabehandlingen och såg en ökning av resistenta bakteriestammar (34). Problemet i denna population är att asymtomatisk bakteriuri är så vanligt – det förekommer i uppemot 50 %. Detta förhållande tillsammans med att många på grund av demens och annan sjuklighet har svårt att kommunicera sina symtom gör det många gånger vanskligt att tolka ett fynd av bakterier i urinen (36). Ospecifika symtom som trötthet, förvirring och även feber bör noggrant värderas utifrån möjligheten att ett samtidigt fynd av bakteriuri kan vara ett bifynd (36,37).

Patienter med KAD

I princip alla med KAD har bakteriuri, en bakteriuri som i de allra flesta fall är asymtomatisk (38). Antibiotikabehandling av asymtomatisk bakteriuri hos patienter med KAD ger ingen lägre sjuklighet men fler resistenta bakteriestammar (20).

Män

Asymtomatisk bakteriuri är hos yngre män ovanligt. Hos äldre och speciellt hos institutionsboende män är asymtomatisk bakteriuri vanligare och för dessa grupper finns studier som stödjer slutsatserna ovan vad gäller kvinnor: asymtomatisk bakteriuri är ofarligt och man har ingen vinst av att behandla (29,30,33,35,39,40). Ett undantag är inför trans-

uretral prostataresektion där det är visat att screening för och behandling av asymtomatisk bakteriuri är motiverat (24,41).

Ryggmärgsskadade

En hög andel av ryggmärgsskadade har bakterieuri oberoende av tillämpad blåstömningsmetod (42). Studier som jämfört antibiotikabehandling med icke-behandling av asymtomatisk bakteriuri har inte visat några vinster med behandling men flera resistenta bakteriestammar efter behandling (24).

Asymtomatisk bakteriuri är hos kvinnor vanligt och förekomsten ökar med stigande ålder. Screening och i förekommande fall behandling bör ske hos gravida kvinnor och hos män inför transuretral prostataresektion. I övrigt bör asymtomatisk bakteriuri ej behandlas.

Referenser

1. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957;100(5):709–14.
2. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343(14):992–7.
3. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;9(5):596–7.
4. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, et al. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987;155(5):847–54.
5. Ouslander JG, Greengold BA, Silverblatt FJ, et al. An accurate method to obtain urine for culture in men with external catheters. *Arch Intern Med* 1987;147(2):286–8.
6. Nicolle LE, Harding GK, Kennedy J, et al. Urine specimen collection with external devices for diagnosis of bacteriuria in elderly incontinent men. *J Clin Microbiol* 1988;26(6):1115–9.
7. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):411–32.
8. Bengtsson C, Bengtsson U, Bjorkelund C, et al. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32(4):284–9.
9. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):513–29.
10. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11(3):647–62.
11. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infectious Disease Clinics of North America* 2003;17(2):367–94.
12. Rodhe N, Mölstad S, Englund L, et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract* 2006;23(3):303–7.
13. Kunin CM, McCormack RC. An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among nuns and working women. *N Engl J Med* 1968;278(12):635–42.
14. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13(1):150–4.
15. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):316–22.

16. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110(2):138–50.
17. Hedin K, Petersson C, Widebäck K, et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002;20(3):166–8.
18. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med* 1986;80(2):208–14.
19. Barabas G, Mölstad S. No association between elevated post-void residual volume and bacteriuria in residents of nursing homes. *Scand J Prim Health Care* 2005;23(1):52–6.
20. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146(6):719–23.
21. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria - a long-term study. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22(1):31–4.
22. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *Br Med J* 1969;1(5647):804–6.
23. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97(5):723–38.
24. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643–54.
25. Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(2).
26. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161(11):1421–7.
27. Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S, Galinski J, et al. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients 14-year follow-up. *Mater Med Pol* 1995;27(3):91–5.
28. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, et al. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study G. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576–83.
29. Heinamaki P, Haavisto M, Hakulinen T, et al. Mortality in relation to urinary characteristics in the very aged. *Gerontology* 1986;32(3):167–71.
30. Nordenstam GR, Brandberg CA, Oden AS, et al. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N Engl J Med* 1986;314(18):1152–6.
31. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. *JAMA* 1987;257(8):1067–71.
32. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? (erratum appears in *Ann Intern Med* 1994;121(11):901). *Ann Intern Med* 1994;120(10):827–33.
33. Dontas AS, Kasviki-Charvati P, Papanayiotou PC, et al. Bacteriuria and survival in old age. *N Engl J Med* 1981;304(16):939–43.
34. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;83(1):27–33.
35. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann J Med* 1995;122(10):749–54.
36. Boscia JA, Kobasa WD, Abrutyn E, et al. Lack of association between bacteriuria and symptoms in the elderly. *Am J Med* 1986;81(6):979–82.
37. Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, et al. Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. *Am J Med* 1996;100(1):71–7.
38. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160(5):678–82.
39. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GK, et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983;309(23):1420–5.
40. Nicolle LE, Henderson E, Bjornson J, et al. The association of bacteriuria with resident characteristics and survival in elderly institutionalized men (erratum appears in *Ann Intern Med* 1987;107(1):124). *Ann Int Med* 1987;106(5):682–6.
41. Grabe M, Forsgren A, Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18(1):37–42.
42. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(7):691–5.