

Peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn

Urinveisinfeksjon er en av de vanligste bakterielle infeksjoner hos barn. De fleste kan trygt behandles med perorale antibiotika. Ved empirisk valg av antibiotika må man vurdere om det er øvre eller nedre urinveisinfeksjon, om barnet kan svelge tabletter eller ikke og ta hensyn til økende resistens hos *Escherichia coli*, den klart vanligste mikroben ved urinveisinfeksjon hos barn.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Urinveisinfeksjon rammer 2–3 % av guttene og 7–11 % av jentene i alderen 0–16 år (1). Et barn med øvre urinveisinfeksjon har vanligvis feber, nedsatt allmenntilstand og forhøyet CRP-nivå. Barn med nedre urinveisinfeksjon er vanligvis afebrile og i god allmenntilstand, men har ofte vannlatings-symptomer (1, 2).

I valget mellom intravenøs og peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon må man ta hensyn til alder og klinisk presentasjon. Alle barn under tre måneder og alle som er høyfebrile, medtatte, kaster opp eller oppfattes som septiske, bør innlegges i sykehus for intravenøs behandling (1). De som erverver urinveisinfeksjon i sykehus i forbindelse med operasjoner eller etter kateterisering må ofte ha spesiell antibiotikabehandling og oppfølging. I de fleste andre tilfeller anbefales peroral antibiotikabehandling som førstevalg ved urinveisinfeksjon hos barn både i Norge og utlandet (2–4).

I denne artikkelen gjør vi rede for farmakologiske, mikrobiologiske og kliniske forhold som står sentralt når man skal velge et peroralt antibiotikum til behandling av urinveisinfeksjon hos barn.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed. Det er gjort et skjønnsomt utvalg av originalartikler og oversiktsartikler ut fra forfatternes egen erfaring i feltet.

Farmakologiske forhold

Et barn med øvre urinveisinfeksjon skal behandles med baktericide antibiotika som har god penetrasjon i nyreparenkymet. Betalaktamantibiotika er velegnet. To penicilliner (pivmecillinam og amoksisillin) og ett første-generasjons kefalosporin (kefaleksin) er de eneste perorale betalaktamer til behandling av urinveisinfeksjon som er på markedet i Norge. På grunn av kort halveringstid bør disse preparatene doseres minst tre ganger i døgnet. Bivirkningsprofilen er relativt lik,

vanligst er bivirkninger i hud og gastro-intestinalkanal. Kombinasjonen amoksisillin-klavulansyre er ennå ikke på markedet i Norge, men er mye brukt i andre land. Klavulansyre er en betalaktamasehemmer som forhindrer at amoksisillin blir inaktivert av betalaktamaser, spesielt fra gramnegative bakterier. Farmakokinetikken og bivirkningsprofilen for kombinasjonspreparatet er ellers lik modersubstansen amoksisillin.

Trimetoprim-sulfametoksazol (TMS) hemmer to påfølgende trinn i bakteriens folsyresyntese, og virker bactericid ved konsentrasjoner der virkestoffene hver for seg kun har bakteriostatisk effekt. Halveringstiden for begge innholdsstoffene angis til 8–15 timer, men varierer med alderen (5). Trimetoprim-sulfametoksazol kan doseres to ganger i døgnet. Bivirkninger i hud og gastro-intestinalkanal, i hovedsak relatert til sulfametoksazol, er vanligst. Risikoen for slike reaksjoner øker med økende dose og behandlingstid. Det er beskrevet meget sjeldne, men alvorlige blod- og leverbivirkninger (5). Trimetoprim-sulfametoksazol anbefales ikke til spedbarn under seks uker. Hos nyfødte kan sulfametoksazol konkurrere med bilirubin om binding til albumin og gi økt risiko for kjerneicterus. Hos barn under 2–3 måneder kan hemming av folsyresyntesen medføre folsyremangel.

Kinoloner er bredspektrede antibiotika med baktericid effekt og god vevspenetrasjon. Det anbefales imidlertid tilbakeholdenhet med bruk av kinoloner til barn på grunn av risikoen for bivirkning på brusk og skjelett. Permanente osteoartikulære problemer eller påvirket vekst er dog ikke dokumentert (6).

Barn med nedre urinveisinfeksjon kan behandles med bakteriostatiske preparater som nitrofurantoin og trimetoprim. Nitrofurantoin har flere ulike angrepspunkter hos grampositive og gramnegative urinveispatogene bakterier. Forekomsten av resistens mot nitrofurantoin hos *Escherichia coli* har vært stabilt lav i flere tiår (5). Nitrofurantoin skilles ut renalt, men har dårlig vevspenetrasjon

og skal derfor ikke brukes ved øvre urinveisinfeksjon. Vanligst er bivirkninger i hud og gastro-intestinalkanal. Inntak i forbindelse med måltidene øker absorpsjonen og gir mindre risiko for kvalme. Det er beskrevet meget sjeldne tilfeller av alvorlige bivirkninger fra lunge, lever og blod (5). Nitrofurantoin skal ikke brukes til barn under en måned på grunn av økt risiko for bivirkninger hos de aller yngste.

Trimetoprim virker i hovedsak bakteriostatisk, men kan, avhengig av konsentrasjon og følsomhet, være baktericid for enkelte bakteriestammer. Bivirkninger i hud og gastro-intestinale bivirkninger forekommer sjeldnere enn ved bruk av kombinasjonen trimetoprim-sulfametoksazol. Trimetoprim i terapeutiske doser anbefales ikke brukt til barn under 2–3 måneder på grunn av risiko for folsyremangel. Lavdose trimetoprim som forebyggende behandling ved misdannelser i urinveiene har imidlertid vært mye brukt også til nyfødte og anses som trygt.

Tabell 1 viser aktuelle perorale antibiotika markedsført i Norge samt formuleringer og preparater som kan skaffes etter søknad om registreringsfritak.

Mikrobiologiske forhold

E coli forårsaker over 90 % av alle urinveisinfeksjoner hos barn som er ervervet utenfor sykehus (4, 7). Hos dem som har urinveisinfeksjon forårsaket av andre agenser enn *E coli*, er det høyere sannsynlighet for medfødt misdannelse i nyre/urinveier (8). Figur 1 (9) viser resistensforhold hos *E coli* for aktuelle perorale antibiotika. Man får vanligvis god klinisk effekt ved urinveisinfeksjon selv om resistensundersøkelsen viser at det er intermedieær følsomhet for det aktuelle medikamentet. Dette skyldes at de aktuelle antibiotika skilles ut renalt, dermed blir det høy konsentrasjon i urinen.

Hovedbudskap

- Peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon er trygt hos de fleste barn over tre måneder
- I Norge mangler vi godt egnede antibiotikamiksturer for å behandle øvre urinveisinfeksjon hos barn som ikke kan svelge tabletter
- Ved nedre urinveisinfeksjon er nitrofurantoin er fornuftig førstevalg

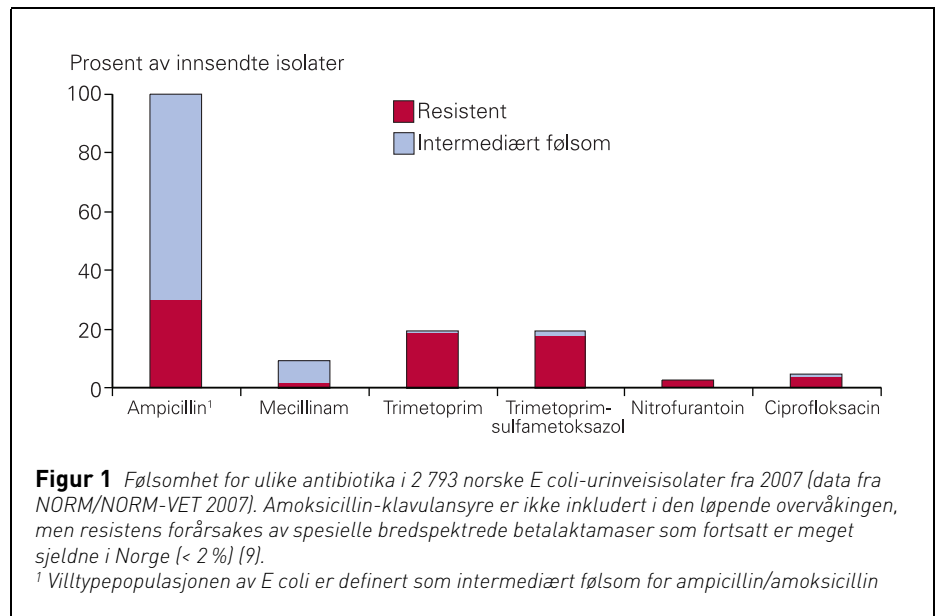
Ved øvre urinveisinfeksjon frarådes ofte empirisk valg av antibiotika med resistensrate over 20% (10). I 2007 var nærmere 30% av norske E coli-urinveisisolater høygradig resistente mot ampicillin/amoksisicillin (11). Andelen ampicillinresistens blant E coli-urinveisisolater fra barn innlagt i St. Olavs hospital økte fra 20% i 1993 til 42% i 2002 (12). Amoksisicillin er derfor ikke lenger egnet som empirisk førstevalg. Nesten 20% av norske E coli-urinveisisolater nasjonalt (fig 1) (9) og over 30% av urinveisisolater fra barn innlagt i St. Olavs hospital er i dag resistente mot trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol (11, 12). Trimetoprim-sulfametoksazol er derfor heller ikke et optimalt førstevalg ved empirisk behandling av øvre urinveisinfeksjon hos barn. Det finnes ingen løpende overvåking av resistens mot amoksisicillin-klavulansyre hos E coli-urinveisisolater, men resistens mot amoksisicillin-klavulansyre forårsakes av bredspektrede betalaktamaser som fortsatt er sjeldne i Norge (9).

Mecillinam, nitrofurantoin og ciprofloxacin har alle en gunstig resistensprofil (fig 1) (9, 11). På grunn av uheldig økologisk profil bør kinoloner imidlertid ikke brukes empirisk, men forbeholdes vanskelige tilfeller med behandlingssvikt eller uvanlige agenser (6).

Hos klebsiellaarter og Pseudomonas aeruginosa er det høyere forekomst av resistens mot alle de ovennevnte antibiotika. Antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon med slike bakterier skal derfor alltid styres etter resistenstesting.

Kliniske forhold og anbefalinger

Tabell 1 gir anbefalinger om valg av perorale antibiotika ved urinveisinfeksjon hos barn.



Ved empirisk valg av antibiotika må man primært ta hensyn til dekning mot E coli. Det er viktig å unngå terapissvikt hos barn med øvre urinveisinfeksjon – en alvorlig tilstand med risiko for permanent nyreskade. Nedre urinveisinfeksjon er mindre alvorlig, og man kan i større grad akseptere terapissvikt etter empirisk behandling og endre behandlingen ved manglende klinisk effekt eller i henhold til dyrkingssvar. Barn under 4–5 år har ofte vansker med å svelge tabletter. En løsning kan være å dele eller knuse dem, men vond smak er ofte et problem. Miksturer og/eller dråper er derfor bedre egnet, men i Norge finnes det dessverre få flytende preparater som er egnet til behandling av øvre urinveisinfeksjon på markedet (tab 1).

Ved øvre urinveisinfeksjon fremstår pivmecillinam som et gunstig empirisk førstevalg hos barn som kan svelge tabletter. Pivmecillinam mikstur ble avregistrert i 2004, og det foreligger ikke planer om å markedsføre noen ny mikstur. Amoksisicillin-klavulansyre har god dokumentert effekt ved behandling av urinveisinfeksjon hos barn (2, 4) og fremstår også som et gunstig empirisk førstevalg ved øvre urinveisinfeksjon hos barn her i landet. Det er å ønske at dette medikamentet i både tablett- og miksturform kommer på markedet her i nærmeste fremtid. Økende problemer med resistens gjør at verken amoksisicillin eller trimetoprim-sulfametoksazol lenger er gode førstevalg ved øvre urinveisinfeksjon.

Tabell 1 Perorale antibiotika til behandling av urinveisinfeksjon hos barn

Antibiotikum	Tabletter	Mikstur	Øvre urinveisinfeksjon	Dosering ved øvre urinveisinfeksjon	Nedre urinveisinfeksjon	Dosering ved nedre urinveisinfeksjon
Pivmecillinam	Markedsført ¹	Ikke tilgjengelig	Empirisk førstevalg	10–15 mg/kg × 3	Empirisk førstevalg	7 mg/kg × 3
Amoksisicillin-klavulansyre	Ikke markedsført	Ikke markedsført	Empirisk førstevalg	13–17 mg/kg × 3	Forbeholdes øvre urinveisinfeksjon	
Trimetoprim-sulfametoksazol	Markedsført	Markedsført	Kan brukes, men fortrinnsvis først etter resistensbestemmelse	0,5 ml/kg × 2 ²	Forbeholdes øvre urinveisinfeksjon	
Amoksisicillin	Markedsført	Markedsført	Bare etter resistensbestemmelse	13–17 mg/kg × 3	Kan brukes	7 mg/kg × 3
Trimetoprim	Markedsført	Markedsført	Ikke egnet		Kan brukes	2–3 mg/kg × 2
Nitrofurantoin	Markedsført ³	Ikke markedsført	Ikke egnet		Empirisk førstevalg	1,5–2 mg/kg × 2
Ciprofloxacin	Markedsført	Ikke markedsført	Empirisk bruk frarådes hos barn og av økologiske årsaker	8–10 mg/kg × 2	Bør ikke brukes på denne indikasjon	
Ceftibuten	Ikke markedsført	Ikke markedsført	Empirisk bruk frarådes av økologiske årsaker	9 mg/kg × 1	Bør ikke brukes på denne indikasjon	

¹ Pivmecillinam tabletter à 200 mg, med delestrek. Tabletten kan knuses og strøs på mat, men smaken er vond

² Trimetoprim-sulfametoksazol mikstur – 8 mg trimetoprim og 40 mg sulfametoksazol per ml

³ Nitrofurantoin finnes som vannløselige tabletter, men smaken er vond. Nitrofurantoin dråper har bedre smak, men er ikke markedsført i Norge

I flere land brukes tredjegerasjons kefalosporinmiksturer i behandlingen. Effekten av disse er godt dokumentert (2, 7), men høyt forbruk av bredspektrede kefalosporiner gir økt risiko for resistensutvikling. Kefaleksin er mindre egnet som empirisk behandling, siden villtypepopulasjonen av *E coli* er lite følsom og kefaleksin inaktiveres av de vanlige betalaktamasene man finner hos *E coli*. Anbefalt behandlingstid ved øvre urinveisinfeksjon er 7–10 dager (1).

Ved nedre urinveisinfeksjon finnes et noe større utvalg av aktuelle antibiotika i egnede formuleringer (tab 1). Trimetoprim mikstur har vært et godt alternativ, men økende resistensutvikling gjør empirisk bruk mer usikker. Nitrofurantoin burde etter vår mening være empirisk førstevalg ved nedre urinveisinfeksjon hos barn. Tablettene er vannløslige, men vond smak gjør oppløsningen vanskelig å administrere til barn. Markedsføring av nitrofurantoin i dråpeform ville derfor være et nyttig supplement. Ved nedre urinveisinfeksjon anbefales minst tre dagers behandling (1, 3).

Claus Klingenberg

claus.klingenberg@unn.no
Barneavdelingen
Barne- og ungdomsklinikken
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø
og

Barneavdelingen
Institutt for klinisk medisin
Universitet i Tromsø

Lars Småbrekke

Institutt for farmasi
Det medisinske fakultetet
Universitetet i Tromsø

Henrik Døllner

Barne- og ungdomsklinikken
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriefag, barne- og
kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Gunnar Skov Simonsen

Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Universitetssykehuset Nord-Norge
og
Avdeling for mikrobiologi og virologi
Universitetet i Tromsø
og
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Oppgitte interessekonflikter: Claus Klingenberg og Henrik Døllner har mottatt reisetilskudd fra Wyeth. De to andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management. Clinical guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007.
2. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD003772.

3. Akuttveileder i pediatri. 2. utg. Oslo: Norsk barnelegeforening, 2007.
4. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386.
5. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172: 448–53.
6. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 64–70.
7. Marild S, Jodal U, Sandberg T. Ceftributen versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 521–6.
8. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A et al. Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 581–5.
9. Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen B et al. Bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative stavbakterier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2741–5.
10. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41–50.
11. NORM/NORM-VET 2007. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø: NORM/NORM-VET, 2008. www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten [21.4.2009].
12. Valør E, Døllner H. Urinveisinfeksjon hos barn på RiT/St. Olavs hospital: bakteriologi og resistenforhold over en 10 års periode. Studentoppgave. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 2006.

Manuskriptet ble mottatt 15.1. 2009 og godkjent 7.5. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.