

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

Urinvejsinfektioner hos ældre

Af Anne Holm*, Gloria Cordoba* og Ute Wolff Sönksen**

Afgrænsning og definitioner

Urinvejsinfektion (UVI) er en hyppig lidelse blandt ældre. 10 % af kvinder over 65 år oplyser, at de har haft symptomer på en UVI indenfor det seneste år, og UVI er blandt de hyppigste infektiøse årsager til indlæggelse blandt ældre. De fleste studier, der beskæftiger sig med UVI hos ældre, er udført blandt plejehjemsbeboere, hvoraf mange er immobile, har urinvejskateter eller andre komplicerede faktorer, hvorfor man tidligere betragtede alle ældre > 65 år med UVI som komplicerede tilfælde. Der er dog kun begrænset evidens for, at alder i sig selv øger risikoen for komplikationer, medmindre der er komorbiditet. En nyere definition skelner derfor mellem *ukompliceret UVI* hos ældre kvinder med normal nyrefunktion og blæretømning, og *kompliceret UVI* hos ældre mænd samt hos begge køn ved tilstedeværelse af komorbiditet, brug af permanent urinvejskateter samt recidiverende UVI, se faktaboks. Denne definition vil også blive brugt i denne gennemgang.

Recidiverende UVI defineres som tre eller flere tilfælde af UVI inden for

Faktaboks. Definition for UVI hos ældre.

<i>Ukompliceret UVI</i>	Ældre raske kvinder > 65 år Bor i eget hjem, selvhjælpen, intet væsentligt besvær med blæretømning
<i>Kompliceret UVI</i>	Alle ældre mænd > 65 år Ældre kvinder > 65 år med komorbiditet og/eller nedsat mobilitet og/eller besvær med blæretømning Alle institutionaliserede ældre Ældre kvinder med recidiverende UVI (≥ 3 UVI de seneste 12 måneder eller 2 UVI de seneste 6 måneder)

de seneste 12 måneder eller to tilfælde af UVI inden for de seneste 6 måneder. Recidiverende UVI er en klinisk udfordring både på grund af generne for den enkelte patient og den øgede risiko for resistens på grund af gentagne behandlinger. Kvinder har øget risiko for recidiverende UVI postmenopausalt, ligesom diabetes, inkontinens, tidligere UVI, seksuel aktivitet, urinretention og cystocele er risikofaktorer hos ældre kvinder. Urinvejsinfektion hos mænd forekommer sjældnere end hos kvinder og er ofte forbundet med urologisk patologi som for eksempel prostatahypertrofi og de hermed forbundne urologiske indgreb, såsom transrektal prostatabiopsi.

Asymptomatisk bakteriuri hos ældre

Asymptomatisk bakteriuri (ASB) forekommer hyppigt hos ældre, især hos

plejehjemsbeboere og patienter med komorbiditet. Tabel 1 viser prævalensen af bakteriuri hos forskellige alders- og befolkningsgrupper og forekomst af forskellige bakteriespecies hos disse.

Ved definition af ASB skelnes der ofte mellem mænd og kvinder, da kvinder har en højere forekomst af bakterier i urinen. For kvinder defineres ASB som dyrkning af samme bakterie i to prøver fra midtstråleurin, taget uafhængigt af hinanden, med vækst af > 10⁵ CFU/ml i monokultur fra en patient, der ikke har typiske symptomer på UVI. For mænd gælder samme definition, dog behøver der kun at have været betydende vækst af den samme bakterie i én urindyrkning. For urin taget ved suprapubisk punktur gælder tilstedeværelse af en bakterie i monokultur i ≥10² CFU/ml.

* Center for forskning og uddannelse i almen medicin, Københavns Universitet

** Referenceafsnit for antibiotika, resistens og stafylokokker, Statens Serum Institut

Tabel 1. Hyppigst forekommende bakterier i dyrkninger ved asymptomatisk bakteriuri (ASB) sammenlignet med raske yngre voksne, beskrevet i %.

	Raske kvinder 18-60 år ekskl. gravide	Raske mænd 18-60 år	Ældre > 65 i eget hjem	Ældre > 65 på plejehjem	Kateteriserede patienter
Prævalens af ASB i % af befolkningsgruppen	(1-9 %)	(1-2 %)	(2-50 %)	(14-75 %)	(9-100 %)
Forekomst af de hyppigste fund¹					
Høj					
<i>Escherichia coli</i>	91	25	80	60	35
<i>Enterococcus faecalis</i>	33	23	8	10	25
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	7	53	10	6
<i>Proteus spp.</i> ²			10	24	
Mellem					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8	17	22	21
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	6	5	10		4
<i>Pseudomonas spp.</i>		12	18	14	25
<i>Enterobacter spp.</i>					11
Lav – meget lav					
<i>Providencia spp.</i>			2	16	
<i>Morganella morganii</i>			2		10
<i>Serratia sp.</i>	5	2			
<i>Citrobacter freundii</i>			2		

¹ angivet som gennemsnit > 25 %, 10-25 % og < 10 %² høj forekomst blandt diabetikere: 35 %

Tallene er aggregerede procent fra forskellige studier og giver derfor ikke samlet 100 %. Tabellen er baseret på IDSA guidelines fra 2005 og opgørelse ved IPE, FEMS, 2013

Risikofaktorer for at have ASB omfatter udover kønnet, institutio- nalisering, blærekateter, stigende al- der, neurologiske funktionstab og immobilitet samt diabetes. En del nyere studier beskæftiger sig med årsager til ASB, herunder lokale fak- torer (fx alders- og hormonbetin- gede ændringer af slimhinden), im- munstatus hos patienten samt mu- lige patogene faktorer i de pågæl- dende bakterier.

ASB bør ikke behandles med anti- biotika hverken hos raske ældre eller ældre kateterbærere m.m. Studier har vist, at behandling af ASB ikke redu- cerer sygelighed eller risikoen for reci- div af infektion, dog ses længereva- rende reduktion i mængden af bakte- rier i urinen.

Sammedagsdiagnostik med urinstiks og urinmikroskopi

Sammedagsdiagnostik af ukomplice- ret UVI hos raske ældre følger samme retningslinjer som hos yngre og om- fatter grundig anamnese, brug af urinstiks og i mange praksis brug af fasekontrastmikroskopi af urinen.

Typiske symptomer på UVI er smerter ved vandladning, hyppig vandladning og øget vandladnings- trang samt makroskopisk hæmaturi. Ved sidstnævnte anbefales det at be- gynde antibiotisk behandling straks, og oftest vil der være behov for yder- ligere udredning. Urinstiks har høj ne- gativ prædiktiv værdi, mens en positiv nitrit hos ældre har en mellemhøj po- sitiv prædiktiv værdi og støtter mis- tanken om UVI. Mikroskopi kan bru-

ges til at påvise tilstedeværelse af bakterier i urinen, herunder give et muligt skøn om bakteriearten, og kan således bidrage til at be- eller af- kræfte mistanken om UVI, men der er dog begrænset litteratur om præcision af mikroskopi. Ved kompliceret UVI, herunder recidiverende UVI, anbefales det altid at supplere med en resi- stensbestemmelse, hvis urinstiks eller mikroskopi tyder på bakteriuri.

Urindyrkning i praksis og på mikrobiologisk afdeling

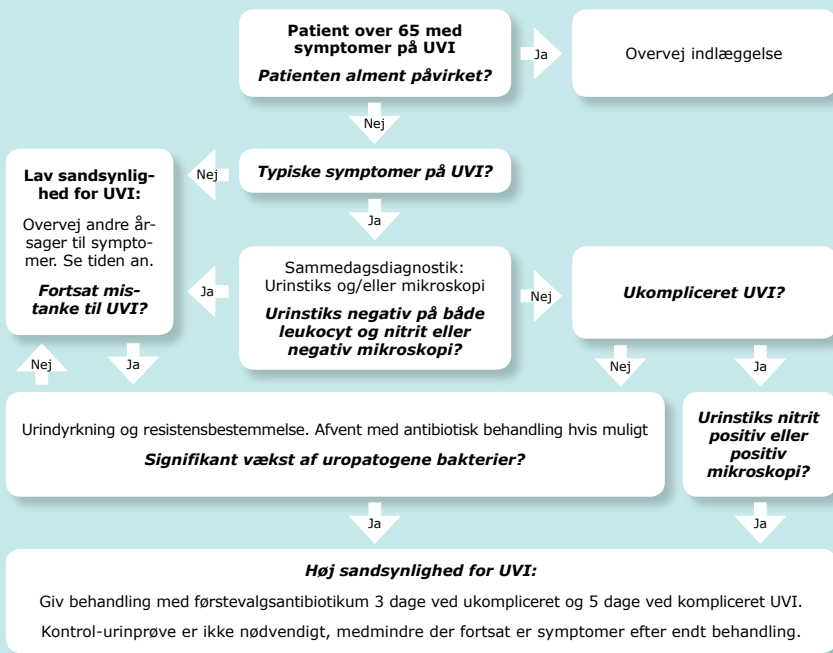
Danmark adskiller sig fra de fleste an- dre lande i verden ved, at der udføres urindyrkning i almen praksis, hvilket giver mulighed for hurtigt at kunne målrette den antibiotiske behandling til bakteriearten og resistensmønste- ret.

Urindyrkning udført i almen prak- sis er sammen med symptomatolo- gien som regel tilstrækkeligt til at be- kræfte eller udelukke UVI. Hvis pa- tienten har kompliceret UVI, bør der suppleres med resistensbestemmelse. Hvis patientens symptomer og risiko for komplikationer tillader det, afven- tes med behandling, indtil svar på dyrkning og resistensbestemmelse foreligger. Ved negativ dyrkning, men fortsat typiske symptomer bør prøven gentages. Se flowchart for udredning af akutte symptomer hos ældre pa- tienter med ukompliceret og kompli- ceret UVI.

Positive dyrkningsresultater er af- hængige af væksten af bakterier med få vækstkrav. Ved symptomer trods negativ dyrkning kan dette skyldes forekomst af bakterier med særlige vækst- eller iltkrav, og det anbefales her, at urindyrkningen sendes til et klinisk mikrobiologisk laboratorium. Det samme gælder for patienter med meget komplicerede problemstillinger og særlige resistensmekanismer.

Bemærk ved forsendelser, at der er borsyre i glasset for at stabilisere bakterietallet. Ved for lidt urin kan borsyrekoncentrationen blive for høj, ligesom resultatet kan påvirkes af borsyre-følsomme bakterier.

Flowchart for udredning af akutte symptomer hos ældre patienter med ukompliceret og kompliceret UVI.



Særlige udfordringer ved diagnostik

Ældre immobile kan have vanskeligheder med at levere en midtstråleurin, hvilket kræver grundig instruktion og eventuel hjælp ved prøvetagning. Der kan om nødvendigt foretages engangskateterisation. I et mindre studie på 52 ældre inkontinente patienter foretog man dyrkning fra højst tre timer gamle bleer med tilfredsstillende dyrkningsresultater, dette kræver dog en betydelig indsats omkring rene procedurer og medfører meget høj risiko for kontaminering, hvorfor det grundlæggende må frarådes.

Ældre med demens eller andre kognitive deficit, der umuliggør en anamnese, gør det vanskeligt at vurdere, om der er symptomer. Der er ingen evidens for, at antibiotika har effekt ved mere uspecifikke symptomer som øget forvirring eller nedsat appetit, men der foreligger kun få studier på området.

Kateterbærere

Såvidt mulig anbefales brug af intermitterende kateterisation til ældre

med besværet blæretømning. Kateterrelateret UVI er vanskelig at diagnosticere grundet høj forekomst af bakteriuri, men ofte fravær af symptomer.

Det Amerikanske Selskab for Infektionsmedicin (IDSA) anbefaler følgende diagnosekriterier for kateterrelateret UVI:

- vækst af $> 10^3$ CFU/ml i monokultur fra en patient, der har typiske symptomer på UVI såsom feber eller kulderyster uden andre identificerbare årsager, og
- vækst af $> 10^5$ CFU/ml i monokultur fra en patient med ukarakteristiske symptomer såsom generel utilpashed, ændret mental tilstand, eventuel påvirket almen tilstand uden andre identificerbare årsager.

Såfremt det er muligt, anbefales det, at kateteret skiftes i forbindelse med kliniske symptomer på UVI, og at urinprøven tages som ren intermitterende kateterisation (RIK).

Behandling

Akut behandling

Antibiotisk behandling anbefales kun

ved tydelig symptomatologi og tydelige tegn på bakteriuri. For alle andre anbefales det at afvente resultater af dyrkningen samt af eventuelle andre tiltag. Smertestillende behandling kan eventuelt tilbydes i ventetiden.

Standardanbefalinger for antibiotisk behandling fremgår af tabel 2. I Danmark er pivmecillinam valgt som anbefalet standardbehandling af UVI, både ukompliceret og kompliceret, baseret på kendt følsomhed for dette stof i *E.coli* samt i forventning om mindste risiko for resistensudvikling. Resistensforekomsten i *E.coli* fra urinsvejsinfektioner indberettes årligt til Statens Serum Institut fra de klinisk mikrobiologiske afdelinger og omfatter både hospitalsuriner og uriner fra almen praksis, sidstnævnte udgør dog et selekteret materiale grundet den ovenfor omtalte store brug af urindyrkninger i egen praksis. Overvågningen af resistens foregår i DANMAP-regi og kan følges på årlig basis (www.danmap.org). Forekomsten af resistens i *E.coli* fra i øvrigt raske patienter vil oftest være lavere end den ved overvågningen observerede resistens.

Der foreligger kun få studier omhandlerende behandlingsvarighed ved UVI. Et prospektivt multicenterstudie med i alt 844 patienter i alderen 18 til 60 år undersøgte henholdsvis 3 og 7 dages mecillinam mod placebo og fandt bedre subjektiv og symptomatisk bedring ved 7 dages behandling. Der var dog ingen statistisk betydende forskel på *cure rate* og bakteriuri ved 5-7 ugers opfølgning, og studiet brugte lavere doser, end vi anbefaler i Danmark.

Under ovennævnte forudsætning om, at raske ældre kvinder kan sidestilles med yngre, anbefales det derfor, at akut ukompliceret cystitis kan behandles med 3 dages pivmecillinam. Øvrige ældre kvinder og mænd med cystitis behandles i 5 dage og pyelonefritis i 10-14 dage.

Nitrofurantoin frarådes ofte til ældre grundet risikoen for lungefibrose ved nedsat nyrefunktion. Der foreligger fortsat ingen prospektive, rando-

Table 2. Antibiotikabehandling af urinvejsinfektion hos ældre.

	Førstevalgsantibiotika*	Andenvalgsantibiotika/ved penicillinallergi
Akut cystitis hos ældre raske kvinder i eget hjem	pivmecillinam 400 mg ×3 oralt i 3 dage	nitrofurantoin** 50 mg ×4 oralt i 3 dage eller sulfamethizol 1 g ×2 oralt i 3 dage eller trimethoprim 200 mg ×2 oralt i 3 dage
Akut cystitis hos øvrige ældre	pivmecillinam 400 mg ×3 oralt i 5 dage	nitrofurantoin** 50 mg ×4 oralt i 7 dage eller trimethoprim 200 mg ×2 oralt i 5 dage eller sulfamethizol 1 g ×2 oralt i 5 dage
Akut pyelonefritis hos ikke indlæggelseskrævende raske ældre i eget hjem	pivmecillinam 400 mg ×3 oralt i 10-14 dage	ved penicillinallergi eller særlig resistensproblematik ciprofloxacin 500 mg ×2 oralt i 10-14 dage

* Behandlingen ændres eventuelt, afhængigt af resistensbestemmelsen

** Nitrofurantoin bør ikke gives ved nedsat nyrefunktion

miserede studier på området, men det amerikanske selskab for geriatri har i 2016 ændret dets rekommandationer omkring nitrofurantoin baseret primært på to nyere, retrospektive studier. Det anbefales således, at nitrofurantoin godt kan gives til raske ældre med bevaret nyrefunktion og creatininclearance > 30 ml/min.

Selv om ciprofloxacin tåles godt af de fleste, frarådes stoffet som første valg grundet den betydelige risiko for resistensudvikling, der er forbundet med brugen. Ciprofloxacin står sammen med cefalosporiner på Sundhedsstyrelsens liste over antibiotika, der anbefales brugt udelukkende i situationer, hvor den mikrobiologiske diagnostik har vist, at andre midler ikke kan anvendes, samt hos patienter med påvist penicillinallergi og pyelonefritis.

Recidiverende UVI

Antibiotisk behandling til forebyggelse af recidiverende UVI frarådes generelt. De fleste studier, der har undersøgt

antibiotisk behandling af recidiverende UVI, fandt, at virkningen sjældent varede udover behandlingsperioden. Ved forebyggende behandling kan der udvikles resistens i patientens flora.

Det anbefales så vidt muligt at eliminere mulige fysiologiske og anatomiske årsager samt at overveje tilstedeværelse af bakterier, der ikke kan dyrkes frem ved standarddyrkning. Således anbefales urologisk og for kvinder eventuel gynækologisk udredning, mikrobiologisk dyrkning, eventuelt med brug af særlige medier.

Såfremt andre tiltag har været uden resultat, kan der i sjældne tilfælde forsøges med langtidsbehandling (3 til 6 måneder) med skift af stofgruppe hver 6. uge, fx pivmecillinam 200 mg×3 dgl. i 6 uger, herefter trimethoprim 100 mg×1 i 6 uger, fulgt af nitrofurantoin 50 mg×1 i 6 uger. Der foreligger ingen evidens for, at denne behandling giver vedvarende symptomlindring jævnfør ovenstående. Anbefalingen om skift af præpa-

rater er baseret på en teoretisk forventning om, at resistensudvikling herved så vidt muligt undgås. Der er fortsat behov for prospektive studier, der kan belyse både symptomatisk og objektiv bedring af recidiverende UVI samt mulige bivirkninger forbundet hermed, herunder risiko for resistensudvikling.

Profylakse med alternativer til antibiotika

Der findes ingen god evidens for effekten af alternativer til antibiotika til forebyggelse af recidiverende UVI. Et systematisk review omfattende 24 studier om effekten af tranebær viste, at der ingen væsentlig forskel var i forekomst af UVI mellem gruppen, der fik tranebær, og gruppen, der fik placebo. Studierne rapporterede især om problemer med komplians. Evidensen omkring brug af lactobacillus-probiotika til forebyggelse er heller ikke entydig.

Et Cochrane-review om østrogens mulige effekt omfattende ni studier fandt, at oral østrogen ikke reducerede recidiverende UVI i forhold til placebo. To af studierne, hvor vaginalt østrogen blev sammenlignet med placebo, viste, at vaginalt østrogen kan reducere antallet af UVI hos kvinder efter overgangsalderen, men at effekten er afhængig af, hvilken type østrogen der anvendes, samt varigheden af behandling. Effekten af vaginalt østrogen må derfor betegnes som tvivlsom, men det kan forsøges, hvis der ikke er kontraindikationer.

Et Cochrane-review om effekten af methenaminhippurat (Haiprex) til at forebygge recidiverende UVI fandt nogen effekt hos patienter uden anomaliteter i urinvejene eller neuropatisk blære. Det er muligt, at methenaminhippurat er effektivt til at forebygge recidiverende UVI hos denne gruppe.

Korrespondance

Anne Holm, anneholm@sund.ku.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk