

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Urinvejsinfektioner og asymptomatisk bakteriuri hos gravide

Af Lars Henning Pedersen* og Ute Wolff Sönksen**

Urinvejsinfektioner (UVI) hører til blandt de hyppigste bakterielle infektioner og er årsag til ca. 6.500 hospitalsindlæggelser om året. Kvinder har øget risiko for at pådrage sig en UVI bl.a. grundet den anatomisk korte afstand mellem urinrørets munding og endetarmsåbningen. Hos gravide er der en yderligere øget risiko for, at bakterier vandrer fra blæren til nyrebækkenet, delvist betinget af en fysiologisk dilatation af både ureteres og nyrepelvis, der kan observeres allerede fra 8. gestationsuge. Der indlægges årligt 150-200 gravide kvinder med urinvejsinfektion. UVI er hos gravide associeret med øget risiko for maternel og neonatal morbiditet og mortalitet, selv når infektionen forløber asymptomatisk. Specielt gruppe B-streptokokker (GBS) er farlige for det nyfødte barn.

Vi vil her give en oversigt over centrale aspekter af screening, diagnostik og behandling af UVI hos gravide.

* Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital/Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
** Referenceafsnit for antibiotika, resistens og stafylokokker, Statens Serum Institut

Asymptomatisk bakteriuri

Asymptomatisk bakteriuri forekommer hos ca. 5-13% af gravide, og ubehandlet vil 20-30% udvikle pyelonefrit. Tabel 1 giver en oversigt over de hyppigst forekommende bakterier i urinen hos gravide. Asymptomatisk bakteriuri kan være associeret med bl.a. præterm fødsel og lav fødselsvægt hos børnene, og antibiotisk behandling nedsætter risikoen herfor. For eksempel fandt et Cochrane-review fra 2015 en relativ risiko for præterm fødsel på 0,27 [0,11-0,62] og for lav fødselsvægt på 0,64 [0,45-0,93] efter antibiotisk behandling af asymptomatisk bakteriuri. Samlet anbefales screening for asymptomatisk bakteriuri hos gravide og behandling heraf.

Screening og diagnostik

Screening for asymptomatisk bakteriuri er i Danmark del af den almindelige svangreprofylakse, og hos alle gravide undersøges urinen som regel ved stix ved rutinekontroller hos egen læge og jordemoder. Urinstix har høj negativ prædiktiv værdi, men er upålidelig til diagnostik af UVI. Ved en positiv stix hos asymptomatiske gravide bør urinen derfor dyrkes før opstart af antibiotika (se Tabel 2). Det er vigtigt, at urinprøven er taget under så rene

Tabel 1. Hyppigst forekommende bakterier i urinen hos gravide.

Patogenicitet (risiko for UVI)	%*
<i>Høj</i>	
<i>Escherichia coli</i>	86
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> og andre spp.	24
<i>Proteus</i> spp.	9
<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<i>Mellem</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16
<i>Pseudomonas</i> spp.	6
<i>Enterobacter</i> spp.	4
<i>Lav</i>	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	15
<i>Ureaplasma ureolyticum</i>	15
<i>Providencia</i> spp.	6

* Beskrevet forekomst i %.
Tabellen er baseret på IDSA fra 2005

forhold som muligt og som midtstråleurin, da mange gravide ofte har øget udflåd og/eller øget kolonisering af perinæum. Signifikant bakteriuri hos gravide uden symptomer defineres

Tabel 2. Anvendelse af urinstix i diagnostikken.

Brug af urinstix anbefales til *udelukkelse* af bakteriuri.

Resultater for anvendelse af urinstix viser stor heterogenitet grundet studiedesign med varierende populationer. De fleste studier tager ikke højde for prøvetagning, håndtering af urinen, forurening og/eller tilstedeværelse af flere bakterier i urinen.

Den puljede sensitivitet er for gravide beregnet til 0,55 (95% CI) og specificiteten til 0,99 (95% CI).

Den prædiktive værdi af urinstix hos dyrkningsnegative uriner er høj, baseret på puljet sensitivitet og specificitet og bekræftet ved subgruppeanalyser:

	Nitrit	Leucocyt- esterase	Én af begge	Begge
Positiv dyrkning og test	0,55	0,11	0,58	0,99
Negativ dyrkning og test	0,97	0,97	0,95	0,96

res som dyrkning af >100.000 CFU/ml af samme bakterieart. Screening anbefales især i starten af graviditeten, og det anbefales ligeledes at følge op på tidligere positive dyrkningsfund. I særlige tilfælde anbefales rutinemæssigt urindyrkning: hos gravide med anamnese med hyppige urinvejsinfektioner, med UVI tidligere i aktuelle graviditet, eller hvis der i tidligere graviditeter har været præterme veer, præterm vandafgang eller pyelonefrit. Der foreligger ingen rekommandationer for screening i den sidste del af graviditeten hos gravide, hvor urinen ved tidligere undersøgelser er fundet negativ.

Behandling

Behandling af asymptomatisk bakteriuri nedsætter som anført risikoen for en række udfald og anbefales opstartet, når der foreligger en positiv urindyrkning.

Generelt er behandling med antibiotika indiceret ved signifikant bakteriuri af bakterier med kendt høj patogenicitet (tabel 1), for alle andre kan antibiotisk behandling afvente en evt. ny klinisk kontakt, herunder fornyet urindyrkning samt effekten af andre tiltag som fx samtaler om ændret personlig hygiejne, herunder vandladning og intimhygiejne efter samleje m.m. Dog skal behandling altid opstartes ved fund af GBS uanset mængde (se

nedenfor for specielle forhold ved fund af GBS).

Valg af antibiotikum afhænger af dyrknings- og resistenssvar.

Generelt er pivmecillinam 1. valg i Danmark og nitrofurantoin 2. valg forudsat selvfølgelig, at bakterierne er følsomme. Tabel 3 giver en oversigt over fordelagtige antibiotika i de forskellige trimestre samt dosisforslag.

Gruppe B streptokokker (GBS)

GBS er associeret med en øget risiko for neonatal morbiditet og mortalitet. Fund af GBS i urinen skal noteres på svangrepapirerne, og der vil være indikation for behandling med phenoxymethylpenicillin (1 mio IE \times 3 i 7 dage). Ved fund af GBS i urinen vil der altid være indikation for en række tiltag i forbindelse med fødslen, bl.a. i.v.-penicillin peripartum samt 48 timers observation af barnet efter fødslen, også selvom der evt. ikke kan påvises GBS i urinen ved eventuel senere dyrkning i graviditeten.

Akut cystitis

Akut cystitis forekommer relativt hyppigt hos gravide, og risikoen for ascenderende infektion ved akut cystitis er øget i forhold til ikke-gravide.

Diagnostik

Diagnosen baseres på almindelige urinvejssymptomer og/eller plukke-

veer. Urindyrkning bør altid foretages ved klinisk mistanke om cystitis. Er der uterinkontraktioner i 2. eller 3. trimester skal den gravide henvises til en obstetrisk afdeling mhp. nærmere undersøgelse, herunder ultralyd af cervix eller eksploration samt kardiotokeografi (CTG).

Behandling

Ved symptomer skal antibiotikabehandling startes umiddelbart, og altså før der er svar på urindyrkning (tabel 3). Førstevalg vil som regel være pivmecillinam. Når dyrknings svar foreligger, kan antibiotikabehandlingen målrettes (eller eventuelt seponeres), GBS skal behandles som ovenfor beskrevet. Man bør sørge for en kontrol dyrkning tidligst tre dage efter afsluttet behandling pga. risikoen for fortsat (asymptomatisk) bakteriuri.

Ved recidiverende cystitter kan behandling med nitrofurantointabletter 50 mg dagligt være en mulighed. Evidensen for, at behandlingen nedsætter recidivrisikoen, er dog meget svag.

Akut pyelonefritis

Akut pyelonefritis forekommer hos 0,3-2% af gravide, oftest i 2. og 3. trimester pga. kompression/obstruktion af urinvejene. *E. Coli* er det hyppigste bakteriefund (60-80%).

Diagnostik

Symptomerne er som hos ikke gravide, men der kan være uterinkontraktioner som ved cystitis. Ved mistanke bør der henvises akut til obstetrisk afdeling. Videre diagnostik inkluderer urindyrkning, infektionstal, evt. bloddyrkning, ultralyd af cervix eller eksploration afhængigt af gestationsalder samt CTG. Der vil ofte være indikation for ultralydsskanning af nyrer og urinveje for at udelukke afløbshindring eller pyonefrose.

Behandling

Behandling af pyelonefrit bør initialt foregå under indlæggelse for at kunne observere det videre forløb tæt. På grund af en stor risiko for recidiv (op

Tabel 3. Behandling af asymptomatisk bakteriuri og cystitis hos gravide.

Primært anbefales et af følgende antibiotika, der alle tåles i hele graviditeten:

Tabl. pivmecillinam 400 mg ×3 i 5 dage

Tabl. pivampicillin 500 mg ×4 i 5 dage

Tabl. nitrofurantoin 50 mg ×3 i 7 dage

Ved penicillinallergi: Tabl. nitrofurantoin 50 mg ×3 i 7 dage.

Sulfamethizol tåles godt i de første 2 trimestre, men kan give præterm fødsel og kernicterus ved tilstedeværelse af glucose-6-fosfatdehydrogenase-mangel. Sulfamethizol skal derfor gives med forsigtighed til gravide af afrikansk eller mellemøstlig afstamning i 3.trimester.

Cefuroxim frarådes som oral behandling generelt, også til gravide, grundet mistanke om varierende optagelse fra mave-tarm-kanalen og dermed risiko for behandlingssvigt. Cefuroxim er desuden sammen med ciprofloxacin på listen over antibiotika, der af Sundhedsstyrelsen anbefales brugt restriktivt og kun i særlige tilfælde.

Når svar på urindyrkning og resistensbestemmelse foreligger, tages stilling til seponering eller fortsat antibiotikabehandling og evt. skift af præparat.

Ved gruppe B-streptokokker i urinen (uanset mængde) anbefales tabl.

phenoxymethylpenicillin 1 million IE ×3 i 7 dage.

Ved penicillinallergi: Tabl. nitrofurantoin 50 mg ×3 i 7 dage.

til ca. 20%) anbefales urindyrkning 1 uge efter behandlingsophør af pyelonefrit eller eventuelt profylaktisk behandling (tabl. nitrofurantoin 50 mg daglig) i resten af graviditeten.

Konklusion

Diagnostik og behandling af urinvejsinfektioner hos gravide i almen praksis adskiller sig på væsentlige punkter fra ikke-gravide patienter. Screening for og behandling af asymptomatisk bakteriuri anbefales, ved symptomatisk cystitis bør man starte behandling før dyrkningsvar, og behandling af pyelonefrit bør altid initialt foregå under indlæggelse. GBS i urinen hos moren er en alvorlig risiko for det nyfødte barn og medfører en række obstetriske tiltag.

Korrespondance

Ute Wolff Sönksen, UWS@ssi.dk

Litteraturreferencer og habilitet

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

Nye IRF-præparatanmeldelser

Af Marlene Øhrberg Krag, IRF

Acarizax til husstøvmideallergi

Acarizax tilhører gruppen af allergi-immunterapi, hvis formål er at modificere den immunologiske reaktion på allergener ved gentagen eksponering.

Acarizax består af et standardiseret allergenekstrakt fra husstøvmiderne *Dermatophagoides pteronyssinus* og *Dermatophagoides farinae* og forefindes som smeltetablet, der placeres under tungen, som det kendes fra Grazax. Den orale formulering foregår, fraset første dosis, i patientens hjem, og dermed mindskes antallet af lægebesøg og gener ved subkutan injektion.

Det er IRF's samlede vurdering, at Acarizax kan være en relevant til-lægsbehandling ved husstøvmideforårsaget allergisk rhinitis og allergisk astma hos voksne, når symptomatisk behandling ikke er tilstrækkelig. Im-

munterapi er en langvarig behandling, som kræver høj patientmotivation, og efter endt behandling vil symptomatisk behandling sandsynligvis fortsat være påkrævet. Der findes ingen komparative studier mod immunterapi som injektionsbehandling, men indirekte statistiske analyser indikerer, at effekten er sammenlignelig. Acarizax har den fordel, at hjemmebehandling er mulig fraset første dosis, som gives under lægeovervågning. Der er typisk forbigående bivirkninger i form af let allergisk besvær op til de første tre måneder af behandlingen.

Acarizax skal tages dagligt i tre år, og prisen for den samlede behandling er ca. 32.000 kr. Der er i dag generelt klausuleret tilskud til behandlingen, hvis maksimal symptomlindrende behandling ikke er sufficient.

Entresto (sacubitril, valsartan) til hjertesvigt

Entresto er det første lægemiddel i gruppen af kombinerede angiotensin-II-antagonist-nepriylisin-hæmmere (ARNI) indeholdende valsartan og sacubitril. Det anvendes til behandling af hjertesvigt som alternativ til angiotensin convertende enzyme (ACE)-hæmmere/angiotensin-II-antagonister (ARB). Stoffet har vist overbevisende effekt på både overlevelse og genindlæggelse hos patienter med hjertesvigt, som er symptomatiske trods ACE-hæmmer/ARB-behandling i maksimal dosis. Behandlingen bør primært opstartes af kardiologer med erfaring i behandling af hjertesvigtspatienter.

Bivirkningsprofilen ligner bivirkningsprofilen ved den eksisterende behandling med ACE-hæmmer/ARB,

dog med en større hyppighed af symptomatisk hypotension. Man bør derfor være opmærksom på påvirkning af nyrefunktion, hyperkalæmi og symptomatisk hypotension specielt hos de ældre patienter, ligesom samtidig behandling med NSAID bør undgås. Ved forekomst af disse bivirkninger anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler, midlertidig nedtitring eller pausering af Entresto.

Det er IRF's samlede vurdering, at man hos patienter med hjertesvigt, som er symptomatiske trods ACE-hæmmer/ARB-behandling i maksimal dosis, kan overveje skift til Entresto, mens der for nuværende ikke er tilstrækkelig evidens for at anbefale behandlingen til patienter, der ikke kan optitreres til maksimal behandling med ACE-hæmmer/ARB, eller som førstevalgsbehandling til patienter med nydiagnostiseret hjertesvigt.

Behandlingsprisen for Entresto er knap 50 kr./dag, og der kan aktuelt søges om enkelttilskud af lægen, der opstarter behandlingen.

Læs mere på www.irf.dk

Bestil organdonationsbrochurer

Den 8. oktober afholder Danmark den første danske Organdonationsdag, hvor der sættes fokus på organdonation med aktiviteter i hele landet. Bestil den røde donorfolder gratis på distribution@rosendahls.dk og vær med til at sætte fokus på organdonation.



Rationel farmakoterapi – en update!

Brug en dag på at blive opdateret på den nyeste viden inden for udvalgte emner, der fylder i hverdagen i almen praksis. Kursets fire emner er AK-behandling, statinbehandling, behandling for type 2 diabetes samt osteoporose. Kurset henvender sig til alment praktiserende læger. Undervisningen vil være baseret på, at du som deltager kan trække på din kliniske erfaring.

Kurset er tilrettelagt ud fra, at deltagerne har en grundlæggende viden om de fire emner. Det giver dermed mulighed for at blive opdateret på den nyeste viden; det er således ikke et basiskursus i rationel farmakoterapi, men et »update-kursus«.

Undervisningen veksler mellem praksisnære cases og teori og vil sætte fokus på indikation for opstart af lægemiddelbehandling, tilgængelige præparater og valget herimellem, monitoring af behandling, eventuelt skift og seponering. Kurset vil endvidere kortfattet præsentere evidensen bag lægemidlerne med hensyn til terapeutiske fordele, forbehold og bivirkninger.

Kurset er udarbejdet i et samarbejde mellem IRF og regionerne. Programmet for dagen vil indeholde et fast program for alle regioner, der gennemgår de fire emner nævnt ovenfor, og en speciel regional del, der tager fat på regionale problemstillinger og/eller fokusområder ud fra årets emner. I 2016 bliver kurset udbudt i region Nordjylland, Midtjylland og Sjælland.

Regionalt program for Region Nordjylland

Lægemedelenheden vil deltage med regionale lægemiddelstatistikker til dette års fire emner. Lægemedelenheden vil kort præsentere næste års emnerunde for besøg og reklamere for nyhedsbrevene. Farmaceut Heidi Kudsk vil kort præsentere muligheden for besøg med henblik på medicinenemgang. Farmakologisk afdeling vil bidrage med aktuelle emner.

Regionalt program for Region Midtjylland

Medicinteamet fortæller om lægemiddelforbruget i regionen på de fire områder samt smerte og om de regionale tilbud. Speciallæge i klinisk farmakologi Eva Sædder kommer og fortæller om smerteområdet, og hvilke tilbud Klinisk Farmakologisk Afdeling har til almen praksis.

Regionalt program for Region Sjælland

Lægemedelenheden fortæller om lægemiddelforbruget i regionen på de fire områder og om de regionale tilbud for sparring til medicinordination. Klinisk Farmakologisk Enhed kommer og fortæller om, hvilke spørgsmål de typisk får fra de praktiserende læger på områderne og om deres vigtigste budskaber på disse.

Kursusleder: IRF

Undervisere

Mikkel Bring Christensen, speciallæge i klinisk farmakologi
Gitte Krogh Madsen, praktiserende læge
Repræsentanter fra de enkelte regioner
IRF-medarbejdere

Kursusdatoer

6. december 2016 kl. 10.00-16.00
Scandic Aalborg Øst, Aalborg

7. december 2016 kl. 10.00-16.00
Scandic Aarhus City, Aarhus

14. december 2016 kl. 10.00-16.00
Scandic, Ringsted

Pris

1.350 kr per deltager.
Alle deltagere på kurset skal betale kursusgebyret. Der er således ingen gratis pladser på dette kursus.

Få mere information om IRF's kurser på www.irf.dk