

Resistentutveckling hos *Escherichia coli* i urinodlingar från små barn och vuxna

– En analys över 30 år

Jonas Sjödin, ST-läkare, Barn- och ungdomskliniken, Växjö,

jonas.sjodin@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Gunnar Kahlmeter,
specialist i klinisk mikrobiologi, docent.

Sammanfattning

Syfte: Syftet med arbetet är att undersöka resistensutvecklingen hos *E. coli* med ursprung i urinodlingar från små barn och vuxna i Kronobergs län över en 30-årsperiod. Material och metod: Arbetet är en retrospektiv analys av resultatet från resistensbestämningar av *E. coli* utförda vid det mikrobiologiska laboratoriet i Växjö mellan åren 1990 och 2018. Resultaten inhämtades från odlingar tagna i öppenvård i vuxengruppen och från både öppen- och slutenvård för barngrupperna.

Resultat: Under den studerade perioden har resistensen mot ampicillin ökat från ca 20 procent till omkring 35 procent ($p < 0,001$) och mot trimetoprim från strax under 10 procent till strax över 20 procent ($p 1,01 \times 10^{-39}$). Resistens mot cefalosporiner ökar, år 2018 är resistensen 5 procent för cefotaxim och för ceftazidim någon procentenhet lägre ($p 4,8 \times 10^{-14}$ respektive $p 2,93 \times 10^{-7}$ i kohorten 18–50 år). Kinolonresistensen ökar men hur mycket är svårt att exakt säga då metodens känslighet för detektion av kinolonresistens varierat under perioden. Resistensen mot mecillinam ökar sedan mitten av 00-talet till ca 5 procent i vuxengruppen och 7 procent i gruppen 0–2 år ($p 2,52 \times 10^{-24}$ respektive $8,91 \times 10^{-7}$). Resistensen mot nitrofurantoin är fortsatt låg men ändå ökande i vuxengruppen ($p 0,0496$).

Konklusion: Bakteriernas antibiotikaresistens ökade för i princip alla analyserade antibiotika, om än inte signifikant för vissa av barngrupperna på grund av kohorternas storlekar. Högst resistens sågs mot ampicillin och därefter trimetoprim. I takt med ökande förekomst av extended-spectrum betalactamase-producerande bakterier (ESBL) och multiresistens ses en tydlig ökning av resistensen mot cefalosporiner. Ökning av resistens ses även mot kinoloner, dock är öknings-takten svårbedömd. Oroväckande är stigande resistens mot mecillinam, ett av förstahandspreparaten vid cystit. Det enda antibiotikum där det inte skett en betydande ökning av resistens över lång tid är nitrofurantoin. I detta arbete noteras för vissa av antibiotika en skillnad mellan åldersgrupperna, vilken dock inte i alla fall är statistiskt säkerställd, sannolikt i huvudsak beroende på kohorternas storlekar.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	4
Material och metod.....	4
Design	4
Studiepopulation.....	4
Metod	5
Resultat.....	6
Ampicillin.....	6
Cefadroxil.....	6
Cefotaxim.....	6
Ceftazidim.....	7
Fluorokinoloner (ciprofloxacin/nalidixinsyra)	7
Mecillinam.....	7
Nitrofurantoin	7
Tobramycin.....	8
Trimetoprim	8
Diskussion	9
Konklusion	12
Referenser.....	14
Bilaga	16

Introduktion

Urinvägsinfektion (UVI) är en av de vanligaste allvarliga bakteriella infektionerna hos små barn och drabbar ca 2 procent av alla barn under två år (1). Hos dessa barn rör det sig oftast om febril UVI som indikerar ett njurengagemang. Infektionen har varierande symtom och allvarlighetsgrad. Detta kan delvis förklaras av virulensfaktorer hos bakterierna men även av faktorer hos värden, bland annat variationer i det medfödda immunförsvaret (2). Inflammationen i urinvägarna orsakad av immunsvaret kan leda till permanent njurskada (3) vilket i sin tur ger ökad risk för högt blodtryck, njurfunktionsnedsättning och kronisk njursvikt (4). Riskfaktorer för njurskada är bland annat hög nivå av C-reaktivt protein (CRP), icke-*Escherichia coli* (*E. coli*) infektion (5, 6) och ökande grad av dilaterad vesikoureteral reflux (7). Längre tid utan effektiv behandling ökar också risken för njurskador (8).

UVI hos barn orsakas nästan uteslutande av *E. coli*; 96 procent hos flickor och 89 procent hos pojkar under 2 års ålder (9). Mindre vanligt förekommande patogener är *Klebsiella*, *Enterobacter* och *Proteus*. Fynd av dessa pekar ofta på något bidragande problem, exempelvis urinvägsmisbildning. *E. coli*, tillsammans med de andra vanligaste uropatogenerna hos barn, ingår i familjen *Enterobacteriales* som är en del av vår normala tarmflora. *E. coli* är samtidigt en av våra vanligaste patogener och bakterien har utvecklat resistensmekanismer mot de flesta av våra idag använda antibiotika och gradvis ökar också antalet olika resistensmekanismer. Det sker även ett betydande utbyte av resistensgener mellan bakterier, varför flera av bakterierna är multiresistenta och således stundtals mycket svårbehandlade (10, 11). *Enterobacteriales* med resistens mot karbapenemer och tredje generationens cefalosporiner (ESBL-karba) utsågs nyligen av WHO som kritiskt prioriterad grupp för utveckling av nya antibiotika (12).

Med ökande resistens blir kunskap om aktuell resistensutveckling allt viktigare, dels för att värdera effektivitet och risker med rekommenderad empirisk behandling men också för att i möjligaste mån minimera ökningen av resistens (13). Tidigare studier har visat vikten av att följa resistensmönster i olika regioner men också hos enskilda åldersgrupper. Det har både diskuterats att barn lättare tar upp resistent bakterier och därmed föregår resistensutvecklingen i övriga populationen, men också att risken för resistent bakterier kan variera i olika åldersgrupper vid samma tidpunkt (9, 14, 16).

Perorala alternativ för att behandla pyelonefrit hos de yngsta barnen är få. I det senaste vårdprogrammet från Svensk Barnnefrologisk Förening (5) förordas ett peroralt cefalosporin (Ceftibuten) som förstahandspreparat då resistensbestämning ännu inte föreligger. Att ha få effektiva alternativ är med ökande resistens en riskabel situation, vilket ytterligare ställs på sin spets då tillgängligheten av flertalet antibiotika för barn är otillräcklig och i vissa fall helt upphört. Detta kan leda till ökat bruk av intravenösa alternativ eller suboptimala perorala empiriska behandlingar (16). Därför är det av yttersta vikt att följa resistensutvecklingen för att säkerställa att våra yngsta patienter får bästa möjliga behandling. Värt att minnas är att mortaliteten var 20 procent hos barn med pyelonefrit i tiden före antibiotika (17).

Syfte

Syftet med arbetet är att undersöka resistensutvecklingen hos *E. coli* med ursprung i urinodlingar från små barn och vuxna i Kronobergs län mellan åren 1990 och 2018.

Material och metod

Design

Arbetet är en retrospektiv longitudinell studie, där vi analyserar lagrade data från resistensbestämningar av *E. coli* i urinodlingar utförda vid det kliniskt mikrobiologiska laboratoriet i Växjö, Kronobergs län, mellan åren 1990 och 2018. I samma databas hämtas motsvarande information från Blekinge län för analys och jämförelse mellan åren 2012 och 2018.

Studiepopulation

Påvisade *E. coli* i urinodlingar från gruppen små barn (<2 års ålder) samt vuxna i ålder 18–50 år inkluderas. Åldersgrupperna är samma som Abelson Storby et al. undersökte 2004 i Kronobergs län (14), vilket gör att detta arbete kan ses som en fortsättning av deras. Gruppen små barn delas även upp i 0–1 år respektive 0–2 år för analys, då det i skrivande stund pågår en nationell studie om UVI hos barn 0–1 år. Gruppen ”vuxna” begränsas till individer 18 – 50 år för att undvika de komplicerande faktorer som drabbar äldre vuxna.

Orsaken eller symtomen som föranledde urinodlingen specificeras inte i någon av åldersgrupperna. De små barnens urinodlingar kommer från hela vårdkedjan (dvs. både öppen- och slutenvård) medan de vuxnas urinodlingar kommer från vårdcentraler. De vuxna och deras odlingar är tänkta som en relativt frisk referensgrupp, med få kateterbärare och få boende på särskilt boende. Bland de vuxna kommer framförallt kvinnor vara representerade, då UVI bland män i denna ålder inte är lika vanligt. Alla fynd av *E. coli* som av laboratoriet bedömts som kliniskt relevanta inkluderas medan *E. coli* som bedömts som kontamination exkluderas. Upprepade urinodlingar med *E. coli* från samma patient och samma år har exkluderats, för att i möjligaste mån utesluta att patienter med recidiverande urinvägsinfektioner, och därmed upprepade urinvägsodlingar, dominerar materialet.

Laboratoriet är det enda mikrobiologiska laboratoriet i Kronobergs län som vid dagens datum har ca 200 000 invånare, vilket ger cirka 60, 80 respektive 600 urinodlingar/år i åldersgrupperna 0–1 år, 0–2 år och 18–50 år.

Metod

Urinodling, kvantifiering och signifikansbedömning har utförts i enlighet med laboratoriets gängse metoder (www.mikrobiologi.org). Resistensbestämning genomfördes i enlighet med den internationellt accepterade lappdiffusionsmetoden och inhibitionszonerna mäts till närmsta hela millimeter. Kriterierna för resistens respektive känslighet har fastställts av den europeiska brytpunktskommittén, EUCAST (www.eucast.org). Daglig kvalitetskontroll har utförts med *E. coli*-stammen ATCC 25922.

Resistensdata finns tillgänglig i laboratoriets databas sedan 1990 och har sammanställts genom sökning på bakterieart, typ av odling och antibiotika i labdatasystemet AdBakt. Sökningen har specificerats till *E. coli* från urinodlingar under tidsperioden 1990-01-01 till 2018-12-31. Endast odlingar från slutenvård och öppenvård för barn respektive öppenvård för de vuxna inkluderades. Upprepade odlingar från samma patient under en tolv månadersperiod exkluderades. Resistensbestämning för antibiotika trimetoprim, mecillinam, ampicillin, cefadroxil, cefotaxim, ceftazidim, ciprofloxacin, nalidixinsyra, nitrofurantoin och tobramycin inkluderades.

Data har importerats och sammanställts i Excel. Logistisk regressionsanalys har använts för beräkning av resistensutveckling över tid i de olika kohorterna. Uträkningarna utfördes i IBM SPSS Statistics, version 25.

Resultat

Resistensen mot varje enskilt antibiotikum för *E. coli* över tid redovisas dels i grafer (se Figur 1 – 9, Bilaga), dels i text nedan. I graferna redovisas endast den beräknade resistensen viktad efter antalet isolat per år för kohorterna 0–2 respektive 18–50 år, då skillnaderna mellan barngrupperna är liten.

Ampicillin

Över tid ses en ökning av resistens i alla tre kohorter, från i genomsnitt 20 procent till 35 procent, med en signifikant årlig ökning av odds ratio (OR) på i genomsnitt 2-3 procent (0-1 år: OR 2,0 %, p 0,002135; 0-2 år: OR 2,1 %, p 0,000108; 18-50 år: OR 3,0 %, p 1,4715x10⁻⁴⁰). Dock anar man att resistensen inte ökar lika tydligt de sista 6 åren, vilket även ses i materialet från Blekinge. Noterbart är att resistensen är högre hos barn än vuxna. Resistensen i åldersgrupperna 0–1 respektive 0–2 är jämförbara (se Figur 1 och 2).

Cefadroxil

Cefadroxil representerar all cefalosporinresistens vilket innebär att ESBL-betingad resistens ingår som en delmängd. Förutom under de två första åren ses under den analyserade perioden en mycket låg resistens mot cefadroxil fram till 2004. Därefter ökar resistensen i alla åldersgrupper upp till ca 5 procent med signifikant årlig ökning av odds ratio med 7–8 procent per år (0–1 år: OR 6,8 %/år, p 0,00174, 0–2 år: OR 7,9 %/år, p 0,000030, 18–50 år: 7,5 %/år, p 1,08x10⁻²⁰). Inte heller här skiljer sig barnens grupper nämnvärt åt sinsemellan (se Figur 3 och 4).

Cefotaxim

Resistens mot cefotaxim började i Kronoberg analyseras kring år 2002 men initialt i liten skala och först från 2005 finns relevant antal isolat för analys. Under perioden 2005–2018 ses en låg och långsamt ökande resistens. Ökningen är signifikant bland de vuxna (OR 16 %/år, p 4,8x10⁻¹⁴) men ej bland barnen, sannolikt därför att antalet isolat är för litet. Beräknad resistens är strax

över 5 procent hos de vuxna och 4 procent bland barnen år 2018. Samma trender ses även i materialet från Blekinge (se Figur 4).

Ceftazidim

Resistensen för ceftazidim är lik den för cefotaxim men med analyserbara data först från 2007. Låg resistens ses således men med ökning över tid till ca 4 procent år 2018. Ökningen är signifikant i vuxengruppen (OR 13,5 %/år, $p 2,94 \times 10^{-7}$) men ej bland barnen, av samma skäl som för cefotaxim (se Figur 5).

Fluorokinoloner (ciprofloxacin/nalidixinsyra)

Analysmetoden för påvisande av kinolonresistens har ändrats över tid. Metodens känslighet har påverkats vilket gör att eventuell förändring av kinolonresistens är svårare att analysera. Under perioden 2001–2010 (då nalidixinsyra ersatte norfloxacin som testsubstans) ses en signifikant årlig ökning av resistensen i grupperna 0–2 år och 18–50 år samt en icke signifikant ökning i gruppen 0–1 år (0–1 år: OR 13,7 %/år, $p 0,0734$; 0–2 år: OR 16,5 %/år, $p 0,0288$; 18–50 år: OR 19,4 %/år, $p 1,04 \times 10^{-18}$). Mellan åren 2011 och 2018 (då ciprofloxacin ersatte nalidixinsyra) ses ingen signifikant årlig förändring av antibiotikaresistensen (se Figur 6–8).

Mecillinam

Mecillinam har en låg resistensproblematik i alla åldersgrupper men med ökning av resistensen sedan mitten av 00-talet (0–1 år: OR 9,2 %/år $p 0,000002$; 0–2 år: OR 7,7 %/år $p 8,91 \times 10^{-7}$; 18–50 år: 7,9 %/år $p 2,52 \times 10^{-24}$). Ökningen ses tidigare hos barnen än hos de vuxna, dock med stor variation i resistens mellan åren. I slutet av analysperioden uppgår resistensen till 7 procent för barnen och 5 procent för de vuxna (se Figur 9).

Nitrofurantoin

För nitrofurantoin ses ihållande mycket låg resistens i alla tre åldersgrupper. I barngrupperna finns ingen signifikant ökning eller minskning av resistens och i vuxengruppen endast diskret samt gränsvärdessignifikant ökning av resistens (18–50 år: OR 3 %/år $p 0,0496$) (se Figur. 10).

Tobramycin

Tobramycin började analyseras 2009 i liten skala och först från och med 2012 som rutin. Under den analyserade perioden (2012-2018) ses låg resistens omkring 2-3 procent i alla åldersgrupper. I vuxengruppen ses möjligen en gränsvärdes signifikant sänkning av resistens (18–50 år: p 0,026, C.I. 95 % 0,809–0,986) men för barngrupperna ses ingen signifikant förändring av resistensen (0–1 år: p 0,653; 0–2 år: p 0,477). Tobramycin analyseras inte som rutin i Blekinge (se Figur 11).

Trimetoprim

Likt ampicillin ses en betydande resistensökning mot trimetoprim över tid, från strax under 10 procent till strax över 20 procent (0–1 år: OR 3,7 %/år, p 0,000013; 0–2 år: OR 3,5 %/år, p 0,000001; 18–50 år: OR 3,7 %/år, p $1,001 \times 10^{-3}$). Ökningen verkar ha bromsat in från 2012 och framåt, vilket tydligt ses i Blekingematerialets barngrupper (se Figur 12).

Diskussion

Som förväntat ses hos *E. coli* en ökning av resistens mot den absoluta merparten av de testade antibiotika och denna utveckling sker i alla tre åldersgrupperna. Med detta sagt finns det vissa resultat som tål att lyftas fram och diskuteras.

När man granskar graferna över resistensutvecklingen är det tydligt med styrkan i en långtidsuppföljning som denna jämfört med analys av enstaka års resultat, framförallt i ett mindre material. Variationer mellan enstaka år och ibland även trender över ett fåtal år kan tolkas på ett sätt som i det längre perspektivet visar sig vara felaktigt. En annan styrka med denna långtidsanalys är att alla isolat är odlade och bedömda vid samma laboratorium, vilket minskar antalet felkällor. Däremot finns en svaghet i barnkohorternas storlekar. En liten variation i resistens får stort genomslag i grupper med få isolat. Detta har tagits hänsyn till i den statistiska beräkningen, där resultatet är viktat efter antal isolat. Däremot fås inte signifikanta resultat för några av de analyserade antibiotika i barngrupperna, med största sannolikhet på grund av kohorternas små storlekar. Resultatet i denna studie speglar resistensen i Kronoberg, jämförelse med övriga Sverige och Europa följer senare i detta avsnitt, men extrapolering av resultatet från denna studie till andra regioner eller länder får göras med försiktighet då aktuell resistens kan variera lokalt.

En farhåga inför studiestarten var att antalet isolat från de vuxna skulle minska under studieperioden på grund av ändrade nationella riktlinjer att inte rutinmässigt kontrollera urinodling hos kvinnor med okomplicerad nedre urinvägsinfektion. Därmed fanns även risken att isolaten i högre grad skulle utgöras av odlingar från kvinnor med nylig antibiotikabehandling och per se mer komplicerade urinvägsinfektioner. Vi kunde inte se några tecken till detta i vårt material, åtminstone inte gällande antalet odlingar som snarast ökade i antal under studieperioden. Det finns inte heller någon större variation bland antalet isolat från barnen, där rekommendationen fortfarande är att kontrollera en urinodling vid varje UVI.

I Sverige introducerades en generell och tydlig förändring av behandlingsmönstret i och med Läkemedelsverkets workshop om behandling av UVI hos kvinnor 2007 (18). För att motverka resistensökning, rekommenderades att nedre okomplicerad UVI i huvudsak behandlas med

nitrofurantoin och pivmecillinam. Rekommendationen fick stort genomslag och användningen av trimetoprim och ciprofloxacin minskade dramatiskt. Möjligen, men inte säkert, kan detta avläsas i resistensfrekvenserna.

Vid jämförelse med andra studier och sammanställningar i Sverige och Europa, är alla överens gällande ökande trender i resistensen mot antibiotika. Allmänt är våra resultat, vid jämförelse med kohorten vuxna 18–50 år, framförallt samstämmiga med Swedres-Svarms (19) resultat. Swedres-Svarm är en sammanställning av resistensdata från svenska mikrobiologiska laboratorier och utgörs, i fallet *E. coli*, av isolat från både blod och urin från alla åldersgrupper. Man kan tycka att våra resultat borde vara mycket likt ECO-SENS-studiernas resultat (20, 21, 22), åtminstone de resultat som inrapporterats från Sverige. ECO-SENS-studierna baseras framförallt på isolat från öppenvård i Europa hos kvinnor i åldrarna 18–65 (förutom år 2014). Dock ses där ofta en lägre rapporterad resistens i Sverige och våra resultat är mer i paritet med ”medel-Europa”. En orsak till detta skulle kunna vara andra urvalskriterier, där bl.a. manligt kön och nylig antibiotikabehandling är två exklusionskriterier i ECO-SENS-studierna och inte i vår studie. Vid jämförelse mot Sveriges rapporterade data blir det även en jämförelse mot en undergrupp i ECO-SENS-studiernas material, där Sveriges bidrag bara utgör en liten del med 137, 203 respektive 193 isolat. När det gäller EARS-net, European Antimicrobial Resistance Surveillance network (23), ses däremot ofta en högre rapporterad resistens både från Sverige men framförallt i Europa. EARS-net material utgörs av isolat från invasiva infektioner till skillnad från merparten av vårt material. Sammanställningen saknar även exklusionskriterier, exempelvis urinvägsmisbildningar och upprepade odlingar, som åtminstone delvis skulle kunna förklara skillnaden mot de svenska inrapporterade isolaten.

Ampicillin är fortsättningsvis det antibiotika med högst påvisad resistens hos *E. coli* och med en tydlig ökning över tid. Dock verkar det som om ökningstakten åtminstone avtagit de sista åren, varför fortsatt uppföljning av resistensen blir intressant. Liknande bild, om än med något lägre resistens, ses även för trimetoprim.

Cefadroxil utgör ett av de exempel där vitsen med en långtidsuppföljning samt pågående övervakning av resistensutveckling blir tydlig. I Abelson et al:s arbete (14) noteras en sjunkande andel resistent isolat mellan åren 1990 och 2001. Detta var dock innan ESBL-producerande bakterier spridit sig i Sverige. Resistens-trenden har därefter ändrats tydligt, vilket speglar den ökande förekomsten av ESBL-producerande bakterier i samhället.

Resistensen mot cefotaxim, ett av de vanligaste intravenösa preparaten vid febril UVI, är lägre i vårt material i jämförelse med data från både Swedres-Svarm och EARS-net. Samma stigande trender ses dock även i Kronoberg, om än i mindre omfattning i jämförelse med ökningen i EU. Resistensen i Kronoberg hos barnen (nu strax under 4 %) torde i nuläget inte utgöra orsak till att ändra rådande empiriska intravenösa intravenöst antibiotikaval i form av cefotaxim (5), men behöver givetvis fortsätta följas och utvärderas.

Illavarslande är även utvecklingen av resistensen mot mecillinam, som är ett av våra förstahandspreparat vid nedre okomplicerade UVI:er hos kvinnor och barn >5 års ålder. Visserligen ses en förhållandevis låg resistens, men trenden de sista åren är oroväckande. I Abelson et al's studie sågs en sjunkande resistens mot mecillinam, men återigen ändras denna bild vid långtidsuppföljning. Resistensökningen kan förklaras av den generella ökningen av ESBL-producerande bakterier i samhället vilket potentierar resistensen mot mecillinam. De senaste årens rekommendationer att använda mecillinam som ett av de empiriska förstahandsvalen vid cystiter kan också vara en förklaring till ökningen. Huruvida trenden från vårt material fortgår eller inte får framtiden avgöra, än så länge ses inte lika oroande trender i Swedres-Svarms sammanställning eller i ECO-SENS-studierna. Skulle trenden dock fortsätta stiga i Kronoberg, är det möjligt att rekommendationerna för empirisk antibiotikaterapi mot cystiter behöver revideras.

Ett annat av våra klassiska urinvägspreparat, nitrofurantoin, uppvisar ingen signifikant ökning av resistens i barngrupperna och endast diskret ökning av resistens, på gränsen till signifikant, i vuxengruppen. Resistensen är anmärkningsvärt låg trots frekvent användning under lång tid, både som ett av förstahandsvalen vid cystit hos kvinnor och barn men även som profylaktisk behandling till barn och vuxna med exempelvis hydronefros, reflux eller upprepade infektioner. Liknande låg resistens ses inte bara i Sverige och Europa utan även i en nylig genomförd studie bland öppenvårdspatienter i USA (24).

Mer svårtolkade data än för nitrofurantoin gäller för kinolonresistensen, det vill säga för ciprofloxacin och nalidixinsyra i denna studie. Under den analyserade perioden har både brytpunkter och val av preparat för testning ändrats, vilket syns i graferna med en tillsynes tillbakagång i resistens från år 2011. Denna tillbakagång är dock inte sann, utan kan alltså förklaras av metodskifte i resistensbestämning. På grund av metodskiftet analyserades perioderna 2001–2010 och 2011–2018 var för sig, och då erhöles signifikant ökning av resistens mellan åren 2001 och 2010 men ingen signifikant förändring i resistens mellan åren 2011 och 2018. Före år 2001

användes istället norfloxacin och ciprofloxacin 10, men utan att påvisa någon egentlig resistens. Med andra ord hade man tidigare en känsligare analys utan att finna resistens och nu har vi en okänsligare analys men hittar förhållandevis mycket resistens, dock utan tydlig ökning de senaste åren. Nationellt i Swedres-Svarms register ses år 2018 bland urinisolaten en resistens kring 12 procent vilket således är högre än i vår studie, vilket kan förklaras av att vårt material troligen innehåller färre isolat från män. I Europa ses ännu högre resistensproblematik, som medel 25 procent enligt EARS-net data.

Skillnad i resistens mellan åldersgrupper skiljer sig något mellan preparaten men för noggrannare undersökning behövs ytterligare statistisk analys samt större barnkohorter. Oavsett ter det sig inte handla om några större skillnader i resistens som skulle motivera ändrade empiriska antibiotikaval endast på basen av ålder. För några av antibiotikumen verkar det som om resistensen ökar först i barngrupperna för att efterföljas av resistensökning i gruppen med vuxna. Man skulle således kunna tänka sig att använda barnen som en prediktor för resistensutveckling i samhället i stort. Det har i andra studier diskuterats kring varför det föreligger skillnad mellan åldersgrupper. Förhållandevis fler bakomliggande urinvägsmisbildningar (15) och fler antibiotikakurer hos barn (25) är två orsaker. Man skulle också tänka sig att resistent bakterier lättare får fäste i de små barnens mindre stabila tarmflora samt att de små barnens ”hand-till-mun beteende” gör att de i högre utsträckning tar upp bakterier från omgivningen. För att uttala sig mer säkert i denna fråga behövs dock som tidigare nämnts ett större material gällande barnen samt annan statistik analys.

Konklusion

Antibiotikaresistensen hos *E. coli* från urinodlingar i Kronobergs län ökar signifikant över tid. Detta ses tydligast och statistiskt signifikant hos vuxna. Samma trender ses även hos barnen men antalet isolat är för litet för att signifikans ska uppnås med de förändringar som uppmätts för alla testade antibiotika. Amoxicillin (ampicillin), följt av trimetoprim, är fortsättningsvis de antibiotika där resistensproblematiken är som högst. Ökningstakten för resistensutvecklingen är dock inte lika tydlig de sista sex analyserade åren. Resistensutvecklingen för kinoloner är svårare att analysera då man under den studerade perioden ändrat analysen för att påvisa resistens. Resistensen bedöms öka totalt men faktiskt ses ingen signifikant ökning av resistensen sedan 2011. Detta kan möjligen, men inte säkerställt, sättas i samband med det förändrade behandlingsmönstret av okomplicerad nedre UVI i Sverige, där trimetoprim och ciprofloxacin uttrangerats och fokus har lagts på användandet av pivmecillinam och nitrofurantoin. Trots detta

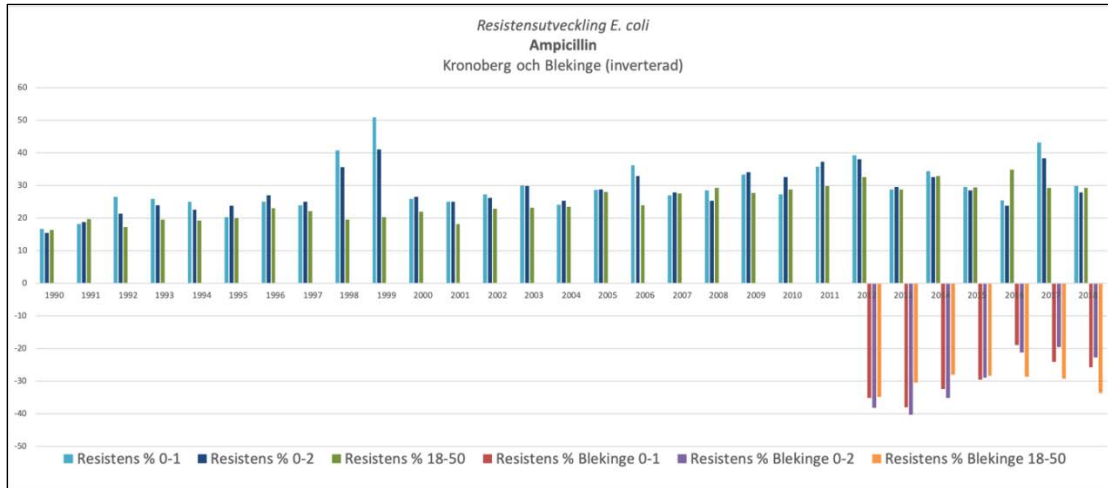
är nitrofurantoin det antibiotika där resistensen fortfarande förhåller sig oförändrat låg under den långa observationstiden, med endast en försiktig ökning av resistensen i vuxengruppen. Tidigare studiers resultat om sjunkande resistens för bland annat cefadroxil och mecillinam kunde dessvärre inte ses vid en längre uppföljning, och belyser därmed vikten av fortsatta kontroller av resistensläget. Denna ökning kan, åtminstone för cefadroxil, tillskrivas den ökande förekomsten av ESBL-producerande bakterier i samhället. Dock är den aktuella resistensen för cefotaxim inte så pass hög att den i nuläget utgör grund för ändring av empirisk intravenös antibiotikaterapi vid pyelonefrit. Förutom det oroväckande i att resistensen ökar för lejonparten av de analyserade antibiotika är den ökande resistens för just mecillinam extra oroande, då det är ett av första-handspreparaten vid empirisk behandling av okomplicerad nedre UVI.

Referenser

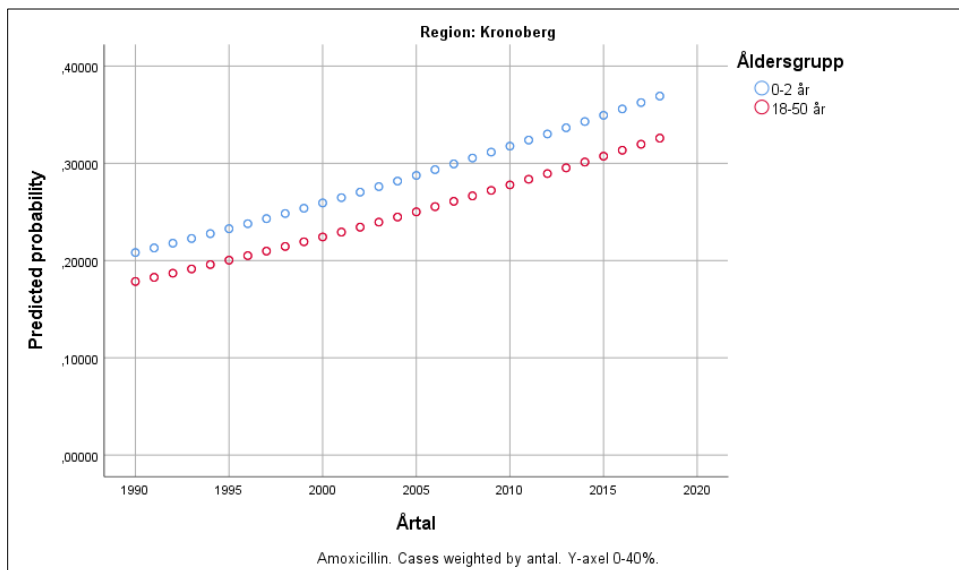
- 1) Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*. Aug 1999;104(2 Pt 1):222-226.
- 2) Svanborg C. Urinary tract infections in children: Microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:205-10.
- 3) Winberg J, Bollgren I, Källenius G, Möllby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. *Pediatr Clin North Am*. 1982 Aug;29(4):801-814.
- 4) Jacobsson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989 Sep 16;299(6701):703-6.
- 5) Svensk barnnefrologisk förening, Urinvägsinfektion hos barn [internet], Svenska barnläkarföreningen, 2013. Hämtad från: www.blf.net<2019-12-09
- 6) Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:CD009185.
- 7) Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007;178:647-51.
- 8) Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol*. 1983 Jun;129(6):1190-4.
- 9) Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1075-81.
- 10) Allocati N, Masulli M, Alexey MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Nov 25;10(12):6235-54.
- 11) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance [internet], EUCAST 2017. Hämtad från: www.eucast.org<2019-03-24
- 12) World Health Organization. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Geneva: World Health Organization 2017.
- 13) World Health Organization. *Global action plan on microbial resistance*. Geneva: World Health Organization 2015
- 14) Abelson Storby K, Österlund A, Kahlmeter G. *Acta Paediatr*. 2004 April;93(4):487-91.
- 15) Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999 May 18;160(10):1436-40.
- 16) Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute, Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Stockholm: The Public Health Agency of Sweden 2017.
- 17) Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987 Oct; 1(4):647-56.
- 18) Swedish Medical Products Agency, Behandling av nedre urinvägsinfektion hos kvinnor, Information från Läkemiddelsverket, årgång 18, nummer 2, mars 2007. Uppsala: Swedish Medical Products Agency 2007

- 19) Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute, Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Stockholm: The Public Health Agency of Sweden 2018.
- 20) Kahlmeter G. The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens – interim report, *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46, Suppl 1:15-22; discussion 63-5.
- 21) Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Jan;39(1):45-51.
- 22) Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E. Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther.* 2015 Dec;4(4):417-23.
- 23) European Antimicrobial Resistance Surveillance network, Annual surveillance reports on antimicrobial resistance [internet], EARS-net. Hämtad från: www.ecdc.europa.eu <2019-11-18
- 24) Squadrito FJ, del Portal D. Nitrofurantoin. StatPearls. Hämtad från: Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2019 feb 28.<2019-10-14
- 25) Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, Thollot F, Bingen E. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 21;12:31.

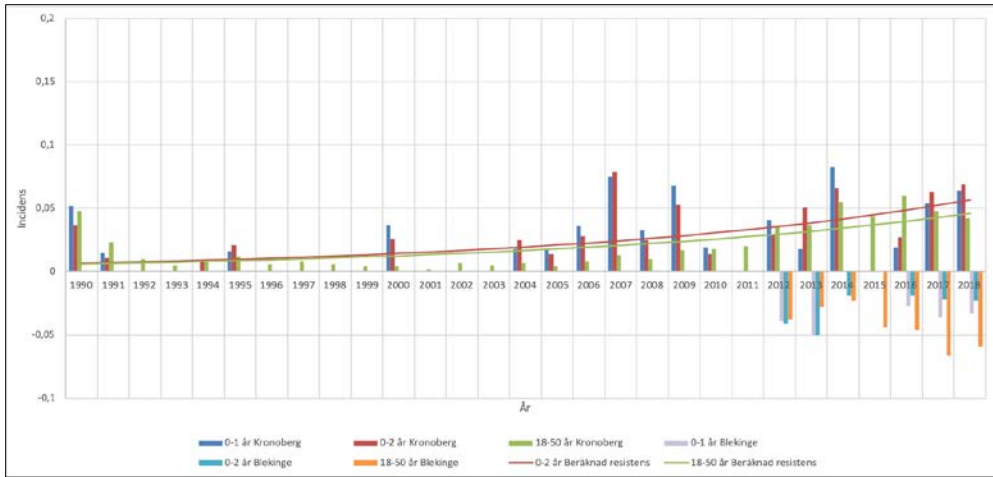
Bilaga



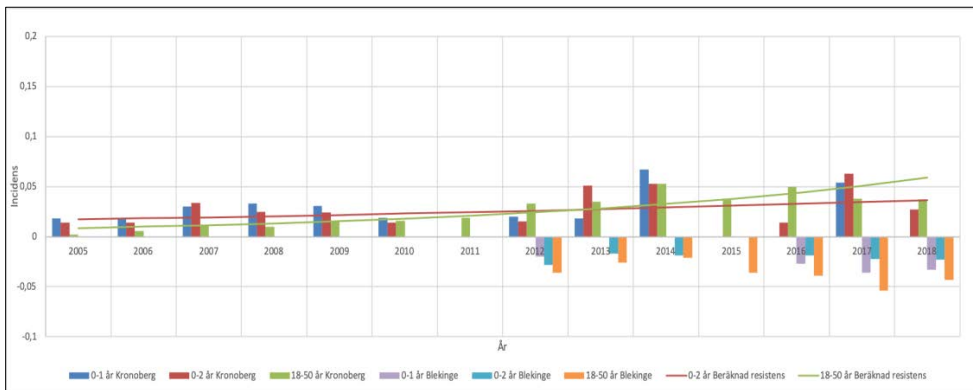
Figur 1. Ampicillin 1990–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–60 %.



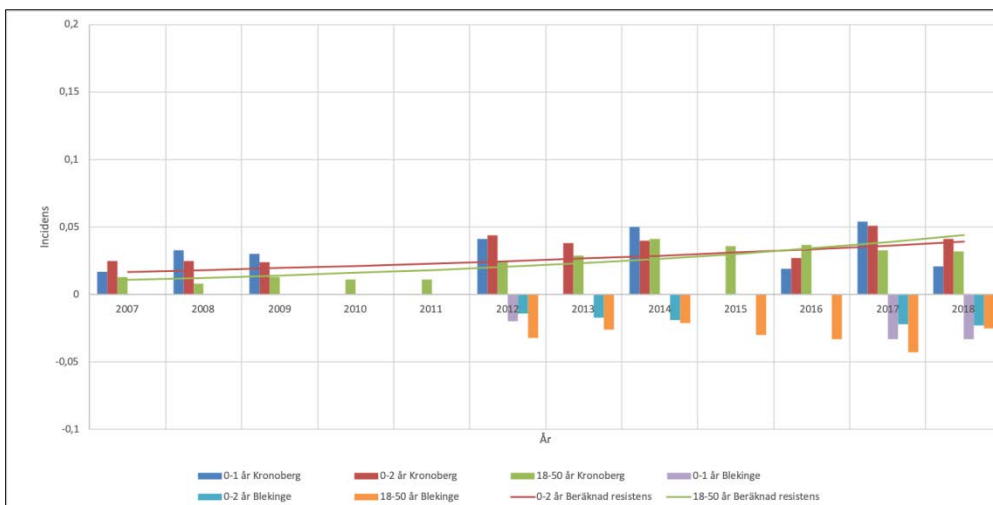
Figur 2. Ampicillin 1990–2018. Beräknad resistens i Kronoberg. Skala y-axel: 0–40 %.



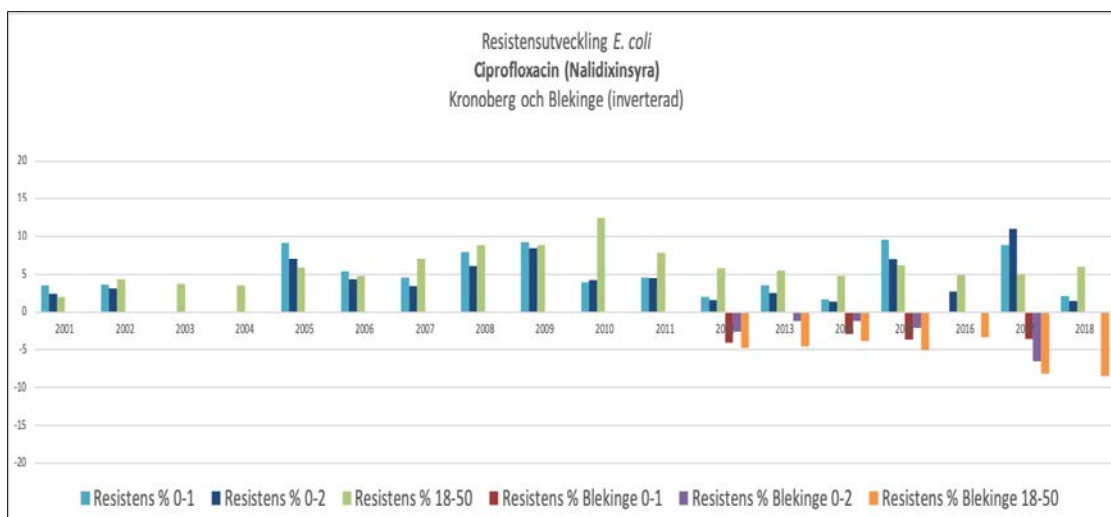
Figur 3. Cefadroxil 1990–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



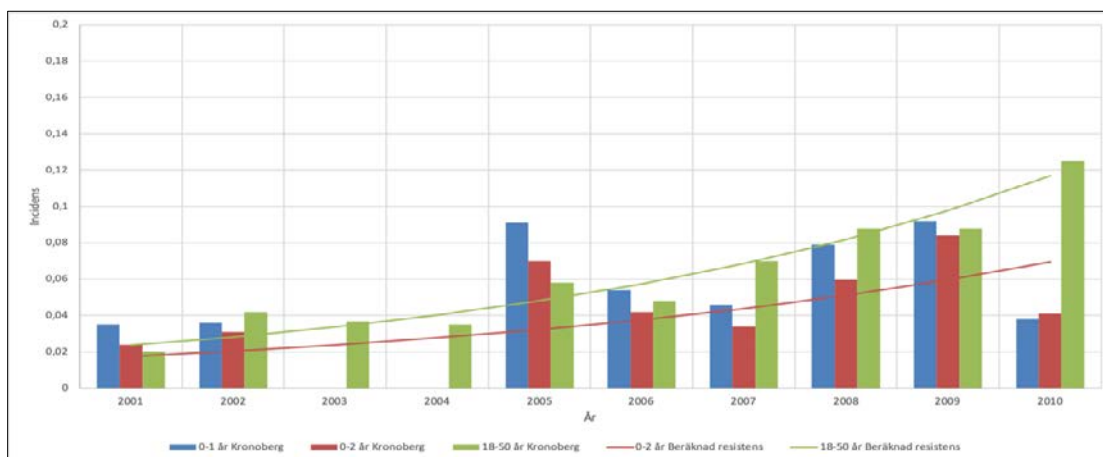
Figur 4. Cefotaxim 2005–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



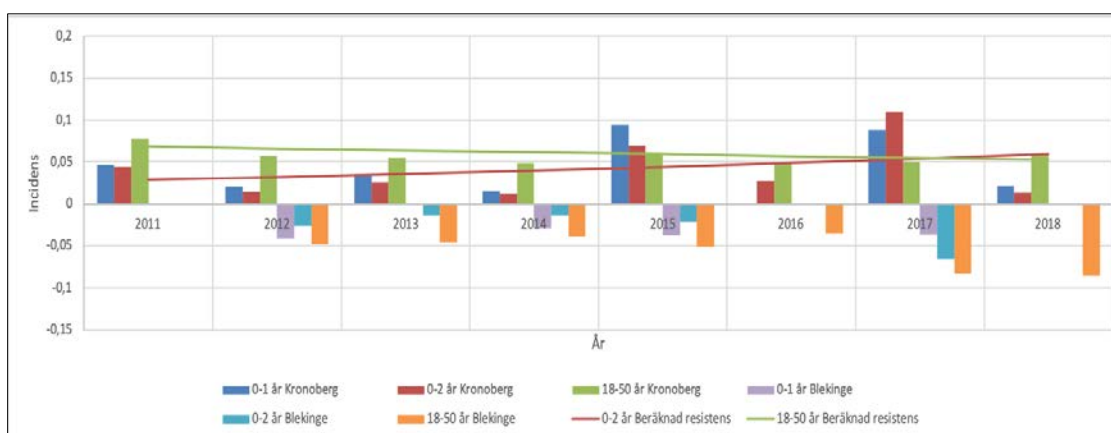
Figur 5. Ceftazidim 2007–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



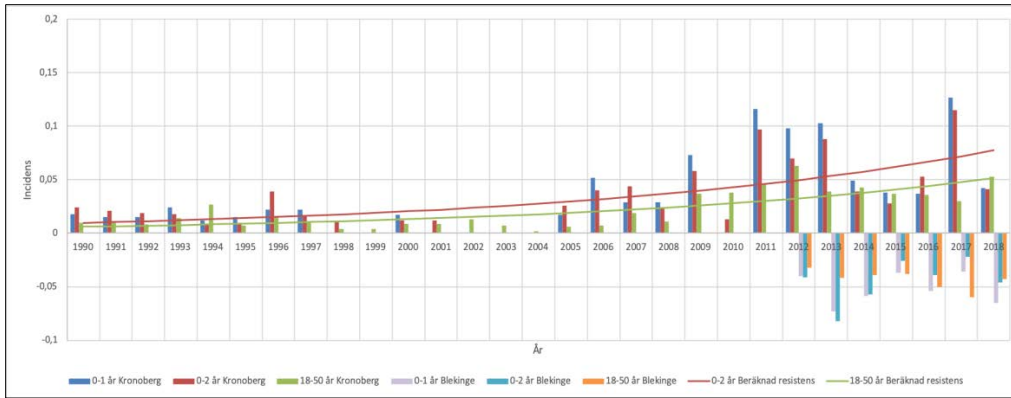
Figur 6. Kinolon 2001–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20%.



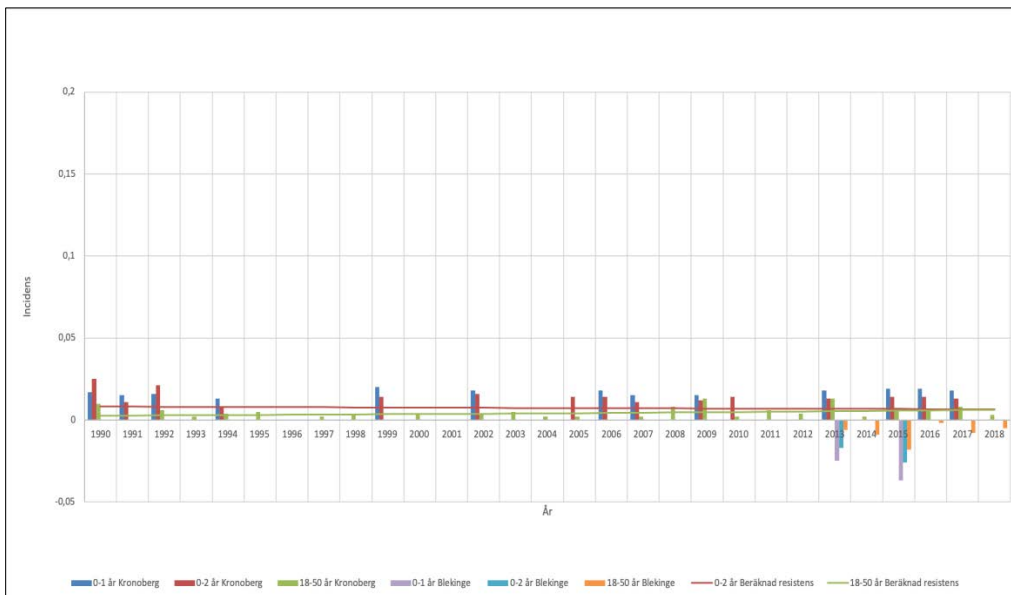
Figur 7. Nalidixinsyra (Kinolon) 2001–2010. Kronoberg. Skala y-axel: 0–20 %.



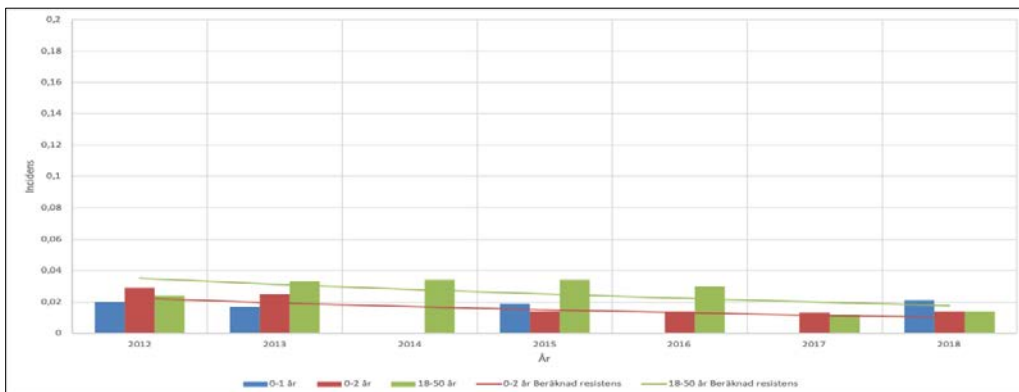
Figur 8. Ciprofloxacin (Kinolon) 2011–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



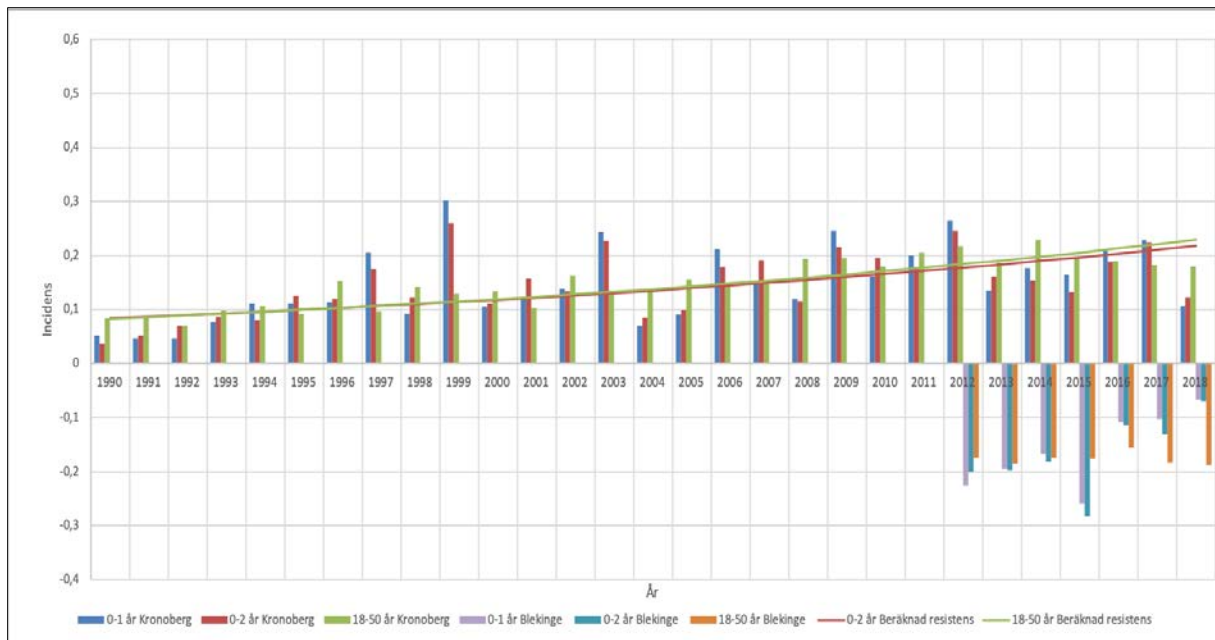
Figur 9. Mecillinam 1990–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



Figur 10. Nitrofurantoin 1990–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–20 %.



Figur 11. Tobramycin 2012–2018. Endast Kronoberg. Skala y-axel: 0–20 %.



Figur 12. Trimetoprim 1990–2018. Kronoberg och Blekinge (2012–2018, inverterad). Skala y-axel: 0–60 %.