

# Amoxicillin-klavulansyra vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna samt vid pyelonefrit hos barn: hur är resistensläget och vad vet vi om behandlingseffekt?

Rapport av ST-projekt  
Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

*Maria Isacsson*  
ST-läkare, RAF-praktikant 2008-2009  
Infektionskliniken,  
Universitetssjukhuset i Lund

## Bakgrund

Behandling av UVI bygger traditionellt på kunskap om resistensmönster hos våra vanligaste urinvägspatogener, varav *E. coli* svarar för 75-90 %<sup>1</sup>. Empirisk behandling av sporadisk nedre UVI hos kvinnor i Sverige utgörs i första hand av nitrofurantoin eller pivmecillinam, och i andra hand av trimetoprim<sup>2</sup>. Empirisk behandling av barn med pyelonefrit utgörs av ceftibuten eller trimetoprim-sulfa<sup>3</sup>. *E. coli* med resistens mot trimetoprim svarar nu för 18,4 % i Sverige (ResNet 2008) och prevalensen av ESBL-producerande stammar ökar ständigt (32 fall per 100 000 inv 2008, SMI). Det finns således ett behov av att finna nya alternativ till empirisk behandling med hänsyn till den ökande resistensutvecklingen. Resistens mot ampi/amoxicillin hos *E. coli* (och andra Enterobacteriaceae) är hög (28,8 %, ResNet 2008) och därför används inte detta som urinvägspreparat annat än vid UVI orsakade av enterokocker. Resistensmekanismerna hos *E. coli* mot amoxicillin beror bland annat på betalaktamasproduktion. Amoxicillin i kombination med en betalaktamashämmare skulle därför teoretiskt kunna vara ett behandlingsalternativ vid UVI hos barn och vuxna i Sverige. I andra länder har detta preparat använts som behandling av urinvägsinfektioner sedan tidigt 1980-tal<sup>4</sup>.

### Frågeställning

Mot bakgrund av den ökande resistensproblematiken och behovet av nya behandlingsalternativ genomförs här enligt uppdrag av RAF en litteraturgenomgång avseende amoxicillin-klavulansyra och dess behandlingseffekt vid UVI. Syftet är att ta reda på vad vi vet idag om resistensläget samt behandlingseffekten vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna samt vid pyelonefrit hos barn.

### Metod

Litteraturgenomgång och artikelsökning i PubMed och Cochrane. Det aktuella resistensläget i Sverige belyses med en prospektiv resistensundersökning avseende amoxicillin-klavulansyra på urinodlingar som inkommit till Klinisk Mikrobiologi i Växjö under mars-juni, våren 2009.

## Resultat

### **Kort om amoxicillinklavulansyra**

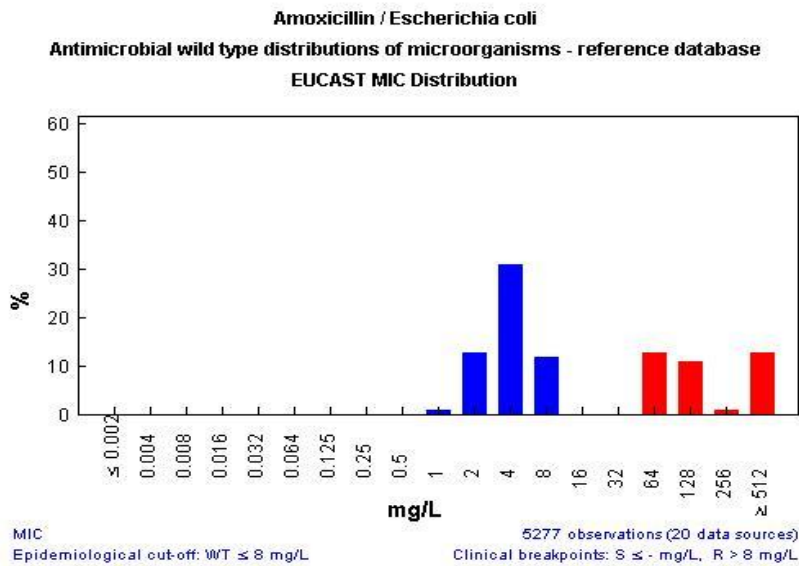
Amoxicillin är en semisyntetisk analog av ampicillin med ökad absorption gastrointestinallyt (95 % jämfört med 45 %). Liksom övriga penicilliner verkar de antibakteriellt genom att hämma bakteriernas PBP (penicillin-binding proteins) som behövs för peptidoglykansyntesen. Utsöndring sker via njurarna med höga koncentrationer i urinen. Halveringstiden är 0,5-1,5 timme.

Klavulansyra är en naturligt förekommande antimikrobiell substans som produceras av *Streptomyces clavuligerus*. Den hämmar de flesta betalaktamaser och kan kombineras med ett betalaktamantibiotikum för att uppnå ett bredare spektrum<sup>5</sup>.

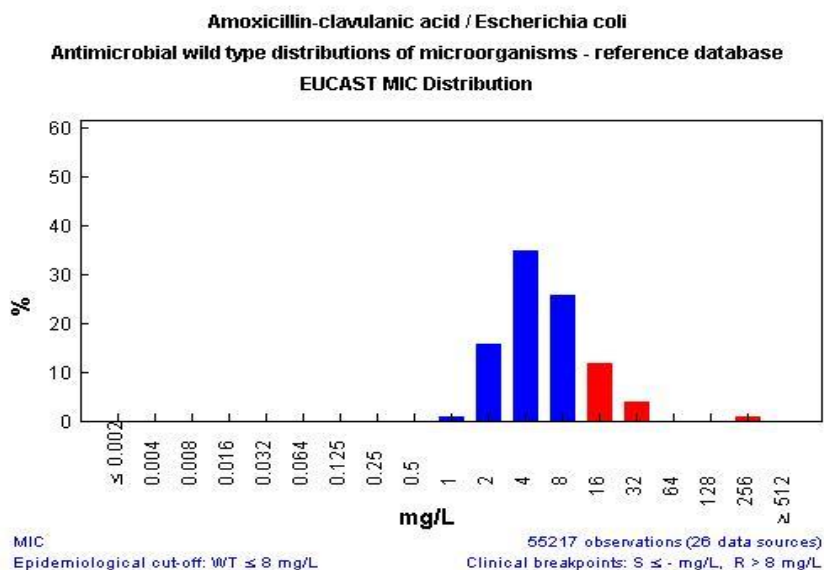
### **Kort om resistensmekanismer**

Resistensmekanismerna hos *E. coli* mot amoxicillin-klavulansyra är väl beskrivna. Dessa består av OXA-1 (oxacillinaser), inhibitor-resistenta TEM (penicillinaser), hyperproduktion av TEM (ger resistens mot penicilliner eller mot både penicilliner och klavulansyra) eller kromosomala cefalosporinaser (ger resistens mot enbart cefalosporiner eller mot både cefalosporiner och klavulansyra). Det är visat att nyligen genomgången (<1 mån) behandling med amoxicillin-klavulansyra ger signifikant högre risk att få en UVI orsakad av *E. coli* med resistens mot amoxicillin-klavulansyra<sup>6</sup>.

## E coli och känslighet för amoxicillin respektive amoxicillinklavulansyra.



Med hjälp av EUCASTs databas kan man få fram distributionen av den normalkänsliga vildtypspopulationen (blå) och de isolat som är resistenta (röd) mot ett visst antibiotikum. I grafen ovan har man testat E. coli från 5277 olika odlingar (ej bara urinodlingar) avseende känsligheten för amoxicillin. Man ser då att vildtypspopulationen skiljer sig tydligt åt från de resistenta isolaten (med olika resistensmekanismer).



När man testar E. coli mot amoxicillin-klavulansyra kan man se att populationerna flyter samman och bland de isolat som klassas som känsliga (MIC  $\leq$  8mg/L) finns nu även en del av de stammar med resistensmekanismer som helt eller delvis hämmas av klavulansyran.

Det har gjorts många studier över hela världen som belyser resistensläget bland de vanligaste urinvägs patogenerna och hur detta skiljer sig mellan olika länder. I flera studier använder man dock oselektade material där cystiter inte kan skiljas från pyelonefrit, och ibland inte heller samhällsförvärd infektion från nosokomial. Här refereras endast de studier med tydlig metod-beskrivning där patientgruppen är väldefinierad som vuxna med sporadisk okomplicerad nedre UVI. Eftersom E. coli utgör 75-90 % av alla urinvägs patogener redovisas endast resistensläget bland dessa.

Två multicenterstudier (UTIAP-1 och UTIAP-2) genomfördes i Ryssland under 1998-2001 (Stratchounski et al., 2006)<sup>7</sup>. Av 456 isolat från kvinnor (18-65 år) med sporadisk okomplicerad nedre UVI utgjordes 86 % av *E. coli* (n=423). Andelen resistenta isolat bland dessa var 37 % för amoxicillin och 2,6 % för amoxicillin-klavulansyra.

I en internationell multicenterstudie (ECOSENS Project) i 16 länder i Europa samt Canada inkluderades 4734 kvinnor (18-65 år) med sporadisk okomplicerad nedre UVI under 1999-2001 (Kahlmeter, 2003)<sup>8</sup>. 2478 odlingar visade växt av *E. coli* där resistensen var 29,8 % mot amoxicillin och 3,4 % mot amoxicillin-klavulansyra.

ECOSENS-studien upprepades under 2007-2008 i Österrike, Grekland, Portugal, Sverige och Storbritannien (Kahlmeter & Odén, 2009)<sup>9</sup>. 903 urinodlingar visade växt av *E. coli* där resistensen var 28 % för amoxicillin och 4,5 % för amoxicillin-klavulansyra. Det var ingen signifikant skillnad avseende dessa preparat jämfört med studien 8 år tidigare.

I en multicenterstudie i Italien under 2004 inkluderades 600 kvinnor (18-65 år) med sporadisk okomplicerad nedre UVI (Fadda et al., 2005)<sup>10</sup>. *E. coli* utgjorde 512 av dessa. Resistens mot amoxicillin var 33,5 % och amoxicillin-klavulansyra 3,3 %.

### **Resistensläget i Sverige**

Om man plockar ut enbart svenska siffror från ECOSENS-studien ovan har vi resistens mot amoxicillin på 21,2 % i ECOSENS II (15,5 % i ECO SENS I) samt 2,3 % mot amoxicillin-klavulansyra (5,7 i ECOSENS I) i Sverige.

På ett oselekerat material (alla urinodlingar inklusive nosokomiala infektioner, kateterbärare, barn etc) inkomna till Klinisk Mikrobiologi i Växjö under maj-juni 2009 uppgick resistens mot amoxicillin-klavulansyra till ca 12 %.

### **Behandlingseffekt av amoxicillinklavulansyra hos vuxna med nedre okomplicerad UVI**

Det finns få studier som belyser klinisk behandlingseffekt av amoxicillin-klavulansyra vid cystit samt jämförelser med andra etablerade urinvägs-antibiotika. I de studier som presenteras nedan har separata siffror avseende *E. coli* inte kunnat utläsas, utan samtliga uropatogener (varav *E. coli* utgör 75-90 %) är inkluderade i behandlingsresultaten.

I JAMA 2005 (Hooton et al.)<sup>4</sup> publicerades en randomiserad singelblind studie där 370 kvinnor (18-45 år) som sökte på The University of Washington Student Health Center med nedre okomplicerad UVI antingen behandlades med amoxicillin-klavulansyra (500mg/125mg 2 ggr dagl) eller ciprofloxacin (250mg 2 ggr dagl) i 3 dagar. Patienterna följdes i 4 månader. *E. coli* var uropatogen i 270 odlingar. 99 av 270 isolat var resistenta mot amoxicillin och bland dessa var 36 % känsliga, 33 % intermediärt känsliga och 30 % resistenta mot amoxicillin-klavulansyra. Bland de 31 isolat som var intermediära för amoxicillin var 65 % känsliga för amoxicillin-klavulansyra.

Signifikant lägre klinisk utläkning noterades i amoxicillin-klavulan-gruppen (93 av 160, dvs 58 %) jämfört med ciprofloxacin-gruppen (124 av 162, dvs 77 %),  $P < 0,001$ . Skillnaden avseende klinisk utläkning mellan grupperna var signifikant oavsett om de patienter som fått amoxicillin-klavulansyra var infekterade med känsliga eller icke känsliga stammar. Man såg dock en trend ( $P = 0,17$ ) till bättre klinisk utläkning hos kvinnor i amoxicillin-klavulan-gruppen om de infekterats med en stam som var känslig för amoxicillin-klavulansyra. Av de 109 kvinnor med stammar känsliga för amoxicillin-klavulansyra fann man ingen ökad terapivikt om stammen var resistent mot amoxicillin. Fem patienter som hade *E. coli* med känslighet för amoxicillin-klavulansyra fick reinfektion orsakad av *E. coli* med resistens mot amoxicillin-klavulansyra 7-44 dagar efter behandling med amoxicillin-klavulansyra. Det var dock endast 1 av dessa patienter som hade isolat av samma ribotyp.

Mikrobiologisk utläkning ( $< 10^5$  CFU/mL av totala uropatogener eller  $> 1$ -log drop av den orsakande organismen) vid kontroll 2 veckor efter behandling var också sämre i amoxicillin-klavulan-gruppen

(118 av 156, dvs 76 %) jämfört med ciprofloxacin-gruppen (153 av 161, dvs 95 %),  $P < 0,001$ . I amoxicillin-klavulan-gruppen noterades mikrobiologisk utläkning i 73 % av isolaten med känslighet för amoxicillin-klavulansyra och 82 % av de icke känsliga isolaten ( $P = 0,30$ ).

Sekundär outcome i denna studie var eradikering av vaginal *E. coli* kolonisation. Vid 2 veckors-uppföljningen hade 45 % av kvinnorna i amoxicillin-klavulan-gruppen jämfört med 10 % i ciprofloxacin-gruppen kvarstående vaginal kolonisation av *E. coli*. Skillnaden i klinisk utläkning mellan grupperna var störst inom de första 2 veckorna och enligt författarna berodde detta mest sannolikt på amoxicillin-klavulansyrans sämre förmåga att eradikera vaginal *E. coli*. Det sämre resultatet för amoxicillin-klavulansyra kan enligt författarna också bero på skillnaden i halveringstid (1,3h för amoxicillin, 1h för klavulansyra jämfört med 4h för ciprofloxacin) i serum och således kortare tid med hög koncentration i urinen.

Konklusionen i denna studie blev att amoxicillin-klavulansyra endast ska användas som behandling av nedre okomplicerad cystit i fall där första- och andrahandsmedel ej kan användas.

I en annan prospektiv, randomiserad studie jämfördes också amoxicillin-klavulansyra och ciprofloxacin, men med annan dosering och längre behandlingstid (Abbas, 1989)<sup>11</sup> På 10 olika öppenvårdsenheter i Storbritannien inkluderades vuxna (18-84 år) med nedre okomplicerad UVI under 1987. Sammanlagt 302 patienter inkluderades och randomiserades till att få antingen amoxicillin-klavulansyra (250mg/125mg 3ggr dagl) eller ciprofloxacin (250mg 2 ggr dagl) i 5 dagar. 189 av patienterna (174 kvinnor och 15 män) hade signifikant bakteriuri ( $>10^5$  cfu/ml) och kunde evalueras. I denna studie exkluderades patienter om de hade resistentastammar, vilket innebar 4 patienter i amoxicillin-klavulan-gruppen och ingen i ciprofloxacin-gruppen.

Klinisk utläkning vid uppföljning (oklart hur långt efter avslutad behandling) skiljde sig mellan grupperna med avsaknad av symptom hos 65,5 % av patienterna i amoxicillin-klavulan-gruppen ( $n = 102$ ) och 94 % i ciprofloxacin-gruppen ( $n = 87$ ).

I denna studie har man valt att dela in behandlingsresultaten i komplett utläkning (både mikrobiologisk och klinisk utläkning) samt partiell utläkning (antingen mikrobiologisk eller klinisk utläkning). 63,2 % av patienterna i amoxicillin-klavulan-gruppen och 95 % av patienter i ciprofloxacin gruppen hade komplett utläkning. Avseende partiell utläkning noterades detta hos 25,3 % i amoxicillin-klavulan-gruppen och 2,9 % i ciprofloxacin-gruppen. Man redovisar endast  $P$ -värde för skillnaden mellan grupperna när man har slagit ihop komplett och partiell utläkning. Denna skillnad blev statistisk signifikant ( $P < 0,01$ ) med 88,5 % i amoxicillin-klavulan-gruppen och 97,9 % i ciprofloxacin-gruppen. 5 patienter i amoxicillin-klavulan-gruppen med *E. coli* (känsliga för amoxicillin-klavulansyra) hade fortfarande symptom och samma stam i urinodlingen efter behandlingen.

Konklusionen blev att ciprofloxacin var signifikant bättre än amoxicillin-klavulansyra med denna dosregim avseende klinisk behandlingseffekt av nedre okomplicerad UVI.

I en brittisk prospektiv, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (Masterton, 1995)<sup>12</sup> sponsrad av SmithKline Beecham UK studerades behandlingseffekt av högdos amoxicillin-klavulansyra (3g amoxicillin och 250mg klavulansyra) som engångsdos jämfört med trimetoprim-sulfa (960mg 2ggr dagl) i 7 dagar. På 33 öppenvårdsenheter i Storbritannien inkluderades 666 kvinnor (16-65 år) med nedre okomplicerad UVI. 279 av dessa hade signifikant bakteriuri och kunde evalueras avseende behandlingseffekt.

I amoxicillin-klavulan-gruppen ( $n = 144$ ) var 2 % resistent mot amoxicillin-klavulansyra och 35 % resistent mot amoxicillin. I trimetoprim-sulfa-gruppen ( $n = 117$ ) var 29 % av isolaten resistent mot sulfa och 14 % resistent mot trimetoprim. Vid uppföljning 1vecka efter avslutad aktiv behandling var den kliniska utläkningen 83,3 % i amoxicillin-klavulan-gruppen och 89,8 % i trimetoprim-sulfa-gruppen, en skillnad som inte var statistiskt signifikant. Däremot var skillnaden statistiskt signifikant ( $P < 0,05$ ) vid uppföljning dag 42 med klinisk utläkning hos 73,8 % bland de som fått amoxicillin-klavulansyra och 85 % bland de som fått trimetoprim-sulfa. Mikrobiologisk utläkning i de båda grupperna skiljde sig med statistisk signifikans ( $P < 0,05$ ) både vid tidig och sen uppföljning, med sämre eradikering i amoxicillin-klavulan-gruppen (vid tidig uppföljning noterades mikrobiologisk utläkning hos 76 % av de som fått amoxicillin-klavulansyra och 86 % av de som fått trimetoprim-sulfa, vid sen uppföljning var siffrorna 64 % respektive 80 %).

Konklusionen i denna studie blev att högdos amoxicillin-klavulansyra kan användas vid cystit, men har sämre behandlingseffekt än 7 dagars trimetoprim-sulfa. Det behövs fler studier angående amoxicillin-klavulansyra och jämförelser av behandlingstider på 3-7 dagar.

I en Israelisk dubbelblind, randomiserad studie (Raz, 1991)<sup>13</sup> jämfördes amoxicillin-klavulansyra som högdos (3g amoxicillin och 125mg klavulansyra som engångsdos) med 3 dagars behandling (250mg amoxicillin och 125mg klavulansyra 3ggr per dag). 109 kvinnor (18-87 år) med okomplicerad nedre UVI kunde randomiseras och evalueras avseende behandlingseffekt med uppföljning vid 7 dagar och 28 dagar. I denna studie exkluderades patienter med stammar resistenta mot amoxicillin-klavulansyra. Klinisk utläkning dag 7 var 78 % i engångsdosgruppen (n=55) och 87 % i tredagarsgruppen (n=54). Vid uppföljning dag 28 var siffrorna 67 % respektive 78 %. Dessa skillnader var ej statistiskt signifikanta. Mikrobiologisk utläkning dag 7 var 71 % i engångsdosgruppen och 83 % i tredagarsgruppen. Dag 28 var siffrorna 66 % respektive 76 %. Ej heller detta var statistiskt signifikant. Den enda signifikanta skillnaden mellan grupperna var när man jämförde mikrobiologisk utläkning hos kvinnor med tidigare upprepade UVI. Kvinnor i denna kategori hade signifikant lägre mikrobiologisk utläkning vid tidig och sen uppföljning om de hade fått engångsdos ( $P < 0,001$  resp  $P = 0,07$ ).

Konklusionen blev att båda behandlingsregimer ger hög klinisk och mikrobiologisk utläkning (ca 80 %), men om man ska behandla kvinnor med 3 eller flera UVI senaste året ska engångsdoseringen undvikas.

Det finns hittills bara en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie (11 spanska sjukhus) som i en delstudie undersöker behandlingseffekt av amoxicillin-klavulansyra vid cystit orsakad av ESBL-producerande E. coli (Rodriguez-Baño et al, 2008)<sup>14</sup>. 73 patienter med samhällsförvärdad cystit med ESBL-producerande E. coli randomiserades till att antingen få amoxicillin-klavulansyra (500mg/125mg 3ggr dagl i 5-7 dagar) eller fosfomycin (3g, engångsdos). Resistens mot amoxicillin-klavulansyra var 29 % och 0 % mot fosfomycin.

Uppföljning med klinisk och mikrobiologisk utvärdering 4 veckor efter avslutad behandling visade att 31 av 37 patienter (84 %) i amoxicillin-klavulan-gruppen hade läkt ut sin infektion.

Behandlingseffekten var sämre ju högre MIC-värden stammarna hade. Skillnaden var statistiskt signifikant avseende behandlings-effekten hos känsliga isolat ( $MIC \leq 8$  mg/L) och intermediära och resistenta isolat ( $MIC \geq 16$  mg/L) (26 av 28, dvs 93 % jämfört med 5 av 9, dvs 56 %.  $P = 0,02$ ). Av de 28 patienter som behandlades med fosfomycin hade 26 (93 %) klinisk utläkning vid uppföljning. Enligt författarna kan amoxicillin-klavulansyra vara ett alternativ till fosfomycin och nitrofurantoin som oral behandling vid cystit orsakad av ESBL-producerande E. coli ( $MIC \leq 8$  mg/L).

### Review-artikel

I en amerikansk review-artikel i Annals of Internal Medicine (Gupta et al., 2001)<sup>15</sup> omnämns den höga prevalensen av resistens mot betalaktamantibiotika bland E. coli och andra uropatogener. I ett flertal studier närmar den sig 40 % för första generationens cefalosporiner och amoxicillin. Man skriver vidare att de flesta gramnegativa uropatogener fortfarande är känsliga för amoxicillin-klavulansyra men att detta preparat är ett mindre önskvärt urinvägsmedel med hänsyn till kostnad samt gastrointestinala biverkningar. Det refereras även till en artikel (Bailey, 1995)<sup>16</sup> där författaren beskriver terapivikt (ca 30 %) med amoxicillin-klavulansyra vid UVI orsakad av E. coli med känslighet för amoxicillin-klavulansyra men resistens mot amoxicillin. Detta kunde dock inte visas i studien av Hooton et al. (JAMA 2005)<sup>4</sup> ovan.

### Behandlingseffekt av amoxicillinklavulansyra hos barn med UVI

I en nyligen publicerad Cochranereview<sup>17</sup> inkluderades alla randomiserade kontrollerade studier om antibiotikabehandling hos barn med akut pyelonefrit (23st). Konklusionen i denna review blev att barn med pyelonefrit kan behandlas effektivt med perorala antibiotika (cefexim, ceftibuten eller amoxicillin-klavulansyra) eller en initial kort intravenös terapi (2-4 dagar, där aminoglykosid 1 gång per dygn ansågs säkert och effektivt) följt av peroral terapi. Av de 23 inkluderade studierna hade följande 4 studier med amoxicillinklavulansyra som studerat antibiotika.

En studie från Frankrike (Fischbach et al, 1989)<sup>18</sup> jämförde cefotaxim intravenöst (100mg/kg/dygn fördelat på 4 doser) i 14 dagar med amoxicillinklavulansyra intravenöst (100mg/kg/dygn fördelat på 4 doser) i 7 dagar och sedan övergång till peroral behandling (50mg/kg/dygn) i 7 dagar. 20 barn över 1 år med pyelonefrit (patologisk urinsticka, bakteriuri, nedsatt AT, feber, flanksmärta samt stegrade infektionsparametrar) inkluderades. Barn med njurfunktionsnedsättning (krea över 200 µmol/L), betalaktamallergi, postoperativa infektioner eller antibiotikabehandling under de senaste 72h blev exkluderade. Vid uppföljning visade sig 15 barn ha anatomiska avvikelser varav 12 hade vesikoureteral reflux, men det framkommer ej hur dessa fördelade sig mellan grupperna. E. coli stod för 75 % av fallen varav 4 av 15 stammar var resistenta mot amoxicillin-klavulansyra. Ingen av de 4 resistenta stammarna fanns i amoxicillin-klavulan-gruppen. Klinisk och bakteriologisk utläkning var utmärkta i bägge grupperna.

En studie från Schweiz (Toporovski et al., 1992)<sup>19</sup> jämförde cefetamet pivoxil (10-20mg/kg 2 ggr dagl) med amoxicillin-klavulansyra (30-50mg/kg 3 ggr dagl) i 7-10 dagar peroralt. 37 barn mellan 2-14 år med akut pyelonefrit (bakteriuri samt minst 2 av följande symptom: feber, dysuri, flanksmärta, trängningar eller patologisk urinsticka) inkluderades. Patienter med urinodlingsfynd med resistens mot studieläkemedlen, njurpåverkan eller leverpåverkan exkluderades. Vesikoureteral reflux upptäcktes vid uppföljning hos 6 av de 37 patienterna, det framgår dock ej hur dessa fördelade sig mellan grupperna. E coli stod för 75,7% av fallen. Klinisk och bakteriologisk utläkning var invändningsfria och skiljde sig ej mellan grupperna.

En studie från Belgien (Levtchenko et al, 2001)<sup>20</sup> jämförde 3 dagars temocillin intravenöst (25mg/kg 3ggr per dygn) följt av amoxicillin eller (om amoxicillin-resistens) amoxicillin-klavulansyra (50mg/kg 3ggr per dygn, max 2g/dag) peroralt i 18 dagar med 7 dagars temocillin intravenöst följt av amoxicillin eller amoxicillin-klavulansyra peroralt i 14 dagar. 92 barn från 6 veckor till 15 år med akut pyelonefrit (feber, stegrade infektionsprover, patologisk urinsticka och/eller bakteriuri) inkluderades. Randomisering skedde efter 3 dagars intravenös behandling med temocillin. Barn med njurproblem, avstängd pyelit, abscess, feber 1 dygn efter randomisering samt resistenta bakterier exkluderades. Bakteriologisk och klinisk utläkning var god i bägge behandlingsgrupperna. Förekomsten av reinfektioner inom de närmsta 6 veckorna var låg och skiljde sig ej mellan grupperna. I denna studie utfördes tidig (inom 3 dagar) och sen (efter 6-7 månader) DMSA-scintigrafi bland alla patienter. Jämfört med den höga förekomsten av patologiska fynd vid tidig undersökning hade mindre än 15% kvarvarande lesioner vid sen uppföljning, oavsett vilken behandlingsregim de hade fått. Det var oklart om dessa sena patologiska fynd var orsakade av den aktuella infektionen eller fanns sedan tidigare.

En multicenterstudie från Italien (Montini et al, 2007)<sup>21</sup> jämförde peroral amoxicillin-klavulansyra (50 mg/kg/dag fördelat på 3 doser/dag i 10 dagar) med intravenös ceftriaxon (50mg/kg/dag som engångsdos i 3 dagar) följt av 7 dagar med peroral amoxicillin-klavulansyra. 502 patienter mellan 1 månad till och med 6 års ålder med klinisk pyelonefrit (patologisk urinsticka och odling samt minst 2 av följande: temp > 38, stegrat CRP eller stegrade neutrofila) inkluderades. Barn med känd anomali i urinvägarna eller tidigare genomgången pyelonefrit exkluderades. E coli utgjorde 94 % av isolaten varav 6 % var resistenta mot amoxicillin-klavulansyra och <1 % var resistenta mot ceftriaxon. Primär outcome i denna studie var patologiskt fynd vid DMSAscintigrafi vid 12 månaders uppföljning. Man kunde ej se någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna avseende detta. Det fanns heller ingen skillnad avseende tid till feberfrihet, sjunkande inflammationsparametrar eller bakteriologisk utläkning.

## Diskussion

Resistensutvecklingen hos urinvägspatogener medför ett behov av att finna nya alternativ för empirisk behandling vid urinvägsinfektioner. Denna litteratur-genomgång syftar till att kartlägga resistensläget för amoxicillin-klavulansyra hos E. coli samt behandlingseffekten av amoxicillin-klavulansyra vid nedre okomplicerade UVI hos vuxna samt vid pyelonefrit hos barn.

I de multicenterstudier<sup>7,8,9,10</sup> där man undersökt resistensläget hos *E. coli* vid nedre okomplicerad UVI hos kvinnor redovisas R% för amoxicillin-klavulansyra kring 2,5-4,5 %. In vitro verkar således amoxicillin-klavulansyra vara ett lovande alternativ som empirisk behandling vid nedre okomplicerade UVI hos kvinnor. De studier som belyser behandlingseffekten in vivo är dock inte lika övertygande.

I de studier<sup>4,11,12</sup> där man studerat behandlingseffekten av amoxicillin-klavulansyra jämfört med ett annat preparat (ciprofloxacin samt trimetoprim-sulfa) är den kliniska utläkningen signifikant lägre i amoxicillin-klavulan-grupperna. Det redovisas klinisk utläkning i 58 %, 66 % respektive 74 % av fallen som fått behandling med amoxicillin-klavulansyra i doserna 500mgx2 i 3 dagar, 250mgx3 i 5 dagar respektive 3g som engångsdos. Dessa siffror kan dock ej jämföras med varandra eftersom man i några studier har med resistent isolat medan dessa exkluderats i andra samt att uppföljningstiderna varierar. I vilket fall talar siffrorna för en relativt stor andel terapisivikt alternativt reinfektioner vid behandling med amoxicillin-klavulansyra i dessa behandlingsregimer vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna.

I en studie (Raz, 1991) jämfördes amoxicillin-klavulansyra som högdos (3g amoxicillin och 125mg klavulansyra som engångsdos) med 3 dagars behandling (250mg amoxicillin och 125mg klavulansyra 3ggr per dag). Konklusionen här blev att båda behandlingsregimer ger hög klinisk och mikrobiologisk utläkning (ca 80 %), men detta var dock vid uppföljning dag 7. Vid uppföljning dag 28 var siffrorna 66 % respektive 76 %. Hos kvinnor med >3 UVI under det senaste året bör engångsdoseringen undvikas.

Det kan konstateras att fler studier är önskvärda där man jämför amoxicillin-klavulansyra med de empiriska behandlingsregimer vi har idag vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna. Dessutom finns inga studier gjorda med amoxicillin-klavulansyra i den högre dosering (500mg 3 ggr dagligen) som enligt FASS rekommenderas vid otit, sinuit, pneumoni och exacerbation av KOL orsakad av mindre känsliga organismer.

När det gäller behandling av cystiter orsakad av ESBL-producerande *E. coli* finns hittills endast en studie som undersöker behandlingseffekt av amoxicillin-klavulansyra hos patienter med samhällsförvärd cystit<sup>14</sup>. Denna visar att amoxicillin-klavulansyra kan vara ett alternativ till fosfomycin och nitrofurantoin som peroral behandling vid cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli* med MIC ≤ 8 mg/L. Även här behövs det dock fler studier.

Barn med pyelonefrit kan behandlas effektivt med perorala antibiotika (cefexim, ceftibuten eller amoxicillin-klavulansyra) eller en initial kort intravenös terapi (2-4 dagar, där aminoglykosid 1 gång per dygn ansågs säkert och effektivt) följd av peroral terapi enligt en Cochranereview från 2008<sup>17</sup>.

Sammanfattningsvis finns således få studier som belyser behandlingseffekt av amoxicillin-klavulansyra vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna. Enligt befintliga studier bör amoxicillin-klavulansyra inte användas som medel vid nedre okomplicerad UVI hos vuxna i de behandlingsregimer som studerats.

Det saknas dock studier med amoxicillin-klavulansyra i högre dosering (500mg 3 ggr dagligen) samt studier där amoxicillin-klavulansyra jämförs med befintliga empiriska behandlingsalternativ i Sverige. Enligt den hittills enda studien om samhällsförvärd cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli* kan amoxicillin-klavulansyra vara ett alternativ som peroral behandling hos ESBL-producerande *E. coli* med MIC ≤ 8 mg/L.

Hos barn med pyelonefrit anses amoxicillin-klavulansyra peroralt ha god behandlingseffekt enligt en Cochrane-review från 2008.

Amoxicillin-klavulansyrans eventuella plats som behandlingsalternativ hos vuxna med nedre okomplicerad UVI är således svårvärderad i nuläget, men kan användas vid behandling av pyelonefrit hos barn och eventuellt vid peroral behandling av cystit orsakad av ESBL-producerande *E. coli*.



## Referenser

---

- <sup>1</sup> Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Dis Mon.* 2003 Feb; 49(2):99-110. Review
- <sup>2</sup> Läkemedelverkets behandlingsrekommendation vid nedre urinvägsinfektion (UVI) hos kvinnor, 2006.
- <sup>3</sup> Vårdprogram för UVI i öppen vård, Läkemedelskommittén Landstinget Sörmland i samarbete med STRAMA, 2008
- <sup>4</sup> Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA* Feb 23, 2005-vol 293, No 8
- <sup>5</sup> Manual of Clinical Microbiology  
Editors: Murray, Baron, Jorgensen, Landry, Pfaller, 2007, 9<sup>th</sup> ed, vol 1, p1077-1083
- <sup>6</sup> Leflon-Guibout V, Ternat G, Heym B, Nicolas-Chanoine M. Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49, 367-371
- <sup>7</sup> Strachounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *International journal of Antimicrobial Agents* 28S (2006) S4-S9
- <sup>8</sup> Kahlmeter G. Prevalence and microbial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOSENS study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22 (2003) S49-S52
- <sup>9</sup> Kahlmeter G, Odén H. Antimicrobial susceptibility in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from community acquired urinary tract infections in Austria, Greece, Portugal, Sweden and United Kingdom: ECO SENS II, to be published
- <sup>10</sup> Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *Journal of chemotherapy*. 2005 Jun;17(3):251-7
- <sup>11</sup> Abbas AMA, Chandra V, Donkaonkar PP, Goel PK, Kacker P, Patel NA, Shrivastava OP, Thakkar B, Tillotson GS. Ciprofloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1989) 24, 235-239
- <sup>12</sup> Masterton RG, Bochsler JA. High-dosage co-amoxiclav in a single dose versus 7 days of cotrimoxazole as treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1995) 35, 129-137
- <sup>13</sup> Raz R, Rottensterich E, Boger S, Potasman I. Comparison of single-dose administration and three-day course of amoxicillin with those of clavulanic acid for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Aug. 1991, p. 1688-1690.
- <sup>14</sup> Rodriguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168(17):1897-1902
- <sup>15</sup> Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of Internal Medicine*, 3 July 2001, vol 135, Number 1
- <sup>16</sup> Bailey RR. Continuing problems with the use of Augmentin for urinary tract infections. (Letter). *New Zealand medical journal*. 1995;108;465.
- <sup>17</sup> Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for use in children (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 3
- <sup>18</sup> Fischbach M, Simeoni U, Mengus L, Jehl F, Monteil H, Geisert J, Janin A. Urinary tract infections with tissue penetration in children: cefotaxime compared with amoxicillin/clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989, 24, suppl. B, 177-183
- <sup>19</sup> Toporovski J, Steffens L, Noack M, Kranz A, Burdeska A, Kissling M. Effectiveness of cefamet pivoxil in the treatment of pyelonephritis in children. *Journal of International Medical Research*. 1992;20(1):87-93

---

<sup>20</sup> Levchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatric nephrology* 2001; 16(11):878-84

<sup>21</sup> Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, Maschio F, Pavanello L, Molinari PP, Scorrano D, Zanchetta S, Cassar W, Brisotto P, Corsini A, Sartori S, Da Dalt L, Murer L, Zacchello G. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335(7616):386-92