



Paradigmeskift inden for behandling af urinvejsinfektioner

Om få måneder udkommer den nye antibiotikavejledning til familiedyr. Lisbeth Rem Jessen, dyrlæge, lektor, diplomat i intern medicin, KU SUND, forklarer og definerer her en række paradigmeskift og nye anbefalinger til danske dyrlægers anvendelse af antibiotika på urinvejsområdet

TEKST IRENE KRØJER HANSEN / DYRLÆGE, MASTER OF COMPANION ANIMAL SCIENCE, SURGERY

Hvad er de største forandringer på urinvejsområdet?

- I den nye vejledning har vi fokus på behandling af de kliniske symptomer ved urinvejsinfektion og ikke på elimination af bakterier. Vi behandler patienten, og ikke bakterierne, og det er et veterinært paradigmeskift. Det giver anledning til to store ændringer: 1) at dyr med bakteriuri uden samtidige kliniske tegn på cystitis ikke behøver at blive behandlet med antibiotika, 2) markant reducerede behandlingstider for samtlige typer af urinvejsinfektioner. Derudover er der ændringer i anbefalingerne til behandling af pyelonefritis, og vi kommer også ud med en diagnostisk strategi for sporadisk cystitis, hvor vi som noget nyt anbefaler at afvente antibiotikabehandlingen i op til 24 timer, indtil dyrkningsvaret foreligger, for at undgå overbehandling.

Vil du uddybe, hvad subklinisk bakteriuri er, og hvorfor det ikke skal behandles?

- Som noget nyt skelner den reviderede vejledning mellem subklinisk bakteriuri og urinvejsinfektioner. Førstnævnte defineres som fund af bakterier i urinen uden samtidige kliniske tegn på sygdom, og betragtes som en kolonisering og ikke som en infektion. Vi anbefaler som udgangspunkt ikke, at tilstanden behandles med antibiotika.

- Hos raske hunde og katte ligger prævalensen af subklinisk bakteriuri i omegnen af 1-10 %, og ligesom hos mennesker stiger den ret markant ved visse tilstande, fx diabetes. Begrebet subklinisk bakteriuri var kendt, da den første antibiotikavejledning blev udgivet, men fordi der var uklarhed om definitionen og mindre viden om emnet veterinært på det tidspunkt, er det først nu, vi kommer med de ændrede anbefalinger.

Hvilken viden har man så?

- Hos mennesker er tilstanden kendt som asymptomatisk bakteriuri, og humant er der god evidens for, at det ikke er nødvendigt at behandle med antibiotika. Tværtimod.

Nogle studier peger på, at asymptomatisk bakteriuri spiller en protektiv rolle i forhold til tilbagevendende urinvejsinfektioner hos kvinder. Veterinært har vi generelt færre studier og dermed mindre videnskabelig evidens at basere vores rådgivning på. Dog er der indenfor de sidste år publiceret studier, der bekræfter det humane billede, nemlig at antibiotikabehandling ikke er indikeret for subklinisk bakteriuri. Blandt andet findes der et longitudinelt studie, hvor man har fulgt en kattepopulation i syv år. Her lå prævalensen af subklinisk bakteriuri på 10-13 %, og man fandt ingen sammenhæng mellem subklinisk bakteriuri og pyelonephritis, udvikling af CKD eller øget dødelighed.

Tilfældige fund af bakterier berettiger altså ikke antibiotikabehandling?

- Nej, det er de kliniske symptomer og ikke et laboratoriefund, der afgør, om et dyr skal behandles.

Hvad med de dyr, der har underliggende sygdomme såsom diabetes og cushingspatienter?

- Den gruppe har vi tidligere anbefalet at monitorere for bakterier i urinen. Det gør vi ikke længere, fordi rutinemæssig behandling som udgangspunkt ikke er indikeret, så længe patienten ikke har kliniske symptomer.

Er der undtagelser?

- Ja, der er altid undtagelser. Det er blandt andet dyr, som er markant immunosupprimerede, herunder dem i kemoterapi, samt andre patienter i risiko for at udvikle sepsis. Også hunde og katte med nyresygdom kan udgøre en undtagelse, fordi det kan være svært at skelne imellem dyr med CKD og subklinisk bakteriuri og dyr med pyelonephritis. Vi anbefaler også at behandle hunde uden kliniske tegn, hvis de har urolithiasis og samtidig forekomst af ureaseproducerende bakterier (*proteus spp* og *staphylococcus spp*). Det gør vi, fordi de bakterier spiller en rolle i dannelsen af struvitsten. Og så er der selvfølgelig

patienter, hvor vi har svært ved at afgøre, om patienten har kliniske tegn eller ej, eller hvor vi er usikre på, om bakterierne spiller en rolle fx i forhold til regulering af en kritisk diabetiker. Der må tvivlen falde ud til fordel for en kortvarig behandling.

Kortere behandlingstider over hele linjen

I forhold til vejledningen i 2012 anbefaler den reviderede vejledning kortere behandlingstider for næsten alle tilstande. Hvad er baggrunden for det?

- Vi har haft en lang tradition for veterinært at behandle hunde og katte i meget længere tid, end man tilsvarende gør humant – uden nogen evidens for, at det skulle være nødvendigt. Den tradition bliver nu udfordret. »Hellere behandle i lang tid for at være på den sikre side«, har dogmet lydt. Men vi ved jo, at man ikke er på den sikre side med den tilgang. Det forholder sig rent faktisk modsat. Længerevarende behandling med antibiotika medfører selektion af resistente bakterier i tarmfloraen, og det er oftest netop fra tarmfloraen, nye infektioner opstår. Patienten er derfor ikke tjent med at få en unødvendigt lang antibiotikabehandling.

Kan du sige lidt om baggrunden for de konkrete anbefalinger til behandling af sporadisk cystitis?

- Vi anbefaler kortere behandlingstid ved sporadisk cystitis til henholdsvis 3-5 dage for sulfa/TMP og 5 dage for amoxicillin. Humant er der god evidens for effekten af kort tids behandling. Oveni har to relativt nye veterinære studier vist, at 3 dages behandling med henholdsvis sulfa/TMP og enrofloxacin er lige så effektivt som 10-14 dages behandling med betalactam (henholdsvis cephalexin og amoxicillin og klavulansyre), når det gælder sporadisk cystitis hos hund.

Hvorfor 5 dage for amoxicillin?

- Det kan sagtens være, at 3 dage er nok, når man anvender amoxicillin. Helsingborg Djursjukhus påbegynder nu et studie, hvor de sammenligner effekten af 4 og 7 dages amoxicillin-behandling af hunde med sporadisk cystitis. Det er muligt, at vi reducerer behandlingstiden yderligere, når resultaterne af det studie foreligger.

Figur 1. Tabel 2 fra urinvejskapitel: Opsummering af anbefalinger vedrørende antibiotika-behandling af urinvejslidelser hos hund og kat fra den nye antibiotikavejledning.

Infektion	Diagnostik	Antibiotika og behandlingstid	Kommentarer
Sporadisk cystitis hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse In house dyrkning kan anvendes	Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg, PO, TID (10)) ^a Behandlingslængde: 5 dage Sulfa/TMP ^b 15 mg/kg, PO, BID Behandlingslængde: 3-5 dage	Afvent behandling med antibiotika (max 24 t), indtil dyrkningssvar foreligger ^c Smertestillende behandling kan startes med det samme ^d Udred intakte hanhunde for prostatitis
Tilbagevendende cystitis hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse Anvend eksternt laboratorium	1. Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg PO TID (10)) ^a . 2. Sulfa/TMP ^b 15 mg/kg, PO, BID Behandlingslængde: Re-infektion: 3-5 dage som sporadisk cystitis Recidiverende infektion: (inkomplet elimination): 3 – 14 dage beroende på årsag se tekst for detaljer	Patienterne bør udredes for underliggende /prædisponerende sygdom Monitorering: Kontrol dyrkning foretages ved manglende klinisk respons
Subklinisk bakteriuri hos hund og kat	Urinanalyse og dyrkning	Antibiotikabehandling anbefales som udgangspunkt ikke til dyr uden kliniske tegn på sygdom.	Undtagelser beskrevet i teksten
Infektionsassocieret struvit urolithiasis hos hund	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse	Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg, PO, TID (10)) ^a Amoxicillin/klavulansyre (stafylokokker) 12,5 mg/kg, IM/SC/PO, BID (12,5 – 25 mg/kg, TID (10)) ^a Behandlingsvarighed: 7 dage	Hunde UDEN kliniske tegn på cystitis behandles kun med antibiotika såfremt der er tale om ureaseproducerende bakterier, fx stafylokokker eller <i>Proteus</i>
Infektion i øvre urinveje/pyelonefrit hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse	Enrofloxacin 5 mg/kg, IM/SC/PO, SID (Hund: 20 mg/kg (10)) ^a Pradofloxacin 3-4,5 mg/kg PO SID Marbofloxacin 2 mg/kg PO SID (2,5-5,5 mg/kg PO SID) ^a Behandlingslængde: 10-14 dage	Parenteral antibiotika og understøttende behandling nødvendig ved akut pyelonefritis. Kontrol dyrkning 7-14 dage efter endt behandling. Det anbefales at bruge højst mulige doser, dog IKKE til dyr med nedsat nyrefunktion.

^a Dosis angivelser refererer til de registrerede doser i DK. Hvor de i DK registrerede doser er i kontrast til de internationalt anbefalede doser, er sidstnævnte angivet i parentes og kursiv (30).

^b Amoxicillin og Sulfa/TMP er ligeværdige førstevalg til cystitis

^c Opstart antibiotika med det samme på dyr med tydelige tegn på smerte eller med evidens for infektion på sediment analyse. Anvend evt. injektionsantibiotika med 24 timers effekt indtil infektion er verificeret ved dyrkning.

^d CAVE ved brug af NSAIDs hos dyr med ukendt nyrestatus.

Behandlingstiden for pyelonefrit er blandt de markant reducerede, hvorfor?

- Der findes ikke nogen behandlingsstudier på hund og kat, og det betyder, at vi har valgt at læne os op ad den humanmedicinske viden. Hos mennesker er behandlingstiden fx kun 1 uge, når man behandler med fluorokinoloner. Så kan man indvende at hunde og katte jo ikke er små mennesker, og det er rigtigt, men vi har omvendt ikke nogen evidens for, at de skulle være markant anderledes at behandle. De meget lange (3-6 uger)

behandlingstider, vi har anvendt veterinært, bunder ikke i evidens, men snarere i en Nordamerikansk tradition.

Valg af antibiotika til empirisk behandling af pyelonefrit

Ud over en kortere behandlingstid er der også ændringer i valg af antibiotika til behandling af pyelonefrit. I anbefaler ikke længere amoxicillin med klavulansyre som empirisk førstevalg? Hvad er baggrunden for det?

- Det gør vi, fordi stoffet ikke opnår den >



koncentration i nyren, der er nødvendig for at være virksomt over for *E. coli*. De nye retningslinjer fra CLSI, som er den institution, der globalt fastsætter grænseværdier, fastslår helt utvetydigt, at

betalactamer som amoxicillin og amoxicillin med klavulansyre ikke kan benyttes til behandling af vævsinfektioner med *E. coli* hos hund og kat. Og pyelonephritis er en vævsinfektion.

Så amoxicillin med eller uden klavulansyre er altså virksomt over for en E. coli-infektion, hvis den befinder sig i blæren, men ikke hvis den befinder sig i nyren?

- Det er korrekt. Følsomheden er koncentrationsafhængig. Det er derfor uhyre vigtigt, at man specificerer, at man ønsker en resistensbestemmelse til behandling af pyelonephritis, når man sender urin til laboratoriet. Ellers får man per automatik en resistensbestemmelse til behandling af cystitis, og den kan ikke bruges.

2. udgave på trappene

Den første danske antibiotikavejledning til familiedyr blev udgivet i november 2012 af DDDs Sektion vedrørende Hund, Katte og Smådyr (nu Faggruppe Familiedyr), og anden udgave udkommer i første halvår af 2018.

Vejledningen er skrevet af danske eksperter med baggrund i den viden, der er relevant for danske familiedyr. Eksterne reviewers på 2018-udgaven er to internationalt anerkendte kapaciteter – nemlig professor, dyrlæge, diplomat i intern medicin Scott Weese fra Canada, som står i spidsen for International Society of Companion Animal Infectious Diseases og regnes blandt verdens førende, når det gælder guidelines, samt professor i mikrobiologi, dyrlæge, ph.d., diplomat i public health Luca Guardabassi, Københavns Universitet.

I anbefaler fluorokinolon som førstevalg til behandling af pyelonephritis. Hvordan hænger det sammen med en restriktiv antibiotika-anvendelse?

- De fleste *E. coli* er følsomme overfor fluorokinolon i den koncentration, stoffet opnår i nyrevævet, og det er samtidig det stof, der er mest erfaring med globalt, når det gælder behandling af pyelonephritis hos hund og kat. Nu er pyelonephritis heldigvis ikke nogen hyppig diagnose, det er derfor ikke en indikation, der driver det store antibiotikaforbrug. Når det sagt, ville det være at foretrække, hvis vi kunne komme uden om brugen af fluorokinoloner. I Sverige er man på baggrund af en farmakologisk modelberegning gået ud med en anbefaling om brug af sulfa/TMP i en dosis på 30 mg/kg til hunde med pyelonephritis. Vi følger med i erfaringerne fra Sverige, og det er muligt, at Sulfa/TMP kommer til at erstatte fluorokinolonerne i fremtiden.

Sulfa/TMP

Førstevalg af antibiotika til cystitis er stadigvæk amoxicillin og sulfa/TMP. Hvorfor anbefaler I Sulfa/TMP, når der ikke længere er registreret et produkt til oral brug hos hund og kat?

- Helt generelt har vi ikke særligt mange antibiotika til rådighed for hund og kat, og vi har ganske enkelt ikke råd til at udelukke sulfa/TMP fra vores sortiment.

Ligesom amoxicillin koncentrerer sulfa/TMP i blæren, hvilket gør stoffet til et fremragende valg til behandling af cystitis. Data fra et nyere ph.d.-studie viser, at 94-96 % af *E. coli* isoleret fra hunde med sporadisk cystitis i Danmark er følsomme overfor henholdsvis amoxicillin og sulfa/TMP. Derudover kan Sulfa/TMP opnå høje koncentrationer i væv og er for en lang række indikationer det bedste alternativ, vi har, til fluorokinoloner.

- Desværre findes der i øjeblikket ikke et produkt til oral brug registreret til hund og kat, men det er muligt at få en tilladelse til at importere, og kaskadereglen vil stadig være overholdt. Det lovmæssige grundlag og de praktiske detaljer om, hvordan man ansøger Lægemiddelstyrelsen er beskrevet i den nye antibiotikavejledning,

Diagnostisk strategi

Hvad er baggrunden for anbefalingen om, at hunde med symptomer på nedre urinvejslidelse afventer behandling med antibiotika i op til 24 timer, indtil dyrkningsvaret foreligger?

- Sporadisk cystitis hos hunde er den absolut hyppigste indikation for antibiotikaanvendelse til urinvejene. Det er derfor et vigtigt område at have fokus på i forhold til overbehandling. Vi har i forbindelse med et ph.d.-forskningsprojekt (ved Tina Møller Sørensen, -red.) undersøgt forholdene omkring diagnostik og behandling af sporadisk cystitis hos hund blandt danske praktiserende dyrlæger. Der kunne vi se, at ca. 50 % af hundene med kliniske symptomer på nedre urinvejslidelse ikke havde en bakteriel infektion. De fleste blev antibiotikabehandlet alligevel og det til trods for, at dyrlægerne var flinke til at benytte diagnostik såsom mikroskopi og dyrkning.

- Der var flere årsager til overbehandling, men en af de grundlæggende faktorer handler om, at de fleste dyrlæger indleder behandlingen, inden svaret på dyrkningen er klart. Og så har testen altså ikke stor betydning. Derfor anbefaler vi at afvente, om der er vækst på dyrkningen, dog max op til 24 timer, og evt. behandle med smertestillende (NSAIDs) i det tidsrum.

Det er vel ikke alle patienter, der kan få svar indenfor 24 timer – og vel heller ikke alle, hvor man kan afvente?

- Det er primært aktuelt, når man anvender in house-medier og inkubering. Det er klart, at der er situationer, hvor man vurderer, at det ikke er rimeligt at lade patienten vente, fx hvis dyret viser tydelige tegn på smerte, eller der er tydelig indikation på infektion ved mikroskopering af sedimentet (intracellulære bakterier). Men hvor det er muligt, anbefaler vi at benytte en »dyrk-aflæs-beslut«-strategi, som vi også kender det fra de praktiserende læger i Danmark.

I kommende numre af DVT sætter vi fokus på nye anbefalinger vedrørende hud, øre og reproduktion. ■