
Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge

ORIGINALARTIKKEL

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

cmt85@hotmail.com

Klinisk institutt II

Universitetet i Bergen

og

Barne- og ungdomsavdelingen

Haukeland universitetssjukehus

Han har bidratt med idé, protokoll og datainnsamling, databearbeiding og analyser samt utforming og skriving av manuskript.

Christian Magnus Thaulow er spesialist i barnesykdommer, barnelege og forsker på antibiotikabruk hos barn.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt ph.d.-stipend fra Universitetet i Bergen.

PAUL CHRISTOFFER LINDEMANN

Klinisk institutt II

Universitetet i Bergen

og

Mikrobiologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Paul Christopher Lindemann har bidratt med idé, databearbeiding og analyser samt litteratursøk, tolkning av data og revidering av manuskript.

Paul Christoffer Lindemann er spesialist i medisinsk mikrobiologi og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CLAUS KLINGENBERG

Pediatrisk forskningsgruppe
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet
og

Barne- og ungdomsavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Claus Klingenberg har bidratt med idé, litteratursøk og tolkning av data samt revidering av manuskript.

Claus Klingenberg er spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han sitter i rådgivende styre for Nordic Neonatal Meeting, som mottar støtte fra Chiesi.

BAKGRUNN

Urinveisinfeksjon er vanlig hos barn. Formålet med denne studien var å beskrive nasjonale resistensdata fra urinisolat hos barn for å veilede antibiotikabruk.

METODE

Vi har gjort en observasjonsstudie basert på dyrkningssvar med resistensbestemmelse i urin fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM). Alle urinisolat fra barn og ungdom (0–17 år) i perioden 2013–17 ble inkludert og sammenlignet med urinisolat fra voksne. For cefaleksins resistens har vi brukt data fra to norske sykehus i perioden 2015–19.

RESULTATER

Av 13 211 inkluderte urinisolat i NORM-registeret, var 589 (4,5 %) fra barn. Vektet mot antall innsamlingsdager utgjorde *Escherichia coli* 85,2 % av isolatene fra barn. For *E. coli* var det høyere andel trimetoprimresistens i urinprøver fra barn (27,0 %) sammenlignet med voksne (22,9 %), $p = 0,02$. For ciprofloksacin fant vi en lavere resistensrate i *E. coli*-urinprøver fra barn (5,7 %) sammenlignet med voksne (8,7 %), $p = 0,03$. For øvrige utvalgte antibiotika fant vi følgende resistensrater i *E. coli* fra barn: nitrofurantoin (0,5 %), mecillinam (4,0 %), cefaleksin (4,3 %), amoksisillin-klavulansyre (7,2 %) og trimetoprim-sulfametoksazol (24,1 %).

FORTOLKNING

Pivmecillinam, cefaleksin og amoksisillin-klavulansyre er aktuelle valg ved empirisk behandling av øvre urinveisinfeksjon. Nitrofurantoin og pivmecillinam er aktuelle ved nedre urinveisinfeksjon. Trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol bør kun brukes etter resistensbestemmelse.

Hovedfunn

Escherichia coli ble påvist i 85 % av urinisolat fra barn i Norge.

Vi fant en signifikant høyere andel trimetoprimresistens og en signifikant lavere andel ciprofloksacinresistens i *E. coli*-urinprøver fra barn sammenlignet med voksne.

For *E. coli* i urinprøver hos barn med urinveisinfeksjon var det lav forekomst av resistens mot nitrofurantoin (0,5 %), mecillinam (4,0 %), cefaleksin (4,3 %) og amoksisillin-klavulansyre (7,2 %).

Urinveisinfeksjon forekommer hyppig hos barn. Omtrent 2 % av alle gutter og 8 % av jenter vil ha gjennomgått en urinveisinfeksjon før de fyller åtte år (1). Innen barnemedisinen er det tradisjon for å skille mellom øvre (febril) og nedre (afebril) urinveisinfeksjon (1–3). Forekomsten er høyest for spedbarn, og blant disse er det hovedsakelig den øvre typen som blir rapportert (1, 3, 4). I en metaanalyse fant man at forekomsten av øvre urinveisinfeksjon blant febrile barn < 2 år var 7 % (4). Hos større barn er forekomsten av øvre og nedre urinveisinfeksjon relativt lik (1). De fleste barna kan behandles med antibiotika peroralt, men riktig valg av antibiotika er viktig for å hindre alvorlig forløp (3). Samtidig bør man unngå unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika for å dempe utviklingen av antibiotikaresistens (5).

Det rapporteres at *Escherichia coli* forårsaker minst 70 % av urinveisinfeksjoner hos barn (1, 3). Globalt er det bekymring knyttet til høye resistensrater mot en rekke antibiotika i *E. coli*-urinisolat fra barn (6–8). I Norge har det over de siste 10–20 årene vært en langsom, men gradvis økning i resistensrater hos *E. coli* i urin (9).

Både Helsedirektoratet og Norsk barnelegeforening gir anbefalinger for behandling av urinveisinfeksjon hos barn i Norge (2, 10), men disse er delvis basert på mikrobiologisk resistensdata sammenslått for alle aldersgrupper (9). Rapporter fra andre land viser tydelige forskjeller i resistensmønster i *E. coli*-isolat fra barn sammenlignet med isolat fra voksne (11–13). En studie viste at tilgang på egne resistensdata for *E. coli* i urin fra barn hadde potensial til å bedre behandlingskvaliteten ved urinveisinfeksjon (13).

Vi ønsket å styrke evidensgrunnet for antibiotikavalg ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge gjennom å bruke nasjonale data til å beskrive forekomst av bakterier og resistensmønster fra urinisolat.

Materiale og metode

Datainnsamling og bakterieisolat

Dette er en nasjonal observasjonsstudie basert på innsamlede registerdata fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Registeret samler inn resistensdata fra bakterieisolat ved alle kliniske mikrobiologiske laboratorier i Norge (9). Kravet for å inkludere en urinprøve er at bakteriefunnet foreligger i signifikant mengde fra en pasient med symptomer på urinveisinfeksjon. Ved blærepunksjon anses $\geq 10^2$ kolonidannende enheter (CFU)/mL som signifikant mengde, mens det kreves $\geq 10^3$ CFU/mL fra midtstrømsprøve eller engangskateter. Ved blandingsflora kreves $\geq 10^4$ CFU/mL, mens det fra poseprøve eller permanent kateter kreves $\geq 10^5$ CFU/mL. Kun ett isolat per pasient i løpet av innsamlingsperioden er inkludert. Resistensdata tolkes i henhold til kliniske brytningspunkt fastsatt av den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST), ut fra verdier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) eller sonediameter (14). Hver bakterie har fastsatte grenser for brytningspunkt for ulike antibiotika for å bedømme om bakterien er følsom (S), følsom ved økt eksponering (I) eller resistent (R). Med I menes at høyere enn standard dosering må til for at bakterien skal være følsom.

Fra hele Norge og i alle aldersgrupper inkluderte vi alle urinprøver som oppfylte NORM-kriteriene, både fra primær- og spesialisthelsetjenesten, i definerte perioder i 2013–2017 (tabell 1). Til sammen inkluderte vi 13 211 urinprøver som representerte hver sin pasient. Data fra urinprøver hos barn (0–17 år) ble trukket ut fra NORM-databasen og inkluderte følgende: pasientens fødselsmåned, prøvetakingsdato og antibiotikafølsomhet med MIC-verdier/sonediameter. Vi delte barna inn i tre aldersgrupper: spedbarn (< 1 år, t.o.m. måneden de fylte ett år); førskolebarn (1–5 år, fra første måned etter at de fylte ett år t.o.m. måneden de fylte seks år); skolebarn (6–17 år, fra måneden etter at de fylte seks år t.o.m. måneden de fylte 18 år). Urinprøver fra voksne ble separert fra de årsspesifikke NORM-rapportene ved å subtrahere barneisolatene fra det totale antallet isolat som ble presentert i rapporten. Dette ble gjort for hver enkelt kombinasjon av bakterie og antibiotika, slik at alle barneisolat ble eliminert.

Tabell 1

Demografisk oversikt over bakterieisolat fra urinprøver hos barn til og med 17 år og voksne samlet inn periodevis fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Spp.= *species* (flere ikke-spesifiserte arter innenfor en slekt)

	Barn 0–17 år (rårate/100 000 innbyggere ¹)	Voksne ≥ 18 år (rårate/100 000 innbyggere)
Totalt antall isolat²	589 (49)	12 622 (311)
Aldersgrupper		
< 1 år	94 (158)	-
1–5 år	139 (45)	-
6–17 år	356 (43)	-

	Barn 0–17 år (rårate/100 000 innbyggere ¹)	Voksne ≥ 18 år (rårate/100 000 innbyggere)
Bakterie		
<i>Escherichia coli</i>	403 (34)	6 105 (150)
<i>Klebsiella spp.</i>	101 (8)	4 751 (117)
<i>K. pneumoniae</i>	74 (6)	2 811 (69)
<i>K. oxytoca</i>	14 (1)	1 227 (30)
Andre <i>Klebsiella spp.</i>	13 (1)	713 (18)
<i>Enterococcus spp.</i>	59 (5)	1 201 (30)
<i>E. faecalis</i>	59 (5)	1 117 (27)
<i>E. faecium</i>	0 (0)	82 (2)
Andre <i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	2 (0)
<i>Proteus spp.</i>	22 (2)	411 (10)
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (0)	154 (4)

¹Antall innbyggere i de spesifikke aldersgruppene i 2017, basert på data fra Statistisk sentralbyrå

²Ulikt antall dager der man har samlet inn data til NORM i perioden 2013–17: *E. coli* 14 dager (2013–17), *Klebsiella spp.* 105 dager (2013–17), *Enterococcus spp.* 21 dager (2015), *Proteus spp.* 21 dager (2017), *Enterobacter spp.* 21 dager (2016)

Cefaleksinresistens rapporteres ikke til NORM-registeret, men cefaleksin er anbefalt som et alternativt antibiotikum ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (2). Fra 2015 er det imidlertid ved Haukeland universitetssjukehus og Universitetssykehuset Nord-Norge rutinemessig blitt testet for cefaleksinresistens i *E. coli*-urinisolat fra barn. Vi valgte derfor å inkludere resistensdata for cefaleksin i perioden 2015–19 for prøver tatt av barn 0–15 år (fra fødsel t.o.m. 15 år) analysert ved de to sykehusene. Kun ett isolat per barn ble inkludert.

Databearbeiding og statistikk

Vi brukte brytningspunkt definert av den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier samsvarende med året for NORM-analysene til å todele kategoriseringen av antibiotikafølsomhet som S og I (følsomme isolat) eller R (resistente isolat).

Demografisk data ble presentert som antall og som rårate per 100 000 innbyggere basert på populasjonsdata fra Statistisk sentralbyrå (15). Råratene ble regnet ut for voksne og for barn differensiert i ulike aldersgrupper. Innbyggertallet baserte seg på totalt antall innbyggere for de respektive

aldersgruppene i 2017. Antall datainnsamlingsdager for de ulike bakteriene varierte. For å estimere den relative fordelingen av de ulike bakteriene vektet vi derfor med antall innsamlingsdager for hver enkelt mikrobe.

Resistensdata ble presentert som procenter med korresponderende 95 % konfidensintervall (95 % KI) basert på prosentenes standardavvik. Alle isolat fra barn ble analysert for følsomhet mot klinisk relevante antibiotika. Bakterier som inkluderte ≥ 50 isolat ble sammenlignet med voksne som andel resistente isolat. Resistensraten for *Enterococcus faecalis* ble kalkulert separat, mens vi for *Klebsiella species (spp.)* inkluderte alle artene i sammenligningen.

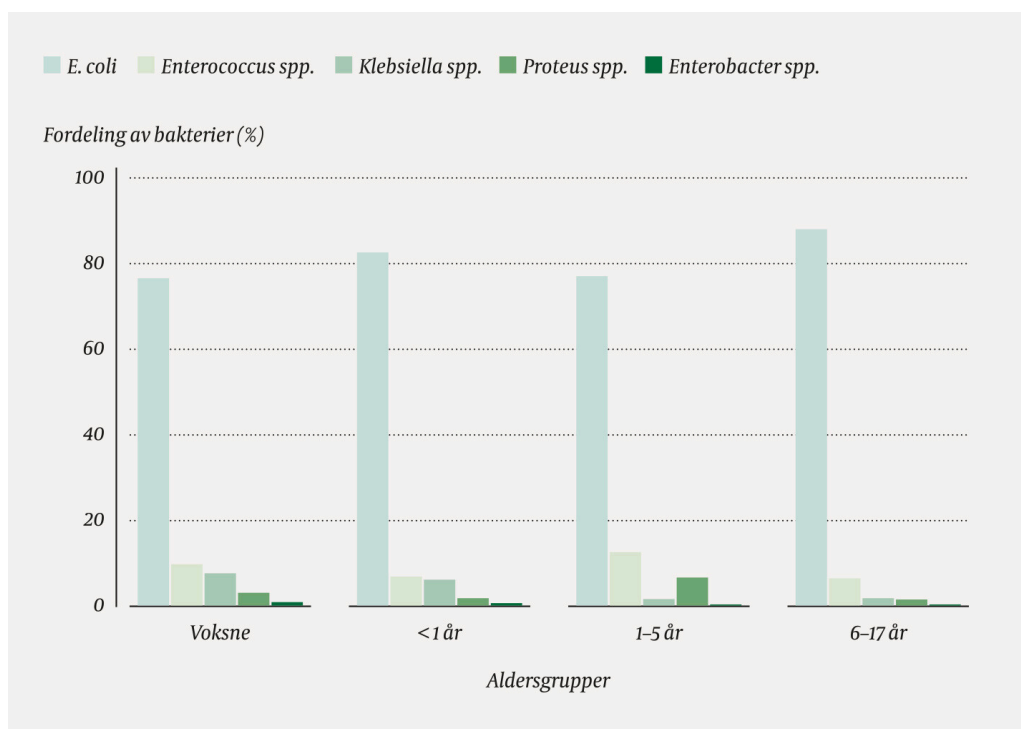
Vi brukte khikvadrattest for sammenligning av prosentandeler og Fishers eksakte test ved forventet frekvens ≤ 5 . Stata SE versjon 16.1 ble brukt for analyser. En p-verdi $< 0,05$ ble ansett som signifikant.

Etikk

Datainnsamlingen ble gjort i tråd med Resistensregisterforskriften, og studien var godkjent av personvernombudet ved Haukeland universitetssjukehus (ID 1075).

Resultater

Vi inkluderte til sammen 589 urinisolat fra barn. Disse utgjorde 4,5 % av alle isolat rapportert til NORM-registeret i 2013–17. Satt opp mot bakgrunnspopulasjonen fant vi omtrent tre ganger så mange isolat fra spedbarn som fra eldre barn, og sammenlignet med voksne fant vi mer *E. coli* og mindre *Klebsiella spp.* hos barn (tabell 1). Vi fant følgende fordeling av bakteriearter blant barn: *E. coli* 85,2 % (95 % KI 84,0–86,3), *Enterococcus spp.* 8,3 % (7,4–9,3), *Proteus spp.* 3,1 % (2,6–3,7), *Klebsiella spp.* 2,8 % (2,3–3,4) og *Enterobacter spp.* 0,6 % (95 % KI 0,3–0,9). Figur 1 viser fordeling etter alder.



Figur 1 Estimert distribusjon mellom ulike mikrober i urin basert på periodevis innsamling fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Spp.= *species* (flere ikke-spesifiserte arter innenfor en slekt).

Tabell 2 viser resistensrater i isolat fra barn sammenlignet med isolat fra voksne. Blant de 16 *E. coli*-urinisolatene fra barn som var resistente mot mecillinam, var tolv (75,0 %) også resistente mot amoksisillin-klavulansyre. Av 22 *Proteus spp.* som ble samlet inn fra barn, var alle følsomme for gentamicin og amoksisillin-klavulansyre, mens ett isolat var resistent mot mecillinam. Av fire *Enterobacter spp.* som ble samlet inn fra barn, var alle følsomme for gentamicin, cefotaksim og trimetoprim-sulfametoksazol, mens tre (75,0 %) var resistente mot amoksisillin-klavulansyre.

Tabell 2

Resistensrater i urinisolat hos barn til og med 17 år sammenlignet med voksne basert på data fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17.

Bakterie	Alder 0–17 år		Alder ≥ 18 år		Differanse, %
	Antall	Prosent (95 % KI)	Antall	Prosent (95 % KI)	
<i>Escherichia coli</i>	403	–	6 105	–	–
Ampicillin	142	35,2 (30,6–40,1)	2 139	35,0 (33,8–36,2)	0,2
Mecillinam	16	4,0 (2,3–6,4)	351	5,7 (5,2–6,4)	1,7
Amoksisillin-klavulansyre	29	7,2 (4,9–10,2)	441	7,2 (6,6–7,9)	0,0

Bakterie	Alder 0–17 år		Alder ≥ 18 år		Differanse, %
	Antall	Prosent (95 % KI)	Antall	Prosent (95 % KI)	
Meropenem	0	0,0 (0,0–0,9)	0	0,0 (0,0–0,1)	0,0
Gentamicin	11	2,7 (1,4–4,8)	241	3,9 (3,5–4,5)	1,2
Ciprofloksacin	23	5,7 (3,7–8,4)	533	8,7 (8,0–9,5)	3,0 ¹
Nitrofurantoin	2	0,5 (0,1–1,8)	81	1,3 (1,1–1,6)	0,8
Trimetoprim	109	27,0 (22,8–31,7)	1 396	22,9 (21,8–23,9)	4,1 ¹
Trimetoprim-sulfametoksasol	97	24,1 (20,0–28,5)	1 264	20,7 (19,7–21,7)	3,4
Betalaktamaser med utvidet spektrum (positiv = resistent) ²	8	2,0 (0,9–3,9)	190	3,1 (2,7–3,6)	1,1
Cefaleksin (N = 2 064) ³	88	4,3 (3,4–5,2)	–	–	–
<i>Klebsiella spp.</i>	101	–	4 751	–	–
Mecillinam	5	5,0 (1,6–11,2)	479	10,1 (9,2–11,0)	5,1
Amoksisillin-klavulansyre	12	11,9 (6,3–19,8)	344	7,2 (6,5–8,0)	4,7
Meropenem	0	0,0 (0,0–3,6)	2	0,0 (0,0–0,2)	0,0
Gentamicin	2	2,0 (0,2–7,0)	89	1,9 (1,5–2,3)	0,1
Ciprofloksacin	2	2,0 (0,2–7,0)	256	5,4 (4,8–6,1)	3,4
Trimetoprim-sulfametoksasol	14	13,9 (7,8–22,2)	592	12,5 (11,5–13,4)	1,4
Betalaktamaser med utvidet spektrum (positiv = resistent)	4	4,0 (1,1–9,8)	142	3,0 (2,5–3,5)	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	59	–	1 117	–	–
Ampicillin	0	0,0 (0,0–6,1)	0	0,0 (0,0–0,3)	0,0
Gentamicin (høygradig resistens)	5	8,5 (2,8–18,7)	160	14,3 (12,3–16,5)	5,8
Vankomycin (screening)	0	0,0 (0,0–6,1)	0	0,0 (0,0–0,3)	0,0

¹P-verdi < 0,05. For ciprofloksacin: 0,03. For trimetoprim: 0,02. Khikvadrattest ble brukt

²Bakterier som produserer betalaktamaser med utvidet spektrum, vil oftest være resistente også mot tredjegerasjons kefalosporiner som cefotaksim.

³Basert på 2 064 urinisolat fra barn til og med 15 års alder ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Haukeland universitetssjukehus i perioden 2015–19.

Diskusjon

Vi har beskrevet nasjonal epidemiologi og resistensrater ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge og brukt tilsvarende data fra voksne som referanse. *E. coli* var den dominerende mikroben i urinprøver fra barn, med lave resistensrater (< 10 %) for nitrofurantoin, mecillinam, cefaleksin og amoksisillin-klavulansyre.

Den høyere andelen urinisolat fra spedbarn sammenlignet med eldre barn gjenspeiler en høyere forekomst av øvre urinveisinfeksjon i denne aldersgruppen (1). Dominansen av *E. coli* i urinisolat fra barn er godt kjent (1, 3), men det rapporteres internasjonalt også om høyere forekomst av andre bakterier (16). Høyere andel *Enterococcus spp.* og *Proteus spp.* blant førskolebarna er i liket med i vår studie også observert i USA (8).

Bruken av ciprofloksacin hos barn i Norge er svært lav (17, 18), mens overforbruk blant voksne nylig har blitt problematisert (19). Lavere resistensrater for ciprofloksacin i *E. coli* fra barn sammenlignet med voksne er også observert internasjonalt (11–13) og har sannsynligvis sammenheng med lavere forbruk hos barn (9).

Både for trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol fant vi høyere resistens i *E. coli* hos barn sammenlignet med voksne, noe man også har sett i en amerikansk studie (13). I Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabruk er trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol blant de empiriske førstevalgene for barn ved henholdsvis nedre og øvre urinveisinfeksjon (10). Forbrukerstatistikk fra Reseptregisteret har vist at trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol i de senere år har blitt hyppig brukt blant barn ≤ 5 år (17). Vi kan anta at en vesentlig andel av forskrivningene representerte behandling av urinveisinfeksjon. Vi kan også anta at en vesentlig andel var forskrevet empirisk på bakgrunn av retningslinjene. Generelt anbefales imidlertid ikke antibiotika empirisk mot urinveisinfeksjon hvis *E. coli*-resistensraten overskrider 20 % (6).

Våre data støtter gjeldende anbefalinger om at pivmecillinam og amoksisillin-klavulansyre bør være blant førstevalgene ved empirisk behandling av øvre urinveisinfeksjon hos barn (2, 10). Vi fant at pivmecillinam hadde lavest resistensrate av disse både blant *E. coli* og *Klebsiella spp.*. Samtidig er *E. faecalis* følsom for amoksisillin-klavulansyre, mens den har iboende resistens mot pivmecillinam. Selv om god klinisk evidens mangler for bruk av pivmecillinam ved øvre urinveisinfeksjon, gir tilgjengelig litteratur, lave

resistensrater, gunstig økologisk profil og god klinisk erfaring etter vår mening et godt nok fundament for å anbefale dette i Norge (20–22). Pivmecillinam er ikke tilgjengelig som mikstur. Tablettene kan knuses og blandes med f.eks. syltetøy, men knuste tabletter smaker ikke godt. Amoksicillin-klavulansyre fikk markedsføringstilatelse som mikstur i Norge i 2019 og er veldokumentert som behandling ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (23). Det er likevel bekymring knyttet til høye resistensrater i flere land (6, 7). Økende bruk vil kunne gi økende resistensutvikling også i Norge (24).

Ved Haukeland universitetssjukehus og Universitetssykehuset Nord-Norge fant vi lave resistensrater for cefaleksin i *E. coli*-urinisolat fra barn. Dette er ikke nasjonale data, men de gir likevel en god pekepinn på det sannsynlige resistensnivået nasjonalt. Cefaleksin er tilgjengelig som mikstur og er i andre høyinntektsland anbefalt som førstevalg ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (25, 26). En stor observasjonsstudie viste god klinisk effekt ved urinveisinfeksjon hos barn (27). Man skal imidlertid være oppmerksom på mulig seleksjon av betalaktamaser med utvidet spektrum ved overdreven bruk (28). Totalt vurderer vi at cefaleksin bør vurderes likestilt med amoksicillin-klavulansyre i empiriske retningslinjer for øvre urinveisinfeksjon, også for å unngå overdreven bruk av amoksicillin-klavulansyre.

Nitrofurantoin skal ikke brukes ved øvre urinveisinfeksjon pga. dårlig vevspermeabilitet, men ved en nedre infeksjon er dette et godt førstevalg. I en norsk oversiktsartikkel fra 2009 ble det etterspurt godkjenning av nitrofurantoin i dråpeform (22), men den er fortsatt kun tilgjengelig som vannoppløselig tablett med vond smak.

Intravenøs antibiotika med gentamicin og ampicillin anbefales til klinisk medtatte pasienter, og liberalt til barn yngre enn 3–6 måneder (2). Resistensraten for gentamicin var < 3 % for alle de inkluderte bakteriene unntatt enterokokker. Dette bekrefter at gentamicin og ampicillin er et potent empirisk regime for norske barn.

En styrke med denne studien er at vi har brukt nasjonale data fra et høykvalitetsregister som har gitt oss grunnlag for å vurdere resistensnivået hos barn opp mot nåværende retningslinjer for valg av antibiotika ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge.

Mangel på kliniske opplysninger er en begrensning med studien. Randomiserte kontrollerte kliniske studier der man ser på effekten av aktuelle perorale antibiotika for behandling av øvre urinveisinfeksjon, ville vært nyttig. Ulike registreringsperioder gjorde at vi måtte estimere fordelingen mellom mikrobene, men vi anser dette som tilstrekkelig presist i denne studien. En del urinveisinfeksjoner har sannsynligvis blitt behandlet uten at dyrkningsprøve fra urin forelå. Våre data representerer derfor antagelig ikke alle kliniske urinveisinfeksjoner i registreringsperiodene.

En del av urinprøvene i NORM-registeret er sannsynligvis poseprøver. Dette øker risikoen for forurensning, men registerets strenge kriterier for inkludering gjør at isolatene i vårt materiale høyst sannsynlig er uropatogene. Resistensdata for cefaleksin foreligger kun fra to sykehus, men data på cefaleksin og *E. coli* i urinprøver vil bli inkludert i fremtidige NORM-rapporter.

Konklusjon

Vår beskrivelse av resistensdata fra norske urinisolat hos barn gir styrket kunnskapsgrunnlag for anbefalinger for empirisk behandling av urinveisinfeksjon hos barn i Norge. Ved peroral behandling av øvre urinveisinfeksjon bør pivmecillinam og amoksisillin-klavulansyre fortsatt være blant førstevalgene, men man må vurdere om cefaleksin bør inkluderes som et likestilt førstevalg. Pivmecillinam og nitrofurantoin bør være førstevalg ved nedre urinveisinfeksjon. Trimetoprim-sulfametoksazol og trimetoprim bør helst kun brukes etter resistensbestemmelse.

Takk til Ellen Blakstad, Kvalitets- og forskningsavdelingen, Helse Nord, for uttrekk av data fra Universitetssykehuset Nord-Norge rundt E. coli og følsomhet for cefaleksin.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020; 395: 1659–68. [PubMed][CrossRef]
2. Norsk barnelegeforening. Akuttveileder i pediatri. <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere/> Lest 1.11.2020.
3. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3: e000487. [PubMed][CrossRef]
4. Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302–8. [PubMed][CrossRef]
5. Vernaz N, Huttner B, Muscionico D et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 928–35. [PubMed][CrossRef]
6. Bryce A, Costelloe C, Wootton M et al. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1359–67. [PubMed][CrossRef]
7. Bryce A, Hay AD, Lane IF et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i939. [PubMed][CrossRef]

8. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL et al. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190: 222–7. [PubMed][CrossRef]
9. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/> Lest 15.10.2020.
10. NORM/NORM-VET 2013–2019. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Årlige rapporter. <https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober#rapporter/> Lest 20.10.2020.
11. Adam HJ, Baxter MR, Davidson RJ et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in paediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (suppl 1): i31–7. [PubMed][CrossRef]
12. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 734–41. [PubMed][CrossRef]
13. Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics* 2012; 130: e615–22. [PubMed][CrossRef]
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Clinical breakpoints – breakpoints and guidance. https://eucast.org/clinical_breakpoints/ Lest 30.9.2020.
15. Statistisk sentralbyrå. 07459: Population, by sex and one-year age groups (M) 1986–2021. <https://www.ssb.no/en/statbank/table/07459/> Lest 1.6.2020.
16. Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0–36 months. *J Emerg Med* 2015; 48: 405–15. [PubMed][CrossRef]
17. Størdal K, Mårild K, Blix HS. Bruk av antibiotika hos barn i perioden 2005 – 16. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0272. [PubMed][CrossRef]
18. Thaulow CM, Berild D, Eriksen BH et al. Potential for more rational use of antibiotics in hospitalized children in a country with low resistance: Data from eight point prevalence surveys. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 384–9. [PubMed][CrossRef]
19. Andreassen V, Waagsbø B, Blix HS. Bruk av ciprofloksacin ved et lokalsykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0146. [PubMed][CrossRef]

20. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 303–8. [PubMed][CrossRef]
21. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL et al. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 761–71. [PubMed][CrossRef]
22. Klingenberg C, Småbrekke L, Døllner H et al. Peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1342–4. [PubMed][CrossRef]
23. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386. [PubMed][CrossRef]
24. Leflon-Guibout V, Ternat G, Heym B et al. Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 367–71. [PubMed][CrossRef]
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/chapter/Recommendations/Lest> 22.10.2020.
26. The Royal's Children Hospital Melbourne. Guideline for treatment of urinary tract infections. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Urinary_tract_infection/ Lest 19.10.2020.
27. Beus JM, Cowden CL, Metjian TA et al. Cephalexin for outpatient urinary tract infections in children. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (suppl 1): 1572. [CrossRef]
28. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122: 1212–7. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 8. juni 2021. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0889

Mottatt 3.11.2020, første revisjon innsendt 13.2.2021, godkjent 25.3.2021.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juni 2026.