

**Forskrivning av antibiotika og forekomst av
antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner.**

En studie fra norsk allmenntmedisin.

Kandidat: Glenn Severinsen.

**Kandidatoppgave i Folkehelsevitenskap
(Master of Public Health),
Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø.
Juni 2003.**

**Veiledere: Hasse Melbye, professor i allmenntmedisin,
Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet
i Tromsø.
Lars Vorland, overlege dr. med. MPH,
divisjonsdirektør ved divisjon for
smittevern ved folkehelseinstituttet.**

Godkjent V2003

Innholdsfortegnelse.

Innholdsfortegnelse.....	2
Forord.....	4
Tittel.....	5
Problemstilling.....	5
Sammenfatning.....	5
Innledning.....	6
Material og metode.....	8
Resultater.....	10
Forekomst av antibiotikaresistens i ulike bakteriearter.....	13
Resistens hos <i>E. Coli</i>	14
Univariate analyser.....	14
Multivariate analyser.....	16
Diskusjon.....	17
Styrker og svakheter ved studien.....	17
Forekomst av bakteriearter.....	18
Resistens mot ulike antibiotika.....	18
Sammenheng mellom kjønn og alder og forekomst av antibiotikaresistens.....	20
Tidligere gitt antibiotika og forekomst av resistens.....	22
Generelt om resistensnivået.....	22
Allmennleger og retningslinjer.....	24
Konklusjon.....	25
Tabeller	26
Figurer.....	46
Referanser.....	55

Vedlegg.....57

Forord

Å arbeide med denne oppgaven har vært lærerikt og ressurskrevende. Spesielt vil jeg takke overlege dr. med Gunnar Simonsen ved mikrobiologisk avdeling Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) som hjalp meg å utforme ideen til oppgaven, og han har vært en meget god støttespiller med faglige innspill per elektronisk post og telefon fra WHO-kontoret i Genève i oppgaveskrivingens slutfase.

Takk til mikrobiologisk avdeling UNN som skaffet meg råmaterialet til oppgaven. Videre må jeg takke kolleger ved Langnes legesenter som har stilt opp for mine listepasienter i mitt fravær fra allmennlegepraksis, og min arbeidsgiver Tromsø kommune som har lagt forholdene til rette for min forskning ved å gi meg permisjon fra delstilling som smittevernlege. Takk for velvilje fra kolleger ved de legekantorene hvor datainnsamlingen fant sted som lånte meg kontor og adgang til Pc.

Takk til Tom Wilsgaard ved ISM som hjalp meg i gang med analysene i SPSS.

Til slutt en stor takk til mine veiledere Hasse Melbye og Lars Vorland som hver på sin måte har bidratt til å få oppgaven i havn.

Tromsø, 14. 06. 2003.


Glenn Severinsen.

Forskrivning av antibiotika og forekomst av antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner. En studie fra norsk allmennmedisin.

Problemstilling

Undersøkelsen ble gjort for å se om det er en sammenheng mellom nylig gitt antibiotika og bakterienes resistensmønster ved urinveisinfeksjoner med spesielt søkelys på *E.coli*.

Det ble også undersøkt om allmennlegene følger de norske retningslinjene for diagnostikk og behandling av urinveisinfeksjoner.

Sammenfatning

Hovedstudien baserte seg på 396 urinprøver med signifikant bakterieoppvekst og resistensbestemmelse fra pasienter med urinveisinfeksjon i en allmennpraksispopulasjon. I studien av forskrivningspraksis ble det også tatt med en kontrollgruppe av pasienter med akutte vannlatningsplager/urinveisinfeksjon fra samme pasientgrunnlag hvor det ikke ble sendt inn urinprøver til mikrobiologisk laboratorium.

Escherichia coli (*E.coli*) er den dominerende bakteriearten i urinisolatene, påvist i 79,2 % av tilfellene. Det ble for *E.coli* påvist ciprofloxacinresistens 0,3 % (1/321 urinisolater), trimetoprimresistens 17,6 % (57/323 urinisolater), mecillinamresistens 3,4 % (11/324 urinisolater), nitrofurantoinresistens 1,4 % (4/292 urinisolater) og ampicillinresistens 34,5 % (111/322 urinisolater). Det ble funnet at økt resistens mot trimetoprim og ampicillin var assosiert med forskrivning av de vanligste antibiotika siste året og med terapivikt.

Allmennlegene i studien hadde et konservativt og riktig valg av antibiotika ved urinveisinfeksjoner som er i samsvar med nasjonale retningslinjer. Når det gjelder diagnostikk ved ukompliserte urinveisinfeksjoner ble det for ofte sendt inn urinprøver til dyrkning og resistensbestemmelse ved første konsultasjon.

Innledning

Mikrobers økende grad av resistens mot antibiotika skaper stor global bekymring (1,2) og har avstedkommet at flere nasjoner har utarbeidet handlingsplaner for å begrense resistens. Det er antatt at det er en sammenheng mellom forbruk av antibiotika og utvikling av resistens. Bakteriene blir resistente gjennom mutasjon og overføring av resistensgener. Overføring av genetisk informasjon kan skje ved hjelp av genetiske elementer kalt plasmider og hoppegener. Plasmider er separate DNA-elementer som kan inneholde gener både for egen formering og egen overføring til nabobakterier. Etter at genmateriale som gir økt antibiotikaresistens er tatt opp i en bakterie kan det gjennomgå mutasjoner med ytterligere økt resistens som resultat (3).

Størstedelen av antibiotika blir forskrevet i allmennpraksis. Urinveisinfeksjoner utgjør en stor del av årsaken til forskrivningen av antibiotika. Befolkningsundersøkelser viser at cirka 20 % av voksne kvinner rapporterer en eller flere episoder av dysuri i løpet av et år, knapt halvparten søker lege (4). Urogenitale sykdommer utgjorde i en studie fra norsk allmennpraksis den nest største diagnosegruppen hos kvinner, og urinveisinfeksjoner var den hyppigste tilstanden blant disse sykdommene (5).

Det finnes få studier som kartlegger antibiotikaresistens i allmennpraksis for antibiotika som ofte gis ved urinveisinfeksjoner. Gjennomgang av slike studier viser for *E.coli* ampicillinresistens opptil 49,8 %, trimetoprimresistens opptil 25,4 %, mecillinamresistens opptil 14 %, ciprofloxacinresistens opptil 22 % og nitrofurantoinresistens opptil 19,3 % (6-18). Det er påvist multiresistens (resistens mot to eller flere antibiotika) hos *E.coli* fra Norge på 42 % og fra Hellas på 50 % (6,8), og uropatogene bakteriers resistens mot

antibiotika synes å være økende for eldre aldersgrupper (6,8). Det er også påvist tilfeller av *MRSA* (methicillinresistente *Staphylococcus aureus*) fra urinkulturer, også i urinkulturer fra pasienter som ikke hadde tatt antibiotika siste 3 måneder eller vært hospitalisert siste 6 måneder (17). Studier fra svensk allmennpraksis viste for bakteriearten *E.coli* en resistensutvikling mot antibiotika i perioden 1983-94 med økning av resistens mot trimetoprim fra 1,9 % til 6,2 %, og at antibiotikaresistens etter behandling er forventet å være mer enn 6 måneder mot trimetoprim, og om lag 1 måned mot mecillinam og ciprofloxacin (10). Studien tok sikte på å finne ut om det er en sammenheng mellom tidligere forbruk av antibiotika og økende resistens ved urinveisinfeksjoner.

Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatningsplager hos friske ikke-gravide kvinner i alderen 16-55 år foreligger for å skape gode rutiner for utredning og behandling (19,20). Blant annet er ikke rutinemessig bakteriologisk dyrkning av urinen og kontrollundersøkelse etter kur anbefalt i retningslinjene. Det er stilt spørsmål om retningslinjene er gode nok med tanke på adekvat antibiotikabehandling og overvåking av resistensutvikling. Studien tok også sikte på å finne ut om allmennleger følger de omtalte nasjonale retningslinjene.

Material og metode

Hovedmaterialet baserte seg på et databasesøk ved mikrobiologisk laboratorium ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i 2001, og omfattet 939 urinprøver (flytende nedkjølt urin og urin-dyppesagarer) innsendt fra 4 legekontorer med 19 legehjemler (behandlingsansvar for ca. 27000 pasienter) i Tromsø. Av disse 939 urinprøver var det signifikant bakterieoppvekst (10.000 bakterier/ml) i 418 av dem. Statistisk analyse av resistens baserte seg på den sist registrerte urinveisinfeksjon hos pasientene i 2001. Tjueto urinprøver med signifikant bakterieoppvekst ble forkastet da de tilhørte pasienter som hadde en nyere urinprøve med signifikant bakterieoppvekst. Urinprøver med ingen bakterieoppvekst eller blandingsflora ble forkastet. Totalt ble 396 urinprøver med signifikant bakterieoppvekst og resistensbestemmelse fulgt opp i studien.

Resistenstesting ble regelmessig kontrollert i laboratoriet, og alle prosedyrer var akkrediterte av Norsk akkreditering. Resistenstesting av flytende urin baserte seg på utsåing av kalibrert mengde urin på agarskål (CLED-skål). Etter inkubering ved 35-37 grader celcius over natta kunne eventuell signifikant bakteriuri kvantiteres (pr. ml), identifiseres og resistensbestemmes. Resistenstesting av urin-dyppesagar baserte seg på inkubasjon av agar i 18-24 timer ved 37 grader celcius før vurdering. Mengde og antall ulike bakterier ble vurdert med henblikk på signifikant bakteriuri eller eventuell forurensning. Ved tvilstilfeller ble urin-dyppesagarer sådd ut på skål. Isolerte bakterier ble resistensbestemt mot aktuelle antimikrobielle midler på agarskål (CLED/PDM-skål) (21).

Legenes rekvirentkoder bidro til å identifisere urinprøvene fra pasientene, og deres datajournaler ble på legens kontor gjennomgått med registrering av diagnostikk, indikasjon for innsending av urinprøve og behandling samt kartlegging av

antibiotikaforskrivning mot urinveisinfeksjoner både mot den aktuelle infeksjon og 1 år retrospektivt mot tidligere infeksjoner. Urinisolatenes resistensbestemmelse ble sammenholdt med tidligere antibiotikaforskrivning for den enkelte pasient.

Urinisolatenes resistensbestemmelse skiftet definisjon av kategorier i løpet av 2001, og inndelingen 1-4 fra følsom til resistent ble endret til S (sensitiv), I (intermediær) og R (resistent) etter SIR-systemet. I studien ble alle resistensbestemmelser definert og omskrevet til graderingen S-I-R der 1=S, 2+3=I og 4=R. Intermediær resistens (I) og resistens (R) er i denne studien slått sammen til resistens i statistisk analyse.

I kartlegging av bakteriearten *E.coli* ble forekomst av resistens mot hver av de vanligst forskrevne antibiotika som ciprofloxacin, trimetoprim, mecillinam, nitrofurantoin og ampicillin analysert for å finne en eventuell sammenheng med alder, kjønn, antall antibiotikakurer gitt siste året, residiv og terapivikt som årsak til innsending av urinprøver og selexid og trimetoprim som sist forskrevne antibiotika. Kjikvadrat test og logistisk regresjon ble benyttet i analysen. Signifikansnivå på 5 % ble benyttet.

Kontrollgruppen omfattet 413 registrerte pasientkontakter for 2001 i samme populasjonsutvalg plukket ut på grunnlag av symptomdiagnosene dysuri /U01), pollakisuri (U02) og vannlatningsproblemer (U05) samt diagnosene cystitt (U71), pyelonefritt (U70) og cystitt svangerskap (W71) hvor det ikke ble sendt inn urinprøve til mikrobiologisk laboratorium ved UNN. Diagnostisk metode og valg av antibiotika ble registrert. Kontrollgruppen ble tatt med i studien for å belyse allmennlegenes diagnostikk og behandling av urinveisinfeksjoner uten å sende inn urinprøver til mikrobiologisk laboratorium for videre analyse.

Dataregistreringen ble samlet i Microsoft Access og analysert i statistikkprogrammet SPSS versjon 11.0. Registreringsskjemaer vises i vedlegg.

Studien ble godkjent av Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk, Helseregion Nord-Norge.

Resultater

Hovedgruppen bestod av 396 urinprøver med signifikant bakterieoppvekst fra 396 pasienter. Aldersspredningen var 0-97 år, median alder 43 år og gjennomsnittsalder 45,3 år. Andel kvinner=365 (92,2 %) og menn=31 (7,8 %) (tabell 1 og figur 1).

368 pasienter fikk antibiotikabehandling.

Kontrollgruppen omfattet 413 pasientkontakter med aldersspredning 0-95 år, median alder 33 år og gjennomsnittsalder 39 år. Andel kvinner= 389 (94,2 %) og menn=24 (5,8 %) (tabell 2 og figur 2).

Alle pasientene fikk antibiotikabehandling.

De hyppigst foreskrevne antibiotika er angitt i tabell 3. I 28 tilfeller ble det ikke gitt antibiotika mot den aktuelle urinveisinfeksjon i hovedgruppen. Årsakene til manglende antibiotikaforskrivning varierte fra asymptomatisk bakteriuri, oppvekst av hvite stafylokokker, bruk av naturmedisin og tvil om diagnosen. Trimetoprim ble foreskrevet i større grad i kontrollgruppen (ikke statistisk signifikant forskjell) mens furadantin ble mer

gitt i hovedgruppen ($p=0,003$). De øvrige antibiotika ble forskrevet i omtrent like stort omfang (ikke signifikante forskjeller) i begge gruppene når vi ser bort fra fucidin og keflex.

Kartlegging av indikasjon for innsending av urinprøver fra allmennlegene til mikrobiologisk laboratorium ses i tabell 4 og figur 3. Tohundreogtjue urinprøver (73,9 %) ble innsendt ved ukomplisert urinveisinfeksjon., 38 urinprøver (9,6 %) ble innsendt ved residiv urinveisinfeksjon, 36 urinprøver (9,1 %) ble innsendt etter tilfeldig funn ved taking av urin stix, 26 urinprøver (6,6 %) var signifikant positive ved rutineinnsendelse i graviditet og 19 urinprøver (4,8 %) var innsendt ved terapivikt. De andre prosedyrekategoriene ble registrert i mindre grad.

I kontrollgruppen ble det gjort klinisk undersøkelse og/eller anamnese ved 408 pasientkontakter (98,8 %). Urin stix ble gjort ved 385 pasientkontakter (93,2 %), mens urin mikroskopi bare ble gjort ved 18 pasientkontakter (4,4 %). Supplerende undersøkelser ble gjort ved 129 pasientkontakter, og omfattet 107 negative urinprøver (25,9 % av alle pasientkontaktene) inkubert i varmeskap over natten ved legepraksisene, i mindre grad CRP/SR/PSA og genitale bakteriologiske prøver (tabell 5 og figur 4).

Tretten urinprøver i hovedgruppen hadde oppvekst av 2 bakteriearter. Det ble funnet oppvekst av *E.coli* i 324 urinprøver (79,2 %), enterokokker i 21 urinprøver (5,1 %), *Proteus mirabilis* i 18 urinprøver (4,4 %) og *Klebsiella species* i 17 urinprøver (4,1 %). Andre bakteriearter ble registrert i mindre grad (tabell 6).

Det ble påvist 304 urinisolater med bakteriearten *E.coli* hos kvinner (93,8 %) og 20 urinisolater med *E.coli* (6,2 %) hos menn (tabell 7). Hos kvinner utgjorde *E.coli* 80,9 % av alle urinisolatenes bakteriearter, tilsvarende for menn er 60,6 %. Oppvekst i urin av enterokokker (5/15,2 %), *Proteus mirabilis* (2/6,1 %), gule og hvite stafylokokker (3/9,1 %) og gruppe B-streptokokker (1/3 %) ble også registrert hos menn. For kvinner ble det registrert mindre oppvekst i urin av bakterieartene enterokokker (16/4,3 %), *Klebsiella species* (15/4 %), *Proteus mirabilis* (16/4,3 %) og *Staphylococcus saprophyticus* (10/2,7 %) (tabell 8).

Pasientenes aldersmessige fordeling samholdt med urinprøvenes bakteriearter fremgår av tabell 9. Pasientene ble inndelt i aldersgrupper skalert 0-9 år, 10-19 år, 20-29 år osv. Eldste aldersgrupper er slått sammen (80-99 år). *E.coli* var eneste registrerte bakterieart i urinprøvene fra pasientene i aldersgruppen 10-19 år. For de andre aldersgruppene var *E.coli* tilstede i 72,4-84,2% av urinprøvenes bakterieoppvekst, og bakteriearten var lavest representert i de aller yngste og eldste aldersgrupper..

Enterokokkene utgjorde en liten del av urinprøvenes bakterieoppvekst for pasienter med lavest alder, for pasienter i aldersgruppen 20-39 år, og for pasienter i de eldste aldersgrupper over 60 år. *Klebsiella species* ble påvist i urinprøver fra pasienter i alle aldersgrupper unntatt de yngste (0-19 år) og 60-69 år. *Proteus mirabilis* ble registrert i urinprøver fra pasienter i alle aldersgrupper unntatt de yngste fra 0-19 år. *Staphylococcus saprophyticus* ble funnet i urinprøver for pasienter i aldersgruppen 20-49 år.

Ved gjennomgang av pasientenes datajournaler basert på urinprøvene med signifikant bakterievekst ble det påvist at i over halvparten av tilfellene (214/396) hadde ikke pasientene fått antibiotika mot urinveisinfeksjon hos sin allmennlege siste året før aktuelle urinveisinfeksjon. Nittisju pasienter hadde fått en antibiotikakur mot urinveisinfeksjon

siste året (kvinner=85;menn=12), færre hadde fått 2 kurer (kvinner=44;menn=1), enda færre 3 kurer (kvinner=21;menn=1). Det ble registrert en mannlig pasient som hadde fått 10 antibiotikakurer mot urinveisinfeksjoner siste året (tabell 10).

De fleste pasienter som hadde fått en og to antibiotikakurer mot urinveisinfeksjon det siste året var i aldersgruppen 20-29 år (tabell 11).

Forekomst av antibiotikaresistens i ulike bakteriearter

Alle bakteriearter

Alle bakterieartenes samlede resistens mot ciprofloxacin var lik 3,9 % (15/386 urinisolater), trimetoprim 18,9 % (76/402 urinisolater), mecillinam 11,8 % (46/391 urinisolater), nitrofurantoin 7,6 % (28/367 urinisolater) og ampicillin 33,9 % (130/384 urinisolater) (tabell 12-16).

E.coli

E.coli hadde resistens mot ciprofloxacin lik 0,3 % (1/321 urinisolater), trimetoprim 17,6 % (57/323 urinisolater), mecillinam 3,4 % (11/324 urinisolater), nitrofurantoin 1,4 % (4/292 urinisolater) og ampicillin 34,5 % (111/322 urinisolater) (tabell 12-16 og figur 5).

Enterokokker

Enterokokker hadde resistens mot ciprofloxacin lik 57,1 % (8/14 isolat), trimetoprim 55 % (11/20 urinisolater), mecillinam 100 % (20/20 urinisolater) og nitrofurantoin 9,5 % (2/21 urinisolater). Enterokokker hadde ingen resistens mot ampicillin.

***Klebsiella* species**

Klebsiella species hadde ingen resistens mot ciprofloxacin, trimetoprim 11,8 % (2/17 urinisolater), mecillinam 17,6 % (3/17 urinisolater), nitrofurantoin 25 % (3/12 urinisolater) og ampicillin-resistens 100 % (17/17 urinisolater).

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis hadde ingen resistens mot ciprofloxacin, trimetoprim 5,9 % (1/17 urinisolater), mecillinam 6,3 % (1/16 urinisolater), nitrofurantoin 100 % (16/16 urinisolater) og ampicillin 5,9 % (1/17 urinisolater).

Det nevnes også at *Staphylococcus saprophyticus* var 100 % resistent mot mecillinam (4/4 urinisolater) (tabell 12-16).

Det ble for alle bakteriearter påvist monoresistens (resistens mot en type antibiotika) lik 26,4 % (108/409 urinisolater) og multiresistens lik 20,8 % (85/409 urinisolater). Når det gjelder *E.coli* og antibiotikaresistens ble det påvist monoresistens lik 21,6 % og multiresistens lik 16,7 % (tabell 17). Det ble ikke påvist *MRSA*.

Resistens hos *E.Coli*

Univariate analyser.

Ciprofloxacinresistens og nitrofurantoinresistens

E.coli hadde i denne studien meget liten resistens mot ciprofloxacin og nitrofurantoin, se figur 5. Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom alder, kjønn, antall antibiotikakurer, selexid og trimetoprim som sist gitt antibiotika vurdert mot ciprofloxacin-, og nitrofurantoinresistens. På grunn av lite tallmateriale og liten resistens

ble det ikke utført videre analyser med henblikk på prediktorer for resistens mot ciprofloxacin og nitrofurantoin.

Trimetoprimresistens

E.coli hadde resistens mot trimetoprim lik 17,6 % (57/233 isolater). Bakterieartens resistens mot trimetoprim varierte mellom 18,2 % - 26,3 % hos pasienter inntil 60 år og eldre hvor prosentvis resistens ble lavere (<12,5 %). Resultatene er ikke statistisk signifikante bortsett fra kjikvadrat med trend og logistisk regresjon (tabell 18 og figur 6). Det ble for *E coli* ikke funnet noen statistisk signifikant sammenheng mellom kjønn og trimetoprimresistens (tabell 19).

Det ble funnet en sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året før aktuelle urinveisinfeksjon og trimetoprimresistens. Jo flere antibiotikakurer som pasientene hadde fått, jo mer utbredt ble resistens mot trimetoprim. Resultatene er statistisk signifikante (tabell 20 og figur 7).

Det ble også funnet en sammenheng mellom selexid og trimetoprim som siste antibiotikakur gitt før pasientenes aktuelle urinveisinfeksjon og mer utbredt resistens mot trimetoprim (tabell 21-22).

Mecillinamresistens

Det ble for antall antibiotikakurer gitt siste året påvist en liten ikke statistisk signifikant økning i mecillinamresistens for *E.coli*.

Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom trimetoprim gitt som siste antibiotikakur siste året og mecillinamresistens for *E.coli*. Tilsvarende analyse for mecillinam gitt som siste antibiotikakur viste en svak ikke statistisk signifikant økning av mecillinamresistens hos *E.coli* (tabell 25-31 og figur 8).

Ampicillinresistens

Det ble funnet en sammenheng mellom antall antibiotikakurer og mer utbredt ampicillinresistens hos *E.coli*. Det ble videre funnet en sammenheng mellom både selexid og trimetoprim som sist gitt antibiotika til pasienter med urinveisinfeksjon og mer utbredt ampicillinresistens (tabell 32-38 og figur 9).

Multivariate analyser

Det ble for *E.coli* undersøkt om det forelå en sammenheng mellom resistens mot trimetoprim, mecillinam og ampicillin og de uavhengige variablene alder, kjønn, antall antibiotikakurer gitt siste året før aktuelle urinveisinfeksjon, residiv og terapivikt.

Logistisk regresjon påviste en statistisk signifikant sammenheng mellom økt forekomst av resistens for trimetoprim og variablene antall antibiotikakurer gitt siste året og terapivikt (tabell 20,24,39). Videre påvist en negativ assosiasjon av resistens ved stigende alder (tabell 39) som samsvarer med tidligere univariat analyse for sammenheng alder og trimetoprimresistens hvor det ble påvist en mindre utbredt trimetoprimresistens i de eldste aldersgrupper.

Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant assosiasjon mellom variablene og forekomst av resistens for mecillinam (tabell 39).

Det ble funnet en statistisk signifikant assosiasjon mellom terapivikt og økt forekomst av ampicillinresistens (tabell 38-39).

Diskusjon

Styrker og svakheter ved studien.

Studiematerialet omfattet en uselektert pasientpopulasjon i allmennpraksis. Både hovedgruppe og kontrollgruppe var basert på samme populasjonsutvalg med mindre grad av risiko for seleksjonsbias. Svakheterne med studien kan være at pasienter ble syke på reiser eller konsulterte legevakta i stedet for sin faste allmennlege ved en aktuell urinveisinfeksjon. Det kan derfor forekomme underregistrering av tidligere forskrevne antibiotikakurer. Comorbiditet ble ikke kartlagt i denne studien, og derfor er det uvisst hvor mange pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner som er med i studien.. Det er videre uavklart hva pasientene hadde fått av antibiotika av annen årsak. Alle legepraksisene var i en større norsk by slik at folk hadde kort vei til sin allmennlege, og dette kunne medføre at pasientene lettere konsulterte lege ved en aktuell urinveisinfeksjon.

Feilkilder ved laboratoriets resistensbestemmelse kan være mange. Hvis ikke man var nøye med mengden av urin som ble sådd ut ved resistenstesting av flytende urin kunne feil oppstå. Ulikt bakterievekstmønster kunne føre til selektiv bakteriedominans og falske positive prøver. Urinen måtte også blandes godt, spesielt hvis den var pussholdig. Resistensbestemmelse av urin-dyppagarer kan være vanskelig ved lavgradig bakteriuri, blandingskultur og hos resistente bakterier (21).

I denne studien var *Proteus mirabilis* resistent mot nitrofurantoin og meget følsom for ampicillin, og dette tyder på god metodikk.

Sammenslåing av intermediær resistens (I) og resistens (R) hadde ingen betydning for statistisk analyse av trimetoprimresistens for *E.coli* da det ikke ble påvist intermediær resistens. Det ble for *E.coli* påvist en mer utbredt intermediær resistens mot ampicillin (11,8 %) og total ampicillinresistens for *E.coli* lik 34,5 %. Denne intermediære resistens må tas med i fortolkningen av ampicillinresistens for *E.coli*

Forekomst av bakteriearter

E. coli var den mest hyppige bakteriearten i urinprøvene, mest hos kvinner og i mindre grad hos menn. Forekomsten av *E.coli* var lavest i urinprøver hos pasienter i de aller yngste og i de eldste aldersgrupper. Grampositive bakterier som enterokokker ble påvist i en større del av bakterieartfordelingen i eldre menns urinprøver og hos barn (i dette materialet hos jenter).

Staphylococcus saprophyticus ble som i tidligere studier (6) kun påvist hos kvinner i fertil alder. Dette er forklart utfra forskjell mellom bakteriearter og at kvinner er mer følsomme for tarmbakterier sammenholdt med anatomiske forskjeller (tabell 8-9).

Resistens mot ulike antibiotika

Det ble påvist svært liten resistens mot ciprofloxacin. Hovedindikasjonen for bruk av ciprofloxacin ved urinveisinfeksjoner er urinoppvekst av bakteriearten pseudomonas som kun ble påvist i 2 av 409 isolater i denne studien. I tråd med retningslinjene for behandling av ukompliserte urinveisinfeksjoner (20) ble ciprofloxacin lite forskrevet av allmennlegene (3-4 %) i denne undersøkelsen. Det er gunstig, med tanke på eventuell fremtidig resistensutvikling mot andre antibiotika som det er anbefalt alternerende bruk av

i omtalte retningslinjer, at kinoloner kan reserveres til alvorlige urogenitale infeksjoner hvor andre antibiotika ikke hjelper grunnet resistensproblematikk eller ved pseudomonasinfeksjoner.

Det ble for alle bakteriearter påvist en bekymringsfull høy trimetoprimresistens (18,9 %) sammenholdt med tidligere undersøkelser i Sverige (1994:9 %) (10) og en norsk studie (1999;12,9 %) (14). Trimetoprim ble mest forskrevet av allmennlegene i begge undersøkelsesgrupper, og indikerer at denne type antibiotika er mest brukt i allmennpraksis mot urinveisinfeksjoner. Det ble i denne studien påvist en klar sammenheng hos *E. Coli* mellom resistens mot trimetoprim og tidligere gitt antibiotika. Dette kan passe med en svensk undersøkelse (10) som påviste en resistensperiode mot trimetoprim på 6 måneder. En forklaring på dette kan være at trimetoprimresistens hos *E.coli* i stor grad er plasmidoverført i motsetning til nitrofurantoin- og kinolonresistens. Således vil en alternering mellom de ulike antibiotikatyper nevnt i retningslinjer for antibiotikabehandling i allmennpraksis (20) være fornuftig behandlingsstrategi. Imidlertid gir internasjonale studier motstridende signaler om økt forbruk av antibiotika i allmennpraksis gir særlig økt resistens. En engelsk studie påpekte at legekontorer med stor og liten forskrivningspraksis av trimetoprim og ampicillin ga liten forskjell i antibiotikaresistens (9).

En interessant observasjon for *E coli* i denne studien er fallende forekomst av resistens mot trimetoprim i de eldste aldersgrupper. Resultatet må tolkes med varsomhet grunnet små tall. En forklaringsmodell kan være at intervallene mellom tidligere gitt trimetoprimkur og aktuelle urinveisinfeksjon er over 6 måneder slik at resistensperioden mot trimetoprim ble overskredet.

Enterokokker pekte seg ut med mest utbredt resistens mot trimetoprim (55 %), dernest *E. coli* (17,6 %), mens det ellers for andre bakteriearter ble påvist relativt liten resistens mot trimetoprim. Det er grunn til å være bekymret for økende trimetoprimresistens når trimetoprim gis oftest mot urinveisinfeksjoner.

Alle bakteriearter samlet har utbredt resistens mot ampicillin (33,9 %). Det ble for *E. coli* påvist utbredt resistens mot ampicillin (34,5 %). Denne ampicillinresistens er mer utbredt sammenliknet med tidligere norsk studie fra 1999 (14), og er på noenlunde likt nivå med internasjonale studier (9-11,15). Dog ble ampicillin forskrevet av allmennlegene i liten grad totalt sett (3-4 %) i denne studien. Imidlertid gis ampicillin/amoxicillin også ved andre infeksjoner. Det ble påvist en sammenheng mellom tidligere forbruk av antibiotika og mer utbredt ampicillinresistens. Ved logistisk regresjon var økt forekomst av resistens bare assosiert med terapivikt. Det antas også at mer utbredt ampicillinresistens på lik linje med trimetoprimresistens skyldes overførbare plasmider fra *E. coli*.

Sammenheng mellom kjønn og alder og forekomst av antibiotikaresistens

Det er allment kjent at anatomiske forskjeller mellom menn og kvinner er årsak til at kvinner i vesentlig grad har lettere for å pådra seg urinveisinfeksjoner. Medfødte misdannelser i urogenitalsystemet er kjent for å bidra til at urinveisinfeksjoner er hyppigere i tidlige barneår av begge kjønn. Kvinner får hyppigere urinveisinfeksjoner etter seksuell debut, ved graviditeter og postmenopausalt av ulike årsaker, mens eldre menn får lettere urinveisinfeksjoner grunnet prostata-hypertrofi. Andre årsaker kan være diabetes, nedsatt immunforsvar med mer (3).

Denne studien bekreftet de nevnte årsaksforklaringer langt på vei. Eldre menn med prostatitt/urinveisinfeksjon grunnet prostatahypertrofi og postmenopausale kvinner med hyppigere forekomst av urinveisinfeksjoner trakk opp gjennomsnittsalderen i hovedgruppen. Urinveisinfeksjoner var hyppigst hos kvinner sammenliknet med menn. Andelen menn var størst i de eldre aldersgrupper i hovedgruppen. Hovedgruppen i studien var en uselektert pasientgruppe i allmennpraksis, og således vil resistensbildet være mer balansert sammenliknet med selekterte pasientgrupper på sykehus og sykehjem hvor pasientene har mer kroniske sykdommer fra urinveiene. Kvinner i alderen 20-29 år fikk flest antibiotikakurer mot urinveisinfeksjon i hovedgruppen, og årsakene kan være større seksuell aktivitet og graviditeter.

Den mer utbredte forskrivningen av furadantin i hovedgruppen kontra kontrollgruppen kan skyldes at denne type antibiotika brukes hyppig av gravide kvinner med urinveisinfeksjon, og at innsending av urinprøver til dyrkning og resistensbestemmelse er rutine i denne pasientgruppen.

Tilsvarende forskrivning av trimetoprim i kontrollgruppen kan skyldes mer forskrivning til pasienter i nesten alle aldersgrupper sammenliknet med andre antibiotika, og trimetoprim gis ofte som førstehandsmedikasjon til barn da det kan gis i form av mikstur. Enkel administrasjon og lav kostnad kan også ha betydning. Forskrivningen var i samsvar med retningslinjer for antibiotikabehandling av ukomplisert urinveisinfeksjon utgitt av Statens Helsetilsyn (20).

Tidligere gitt antibiotika og forekomst av resistens

Over halvparten (54 %) av pasientene med urinprøver med signifikant bakterieoppvekst hadde ikke fått antibiotika mot urinveisinfeksjon hos sin allmennlege siste året, og mindre enn 10 % av pasientene hadde fått flere enn 2 kurer. Sammenholdt med lav residivfrekvens (9,6 %) og terapivikt (4,8 %) kan dette tyde på generelt godt behandlingsresultat av urinveisinfeksjoner. Dette må fortolkes med varsomhet da mange urinveisinfeksjoner er selvbegrensende og går over av seg selv enten de behandles med antibiotika eller ikke.

Det ble påvist en sammenheng mellom alle registrerte antibiotika gitt til pasientene forutfor den aktuelle urinveisinfeksjon og mer utbredt trimetoprim- og ampicillinresistens. Det ble ikke påvist noen forskjell mellom selexid og trimetoprim som sist gitt antibiotika sammenholdt med trimetoprim- og ampicillinresistens.

Generelt om resistensnivået

I denne studien ble det påvist en resistens for alle bakteriearter samlet mot minst ett de fem mest vanlige antibiotika på 47 %.

Bakterien *E.Coli* hadde i denne studien en resistens lik 38,3 % mot minst ett av de vanligste antibiotika som gis mot urinveisinfeksjoner, noe som faktisk er en svak nedgang sammenliknet mot en studie i denne region fra 1985 (6) hvor det ble påvist en tilsvarende

resistens for *E.coli* på 42 %. Dog har studien fra 1985 resistenstestet andre antibiotikatyper som hadde stor betydning for resistensbildet, deriblant sulfa.

Det ble ikke påvist *MRSA* fra urinprøver i denne studien i motsetning til internasjonale studier fra eksempelvis Frankrike og Spania (15,17).

Selektert kartlegging av antibiotikaforbruk mot urinveisinfeksjoner gjør at det må tas høyde for det totale antibiotikaforbruk med tanke på påvirkning av hud og tarmflora ved resistensproblematikk. Ulike antibiotika påvirker tarmfloraen i ulik grad. Eksempelvis nitrofurantoin som absorberes tilnærmet komplett i tynntarm og således påvirker tarmfloraen i liten grad, og penicillin som påvirker tarmfloraen i større grad med cirka 50 % absorpsjon i tarm. Adekvat behandling med antibiotika vil påvirke den sykdomsfremkallende bakterien slik at den dør eller blir sterkt svekket. Ved urinveisinfeksjoner antas at de stort sett forårsakes av tarmbakterier. Da vil påvirkningen av tarm bli spesielt viktig for antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner. Ved residiverende urinveisinfeksjoner antas også at bakterien "gjemmer seg" i blæreepitelet og "slår til" ved en senere anledning. I så fall vil påvirkningen av den sykdomsfremkallende bakterien være viktig.

Diskusjonen om sammenhengen mellom antibiotikaforbruk og resistens er kompleks. En engelsk og gresk studie (8,9) viste at antibakteriell resistens for urinveispatogene bakterier er vanlig, men at korrelasjonen med tidligere forskrevet antibiotika (ampicillin og trimetoprim) er relativt lav. Den engelske studien antydte at redusert forskrivning av antibiotika ikke vil være den mest effektive strategi for å redusere resistens i allmennpraksis, og pekte på at forbruk av antibiotika i landbruket samt tidsintervall mellom forskrivning av antibiotika påvirker resistensforholdene. Så har vi andre studier (6,10) som antok at økende resistens har sammenheng med tidligere eksposisjon for

antibiotika. Det fremheves i flere norske studier (12,13) at lavt forbruk av antibiotika i Norge er årsak til lite utbredt resistens sammenliknet med utlandet.

Resistens kan være årsak til at det gis gjentatte antibiotikakurer, og slik forskrivning kan påvirke resistensforholdene i negativ retning. Det er en utbredt oppfatning at et etablert resistensnivå vil persistere over lang tid, og at et antibiotikum kan miste sin antibakterielle effekt ved uvettig bruk.

I denne studien ble det påvist en sammenheng mellom nylig gitt antibiotika og mer utbredt resistens for trimetoprim og ampicillin.

Allmennleger og retningslinjer

Når det gjelder diagnostiske prosedyrer som anamnese/klinisk undersøkelse, taking av urin stix og mikroskopi av urin fulgte legene prisverdig de nasjonale retningslinjer for diagnostikk av urinveisinfeksjoner. Imidlertid ble 3 av 4 urinprøver sendt inn til bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse ved ukompliserte urinveisinfeksjoner. I tillegg ble 1 av 4 urinprøver inkubert i varmeskap over natta i kontrollgruppen, og ville vel blitt innsendt til mikrobiologisk laboratorium for nærmere analyse hvis de hadde vært positive. Dette er helt mot gjeldende norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatningsplager hos friske ikke-gravide kvinner i alderen 16-55 år hvor det påpekes at det ikke skal innsendes uriner til dyrkning ved ukompliserte urinveisinfeksjoner.

Fastlegen står ovenfor 2 feilkilder ved behandling av en tentativ urinveisinfeksjon uten urindyrkning. Enten har ikke pasienten urinveisinfeksjon, og unødvendig

antibiotikabehandling gis. Eller pasienten har urinveisinfeksjon, men bakteriene er resistente mot gitt behandling som gis unødvendig. Den siste merknaden kan ingen garantere seg mot da man uansett ikke kan ha en resistensbestemmelse å forholde seg til ved ukomplisert urinveisinfeksjon før man gir antibiotika hvis det ikke dreier seg om residiv eller terapivikt hvor det tidligere er tatt en dyrkningsprøve.

Allment aksepterte begrunnelser for at uriner ved ukompliserte urinveisinfeksjoner ikke skal sendes inn til dyrkningsbestemmelse er at dette er for kostnadskrevende, og at de fleste vanlig brukte antibiotika ved urinveisinfeksjoner har god effekt. Det anmerkes at man er avhengig av særskilte nasjonale og internasjonale programmer for resistensovervåking. Et ledd i dette kan være episodisk resistenskartlegging hvert tredje år etter modell av Sverige (10) eller bruk av nasjonalt overvåkingsorgan som NORM (Norsk Overvåkingssystem for antibiotikaResistens hos Mikrober).

Konklusjon

Studien viste utbredt resistens mot ampicillin og trimetoprim ved urinveisinfeksjoner. Forskrivning av de vanligst brukte antibiotika siste året er assosiert med økende trimetoprim- og ampicillinresistens.

Ampicillin bør gis med varsomhet mot urinveisinfeksjoner, og oppmerksomhet må rettes mot økende grad av trimetoprimresistens.

Det ses for *E.coli* ingen økning av generell resistens mot de mest brukte antibiotika siden 1985 i denne region.

Allmennleger følger norske retningslinjer når det gjelder valg av antibiotika, men ikke når det gjelder innsending av urinprøver da de i høy grad sender inn urinprøver til dyrkning og resistensbestemmelse ved ukompliserte urinveisinfeksjoner.

Tabeller

Tabell 1. Alders- og kjønnsfordeling hovedgruppe.

Aldersgruppe	Kvinner		Menn	
	n	%	n	%
0-9 år	20	5,5	2	6,5
10-19 år	17	4,7	2	6,5
20-29 år	77	21,1	1	3,2
30-39 år	60	16,4		
40-49 år	53	14,5	1	3,2
50-59 år	37	10,1	8	25,8
60-69 år	35	9,6	1	3,2
70-79 år	46	12,6	9	29,0
80-99 år	20	5,5	7	22,6
Total	365	100	31	100

Tabell 2. Alders- og kjønnsfordeling kontrollgruppe.

Aldersgruppe	Kjønn			
	Kvinner		Menn	
	n	%	n	%
0-9 år	8	2,1	3	12,5
10-19 år	23	5,9	1	4,2
20-29 år	135	34,7	2	8,3
30-39 år	83	21,3	4	16,7
40-49 år	42	10,8	4	16,7
50-59 år	27	6,9	1	4,2
60-69 år	28	7,2	1	4,2
70-79 år	33	8,5	5	20,8
80-99 år	10	2,6	3	12,5
Total	389	100	24	100

Tabell 3. Fordeling antibiotika hovedgruppe.

type antibiotika	hovedgruppe		kontrollgruppe		signifikans
	n	%	n	%	p-verdi
trimetoprim/tms	161	43,8	205	49,6	NS
selexid	143	38,9	158	38,3	NS
ciproxin	15	4,1	19	4,6	NS
furadantin	32	8,7	15	3,6	0,003
ampicillin	16	4,3	11	2,7	NS
fucidin	1	0,3			
keflex			5	1,2	
total	368	100,0	413	100,0	

Tabell 4. Fordeling av indikasjon for innsending av urinprøve til dyrkning og resistensbestemmelse i hovedgruppe.

Indikasjon	n	%
tilfeldig funn ved urin stix	36	9,1
rutinemessig dyrkning ved graviditet	26	6,6
innsending av urinprøve ved ukomplisert urinveisinfeksjon	291	73,9
innsending av urinprøve ved komplisert urinveisinfeksjon	7	1,8
innsending av urinprøve ved øvre urinveisinfeksjon	7	1,8
innsending av urinprøve ved residiv	38	9,6
innsending av urinprøve ved terapivikt	19	4,8
innsending av urinprøve ved komplikasjoner	0	0
Annet	14	3,6

Ved indikasjonene tilfeldig funn av positiv urin stix og annet ble urinprøve innsendt og indikasjonene også tolket som ukomplisert urinveisinfeksjon.

Tabell 5. Fordeling diagnostiske prosedyrer kontrollgruppe.

diagnostisk prosedyre	n	%
urin stix	359	93,7
urin mikroskopi	16	4,2
kliniske opplysninger/undersøkelse	378	98,7
Annet	111	29,0

Tabell 6. Oversikt bakteriearter.

Bakterieart	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,2
<i>E.Coli</i>	324	79,2
<i>Enterokokker</i>	21	5,1
<i>Gule stafylokokker</i>	2	0,5
<i>Hvite stafylokokker</i>	7	1,7
<i>Klebsiella species</i>	12	2,9
<i>Proteus mirabilis</i>	18	4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	2,4
<i>Pseudomonas species</i>	1	0,2
<i>Streptokokker gr. B</i>	7	1,7
Total	409	100,0

Tabell 7. Forekomst av *E.coli* etter kjønn.

	Kvinner		Menn	
	n	%	n	%
E.coli	304	93,8	20	6,2

Tabell 8. Bakterieart etter kjønn.

bakterieart	Kvinner		Menn	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,3		
<i>E.coli</i>	304	80,9	20	60,6
Enterokokker	16	4,3	5	15,2
Gule stafylokokker	1	,3	1	3,0
Hvite stafylokokker	5	1,3	2	6,1
<i>Klebsiella species</i>	15	4,0	2	6,0
<i>Proteus mirabilis</i>	16	4,3	2	6,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,3		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	2,7		
<i>Pseudomonas species</i>	1	0,3		
Streptokokker gr. B	6	1,6	1	3,0
total	376	100	33	100

Tabell 9. Fordeling bakteriearter i aldersgrupper

bakterieart	aldersgruppe																	
	0-9 år		10-19 år		20-29 år		30-39 år		40-49 år		50-59 år		60-69 år		70-79 år		80-99 år	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>															1	1,8		
<i>E.coli</i>	19	73,1	19	100	63	78,8	49	79,0	44	83,0	38	82,6	32	84,2	39	69,6	21	72,4
Enterokokker	4	15,4			4	5,0	6	9,7					1	2,6	3	5,4	3	10,3
Gule stafylokokker							1	1,6							1	1,8		
Hvite stafylokokker	2	7,7			2	2,5	1	1,6			1	2,2					1	3,4
<i>Klebsiella</i> species					2	2,5	1	1,6	4	7,6	1	2,2			6	10,7	3	10,3
<i>Proteus mirabilis</i>					1	1,3	2	3,2	2	3,8	2	4,3	5	13,2	5	8,9	1	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,8																
<i>Staphylococcus</i> <i>prophiticus</i>					6	7,5	1	1,6	3	5,7								
<i>Pseudomonas</i> species											1	2,2						
Streptokokker gr. B					2	2,5	1	1,6			3	6,5			1	1,8		

Tabell 10. Antall antibiotikakurer gitt siste året mot urinveisinfeksjon etter kjønn.

antall antibiotikakurer	Kvinner		Menn	
	n	%	n	%
0	198	54,2	16	51,6
1	85	23,3	12	38,7
2	44	12,1	1	3,2
3	21	5,8	1	3,2
4	7	1,9		
5	2	0,5		
6	7	1,9		
7	1	0,3		
10			1	3,2
Total	365	100,0	31	100,0

Tabell 11. Oversikt antall antibiotikakurer gitt siste året i ulike aldersgrupper.

Aldersgruppe	0		1 kur		2 kurer		3 kurer		4 kurer		5 kurer		6 kurer		7 kurer		10 kurer	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-9 år	11	5,1	4	4,1	5	11,1							2	28,6				
10-19 år	12	5,6	6	6,2									1	14,3				
20-29 år	40	18,7	22	22,7	11	24,4	2	9,1	3	42,9								
30-39 år	44	20,6	11	11,3	2	4,4	1	4,5			1	50,0	1	14,3				
40-49 år	27	12,6	15	15,5	5	11,1	5	22,7	2	28,6								
50-59 år	25	11,7	9	9,3	7	15,6	3	13,6	1	14,3								
60-69 år	14	6,5	11	11,3	4	8,9	3	13,6	1	14,3	1	50,0	1	14,3	1	100		
70-79 år	32	15,0	11	11,3	7	15,6	4	18,2					1	14,3				
80-99 år	9	4,2	8	8,2	4	8,9	4	18,2					1	14,3			1	100
Total	214	100	97	100	45	100	22	100	7	100	2	100	7	100	1	100	1	100

Tabell 12. Oversikt bakterieartenes resistens mot ciprofloksacin.

bakterieart	følsom for ciprofloksacin		resistent mot ciprofloksacin	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	100		
<i>E.coli</i>	320	99,7	1	0,3
enterokokker	6	42,9	8	57,1
gule stafylokokker	1	100		
hvite stafylokokker	3	100		
<i>Klebsiella species</i>	17	100		
<i>Proteus mirabilis</i>	17	100		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	100		
<i>Pseudomonas spescies</i>			1	100
Streptokokker gr. B	1	16,7	5	83,3
total	371	96,1	15	3,9

Tabell 13. Oversikt bakterieartenes resistens mot trimetoprim.

bakterieart	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	100		
<i>E.coli</i>	266	82,4	57	17,6
enterokokker	9	45	11	55
gule stafylokokker	2	100		
hvite stafylokokker	6	85,7	1	14,3
<i>Klebsiella species</i>	15	88,2	2	11,8
<i>Proteus mirabilis</i>	16	94,1	1	5,9
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	90	1	10
Streptokokker gr. B	2	40	3	60
total	326	81,1	76	18,9

Tabell 14. Oversikt bakterieartenes resistens mot mecillinam

bakterieart	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>			1	100
<i>E.coli</i>	313	96,6	11	3,4
enterokokker			20	100
gule stafylokokker			1	100
hvite stafylokokker	2	50	2	50
<i>Klebsiella</i> species	14	82,4	3	17,6
<i>Proteus mirabilis</i>	15	93,8	1	6,3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>			4	100
Streptokokker gr. B	1	25	3	75
total	345	88,2	46	11,8

Tabell 15. Oversikt bakterieartenes resistens mot nitrofurantoin.

bakterieart	følsom for nitrofurantoin		resistent mot nitrofurantoin	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>			1	100
<i>E.coli</i>	288	98,6	4	1,4
enterokokker	19	90,5	2	9,5
gule stafylokokker	2	100		
hvite stafylokokker	6	100		
<i>Klebsiella species</i>	9	75	3	25
<i>Proteus mirabilis</i>			16	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	100		
Streptokokker gr. B	4	66,7	2	33,3
total	339	92,4	28	7,6

Tabell 16. Oversikt bakterieartenes resistens mot ampicillin.

bakterieart	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
<i>Citrobacter freundii</i>			1	100
<i>E.coli</i>	211	65,5	111	34,5
enterokokker	20	100		
<i>Klebsiella species</i>			17	100
<i>Proteus mirabilis</i>	16	94,1	1	5,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100		
Streptokokker gr. B	6	100		
total	254	66,1	130	33,9

Tabell 17. Oversikt resistens.

		resistens mot antall antibiotika					total
		0	1	2	3	4	
<i>E.coli</i>	n	200	70	48	6		324
	%	61,7	21,6	14,8	1,9		100
andre bakteriearter	n	16	38	21	7	3	85
	%	18,8	44,7	24,7	8,2	3,5	100
total	n	216	108	69	13	3	409
	%	52,8	26,4	16,9	3,2	0,7	100

Tabell 18. Oversikt sammenheng mellom alder og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

aldersgruppe	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
0-9 år	14	73,7	5	26,3
10-19 år	15	78,9	4	21,1
20-29 år	48	76,2	15	23,8
30-39 år	38	77,6	11	22,4
40-49 år	36	81,8	8	18,2
50-59 år	30	78,9	8	21,1
60-69 år	28	87,5	4	12,5
70-79 år	37	94,9	2	5,1
80-99 år	20	100		
total	266	82,4	57	17,6

P=0,114. Chikvadrat med trend=0,001

Tabell 19. Oversikt kjønnsfordeling og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

kjønn	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
kvinner	247	81,5	56	18,5
menn	19	95	1	5
total	266	82,4	57	17,6

P=0,126.

Tabell 20. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

antall antibiotikakurer	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
0	158	90,8	16	9,2
1	60	75	20	25
2 eller flere	47	69,1	21	30,9
total	265	82,3	57	17,7

P=0,000. Chikvadrat med trend=0,000.

Tabell 21. Sammenheng mellom mecillinam som siste kur og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
ingen	158	90,8	16	9,2
selexid	41	69,5	18	30,5
andre	66	74,2	23	25,8
total	265	82,3	57	17,7

P=0,000

Tabell 22. Sammenheng mellom trimetoprim som siste kur og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
ingen	158	90,8	16	9,2
trimetoprim	46	71,9	18	28,1
andre	61	72,6	23	27,4
total	265	82,3	57	17,7

P=0,000

Tabell 23. Sammenheng mellom residiv og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

residiv	følsom for trimetoprim		resistent mot trimetoprim	
	n	%	n	%
nei	241	82,5	51	17,5
ja	23	79,3	6	20,7
total	264	82,2	57	17,8

P=0,665

Tabell 24. Sammenheng mellom trimetoprimresistens og terapivikt hos *E.coli*.

terapivikt	følsom for trimetoprim		resistens mot trimetoprim	
	n	%	n	%
nei	258	84	49	16
ja	6	42,9	8	57,1
total	264	82,2	57	17,8

P=0,000

Tabell 25. Sammenheng mellom alder og mecillinamresistens hos *E.coli*.

aldersgruppe	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
0-9 år	18	94,7	1	5,3
10-19 år	18	94,7	1	5,3
20-29 år	61	96,8	2	3,2
30-39 år	46	93,9	3	6,1
40-49 år	44	100		
50-59 år	30	97,4	1	2,6
60-69 år	31	96,9	1	3,1
70-79 år	37	94,9	2	5,1
80-99 år	21	100		
total	313	96,6	11	3,4

P=0,835. Kjikvadrat med trend=0,509.

Tabell 26. Sammenheng mellom kjønn og mecillinamresistens hos *E.coli*.

kjønn	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
kvinner	294	96,7	10	3,3
menn	19	95	1	5
total	313	96,6	11	3,4

P=0,682

Tabell 27. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og mecillinamresistens for *E.coli*.

antall antibiotikakurer	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
0	170	97,1	5	2,9
1	77	96,3	3	3,8
2 eller flere	65	95,6	3	4,4
total	312	96,6	11	3,4

P=0,819. Kjiikvadrat med trend=0,530.

Tabell 28. Sammenheng mellom mecillinam som siste kur og mecillinamresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
ingen	170	97,1	5	2,9
selexid	56	94,9	3	5,1
andre	86	96,6	3	3,4
total	312	96,6	11	3,4

P=0,717

Tabell 29. Sammenheng mellom trimetoprim som siste kur og mecillinamresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
ingen	170	97,1	5	2,9
trimetoprim	62	96,9	2	3,1
andre	80	95,2	4	4,8
total	312	96,6	11	3,4

P=0,724

Tabell 30. Sammenheng mellom residiv og mecillinamresistens hos *E.coli*.

residiv	følsom for mecillinam		resistent mot mecillinam	
	n	%	n	%
nei	283	96,6	10	3,4
ja	28	96,6	1	3,4
total	311	96,6	11	3,4

P=0,992

Tabell 31. Sammenheng mellom terapivikt og mecillinamresistens hos *E.coli*.

terapivikt	følsom for mecillinam		resistens mot mecillinam	
	n	%	n	%
nei	298	96,8	10	3,2
ja	13	92,9	1	7,1
total	311	96,6	11	3,4

P=0,433

Tabell 32. Sammenheng mellom alder og ampicillinresistens hos *E.coli*.

aldersgruppe	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
0-9 år	9	47,4	10	52,6
10-19 år	14	73,7	5	26,3
20-29 år	43	68,3	20	31,7
30-39 år	30	61,2	19	38,8
40-49 år	25	58,1	18	41,9
50-59 år	27	71,1	11	28,9
60-69 år	21	65,6	11	34,4
70-79 år	27	69,2	12	30,8
80-99 år	15	75	5	25
total	211	65,5	111	34,5

P=0,589. Chikvadrat med trend=0,252.

Tabell 33. Sammenheng mellom kjønn og ampicillinresistens hos *E.coli*.

kjønn	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
kvinner	196	64,9	106	35,1
menn	15	7,5	5	2,5
total	211	65,5	111	34,5

P=0,357

Tabell 34. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og ampicillinresistens hos *E.coli*.

antall antibiotikakurer	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
0	130	74,7	44	25,3
1	48	60,8	31	39,2
2 eller flere	33	48,5	35	51,5
total	211	65,7	110	34,3

P=0,000. Kjikvadrat med trend=0,000.

Tabell 35. Sammenheng mellom mecillinam som siste kur og ampicillinresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
ingen	130	74,7	44	25,3
selexid	33	55,9	26	44,1
andre	48	54,5	40	45,5
total	211	65,7	110	34,3

P=0,001

Tabell 36. Sammenheng mellom trimetoprim som siste kur og ampicillinresistens hos *E.coli*.

siste antibiotikakur	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
ingen	130	74,7	44	25,3
trimetoprim	36	56,3	28	43,3
andre	45	54,2	38	45,8
total	211	65,7	110	34,3

P=0,001

Tabell 37. Sammenheng mellom residiv og ampicillinresistens hos *E.coli*.

residiv	følsom for ampicillin		resistent mot ampicillin	
	n	%	n	%
nei	192	66	99	34
ja	17	58,6	12	41,4
total	209	65,3	111	34,7

P=0,427

Tabell 38. Sammenheng mellom ampicillinresistens og terapivikt hos *E.coli*.

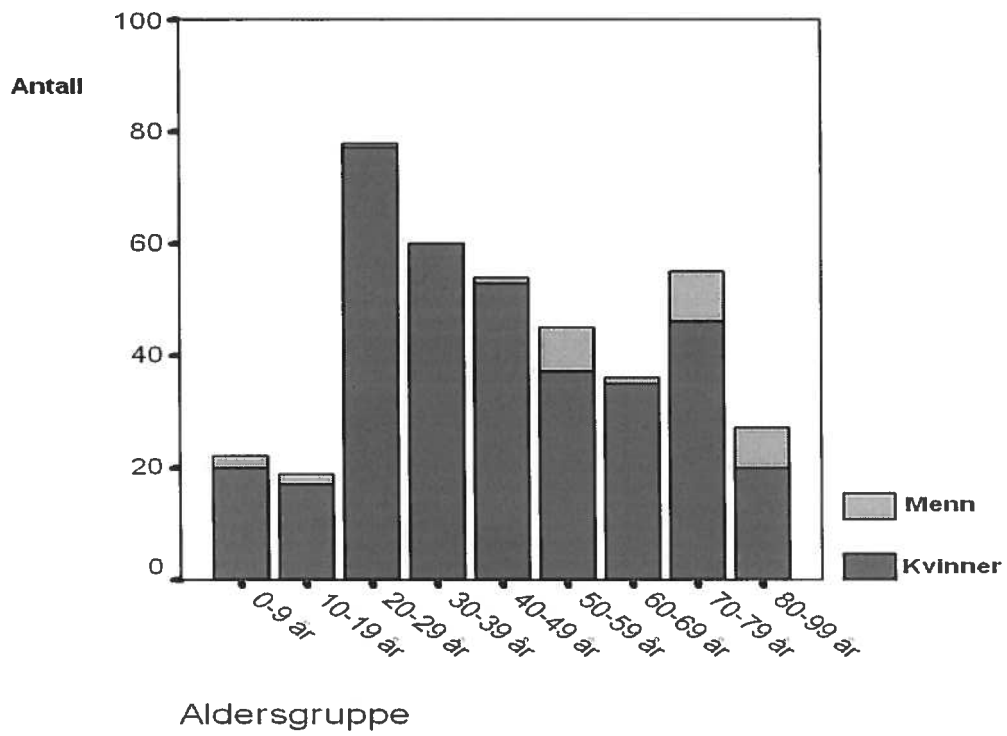
terapivikt	følsom for ampicillin		resistens mot ampicillin	
	n	%	n	%
nei	205	67	101	33
ja	4	28,6	10	71,4
total	209	65,3	111	34,7

P=0,003

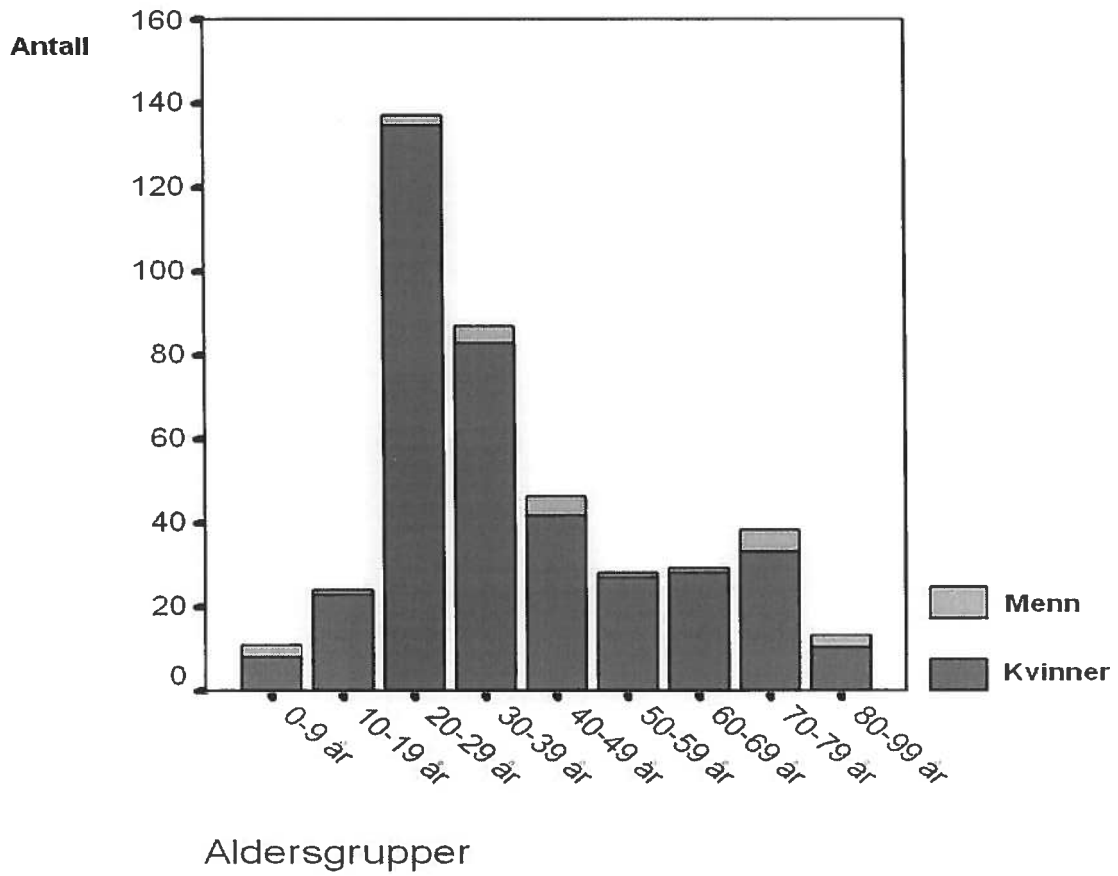
Tabell 39. Oversikt multivariat analyse.

antibiotika	uavhengige variabler	Beta-koeffisient	p-verdi
trimetoprim	alder (år)	-0,23	0,003
	kjønn (k=1,m=2)	-1,406	0,199
	residiv (0=nei, 1=ja)	0,138	0,787
	terapisvikt (0=nei, 1=ja)	1,619	0,006
	antall antibiotikakurer (0,1,2 eller flere)	0,606	0,002
mecillinam	alder (år)	-0,10	0,496
	kjønn (k=1,m=2)	0,537	0,623
	residiv (0=nei, 1=ja)	-0,009	0,994
	Terapisvikt (0=nei, 1=ja)	0,581	0,607
	antall antibiotikakurer (0,1,2 eller flere)	0,259	0,498
ampicillin	alder (år)	-0,004	0,439
	kjønn (k=1,m=2)	-0,462	0,399
	residiv (0=nei, 1=ja)	0,279	0,493
	terapisvikt (0=nei, 1=ja)	1,514	0,014
	antall antibiotikakurer (0,1,2 eller flere)	0,268	0,078

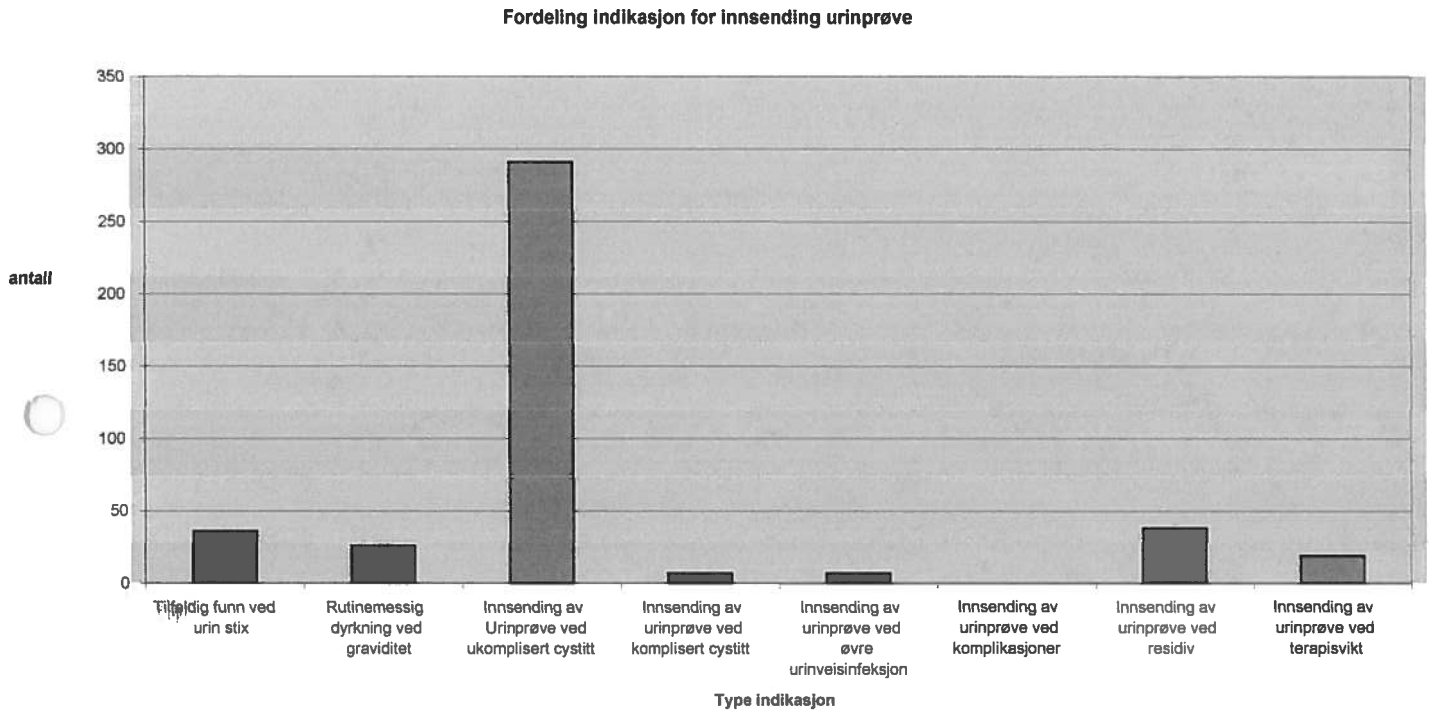
Figur 1. Alders- og kjønnsfordeling i hovedgruppen



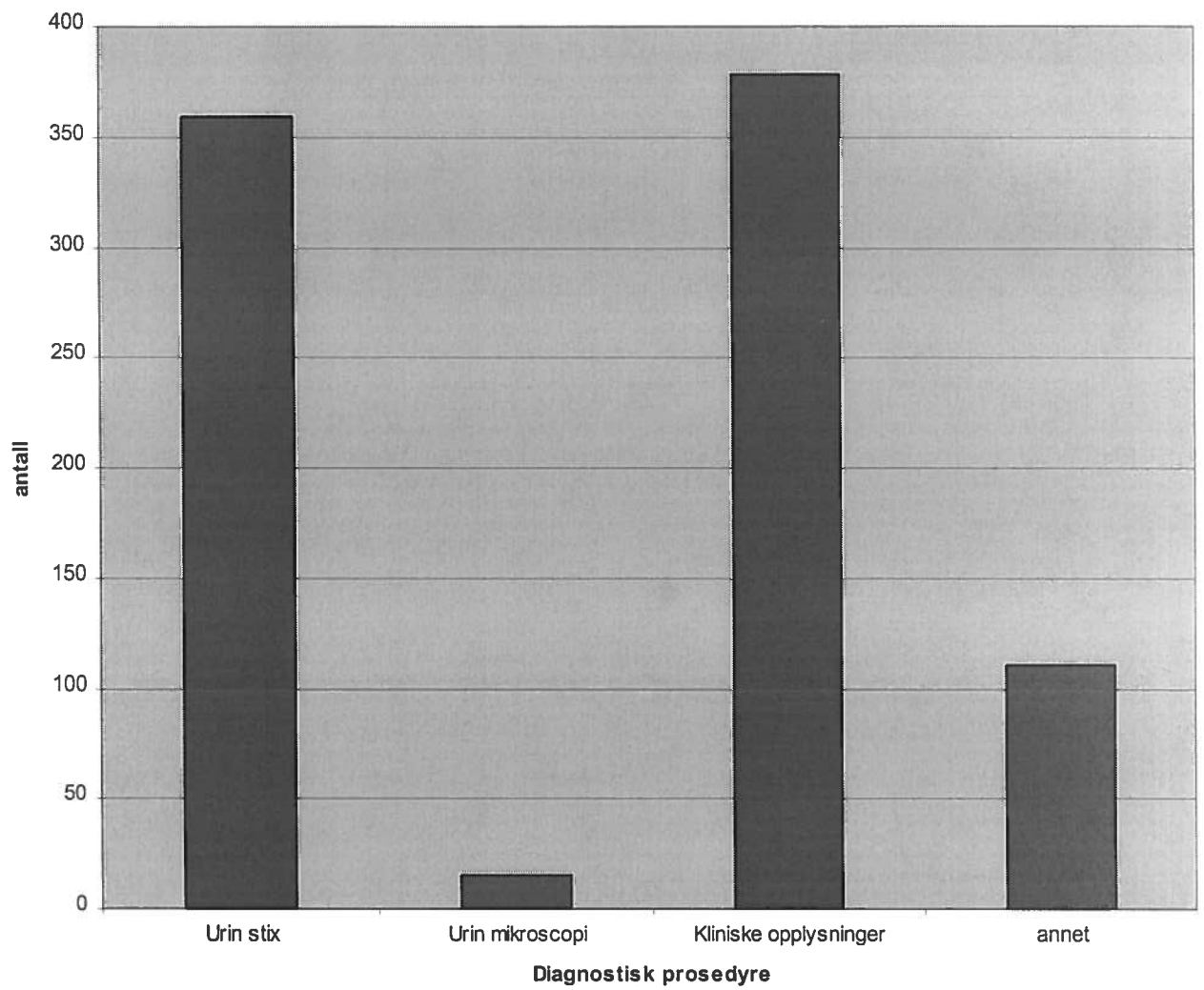
Figur 2. Alders- og kjønnsfordeling kontrollgruppe



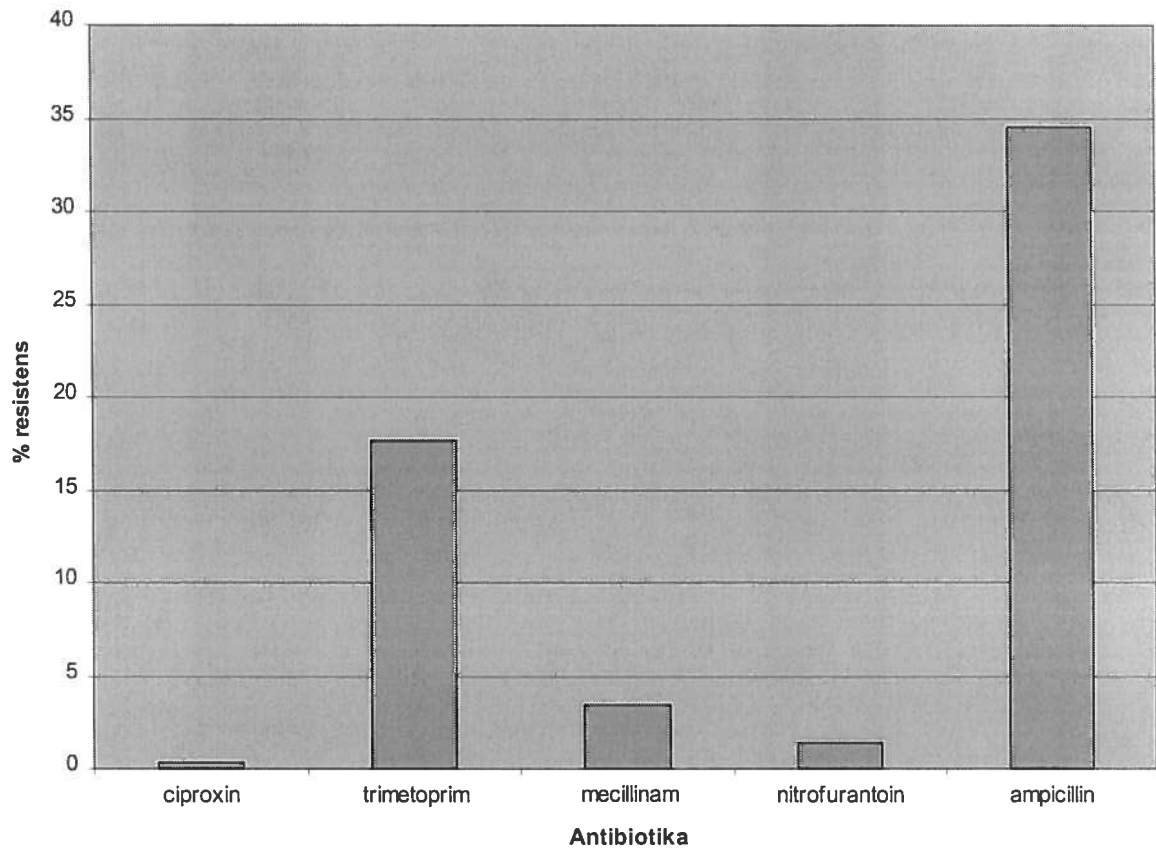
Figur 3. Fordeling av indikasjon for innsending av urinprøve til dyrkning og resistensbestemmelse i hovedgruppe.



Figur 4. Fordeling diagnostiske prosedyrer kontrollgruppe

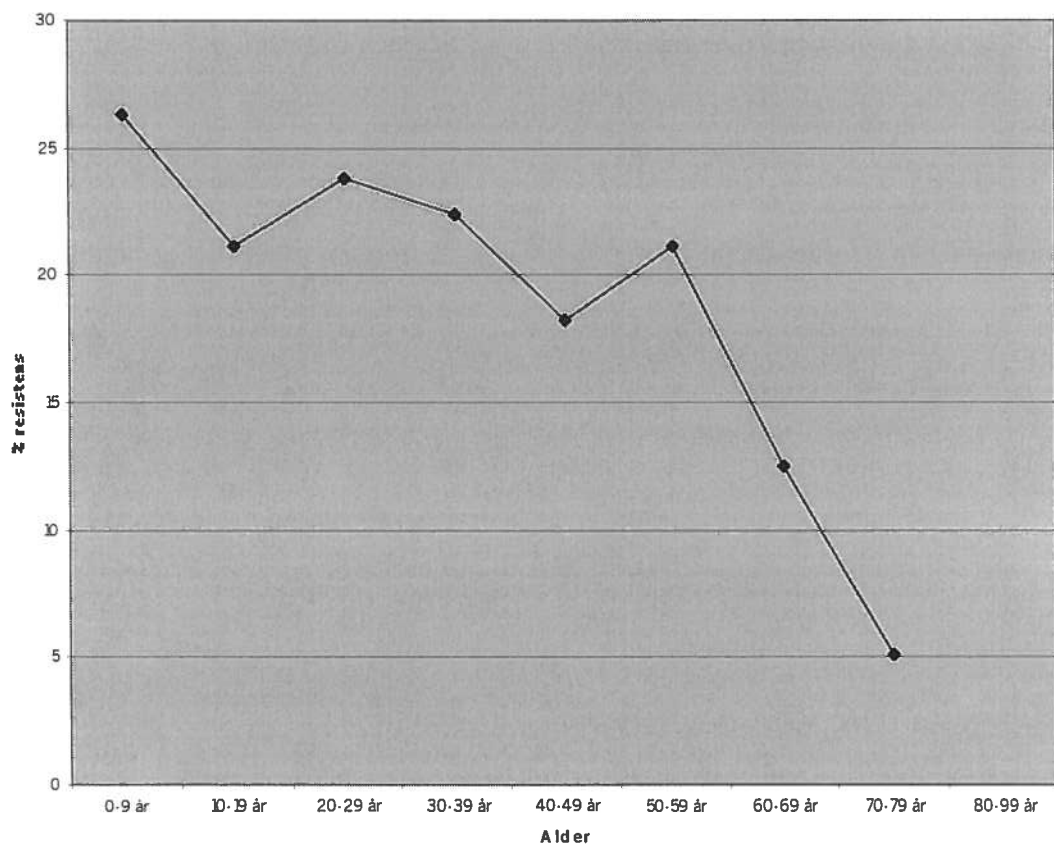


Figur 5. Oversikt resistens mot ulike antibiotika hos *E.coli*.

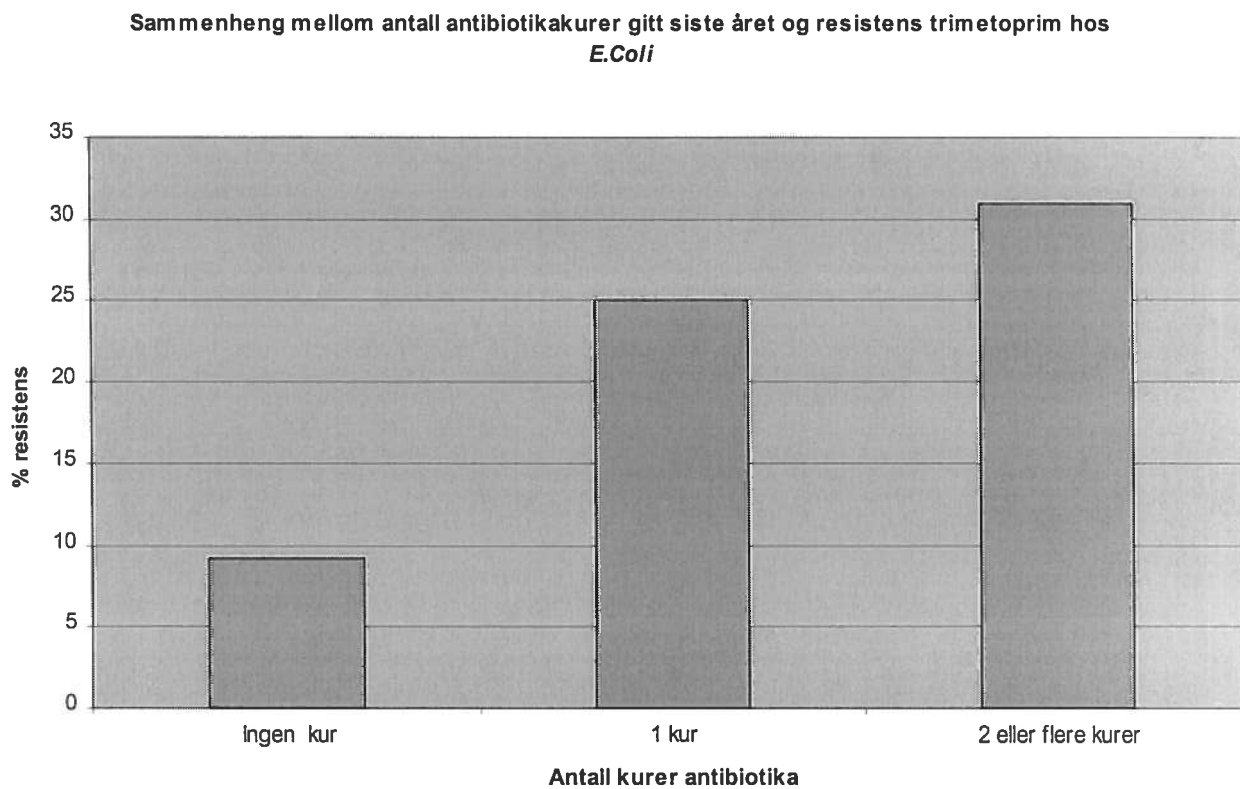


Figur 6. Oversikt sammenheng mellom alder og trimetoprimresistens hos *E.coli*.

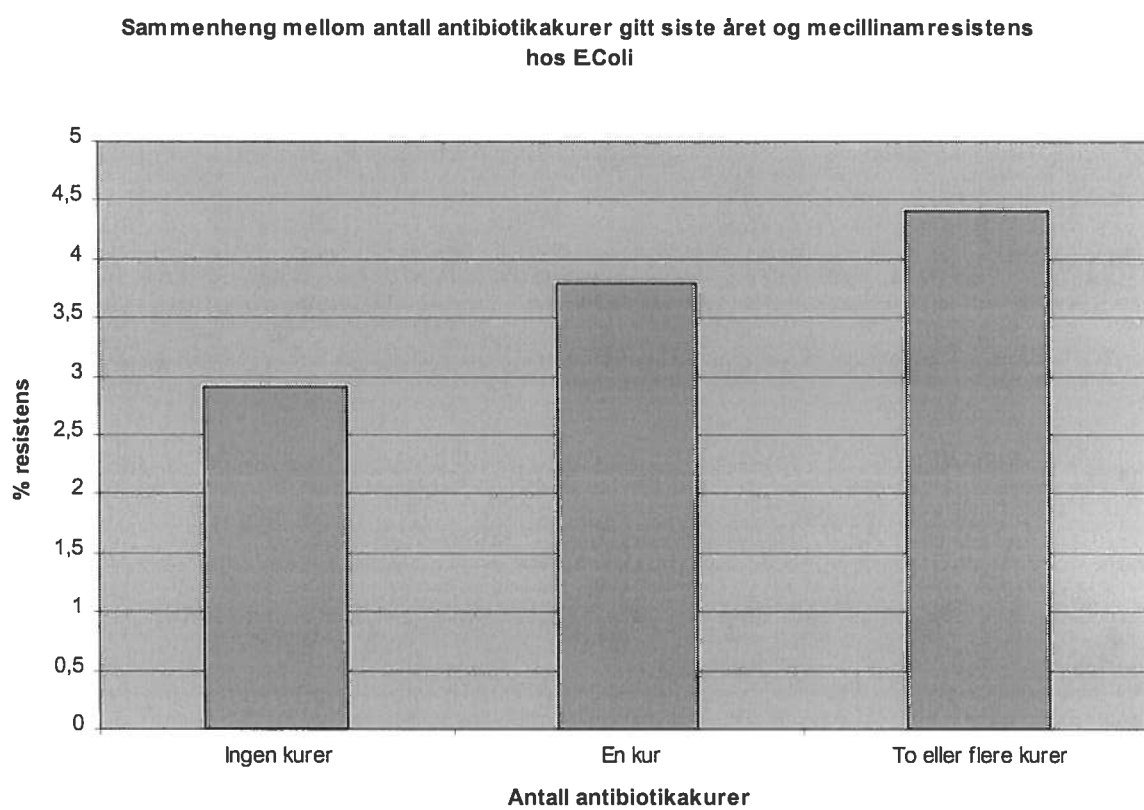
Grafisk oversikt sammenheng alder og trimetoprimresistens hos *E.Coli*



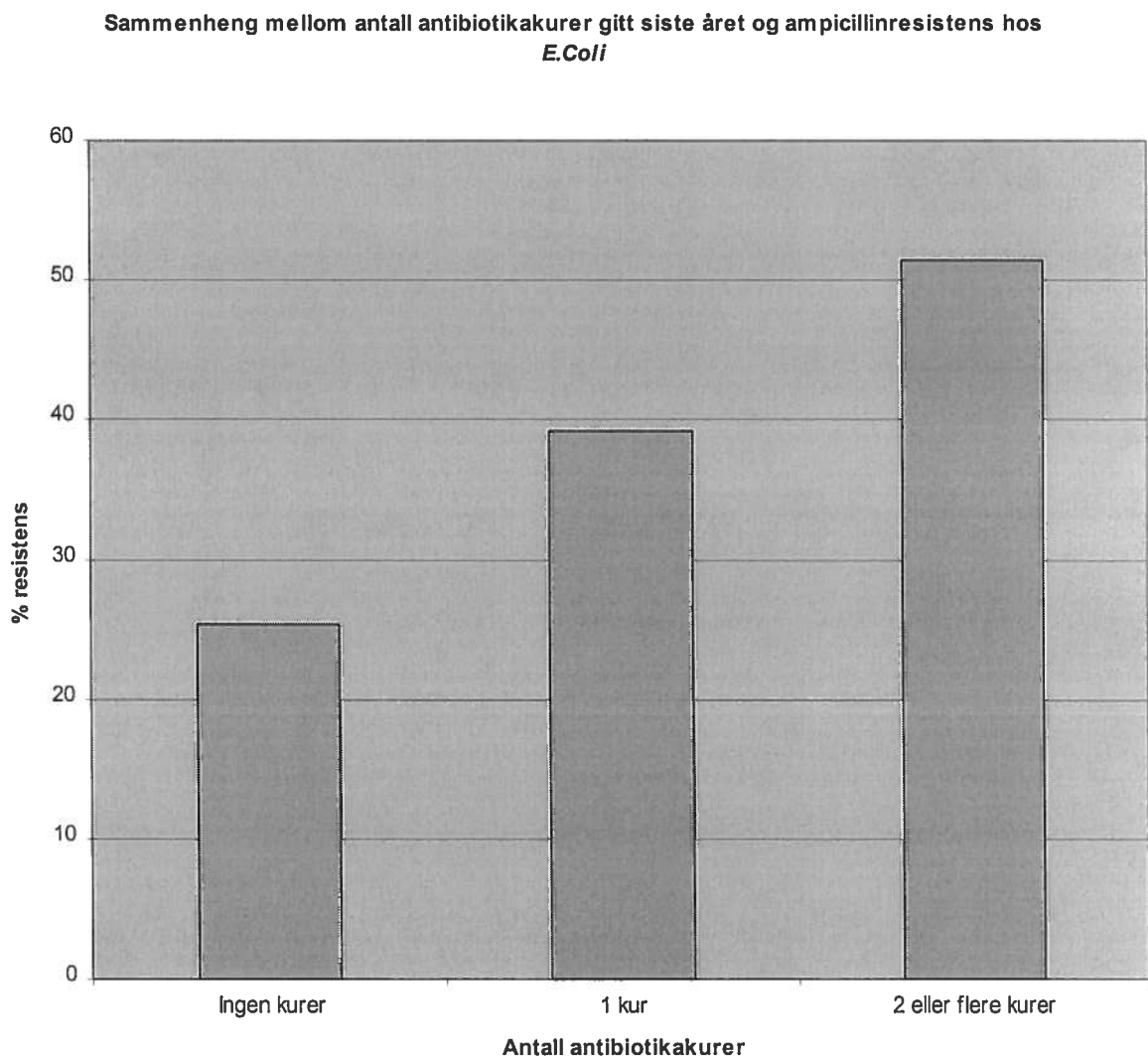
Figur 7. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og trimetoprimresistens hos *E.coli*.



Figur 8. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og mecillinamresistens for *E.coli*.



Figur 9. Sammenheng mellom antall antibiotikakurer gitt siste året og ampicillinresistens hos *E.coli*.



Referanser

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance
WHO/CDS/CSR/DRS/2001/2/EN
2. Sosial- og helsedep.;Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004).
3. Vorland,L.Urinary tract infections.An epidemiological survey of...1982..
4. Walker M,Heady JA,Shaper AG.The prevalence of dysuria in women in London. J R Coll Gen Pract. 1983; 33; 411-15
5. Rutle O. Pasienten fram i lyset - analyse av legekontakter i primærhelsetjenesten. Rapport nr.1. Oslo: Gruppe for helsetjenesteforskning, 1983.
6. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. Scand J Infect Dis 1985; 17; 277-83.
7. Digranes A, Dibb WL, Benonisen E. Urinveispatogene bakterier fra almenpraksis 1979. Tidsskr Nor Lægeforening nr. 14, 1983, 103, 1183-1186.
8. Papapetropoulou M, Pagonopoulou O.,Kouskouni E. Prevalence and sensitivity ti antibiotics of Enterobacteriaceae isolated from urinary cultures in some microbiology laboratories of a city in west greece.Path Biol, 1997,45, no 9, 716-720.
9. Priest P.,Yudkin P.,McNulty C. and Mant D.Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English general practice:Cross sectional study.BMJ 2001; 323: 1037-1041 (3.nov.).
10. Henning C., Bengtsson L. Behandling av akuta urinvegsbesvær. Lekartidningen, vol.1994,nr. 25,1997 s.2387-2390.
11. Richards J. Monitoring antibiotic resistance in urinary isolates from the community - a spotter practice model.Community Public Health 2002 sep; 5 (3):181-182.
12. Grude N.,Tveten Y,Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates.Clin Microbiol Infect 2001 Oct;7 (10):543-7.
13. Christiaens TC,Digranes A,Bærheim A.The relation between sale of antimicrobial drugs and antibiotic resistances in uropathogens in general practice. Scand J Prim Health Care 2002 Mar;20(1):45-9.

14. Bærheim A., Digranes A., Hunskår S. Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? *APMIS* 1999 Jul;107(7):676-80.
15. Daza R., Gutierrez J., Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community- acquired urinary tract infections. *Int. J Antimicrob Agents* 2001 sep;18(3):211-5.
16. Olafsson M., Kristinsson KG., Sigurdsson JA. Urinary tract infections, antibiotic resistance and sales of antimicrobial drugs – an observational study of uncomplicated urinary tract infections in Icelandic women. *Scand J Prim Health Care* 2000 Mar;18 (1):35-8.
17. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Feb;19(2):112-7.
18. Chan RK., Lye WC., Lee EJ., Kumarasinghe G., Lim HY. Community acquired urinary tract infections in Singapore: a microbiological study. *Ann Acad Med Singapore* 1992 May;21 (3):361-3.
19. Flottorp S., Oxman A.D., Cooper J.G., Hjortdahl P., Sanberg S. Og Vorland L.: Retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatningsplager hos kvinner. *Tidsskrift Den norske lægeforening*, 15/2000; 120:1748-53.
20. Smittevernloven. Håndbok. Antibiotika i allmennpraksis. IK-2693 Statens Helsetilsyn 1999.
21. Dokument nr. 06.03.044, metodikk generell bakteriologi ved mikrobiologisk laboratorium Universitetssykehuset Nord-Norge; utsæd av urinprøver.

Registreringsskjema

URINKULTUR	
DATO	
LEGENS REKVIRENTKODE	
LEGESENTER	
KJØNN	
ALDER	

Urinkultur	Oppvekst av:

Resistensbestemmelse av urinkulturen:

Antibiotika type	Grad av resistens
CIPROFLOXACIN	
TRIMETOPRIM	
MECILLINAM	
NITROFURADANTIN	
AMOXICILLIN	

Antibiotika mot urinveisinfeksjon gitt siste året før siste urinkultur med resistensbestemmelse:

Dato	Type antibiotika	Dosering

Diagnostisk metode for urinveisinfeksjon før innsending av urinkultur:

Dato:

Diagnostisk metode	Ja	Nei
Tilfeldig funn ved urin stix		
Rutinemessig dyrkning ved graviditet		
Innsending av urinkultur ved ukomplisert cystitt		
Innsending av urinkultur ved komplisert cystitt		
Innsending av urinkultur ved øvre urinveisinfeksjon		
Innsending av urinkultur ved residiv		
Innsending av urinkultur ved terapivikt		
Innsending av urinkultur ved komplikasjoner		
Annet		

KONTROLLGRUPPE:

DYSURI (U70)

REGISTRERINGSNUMMER	
DATO	
LEGENS REKVIRENTKODE	
LEGESENTER	
KJØNN	
ALDER	

DIAGNOSTISK METODE	JA	NEI
Urin stix		
Urin mikro		
Kliniske opplysninger		
Annet		

Dato	Type antibiotika	Dosering

CYSTITT (U71)

REGISTRERINGSNUMMER	
DATO	
LEGENS REKVIRENTKODE	
LEGESENTER	
KJØNN	
ALDER	

	JA	NEI
DIAGNOSTISK METODE		
Urin stix		
Urin mikro		
Kliniske opplysninger		
Annet		

Dato	Type antibiotika	Dosering