

Økende forekomst av antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner

Sammendrag

Bakgrunn. Det er økende oppmerksomhet omkring bakteriers resistensutvikling mot antibiotika.

Materiale og metode. Vi gjennomførte en retrospektiv studie av urinprøver fra pasienter bosatt i Telemark fylke. Positive funn i 9 121 urinprøver i 2003–04 ble sammenliknet med tilsvarende funn i 28 066 urinprøver fra 1997–99. Resistensbestemmelse ble utført ved et automatisk multipointinokulatorsystem (MAST).

Resultater. *Escherichia coli* ble påvist i 68 % og 56 % i isolatene fra henholdsvis polikliniske og innlagte pasienter. Ved *E coli* var andelen følsomme isolater fra innlagte pasienter gått ned for mecillinam (fra 96 % til 94 %), nitrofurantoin (fra 97 % til 95 %) og sulfonamid (fra 73 % til 71 %) i isolatene.

I isolatene fra polikliniske pasienter var andelen følsomme isolater gått ned for ampicillin (fra 78 % til 76 %) og trimetoprim (fra 83 % til 82 %). For urinveis-isolatene vurdert samlet, var andelen følsomme isolater høyest for nitrofurantoin (85 % blant polikliniske pasienter og 75 % blant innlagte pasienter), men andelen følsomme isolater var signifikant redusert for flere antibiotika.

Fortolkning. Den økende andelen resistente bakterier kan ha sammenheng med økende antibiotikaforbruk. Mecillinam og nitrofurantoin kan vurderes som førstevalg til behandling av urinveisinfeksjoner, fordi *E coli* er dominerende agens og har størst følsomhet for disse midlene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Hilde K. Skudal*
hilde.skudal@akersykehus.no
Nils Grude
Bjørn-Erik Kristiansen
 AS Telelab
 Mikrobiologisk avdeling
 Postboks 1868 Gulset
 3703 Skien

* Nåværende adresse:
 Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin
 Rikshospitalet
 0027 Oslo

Urinveisinfeksjoner er blant de mest vanlige infeksjoner og bidrar til en stor del av antibiotikaforbruket i Norge. For å optimalisere den empiriske bruken av antibiotika ved urinveisinfeksjoner er det viktig å kjenne til etiologi og resistensmønster for de mikrober som hyppigst er årsak til urinveisinfeksjoner. Graden av resistens varierer fra land til land og endres over tid innen samme område, blant annet som følge av seleksjonspresset fra antimikrobielle midler (1). Vi har tidligere publisert data om bakteriell etiologi og antimikrobiell følsomhet ved urinveisinfeksjoner hos pasienter bosatt i Telemark (2). Hensikten med denne studien er å påvise mulige endringer i etiologi og resistensforhold.

Materiale og metode

AS Telelab mottar urinprøver fra nær 100 % av pasientene som er bosatt i Telemark. Alle urinprøver fra pasienter bosatt i fylket og med signifikant bakterievekst (renkultur $\geq 10\,000$ bakterier per ml urin) i perioden fra 1.10. 2003 til 30.9. 2004 ble inkludert. Resultatene ble sammenliknet med tallmaterialet fra en tilsvarende undersøkelse fra perioden 1.1. 1997–30.11. 1999 (2). Vi kjenner ikke til at det mellom disse periodene har skjedd endringer i rutiner for prøvetaking og innsending av prøver. Laboratoriets anbefalte indikasjoner for prøvetaking er ikke endret. Begge materialene ble delt i to grupper, den ene urinprøver fra pasienter inneliggende i sykehus og sykehjem, den andre urinprøver fra polikliniske pasienter i allmennpraksis og ved sykehusenes poliklinikker.

Borsyreurin (1,6 % borsyretilsetning) og urin uten tilsetning ble sådd ut kvantitativt etter øsemetoden med utsæd på CLED-agar (cystine lactose electrolyte deficient agar) og blodagarskål og ble inkubert over natten i 37 °C. Urinprøver mottatt på transportagar ble vurdert kvantitativt på transportmediet etter fabrikantens retningslinjer. Identifise-

ring av bakteriene er utført etter standardprosedyrer (3). Resistensbestemmelse ble utført ved bruk av Multipointelite, et automatisk multipointinokulatorsystem (MAST, Merseyside, UK). Brytningspunktene for de ulike antimikrobielle midler var i henhold til norske retningslinjer (4).

For statistisk sammenlikning av studiene er det brukt khikvadrattester.

Resultater

I perioden 2003–04 ble det analysert 19 612 urinprøver, hvorav 9 121 (47 %) hadde signifikant bakterievekst. Av disse var 7 366 (81 %) fra polikliniske pasienter og 1 755 (19 %) fra innlagte pasienter. Tabell 1 viser at *E coli* fortsatt dominerte som årsak til urinveisinfeksjoner hos både innlagte pasienter (56 %) og polikliniske pasienter (68 %). Det var ingen signifikant endring i forekomst av *E coli* sammenliknet med perioden 1997–99. Vi fant en signifikant økning av enterokokker, fra 8 % til 11 % ($p < 0,001$) hos innlagte pasienter og fra 5 % til 7 % ($p < 0,001$) hos polikliniske pasienter. Tilsvarende var det en nedgang av koagulasenegative stafylokokker, fra 13 % til 7 % ($p < 0,001$) hos innlagte pasienter og fra 8 % til 4 % ($p < 0,001$) hos polikliniske pasienter.

Blant innlagte pasienter var det en signifikant lavere andel av *E coli* som var følsom for ampicillin, mecillinam og nitrofurantoin i perioden 2003–04 sammenliknet med 1997–99 (tab 2). Blant koagulasenegative stafylokokker i prøver fra innlagte pasienter var det en tilsvarende signifikant nedgang i andelen som var følsom for sulfonamid (82 % versus 64 %, $p < 0,001$) og trimetoprim (76 % versus 64 %, $p < 0,01$). Andelen enterokokker følsom for nitrofurantoin falt fra 98 % til 84 % ($p < 0,001$). Hos polikliniske pasienter var andelen *E coli* som var følsom for ampicillin og trimetoprim, signifi-

Hovedbudskap

- *E coli* er viktigste årsak til urinveisinfeksjoner
- Andelen bakterier med resistens overfor vanlig brukte antibiotika er økende, men er likevel vesentlig lavere enn i mange andre land
- Av de undersøkte preparatene har bakteriene totalt sett høyest følsomhet for nitrofurantoin

kant fallende (tab 2). Koagulasenegative stafylokokker fra polikliniske pasienter viste også fallende andel som var følsom for sulfonamid (88 % versus 67 %, $p < 0,001$) og trimetoprim (86 % versus 77 %, $p < 0,001$). I denne gruppen var det ingen signifikante endringer i andelen følsomme enterokokker (data ikke vist).

Tabell 3 viser andelene av alle urinveispatogene bakterier følsom for de ulike antimikrobielle midler hos henholdsvis innlagte og polikliniske pasienter. Blant alle isolatene fra innlagte pasienter i perioden 1997–99 var 85 % følsomme for nitrofurantoin, mot 75 % for perioden 2003–04 ($p < 0,001$). Følsomhet for sulfonamid sank fra 69 % til 62 % ($p < 0,001$). Også for de andre antimikrobielle midler ble det påvist fall i andelen som var følsom. Tilsvarende utvikling ble funnet i isolater fra polikliniske pasienter. Andelen som var følsom for nitrofurantoin sank fra 90 % til 85 % ($p < 0,001$), for sulfonamid fra 73 % til 68 % ($p < 0,001$) og for trimetoprim fra 81 % til 78 % ($p < 0,001$).

Diskusjon

Dette er en retrospektiv studie om endring i etiologi og resistensmønster over tid ved urinveisinfeksjon. Metoden for resistensbestemmelse utført ved Telelabs mikrobiologiske laboratorium var uendret i studieperioden. Vi kjenner ikke til at det skjedde endringer i legenes mønster for innsendelse av urinprøver til bakteriologisk dyrking.

E coli dominerer som hovedårsak til urinveisinfeksjoner, slik også tidligere studier har vist (1, 2, 5–9), og forekommer i over 80 % av tilfellene av ukomplisert urinveisinfeksjoner hos kvinner i allmennpraksis (5–7). Denne studien viser en signifikant økning av enterokokker både hos innlagte og polikliniske pasienter. Enterokokkinfeksjo-

Tabell 1 Bakteriell etiologi ved urinveisinfeksjoner hos polikliniske og innlagte pasienter i Telemark i perioden 2003–04

Bakterie	Polikliniske pasienter		Innlagte pasienter	
	Antall	(%)	Antall	(%)
<i>E coli</i>	4 979	(68)	981	(56)
<i>Klebsiella</i>	501	(7)	144	(8)
<i>Proteus</i>	327	(4)	152	(9)
Enterokokker	482	(7)	188	(11)
<i>Staphylococcus aureus</i>	122	(2)	38	(2)
Koagulasenegative stafylokokker	284	(4)	125	(7)
Andre bakterier	671	(9)	127	(7)
Totalt	7 366	(100)	1 755	(100)

ner er mer utbredt hos eldre pasientgrupper (3). Økt forekomst av enterokokker som etiologi ved urinveisinfeksjoner kan ha sammenheng med høyere andel eldre de siste årene (10, 11). Forekomsten av koagulasenegative stafylokokker viste signifikant fall i begge pasientgruppene. Betydningen av dette er usikker, fordi koagulasenegative stafylokokker kan representere forurensning. Mer oppmerksomhet omkring riktig prøvetaking kan være medvirkende til nedgangen.

En svakhet med vår studie er det korte intervallet mellom de to periodene. En nedgang i følsomhet skjer gradvis og vil ofte ta tid å påvise. Det er derfor desto større grunn til å legge vekt på de endringer som ble påvist. Studien viser at det totalt sett fremdeles er generelt høy følsomhet i Norge overfor de antibiotika som brukes til behandling av urinveisinfeksjoner. Nyere studier i Europa har vist høy antibiotikafølsomhet i Norden og lavere i Portugal og Spania (5). Dette er trolig en følge av høyere forbruk av bredspektrede antibiotika, spesielt kinoloner, ved behandlingen av urinveisinfeksjoner i sør-europeiske land.

Følsomheten målt i prosent for den enkelte bakterie, var generelt lavere hos innlagte pasienter enn hos polikliniske pasienter. Seleksjonspresset av mer resistente mikrober i sykehus på grunn av mer bredspektret antibiotikaforbruk kan være årsak til dette.

Forbruket i Telemark av de antibiotika som omtales i denne studien, har vært økende totalt sett i perioden 1999–2003, bortsett fra nitrofurantoin og sulfonamid (upubliserte tall fra grossistlageret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt). Nedgang i andelen av bakterier som var følsomme for nitrofurantoin, synes ikke å ha sammenheng med forbruksmønsteret, som endret seg marginalt i studieperioden fra 0,4 (i 1999) til 0,3 DDD per 1 000 innbyggere per døgn (i 2003). I en studie fra Tromsø i 1970-årene hadde forbruket av nitrofurantoin sammenheng med følsomheten for preparatet (12). Forbruket var langt høyere enn tallene fra vår studie, med maksimalt 1,5 og 22,9 DDD per 1 000 innbyggere per døgn i henholdsvis allmennpraksis og sykehus. Andelen av *E coli* som var følsom for nitrofurantoin, var da (1978) så lav som 67 % i sykehus og 74 % i allmennpraksis.

Tabell 2 Antall følsomme *E coli*-isolater ved urinveisinfeksjoner i Telemark 1997–99 og 2003–04

Antibiotikum	Polikliniske pasienter			Innlagte pasienter		
	1997–99 Antall (%)	2003–04 Antall (%)	P-verdi	1997–99 Antall (%)	2003–04 Antall (%)	P-verdi
Ampicillin	12 156 (78)	3 711 (76)	< 0,001	2 290 (75)	702 (72)	< 0,05
Mecillinam	15 036 (97)	4 806 (98)	Ikke-signifikant	2 916 (96)	918 (94)	< 0,001
Nitrofurantoin	15 125 (98)	4 846 (99)	Ikke-signifikant	2 956 (97)	936 (95)	< 0,01
Sulfonamid	11 657 (75)	3 707 (76)	Ikke-signifikant	2 213 (73)	695 (71)	Ikke-signifikant
Trimetoprim	12 819 (83)	4 016 (82)	< 0,01	2 408 (79)	784 (80)	Ikke-signifikant

Tabell 3 Antall følsomme bakterieisolater for ulike antibiotika hos polikliniske og innlagte pasienter med urinveisinfeksjon i Telemark

Antibiotikum	Polikliniske pasienter			Innlagte pasienter		
	1997–99 Antall (%)	2003–04 Antall (%)	P-verdi	1997–99 Antall (%)	2003–04 Antall (%)	P-verdi
Ampicillin	14 930 (66)	4 897 (66)	Ikke-signifikant	3 215 (60)	1 049 (60)	Ikke-signifikant
Mecillinam	17 471 (77)	5 572 (76)	Ikke-signifikant	3 665 (68)	1 157 (66)	< 0,05
Nitrofurantoin	20 349 (90)	6 250 (85)	< 0,001	4 541 (85)	1 319 (75)	< 0,001
Sulfonamid	16 513 (73)	5 044 (68)	< 0,001	3 689 (69)	1 091 (62)	< 0,001
Trimetoprim	18 341 (81)	5 719 (78)	< 0,001	4 054 (76)	1 306 (74)	Ikke-signifikant

I vår studie var andelen følsomme isolater av *E coli* størst for mecillinam og nitrofurantoin. Disse preparatene bør være førstevalg ved empirisk behandling av urinveisinfeksjoner, basert på at *E coli* dominerer som agens ved urinveisinfeksjoner. Andelen bakterieisolater som var følsom for trimetoprim, var kun 82 % for de polikliniske pasientene, noe som kan tyde på at trimetoprim kanskje ikke bør brukes ved urinveisinfeksjoner før resistensbestemmelse er kjent. Bruk av ampicillin bør avvendes til man har resistensbestemmelse som bekrefter følsomheten.

Vi skilte ikke mellom komplisert og ukomplisert urinveisinfeksjon i denne studien. Ved valg av antibiotikum ved urinveisinfeksjoner i en klinisk situasjon må det selvfølgelig også tas andre hensyn enn bakteriers følsomhet

Vår studie viser at det i Telemark er en utvikling av bakterier som er mer resistente mot flere antibiotika. Det er derfor viktig å opprettholde en restriktiv bruk av antibiotika, spesielt av de bredspektrede, for eksempel kinoloner, når smalspektrede og billigere midler kan brukes. Mikrobiologiske laboratorier spiller en viktig rolle for rettledning i valg av antibiotika. Vi mener at laboratoriene derfor bør overvåke og gi nødvendig informasjon til sine rekvirenter om endringer i etiologi og følsomhet.

Manuskriptet ble godkjent 13.2. 2006.

Litteratur

1. Kristiansen B-E. Urinveispatogene bakterier. Frekvens og resistensforhold. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 24: 1684–6.
2. Grude N, Tveten Y, Kristiansen B-E. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 543–7.
3. Murray P, Baron E, Jorgensen J et al. Manual of clinical microbiology. 8. utg. Washington DC: ASM Press, 2003.
4. The Norwegian Working Group on Antibiotics. Susceptibility testing of bacteria and fungi. Scand J Infect Dis Suppl 1997; 103: 1–36.
5. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO:SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 69–76.
6. Grude N, Tveten Y, Jenkins A et al. Uncomplicated urinary tract infections. Scand J Prim Health Care 2005; 23: 115–9.
7. Jureen R, Digranes A, Bærheim A. Urinveispatogene bakterier ved ukomplisert nedre urinveisinfeksjon hos kvinner. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 15: 2021–2.
8. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002; 113: 14–9.
9. Vorland L, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. Scand J Infect Dis 1985; 17: 277–83.
10. Garåsen H, Johnsen R. Samarbeid mellom kommune og spesialisthelsetjeneste – erfaringer fra Trondheim. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 9: 1198–200.
11. Befolkningsstatistikk 2003. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 2004.
12. Kristiansen B-E, Vorland L, Myhr K et al. Antibiotikaforbruk og endringer i *Escherichia coli* resistensmønster. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 24: 1686–8.