

URINVEJSINFEKTION

Akut ukomplicereret cystitis hos yngre ikke-gravide kvinder

OSVAL 2 OPGAVE

Skrevet af:

Rizwan Ahmed Butt
Stud.med.

Klaus Theede
Stud.med.

24. januar 2003

Vejleder:

Niels Høiby
Professor, overlæge, dr.med.
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet

Censor:

Henrik Permin
Overlæge, dr.med.
Epidemiklinikken, Afdeling M, Rigshospitalet



Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet

© 2004 Rizwan Butt og Klaus Theede

Denne opgave er beskyttet af reglerne om ophavsret. Det er tilladt at citere fra afhandlingen, når dette sker med tydelig kildeangivelse.

1. Indholdsfortegnelse

1. Indholdsfortegnelse	1
2. Indledning	3
3. Forekomst	5
4. Symptomer	5
5. Ætiologi	6
5.1 Ætiologiske spektrum ved ukompliceret UVI.....	7
5.2 Ætiologisk spektrum i forskellige aldersgrupper.....	8
5.3 Ætiologisk spektrum ved kompliceret UVI.....	8
6. Patogenese	8
6.1 Betydende faktorer hos patienten.....	9
6.2 Betydende faktorer hos uropatogenet.....	10
7. Resistens og resistensmekanismer	12
7.1 Sulfonamid-resistens.....	13
7.2 Trimetoprim-resistens.....	13
7.3 Quinolon-resistens.....	13
7.4 Betalaktam-resistens.....	14
7.5 Antibiotikaforbrug og resistens.....	14
8. Risikofaktorer	16
9. Profylakse	18
9.1 Profylaktisk antibiotikabehandling.....	19
9.2 Anden profylaktisk behandling.....	19
10. Diagnostik	20
10.1 Signifikant bakteriuri.....	21
10.2 Prøvetagningsteknik, opbevaring og transport.....	22
10.3 Undersøgelse for pyuri.....	23
10.4 Nitritanalyse.....	24
10.5 Hæmaturi.....	25
10.6 Urindyrkning.....	26
10.7 Mikroskopi af bakterier i urinen.....	28

10.8 Udredningsstrategier	28
11. Kildekritik.....	29
11.1 Generelle krav.....	30
11.2 Krav til pyelonephritis-studier.....	31
12. Behandling	33
12.1 Resistenshyppigheder i forskellige lande.....	35
12.2 Sulfonamider og trimetoprim.....	37
12.3 Fluoroquinoloner.....	38
12.4 Betalaktamer / mecillinam	38
12.5 Komparative studier af forskellige antibiotika	39
12.6 Diskussion af empirisk førstevalgsbehandling.....	39
13. Prognose og komplikationer	42
14. Konklusion.....	43
15. Referenceliste.....	45

2. Indledning

Urinvejsinfektioner hos yngre kvinder er en udbredt sygdom, og der har i senere år været en diskussion omkring den empiriske behandling, fordi resistensen hos de uropatogene bakterier overfor de mest anvendte antibiotika er stigende. Vi syntes derfor, at det kunne være spændende at belyse denne problematik på basis af et litteraturstudie. Vi valgte at koncentrere os om akut ukompliceret cystitis hos yngre ikke-gravide kvinder for at have mulighed for at lave en bred gennemgang af området. Opgaven er opbygget, så vi i logisk rækkefølge gennemgår de forskellige aspekter af området. Vi har forsøgt at se problemet fra den almene praktiserende læges synsvinkel, så opgaven giver et billede af de forskellige aspekter set i forhold til den almene befolkning.

Det er vigtigt at adskille de ukomplicerede og komplicerede cystitter, da behandling og diagnostik er forskellig. Flere faktorer har betydning for, om en infektion betragtes som ukompliceret. Den ukomplicerede infektion defineres ved fravær af bl.a. funktionelle og anatomiske abnormaliteter i urinvejene, diabetes, immunosuppression, nosokomial infektion, nylig urologisk kirurgi mm. (1).

Både begreberne urinvejsinfektion (UVI) og cystitis benyttes i denne opgave, da meget af litteraturen ikke udelukkende beskæftiger sig med cystitis, men også med akut ukompliceret UVI hos yngre kvinder.

I litteraturen bruges der forskellige begreber til at beskrive typen af infektion. Vi har på basis af disse begreber valgt at inddele urinvejsinfektioner i enkeltinfektioner og tilbagevendende infektioner. En enkelt infektion eller sporadiske infektioner med lange sygdomsfrie intervaller regnes til gruppen af enkeltinfektioner, mens hyppigere infektioner med kortere mellemrum regnes til gruppen af tilbagevendende infektion. Den tidsmæssige grænse mellem enkeltinfektioner og tilbagevendende er ikke nærmere defineret. De tilbagevendende infektioner inddeles igen i tilbagefald og i reinfektioner, som er nærmere defineret i ”Prognose og Komplikationer”.

Som en del af vores opgave har vi valgt at gennemgå et forholdsvist nyt studie i forhold til anbefalinger for gennemførelse af studier i UVI. På den måde har vi fået kendskab til de kriterier, der skal være opfyldt, for at studierne resultater og konklusioner er pålidelige og har anvendt noget af denne viden til at vurdere den anvendte litteratur. Vi synes, det er vigtigt, at studier gennemføres efter videnskabeligt accepterede kriterier, dels for at studierne bliver mere sammenlignelige og dels at øge studierne kvalitet.

Rizwan Ahmed Butt har hovedansvar for følgende afsnit: "Forekomst", "Resistens og Resistensmekanismer", "Profylakse", "Prognose og Komplikationer" samt "Diagnostik" (10.6-10.8). Klaus Theede har hovedansvar for følgende afsnit: "Symptomer", "Ætiologi", "Patogenese", "Risikofaktorer" samt "Diagnostik" (10.1-10.5). Afsnittene "Kildekritik", "Behandling" og "Konklusion" er udarbejdet i fællesskab.

København

24. januar 2003

Rizwan Ahmed Butt

Klaus Theede

3. Forekomst

Akut ukompliceret urinvejsinfektion er en meget hyppig sygdom hos voksne og ses langt hyppigst hos kvinder. De forskellige faktorer, der har betydning for, at kvinder får hyppigere UVI diskuteres i "Patogenese".

Det har ikke været muligt, at finde epidemiologiske data om UVI i Danmark, men et enkelt studie opgiver, at der i 1999 var ca. 183.000 tilfælde i Danmark (2). Det har ikke været muligt at finde referencen til dette tal, og det vides heller ikke, hvordan tallet er opgjort. Undersøgelser fra klinikker og hospitaler i USA viser, at der i USA er ca. 7.000.000 årlige tilfælde af akut cystitis (3). I forhold til størrelsen af befolkningerne ligger tallene fra Danmark og USA tæt på hinanden. Hooton et al. fandt i et studie fra USA, at incidensen for akut cystitis i to grupper af seksuelt aktive kvinder var 0.5 og 0.7 per personår, og de oplyser, at da der er 53 mio. seksuelt aktive (experienced) kvinder i USA, kan det årlige antal af UVI meget vel være højere end 7.000.000 (3).

Et andet udtryk for hvor almindelig denne infektion er, at 1 ud af 3 kvinder vil få mindst en UVI diagnosticeret inden 24-årsalderen, og at 40-50 % af kvinder vil få mindst 1 UVI i deres liv (4).

Hyppigheden af sygdommen alene gør, at de samfundsøkonomiske omkostninger er store ved denne infektion, og akut cystitis er associeret til en vis morbiditet.

De fleste tilfælde af akut cystitis er enkeltstående infektioner. Flere studier opgiver, at 20-33 % af kvinder med akut cystitis vil få en eller flere episoder med cystitis (4-6) og 5 % vil være plaget af kronisk tilbagevendende cystitis (5). Det er i disse tilfælde, at lægen skal afklare, om der foreligger risikofaktorer, som kan afhjælpes, og om profylaktisk behandling er en mulighed.

4. Symptomer

Helt generelt er en række symptomer associeret med nedre UVI eller cystitis. Det drejer sig om dysuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, suprapubisk smerte eller ømhed samt makroskopisk hæmaturi og ildelugtende urin (7). Forekomsten af disse symptomer peger stærkt i retning mod akut cystitis som diagnose. Imidlertid præsenterer patienten sig ofte kun med ét eller få symptomer, og derudover kan der være andre symptomer end de klassiske, og det differentialdiagnostiske problem opstår. Når vi snakker om UVI, er den vigtigste differentialdiagnose pyelonephrit. Pyelonephrit kan, udover ét eller flere af klassiske symptomer på nedre UVI, præsentere sig med flankesmerter, feber

>38°C og almen medtagethed som tegn på systemisk påvirkning (7). Desuden ses ofte kvalme og opkastninger (1).

Mange yngre kvinder er i risiko for at pådrage sig andre infektioner, der kan præsentere sig med dysuri som hovedsymptom. Det drejer sig om urethrit, vaginit og herpes genitalis (1). Differentialdiagnostisk kan man ofte adskille ovennævnte sygdomme ud fra symptomerne. Herpes genitalis giver ikke kun urethritsymptomer ved læsioner i urethra, men også ved læsioner i det periurethrale område.

HYPPIGSTE ÅRSAGER TIL AKUT DYSURI HOS KVINDER

Sygdom	Patogen	Symptomer, fund og risikofaktorer
Cystitis	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	Akut debut, svære symptomer, multiple symptomer (dysuri, pollakisuri og imperiøs vandladningstrang), suprapubisk smerte/ømhed eller lavtsiddende rygmerter
Urethrit	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> <i>herpes simplex virus</i>	Gradvis debut, milde symptomer, fluor vaginalis eller blødning (pga. cervicitis), lavtsiddende abdominalsmerter, cervicitis eller vulvovaginale herpeslæsioner, ny seksualpartner ± symptomer
Vaginitis	<i>Candida spp.</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>	Fluor vaginalis evt. ildelugtende, pruritus, dyspareuni, ekstern dysuri, vulvovaginitis, ingen pollakisuri eller imperiøs vandladningstrang

Tilpasset fra: Hooton TM og Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection, *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):554.

5. Ætiologi

De ukomplicerede øvre og nedre urinvejsinfektioner (UVI) forårsages af de samme bakteriearter (1), og derfor omtales ætiologien for ukompliceret UVI som helhed, der inkluderer både akut, ukompliceret cystitis og akut, ukompliceret pyelonephrit. Herefter omtales de ætiologiske forskelle i forhold til patientens alder og mellem ukompliceret og kompliceret UVI.

De bakterier, der giver UVI, stammer hovedsageligt fra den intestinale flora. Det ser ud til, at vaginal kolonisering med intestinale bakteriearter er nødvendig for at få UVI. Påvirkning af den normale vaginale flora med f.eks. antibiotika tenderer til at fjerne eller forskyde forekomsten af lactobaciller, især hydrogenperoxid producerende stammer, og denne forskydning menes at have stor betydning for vaginal kolonisering med intestinale uropatogener (8). En vaginal kolonisering medfører ikke nødvendigvis en UVI, og de faktorer der gør, at nogle kvinder efterfølgende får UVI og andre ikke får, er endnu ikke identificerede.

Mange bakterier kan klassificeres som uropatogene. Det drejer sig om *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, andre *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* og *Pseudomonas spp.* (9). Ved akut, ukompliceret UVI er det ætiologiske spektrum dog væsentligt smallere og mere ensartet. Her drejer det sig oftest om *E. coli* (70-95%) og *S. saprophyticus* (5-20%). *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* og *Enterococcus* udgør de resterende procent (1;10-15).

5.1 Ætiologiske spektrum ved ukompliceret UVI

I en dansk undersøgelse vises spektrum at udgøres af *E. coli* (81%), *Staphylococcus spp.* (4%), *Enterococcus spp.* (8%), *Proteus spp.* (3%) og andre (3%) (2). I denne undersøgelse er urindyrkningerne foretaget i almen praksis og indsendt til analyse. I mange tilfælde er opgørelserne af det ætiologiske spektrum lavet på basis af indsendte prøver fra almen praksis. Her vil der ofte være tale om et selekteret materiale, idet praktiserende læger oftere sender urinprøver ind fra patienter med behandlingssvigt og kompliceret infektion. Disse har en anden ætiologisk sammensætning, samt flere resistente stammer, end den generelle population i almen praksis. I et norsk studie har man fundet, at der var signifikant færre prøver med *E. coli* og *S. saprophyticus* i de dagligt indsendte prøver fra almen praksis end i prøver indsamlet fra den generelle population (71,8% vs. 83,2% og 6,4% vs. 11,9% respektive). Andre bakterier (Gram-negative stave og *Enterococcus*) forekom hyppigere i de indsendte prøver (16). Derfor kan man ikke opgøre en populations ætiologiske spektrum på basis af de indsendte prøver fra almen praksis. Det ses, at det norske spektrum ligner det danske.

Sammenlignes disse skandinaviske spektre med andre lande i Europa samt Canada og USA, ses en lignende fordeling mellem de enkelte bakteriearter med *E. coli* som den hyppigst fundne (66,1-87,8%), *S. saprophyticus* (2,3-4,8%), andre *Enterobacteriaceae* (5,6-26,6%) og andre bakterier (2,0-6,9%) (9).

Det ser ikke ud til, at ætiologien til UVI i Danmark har ændret sig gennem den sidste 30 år. I 1966-68 fandt man i almen praksis UVI forårsaget af *E. coli* (81,6%), koagulase-negative stafylokokker (12,5%) og andre (5,8%) (17), mens man i almen praksis i 1980 fandt *E. coli* (74,2%), *S. albus* inkl. *S. saprophyticus* (9,8%) og andre (*B. anitratum*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *S. faecalis* mm.) (16,0%) (18).

5.2 Ætiologisk spektrum i forskellige aldersgrupper

Der ses en forskel i ætiologien ved akut, ukompliceret UVI i forskellige aldersgrupper. Den ovennævnte fordeling ses hos yngre kvinder, som har signifikant flere infektioner med *S. saprophyticus* end den ældre aldersgruppe, hvor infektioner med andre *Enterobacteriaceae* end *E. coli* er signifikant hyppigere (9). Gram-positive bakterier er hyppige og udgør 10-20% af alle UVI'er i den ældre aldersgruppe, og op mod 1/3 af patienterne har polymikrobiel infektion (11).

Det ser ud til, at akut ukompliceret UVI oftere er sporadisk end tilbagevendende, når den er forårsaget af *S. saprophyticus* i forhold til *E. coli* (19), og der er signifikant flere, der får tilbagevendende UVI, hvis den primære UVI er forårsaget af *E. coli*.

5.3 Ætiologisk spektrum ved kompliceret UVI

Ætiologien ved kompliceret UVI ser anderledes ud. Der er en signifikant øget hyppighed af kompliceret UVI i forhold til ukompliceret UVI med *E. coli* end med *S. saprophyticus* som agens (19). Hos patienter med kateter à demeure tegner *E. coli* sig for hovedparten af infektionerne efterfulgt af *Pseudomonas spp.*, *Proteus mirabilis* og *Candida spp.* (11). Patienter med diabetes mellitus har hyppigst UVI forårsaget af *E. coli*, men infektion med *Klebsiella spp.* og gruppe B streptokokker ses 2-3 gange hyppigere end ved akut, ukompliceret UVI. Hos HIV-seropositive er *Enterococcus* det hyppigste agens (20).

Nosokomielle UVI'er kan have mange årsager (kateter à demeure, manglende vandladning, urologisk kirurgi mm.), og her er ætiologien ofte *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *S. aureus* og *Enterococcus spp.* (21). Bakteriearter som er en del af hudfloraen samt andre bakteriearter giver sjældent UVI, og ved fund af disse bør urinprøven opsamles ved suprapubisk kateterisation for at udelukke kontamination (21).

6. Patogenese

Patogenesen til akut, ukompliceret UVI er kompleks og påvirket af mange forskellige biologiske og adfærdsmæssige faktorer hos patienten i kombination med en lang række forskellige egenskaber hos den uropatogene bakterie. Man har i mange år været opmærksom på en række risikofaktorer, som øger risikoen for UVI, men der har ikke været mange studier, som har givet svar på de underliggende mekanismer i patogenesen. I de seneste år er der sket væsentlige fremskridt omkring belysning af patogenesen, selvom det dog stadig må karakteriseres som kun delvist belyst. Undersøgelserne gælder især *E. coli*, mens *S. saprophyticus* er ringe undersøgt (22).

Den egentlige omtale af de forskellige risikofaktorerers rolle i patogenesen er beskrevet i afsnittet ”Risikofaktorer”, og der vil i dette afsnit derfor blive lagt vægt på den generelle patogenese til ukompliceret cystitis hos kvinder samt på de faktorer, der ikke umiddelbart er påvirkelige af den enkelte patients adfærd.

Urinvejene er under normale forhold sterile og vanskelige for bakterier at trænge op i pga. urinflowet. For at kolonisere og vokse i urinvejene har disse uropatogene bakterier gennem selektion udviklet en række specielle egenskaber, kaldet virulensfaktorer. Generelt kan man sige, at disse udviklede og erhvervede virulensfaktorer, er nøje reguleret i samspil med det omgivende miljø. Bakterierne monitorerer omgivelserne omkring sig, og disse har betydning for aktivitet og aflæsning af bestemte genområder, der koder for specifikke overfladeproteiner, virulensfaktorer, der igen har betydning for bakteriens adhæsion og motilitet i vagina, perineum, introitus og i urinvejene. Flere genetiske faktorer hos patienten har betydning f.eks. anatomiske variationer og ekspresion af blodtypeantigener. Desuden spiller funktionelle faktorer som vaginalflora og pH i vaginalsekret en væsentlig rolle i patogenesen.

Hos den raske kvinde uden anatomisk eller funktionelt dysfunktionelle urinveje, stammer langt de fleste uropatogene bakterier fra tarmfloraen, og invaderer blæren via urethra med en midlertidig kolonisering periurethralt eller i distale urethra (8;23). En vaginal kolonisering med uropatogenet er en nødvendig forudgående faktor før UVI. De faktorer, der øger risikoen for UVI, gør dette delvist ved at facilitere vaginal kolonisering (8). Periurethralt, i introitus og i vagina udsættes bakterierne for urin, og her foregår en adaptation til miljøet i urinvejene. Ved adaptation forstås tilpasning og ekspresion af netop de virulensfaktorer, der er nødvendige for kolonisering af urinvejene (23).

6.1 Betydende faktorer hos patienten

Der er en række forskelle mellem mænd og kvinder, der gør, at kvinder er mere modtagelige for UVI. Det skyldes bl.a. den kortere afstand mellem anus og ostium urethrae externum, det fugtige område periurethralt og den kortere urethra (8). Hooton et al. viste i et studie, at der var signifikant kortere afstand mellem anus og ostium urethrae externum hos patienter med gentagne UVI'er end hos raske kontrolpersoner. De kunne dog ikke vise en sammenhæng mellem urethralængden hos kvinder og risikoen for UVI (24).

Den vaginale mikrobiologi spiller en stor rolle i forbindelse med bakteriel kolonisering. Det er især forekomsten af lactobaciller, som udgør 90% af den normale vaginale flora, der er vigtig (25). De hydrogenperoxidproducerende stammer er af væsentlig betydning (8). Betydningen af pH i vagina er velbeskrevet. Der er direkte proportionalitet mellem størrelsen af pH og koloniseringsgraden af bakterier (26). Dette er velkendt fra andre tilstande f.eks. bakteriel vaginose. Da det er lactobacillerne, der er ansvarlige for den lave pH, vil en mindskelse af deres antal tenderer til at øge pH.

Schaeffer et al. undersøgte adhæsionen af uropatogener til vaginale epithelceller hos personer med gentagne UVI'er. De uropatogene stammer adhærer kraftigere til epithellet hos patienterne med gentagne UVI'er i forhold til raske kontrolpersoner. Dette forklares med arvet specifikke eller øget antal membranmolekyler på overfladen af epithelcellerne (26). Dette kan forklare den tendens, at piger af mødre, der lider af gentagne UVI'er, arver tilbøjeligheden til at få gentagne UVI'er. Det er blevet undersøgt, hvilke faktorer, der er skyld i denne forskel. Manglende ekspresion af specifikke blodtypeantigener (ABO, P og Lewis) på overfladen af cellemembranen eller secereret i mucus spiller en rolle for risikoen for UVI. Det er vist, at Lewis blodtype non-secretors fænotype har en langt større tilbøjelighed til at få UVI blandt andet pga. øget adhærence mellem *E. coli* og urothelcellerne (26). Hooton et al. kunne ikke vise en uafhængig øget risiko for UVI hos ABO blodtype non-secretors fænotype (27). Scholes et al. kunne i deres studie ikke vise en sammenhæng mellem risikoen for tilbagevendende UVI og Lewis, P1, ABO og non-secretors fænotyper (28). Det er dog en generel opfattelse, at blodtypeantigen non-secretors fænotype oftere får UVI (20;29). Der er endvidere vist en sammenhæng mellem s-IgA fra slimhinden og koloniseringen af vagina med uropatogener, især *E. coli*. Dette skyldes adhæsion mellem en bestemt fimbria og kulhydratmolekyler på IgA (26).

6.2 Betydende faktorer hos uropatogenet

Adhæsion til epithellet i både vagina, perineum, introitus, urethra og blæren er vigtig for kolonisering og især for at modvirke den clearanceeffekt urinflowet i urinvejene bevirker. Disse bakterier har, som virulensfaktorer, bl.a. udviklet en række fimbriale og non-fimbriale adhæsiner, som faciliterer adhæsion til epithellet og mucus (23). Der er diskussion om, hvilke virulensfaktorer, der har den største betydning. Foxman et al. undersøgte 9 forskellige virulensfaktorer hos *E. coli* og fandt, at ingen af dem alene eller i de hyppigst optrædende kombinationer var associeret med øget risiko for tilbagevendende UVI (30). Samme forfatter har tidligere vist en signifikant lavere risiko for tilbagevendende UVI, hvis den inficerende *E. coli* havde cytotoxisk nekrotiserende faktor, hæmoly-

sin eller S-fimbrial adhæsin som virulensfaktor. Samtidig vistes en øget risiko hvis Dr adhæsin var tilstede (31). De non-fimbriale adhæsiner er især vigtige ved kolonisering af perineum og urethra, mens deres effekt længere proximalt i urinvejene er minimal (32). Udover de adhærerende faktorer har bakterierne en række andre virulensfaktorer, der muliggør infektion. Det drejer sig bl.a. om kapselantigener, der øger bakteriens forsvar mod fagocytose, hæmolysin, der er vist at dræbe omgivende celler, især når bakterien er adhæreret til epitelet samt om lipopolysaccharid (LPS) (32).

De bakterier, der ikke har generne for disse vigtige virulensfaktorer er apatogene, når man taler om UVI. Bakteriernes virulens bliver også nedsat, hvis regulationen af virulensfaktorerne ikke er præcis, idet nogle faktorer er vigtige på et tidspunkt, men direkte en ulempe på et andet (23).

Generne for en lang række forskellige virulensfaktorer er placeret i mobile DNA-områder som f.eks. transposons, plasmider og i bakteriofager (33). Desuden findes de i klynger i bakteriegenomet, i de såkaldte "Pathogenicity Islands" (Pais) (23). Disse DNA-områder indeholder mobile gener, der kan overføres horisontalt mellem bakterierne. Pais findes kun i patogene stammer.

Bakteriernes motilitet er vigtig for at kolonisere blæren og de øvre urinveje. *P. mirabilis* har to motilitetstilstande, swimmer og swarmer. Bakterien kan være i swimmer-stadiet, hvor den har fimbriae og andre adhæsionsmekanismer samt nogle få lange flageller, den bruger til at rotere med. Når denne rotation bliver forhindret af adhæsion mellem epithelcellerne og adhæsionsmolekylerne, går bakterien over i swarmer-stadiet, taber fimbriae, standser celledeling og danner multiple flageller, og bevæger sig derefter langsomt langs epithelvæggen (23). Denne kombination af adhæsion og bevægelse er sandsynligvis en af årsagerne til, at bakterierne kan bevæge sig retrogradt i urinvejene trods urinflow.

Normalt er det kun ganske få bakterier, der når blæren, så en infektion kan ikke ske uden vækst af bakterien. Den kemiske sammensætning af urinen bestemmer væksthastigheden. Ved normale forhold, er urinen et godt vækstmedium med forskellige aminosyrer og glucose. Ved disse forhold vokser bakterierne med meget små fordoblingstider (23). Selv ved asymptomatisk bakteriuri uden adhæsion til slimhinden er væksten så kraftig, at koloniseringen holdes ved lige på trods af blæretømning (32).

Adhæsion til urothelet i blæren er en forudsætning for symptomatisk infektion. Vævsskade begynder, når populationen af bakterier har nået en vis størrelse. *E. coli* producerer bl.a. hæmolysin, som menes at være den første årsag til skade på urothelet (23). Frigørelse af frie oxygenradikaler og an-

dre cytotoksiske substanser fra neutrofile granulocytter er også af betydning (32). Produktionen af cytokiner, frigørelse af bakterielle antigener og især LPS fra cellemembranen, er med til at initiere både et cellulært og et humoralt immunologisk respons hos patienten.

Efter afsluttet infektion er der i dyremodeller vist både et systemisk antistofrespons med IgG og sekretorisk IgA i urinen. Det er vist i dyremodeller, at infektion med *E. coli* med bestemte fimbriae giver immunitet mod en efterfølgende infektion med bakterier med samme fimbriae pga. sekretorisk IgA i urinen (32). Hvordan disse resultater skal ses i forhold til de mange humane tilbagevendende infektioner med samme bakteriestamme, er uafklaret.

7. Resistens og resistensmekanismer

Ved behandling af en bakteriel infektion er det afgørende at vide om den organisme, som har forårsaget sygdommen, er følsom over for den antibiotiske behandling, man starter. Hvis bakterien ikke dræbes eller hæmmes af antibiotikummet, siges den at være resistent. Resistens kan være naturlig (konstitutiv) eller erhvervet dvs. induceret af et antibiotikum. Af klinisk interesse er især den erhvervede resistens, da den giver anledning til fremkomst af bakterier med, der er resistente overfor traditionelle antibiotika (34;35).

Bakterier benytter sig af tre mekanismer ved resistens overfor antibiotika (35):

1. inaktivering af antibiotika vha. enzymer
2. reduceret cellepermeabilitet eller udskillelse af antibiotika fra cellerne vha. pumper
3. ændring af antibiotikas målstrukturer

Bakterier kan udvikle resistens ved kromosomale mutationer og ved overførsel af genetisk materiale (36). Ved kromosomale mutationer kan der ske ændringer i de strukturer, som et antibiotikum binder sig til. Affiniteten af antibiotikummet til bakterien bliver således mindre, og bakterien bliver resistent.

Overførsel af genetisk materiale kan ske ved transformation, transduktion og konjugation (35;36). Transformation er en proces, hvor bakterierne optager fritliggende genetisk materiale. Ved transduktion sker overførselen ved hjælp af bakteriofager, som integreres i bakteriens DNA. Hvis udskæringen af bakteriofagen er upræcis, vil den optage noget af det tilstødende genmateriale og overføre dette til andre bakterier. Konjugation kræver direkte cellekontakt til overførsel af ekstrakromosomt eller kromosomt genmateriale. Det drejer sig om selvoverførbare plasmider og konjugative transposoner, som selv kan initierer deres overførsel til andre bakterier. Udover disse findes der

andre genetiske mobile elementer som klassiske transposoner, genkassetter og integroner, der også kan sprede genetisk materiale (35;36).

7.1 Sulfonamid-resistens

Folinsyre indgår i syntesen af tymidin, puriner og visse aminosyrer og er derfor vigtig for bakteriers vækst. Da bakterier i modsætning til humane celler ikke kan optage folinsyre fra omgivelserne, er de afhængige af endogen folinsyresyntese. I en af reaktionerne i syntesen af folinsyre binder enzymet DHPS (dehydropteroate synthase) sig til substratet PABA (para-amino-benzosyre). Sulfonamider ligner strukturelt PABA og binder sig i konkurrence med PABA til enzymet DHPS. Sulfonamider hæmmer således folinsyresyntesen kompetitivt og stopper bakteriernes vækst (34;37).

Sulfonamidresistens hos *E. coli* kan skyldes enten kromosomale mutationer i dhps-genet eller overførsel af plasmider med resistensgener. Af klinisk relevans er især den plasmidoverførte resistens. Plasmiderne indeholder gener, der koder for to kendte alternative DHPS enzymer, sul1 og sul2. Kendetegnende for disse alternative enzymer er, at de kan kende forskel på deres naturlige substrat PABA og sulfonamider på trods af strukturanalogien. Enzymerne har således stor affinitet overfor PABA samtidig med, at de undgår, at sulfonamiderne binder sig (2;37).

7.2 Trimetoprim-resistens

Trimetoprim er ligesom sulfonamider et stof, der hæmmer folinsyresyntesen. Trimetoprim har en vis lighed med stoffet dihydrofolinsyre, som er substrat for enzymet dihydrofolinsyrereduktase og virker som kompetitiv hæmmer af enzymet (34).

Mekanismen ved trimetoprimresistens er ofte plasmidmedieret overførsel af varianter af dihydrofolinsyrereduktase, som trimetoprim har langt mindre affinitet over for. Denne resistensmekanisme ses oftest hos Gram-negative tarmbakterier (38). Overproduktion af dihydrofolinsyrereduktase pga. mutationer i promotorgenet er også rapporteret i *E. coli*.

7.3 Quinolon-resistens

Quinoloner virker baktericidt ved at inhibere enzymet DNA gyrase (topoisomerase II). Enzymets funktion er at bringe bakteriens DNA i en sådan form (negativ supercoiled), der gør det muligt for cellen at replikere og transkribere fra DNA'et (34;39).

E. coli kan blive resistent overfor quinoloner ved ændringer i målstrukturen eller ved aktive efflux-systemer/pumper. Det første ses ved visse kromosomale mutationer i *gyrA* genet, som koder for den ene af de to subunits i DNA gyrase enzymet. Det sidste ses ved mutationer i regulatorgener til efflux-systemer, således at disse bliver udtrykt i større mængder og forhindrer quinoloner i at ophobes i bakterien (34;39). Man har også identificeret plasmidmedieret quinolonresistens hos *Klebsiella spp.* men endnu ikke fundet resistensmekanismen. Denne har dog endnu ingen klinisk betydning (40).

7.4 Betalaktam-resistens

Enterobakterier er naturligt resistente overfor G-penicillin, men en ændring i sidekæden ændrer G-penicillin til ampicillin, som er virksomt mod nogle Gram-negative stave herunder *E. coli*. Ampicillin-resistente *E. coli* producerer for hovedparten plasmidmedieret betalaktamaser, der nedbryder ampicillin. De er dog stadige følsomme overfor nyere cefalosporiner (34).

Mecillinam er et betalaktam antibiotikum, som binder til Penicillin-binding protein 2 i *E. coli*, hvilket resulterer i dannelsen af osmotisk stabile runde bakterier. Disse dør sandsynligvis pga., at delingen ophører samtidig med, at cellens masse fortsætter med at vokse indtil cellerne til sidst lyses (2). Mekanismen ved resistens over for mecillinam menes at være ændringer i Penicillin-binding protein 2.

7.5 Antibiotikaforbrug og resistens

Ved introduktionen af nye antibiotika til klinisk brug har man kort tid efter set bakterier resistente overfor disse. For stort forbrug har skabt et kraftigt selektionstryk på bakteristanden og medført, at de resistente bakterier overlever og spreder sig (35;36).

En hypotese er, at man kan undgå resistens, hvis forbruget af antibiotika ligger under en grænseværdi, hvor følsomme bakterier har mulighed for at udkonkurrere de resistente bakterier og rekolonisere normalfloraen (35;36).

Udover forbruget har også måden, man bruger antibiotikum på betydning for resistensudvikling. Bredspektret i forhold til smalspektret antibiotikum giver i højere grad anledning til resistensudvikling, da selektionstrykket er større, og den følsomme flora bliver mere påvirket (36). Herudover har det vist sig, at langtidsbehandling med doser under anbefalingerne hyppigere giver resistens end korttidsbehandling med højere doser (35). Antibiotikas påvirkning af normalfloraen i svælg, tarm,

vagina og hud er også vigtig, idet der også her kan ske en selektion, kolonisering og spredning med resistente bakterier (35;36).

Et andet aspekt af antibiotikainduceret resistens er, at ca. halvdelen af antibiotikaforbruget i EU og USA ligger hos veterinære institutioner. Det største forbrug er til landbrugsdyrene, hvor de bruges til profylakse, terapi og som væksthjælpemiddel. Da store mængder antibiotika anvendes som væksthjælpemiddel i længere tid i suboptimale koncentrationer er betingelserne for udvikling af resistens ganske gode. Udvikling af patogene bakterier, der er resistente er således følgen, hvilket giver behandlingsmæssige problemer. Ydermere kan bakterier fra dyrs og menneskers normalflora udvikle resistens og sprede disse resistensegenskaber til andre humane patogene bakterier (41).

Som et eksempel på fordelingen af antibiotikaforbrug i landbrug og til humant brug, er valgt forbruget i Danmark som illustration. I Danmark har der indtil ca. 1990 været et forbrug af sulfonamider på over 20 tons per år i landbruget, men er nu 1 ton pr. år. Det humane brug har til sammenligning været ca. 3,5 tons i 1997. Til gengæld er forbruget af sulfonamider i kombination med trimetoprim steget fra 2,5 tons i 1986 til 7 tons i 2000. Det samlede antibiotikaforbrug i landbruget steg fra ca. 65 tons i 1986 til ca. 94 tons i 2001. Til sammenligning har det samlede humane antibiotikaforbrug fra 1997 til 2000 ligget konstant på ca. 40 tons (41;42).

I antibiotikafrie miljøer er der ikke noget selektionstryk til fordel for resistente bakterier, og følgelig vil bakterier med hurtigere vækst vil derfor udkonkurrere de resistente bakterier (36). Det har dog vist sig, at resistente bakterier ikke helt forsvinder, selvom selektionstrykket ophører. Blandt årsagerne kan være, at resistensegenskaberne ikke hæmmer bakteriernes vækstegenskaber (f.eks. sulfonamid resistens; *sul1* og *sul2*) eller at kompensatoriske mutationer opvejer ulempen ved resistensegenskaberne (37). Spredning af resistente bakterier mellem landbrug, fødevarer og mennesker kan også have betydning for, at resistente bakterier persisterer (35).

Det er således afgørende, at man i klinikken bruger antibiotika på de rigtige indikationer og at behandlingsregimerne følger anbefalinger, der er tilrettelagt så man undgår resistensudvikling samtidig med, at den kliniske virkning er god. Registrering af antibiotikaforbrug og antibiotikaresistens hos mennesker og dyr har vist sig at være et godt redskab til at overvåge resistensniveau og til at intervenere på et tidligt tidspunkt (41).

8. Risikofaktorer

Faktorer, der påvirker risikoen for at erhverve sig en akut, ukompliceret cystitis er af flere grunde interessante at belyse. Mange kvinder lider af sygdommen, både som enkelttilfælde, men også som gentagne infektioner. Der er derfor stor interesse for faktorer, som patienten selv har indflydelse på, og som i mange tilfælde kan forebygge tilbagevendende infektioner. Næsten alle risikofaktorer for udvikling af cystitis er identiske, når man betragter enkelttilfældet og den tilbagevendende infektion (28). Derfor vil risikofaktorerne blive omtalt under ét. Patienterne, der får tilbagevendende UVI, er ikke en homogen gruppe, og risikofaktorerne kan meget vel have forskellig betydning, når man betragter forskellige aldersgrupper. I de yngre aldersgrupper kan faktorer i forbindelse med seksuel adfærd og præventionsvalg have en større betydning end i de ældre aldersgrupper, hvor faktorer som f.eks. blodtypeantigen non-secretor status bliver relativt mere vigtige (28).

Hooton et al. viste i et stort prospektivt studie, at der var en signifikant øget risiko for en symptomatisk infektion indenfor en uge efter konstateringen af asymptomatisk bakteriuri $\geq 10^5$ CFU/mL). Undersøgelsen viste, at brug af pessar med sæddræbende creme, sæddræbende midler alene samt samleje øgede risikoen for asymptomatisk bakteriuri signifikant (43).

Pessar både med og uden sæddræbende creme, kondom med sæddræbende creme og sæddræbende midler alene har længe været identificerede som risikofaktorer for udvikling af UVI. Brugen af pesssar alene øger risikoen for tilbagevendende infektioner (30;44). Det samme gælder brugen af pesssar med sæddræbende creme, som også er vist at øge risikoen for enkeltinfektion (27;29) såvel som tilbagevendende infektioner (30). Hooton et al. viste i et stort prospektivt studie, at brugen af pesssar med sæddræbende creme én, tre eller fem dage gennem en uge signifikant øgede risikoen for efterfølgende UVI (RR = 1,29-1,42; 2,14-2,83 og 3,54-5,68 respektive). Der er således tale om et dosis-respons forhold (27). Kondom med sæddræbende creme er også vist at øge risikoen for tilbagevendende infektioner (29). Sæddræbende midler alene er også en kendt risikofaktor både for enkeltinfektioner (8) og for tilbagevendende infektioner (8;28;44). Hooton et al. viste signifikant øget risiko ved brug af sæddræbende midler alene i én ud af to forsøgsgrupper (RR = 3,24) (27).

Som nævnt i "Patogenese" er faktorer, der øger risikoen for vaginal kolonisering med uropatogene bakterier, også risikofaktorer for UVI. Nonoxynol-9 er det aktive indholdsstof i sæddræbende midler, men påvirker samtidig den vaginale bakterieflora. Nonoxynol-9 er væsentlig mere virksom overfor *Lactobacillus*, især de hydrogenperoxidproducerende stammer, end mod de hyppigste uro-

patogene bakterier. Som nævnt har den normale vaginalflora, med ca. 90% *Lactobacillus*, en beskyttende effekt mod kolonisering med andre bakterier. Ved brug af sæddræbende midler mindskes eller fjernes den normale flora, og der ses en øget kolonisering med andre bakterier, herunder uropatogene, og derved en øget risiko for efterfølgende UVI (8).

Samleje er også vist at have en stor betydning for cystitis. Både nyligt samleje og samlejefrekvensen er vist at øge både antallet af enkelttilfælde og tilbagevendende UVI (27-30;44) Hooton et al. viste, at samleje én, tre og fem dage gennem en uge signifikant øgede risikoen for UVI (RR = 1,24-1,37; 1,91-2,56 og 2,96-4,81 respektive) (27). Scholes et al. fandt i en case-kontrolundersøgelse en signifikant øget risiko for tilbagevendende UVI, hvis kvinden havde haft samleje på et eller andet tidspunkt i sit liv, havde haft samleje indenfor det sidste år, havde haft samleje mere end fire gange indenfor den sidste måned eller havde fået en ny seksualpartner indenfor det sidste år (28). Den øgede risiko for UVI forklares med en mekanisk effekt, der under samlejet introducerer uropatogener ind i urethra og blæren (8). Muligvis ligger en del af forklaringen også i det øgede forbrug af de forskellige præventionsmidler, der uafhængigt af den forøgede risiko efter samleje, øger risikoen for UVI.

Scholes et al. viste en signifikant øget risiko for tilbagevendende UVI, hvis en kvindes mor har en anamnese med tilbagevendende UVI (OR = 2,3). Det samme vistes at være tilfældet, hvis en kvinde fik sin første UVI før hun var fyldt 15 år (OR = 3,9). Sammenhængene kan dog skyldes, at kvinden og hendes mor lever under samme miljømæssige forhold og har samme adfærdsmønstre (28). Arvelige forhold som blodtypeantigenekspresion er kontroversielle (se "Patogenese"). Andre eller flere membranproteiner i det urogenitale epithelvæv kan også være en forklaring, men disse forhold er dårligt belyst.

I et prospektivt studie påviste Smith et al. en signifikant øget risiko for UVI, hvis kvinden havde indtaget antibiotika de forudgående 15-28 dage (RR = 2,57-5,83), men ikke hvis kvinden havde indtaget antibiotika de forudgående 3, 7 eller 14 dage. Der var en særligt øget risiko, hvis det indtaget antibiotikum var for at behandle en UVI, end hvis det var for at behandle en anden sygdom (45). Studiets design var dog ikke stærkt nok til at kunne konkludere noget endeligt omkring de forskellige typer antibiotikas indflydelse på risikoen for UVI. Der er dog ingen tvivl om, at risikoen for UVI stiger pga. påvirkning af den normale bakterielle flora. Forfatterne angiver, at den tilsynela-

dende beskyttende effekt af antibiotikumindtag i op til 14 dage før, må skyldes en fortsat, lav udskillelse af antibiotikum i urinen og dermed en protektiv virkning (45).

Tidligere UVI synes at disponere til tilbagevendende UVI (28). Dette kan selvfølgelig skyldes persisterende udløsende risikofaktorer, men Jellheden et al. fandt en øget, men dog ikke signifikant, tendens til tilbagevendende infektion, hvis den primære infektion var forårsaget af *E. coli* (19). Foxman et al. viste, at hvis symptomerne ved den primære infektion var præget af hæmaturi og imperiøs vandladningstrang, var dette en stærkere prædikator for tilbagevendende infektion indenfor 6 måneder end samlejefrekvens og brug af pessar (44).

Der er en udbredt opfattelse mellem patienter, at vandladningsvaner har stor betydning for at forebygge UVI. Både hyppig vandladning og præ- og postcoital vandladning skulle kunne forebygge UVI. Virkningen skal angiveligt være udskylning af bakterier i urinvejene både generelt og efter samleje. Flere undersøgelser viser, at der ikke er nogen effekt af disse vaner (28;44). Desuden kan der ikke påvises nogen forskel i risiko for UVI af måden man tørrer sig efter toiletbesøg, varme bade, vask af genitalområdet efter toiletbesøg eller brugen af stramtsiddende undertøj (28). En udbredt opfattelse af, at kulde, især i sædereionen, disponerer til UVI, er der angiveligt ikke lavet nogle undersøgelser af, så den påstand får lov til at stå ukommenteret hen.

9. Profylakse

Mange kvinder har flere urinvejsinfektioner om året og på trods af, at tilbagevendende UVI er en benign sygdom, kan det påvirke patienternes livskvalitet i svær grad (46). Hos patienter, som generes væsentligt, kan profylaktiske tiltag og behandlinger blive aktuelle.

Flere risikofaktorer er associerede til urinvejsinfektioner, som diskuteret i ”Risikofaktorer”. Den indledende behandling hos kvinder med tilbagevendende infektioner bør derfor bestå af en vurdering af hvilke risikofaktorer, der er tilstede hos den enkelte kvinde. Elimination af disse risikofaktorer, vil i nogle tilfælde kunne reducere kvindernes risiko for at få urinvejsinfektion. F.eks. hos kvinder, der bruger pessar og sæddræbende creme og som har hyppige urinvejsinfektioner, vil en ændring af præventionsmåde givetvis have effekt.

Blandt de profylaktiske midler, som er refereret i litteraturen er profylaktisk antibiotisk behandling, tranebærsaft, rigelig væskeindtagelse og postcoital vandladning (12;29;47;48).

9.1 Profylaktisk antibiotikabehandling

Antibiotisk profylakse har vist sig at reducere risikoen for at udvikle tilbagevendende urinvejsinfektioner hos kvinder med flere urinvejsinfektioner i løbet af et år (29). Der er tre dokumenterede strategier til profylaktisk behandling; kontinuerlig profylakse, postcoital profylakse og patient-initieret behandling (29;46;49). Kontinuerlig profylakse med lav-dosis antibiotika har vist sig at kunne reducere recidivantallet med 95 % (12;29). Profylaksen skal vare 6 måneder eller 1 år, hvorefter behandlingen afbrydes og patienten observeres for recidiv af urinvejsinfektion. Hvis recidivmønsteret ikke ændrer sig, kan det blive nødvendigt at fortsætte behandlingen gennem længere tid (12;29;46).

Postcoital profylakse kan benyttes til de kvinder, der oplever recidivepisoderne i tilslutning til samleje. Det er i et studie opgjort, at infektionsraten i en patientgruppe, der benyttede postcoital profylakse var 0,3 pr. personår sammenlignet med 3,6 pr. personår i kontrolgruppen (29). Fordelen ved denne strategi er, at forbruget af antibiotika vil være mindre end ved den kontinuerlige profylakse og man kan forvente, at compliance er større.

Hvis patienterne selv kan varetage behandling og ikke ønsker længerevarende behandling, kan patienterne behandle sig selv, når symptomer på infektion viser sig. Denne strategi har også vist reduktion i antallet af recidiver og er derudover billigere og antibiotikaforbruget mindre. Den kræver dog mere af patienterne, og for at strategien skal have succes, bør den kun benyttes af patienter, der er motiverede og som forventes at have høj compliance (29).

9.2 Anden profylaktisk behandling

Virningen af tranebærsaft skulle bero dels på, at den gjorde urinen sur, og dels at den forhindrede bakterier i at adhærere til urothelceller. Man har tidligere troet, at tranebærsaft gjorde urinen sur, men det har vist sig, at urinens pH kun ændrer sig marginalt (48). Acidifikationen af urinen synes således ikke at være af betydning. Til gengæld er der lavet flere in vitro forsøg med henblik på tranebærsaftens evne til at forhindre bakterier i at adhærere. Det har været muligt at finde de aktive stoffer i tranebærsaft og redegøre for, hvordan stofferne forhindrede adhæsion af *E. coli* bakterien (48). Der er også lavet flere kliniske studier af tranebærsaftens effekt, og for at vurdere kvaliteten af disse lavede vi en søgning i Cochrane-databasen. Her fandt vi frem til en review-artikel som gennemgik de kliniske studier, der undersøgte tranebærsaftens præventive virkning over for urinvejsinfektioner (47). Forfatternes konklusion var, at alle studierne var af en så dårlig kvalitet, at der ikke er nogen endelig evidens for tranebærsaftens virkning. Både in vitro forsøg og de kliniske forsøg,

som er lavet, kan måske give mistanke om, at tranebærsaft har en effekt, men for at kunne anbefale brugen af tranebærsaft kræves evidens i form af et korrekt udført klinisk studie.

Kvinder med hyppige urinvejsinfektioner anbefales ofte at indtage rigelige væskemængder og hvor der er tidsmæssig sammenhæng mellem samleje og urinvejsinfektion, anbefales de postcoital vandladning (29). Der er som nævnt i ”Risikofaktorer” ikke videnskabelig evidens for disse anbefalinger, som sandsynligvis hviler på et teoretisk ræsonnement.

10. Diagnostik

Som nævnt i afsnittet ”Symptomer” er de kliniske fund ved den objektive undersøgelse ikke altid tilstrækkelige til at stille den endelige diagnose: Akut, ukompliceret cystitis. Derfor er der naturligvis igennem tiden udviklet en række diagnostiske metoder til at underbygge diagnosen.

I dette afsnit gennemgås først lidt generelt om diagnostik og derefter golden standard for diagnostiske test. Efterfølgende forklares og diskuteres forholdene omkring prøvetagning, de hurtige testmetoder og de testmetoder, der tager længere tid at lave.

For at kunne lave diagnostik, skal der være nogle patologisk ændrede, målbare markører hos patienten. Hos patienter med akut, ukompliceret cystitis er der naturligvis bakterier i urinen, bakteriuri. Disse bakterier kan visualiseres ved mikroskopi og dyrkning, og bakterierne kan arts- og resistensbestemmes. En række af disse bakteriearter producerer enzymet nitrat-reduktase, som påvises ved biokemiske tests. Ved en urinvejsinfektion vil der desuden være større eller mindre grad af leukocytter og blod i urinen, henholdsvis pyuri og hæmaturi. Leukocytter og erythrocytter kan visualiseres i mikroskop og detekteres ved forskellige biokemiske metoder. Ved blodprøver kan man se forhøjede leukocytaltal og akut-fase reaktanter. Desuden findes der en lang række andre urinalyser, men da vi koncentrerer os om akut, ukompliceret cystitis hos yngre kvinder, er gennemgang af disse analyser ikke så væsentlig. Samtidig har vi valgt at koncentrere os om de analyser, der især bruges i almen praksis.

Generelt kan man tale om flere niveauer af diagnostik. Der er en række hurtigtests, som er billige og nemme i brug, og som ikke kræver stor rutine i aflæsning og fortolkning af resultatet. Disse metoder er især anvendelige i almen praksis, hvor tiden er knap, og hvor der ikke kan forventes en stor

rutine indenfor dette område. Det drejer sig om urinstix, der er en lille strip, der dyppes i urinen, og efter kort tid kan der aflæses et resultat på en farveskala. Der findes en række forskellige fabrikater af disse stix, og nogle stix indeholder flere forskellige analyser, og man kan således undersøge for pyuri, hæmaturi og nitrit med samme stix. Desuden kan man anvende mikroskopi til en hurtig bestemmelse af pyuri, hæmaturi og bakteriuri. De metoder, der tager længere tid at anvende er dyrkning og resistensbestemmelse. Til dette formål er der udviklet en række kits til almen praksis.

Der er stor diskussion af disse forskellige metoders brugbarhed i forhold til hinanden. For at vurdere disse metoder, må man sammenligne dem med andre kvalificerede og validerede metoder, golden standard, som på nuværende tidspunkt må anses for at være de mest pålidelige (21). Golden standard ligger også til grund for den protokol, der laves i forbindelse med udførelse af kliniske forsøg med nye antibiotika ved UVI. Golden standard foreskriver, at den endelige afgørelse, om der foreligger akut, ukompliceret cystitis eller ej, bedst afgøres ved påvisning af bakterier ved dyrkning af midtstråleurin opsamlet ved en clean-catch teknik (50), som beskrives senere.

10.1 Signifikant bakteriuri

Et andet vigtigt kriterium, der skal være opfyldt ved urindyrkning er antallet af colony forming units pr. mL urin (CFU/mL). Kass viste, at kvantitative resultater ved dyrkning delte gruppen af kvinder i to subgrupper: En subgruppe med mere end 10^5 CFU/mL, som havde en høj morbiditetsgrad, og en subgruppe, der havde mindre end 10^5 CFU/mL. Derfor kaldtes resultater $\geq 10^5$ CFU/mL for signifikant bakteriuri, og Kass mente, at kvinder med $<10^5$ CFU/mL kun sjældent havde en egentlig urinvejsinfektion (50). Denne grænse har en høj specificitet (99%) ($P(T|S^-)$ – læses: sandsynligheden for, at testen er negativ, givet personen er rask), men en lav sensitivitet (51%) ($P(T+|S+)$) (50). Denne grænse var egentlig bestemt på basis af patienter med pyelonephritis, men blev efterhånden indarbejdet til også at omfatte patienter ved nedre urinvejsinfektioner (21).

Imidlertid er denne grænse ved at rykke sig. Det har vist sig, at omkring 1/3 af kvinder med symptomatisk infektion med dysuri, pollakisuri og imperiøs vandladningstrang, pyuri ved urinundersøgelse og god effekt af antibiotisk behandling har 10^2 - 10^5 CFU/mL af et "coliformt" uropatogen, (50). Stamm et al fandt i deres studie, at 50 % af kvinder med symptomatisk cystitis påvist ved suprapubisk aspiration, havde mindre end 10^5 CFU/mL (51). Hos yngre kvinder med akut, ukompliceret cystitis giver en grænse ved $\geq 10^2$ CFU/mL den største kombineret sensitivitet og specificitet. $\geq 10^3$ CFU/mL giver en større specificitet (ca. 90%) og kun et mindre fald i sensitivitet

(til ca. 80%) (50). Det er imidlertid sådan, at de mikrobiologiske metoder, der anvendes til påvisning af bakterier, er mere pålideligt ved en grænse $\geq 10^3$ CFU/mL end $\geq 10^2$ CFU/mL. Derfor er der som grænse for signifikant bakteriuri ved akut, ukompliceret cystitis hos yngre kvinder, og som golden standard, valgt $\geq 10^3$ CFU/mL (50).

DIAGNOSTISK BETYDNING AF FORSKELLIGE GRÆNSER FOR SIGNIFIKANT BAKTERIURI HOS KVINDER

Midtstråleurin (CFU/mL)	Sensitivitet P(T+ S+)	Specificitet P(T- S-)	Prædiktiv værdi af positiv test P(S+ T+)	Prædiktiv værdi af negativ test P(S- T-)
10^2	0,95	0,85	0,88	0,94
10^3	0,81	0,90	0,90	0,82
10^5	0,51	0,99	0,98	0,65

Tilpasset fra: Kuori T. et al.: European Urinalysis Guidelines, Scand J Clin Lab Invest 2000; 60 suppl. 231:28

10.2 Prøvetagningsteknik, opbevaring og transport

Hvis en urinundersøgelse skal være pålidelig, kræver det, at prøvetagningsteknik, opbevaring og forsendelse bliver gennemført på en bestemt måde. Ved den egentlige prøvetagning angives suprapubisk aspiration af urin som golden standard ved gennemførelse af kliniske forsøg (50). Dette er dog næppe gennemførligt i de fleste tilfælde og næppe i almen praksis. Derfor anbefales en clean-catch teknik med opsamling af midtstråleurin (MSCC) som den bedste løsning (50;52). European Urinalysis Group beskriver MSCC, hvor der først skal ske en afvaskning af introitus med vand for at fjerne bakterier fra området. Dette fjerner 20% af de falsk-positive dyrkninger. Antiseptiske midler må ikke benyttes, da de kan påvirke bakterierne i prøven. Den første portion af urinen opsamles ikke, da den altid indeholder blandet urethralflora. Der opsamles derimod 50-100 mL af den midterste portion af urinen i en ren beholder. Den sidste portion opsamles ikke (21). Denne teknik har fra flere hold været anfægtet som unødvendig. Timmermans et al. mener ikke, der er evidens for, at det er nødvendigt med afvaskning før urinopsamling. Kontaminationen kommer efter deres overbevisning ved urinflow over labia eller reflux i vagina. Labia bør derfor spredes under opsamling (53). Lifshitz et al. undersøgte 242 symptomatiske kvinder fordelt i tre grupper. Den første gruppe opsamlede urin uden nogle forholdsregler, den anden gruppe opsamlede efter MSCC-teknikken og den tredje gruppe brugte MSCC-teknikken samt en vaginaltampon for at mindske risikoen for kontamination med vaginalflora. Kontaminationsraterne for de tre grupper var henholdsvis 29%, 32% og 31%, og konklusionen var, at det ikke havde nogen betydning for kontaminationsraten at opsamle urin til dyrkning ved hjælp af MSCC-teknikken (54). Der er dog brug for konfirmatoriske studier, før en anbefaling af simple ureinopsamlingsteknikker end MSCC kan anbefales (55).

Analyse af en urinprøve skal forgå indenfor to timer, hvis den bliver opbevaret ved stuetemperatur. Hvis dette ikke kan lade sig gøre, skal prøven opbevares i køleskab under 10°C, hvor den kan holde sig i op til 24 timer. Opbevares prøven forkert, vil dette føre til vækst af bakterier i prøven og kan lede til falsk-positive resultater (53). Hvis det ikke er mulig at få prøven analyseret inden for to timer, eller det er nødvendigt at sende den til et laboratorium, kan der afpipetteres en lille mængde urin til et prøveglas, der indeholder et præserverende medium f.eks. borsyre, der stabiliserer bakterierne og forhindrer vækst, således at det initiale bakterieantal kan bestemmes (21). Desuden medsendes almindelig urinprøve til dyrkning.

10.3 Undersøgelse for pyuri

Undersøgelse for pyuri er vigtig i forbindelse med diagnosticering af cystitis. Pyuri er tilstede ved næsten alle tilfælde af symptomatisk cystitis, og manglende pyuri peger stærkt i retning af en anden diagnose (52). Pyuri er også tilstede ved en lang række andre tilstande end cystitis f.eks. glomerulonephritis og kronisk inflammatoriske tilstande samt andre bakterielle og virale infektioner (21). Derfor er pyuri ikke et særligt specifikt fund, hvad angår diagnosen cystitis. Pyuri kan detekteres på flere måder. Den mest præcise metode er tælling af leukocytter i ucentrifugeret urin med et hæmocytometer. Denne metode er dog sjældent anvendelig i almen praksis. En række studier viser, at der er en god korrelation mellem bakteriuri og pyuri. Studier fra 1960'erne viser, at fund af $>10^5$ CFU/mL urin hos symptomatiske patienter er godt korreleret til fund af ≥ 10 leukocytter/mL urin (52). Der er også fundet pyuri (≥ 8 leukocytter/mL urin) hos patienter ved "low-level" bakteriuri ($< 10^5$ CFU/mL) (52). I almen praksis anvendes enten urinmikroskopi eller stixtest til undersøgelse for pyuri. Urinmikroskopi udføres efter centrifugering af urinprøven, afpipettering af supernatanten og resuspension af pellet i supernatantresten (50). Fund af ≥ 10 leukocytter per synsfelt ved forstørrelse 400x (high power field – hpf) angives som signifikant pyuri (1). Urinmikroskopi for pyuri angives at være en upræcis undersøgelse på grund af mange fejlkilder og stor interobservatør variation, men hvis den udføres under standardiserede forhold af trænede personer, er den præcis og reproducerbar (52). Winkens et al. undersøgte validiteten af urinmikroskopi for bl.a. pyuri i forhold til dyrkning. Her fandtes en sensitivitet på 91% og en specificitet på 27%, når undersøgelsen blev foretaget i almen praksis og en sensitivitet på 77% og en specificitet på 92%, når undersøgelsen blev foretaget i et laboratorium (56). Dette viser, at undersøgelse for pyuri ved mikroskopi er en usikker metode, når den bliver udført af utrænede personer under ikke-standardiserede forhold. Undersøgelse for pyuri kan også laves med en stixtest.

Denne test har de fordele, at den er billig og hurtig i brug. Her udnyttes det forhold, at især neutrofile granulocytter producerer leukocyt-esterase, som kan detekteres ved en farverreaktion. Undersøgelsen kan ikke detektere lymfocytter (21;52). Leukocyt-esterase test angives i forskellige undersøgelser at have en sensitivitet på 75-96% og en specificitet på 94-98% til detektion af mere end 10 leukocytter per hpf. eller $>10^5$ CFU/mL (1;52). Testen har en prædiktiv værdi for positiv test på kun 50%, men en prædiktiv værdi for negativ test på 92% (52). Udover at fortælle om testens brugbarhed, viser disse tal også, hvorfor det er så vigtigt at beregne de diagnostiske rater (prædiktive værdier) og ikke kun de nosografiske rater (sensitivitet og specificitet), da man med de sidste alene nemt fejlfortolker resultaterne. Winkens et al. fandt forskelle i sensitivitet (87% og 72%) og specificitet (29% og 77%) mellem henholdsvis almen praksis og laboratorium (56). Christiaens et al. sammenlignede leukocyt-esterase testen med dip slide dyrkning i almen praksis. De fandt en sensitivitet på 95%, men en specificitet på kun 16% (57). Konklusionen var, at testene endnu ikke er brugbare i almen praksis.

Undersøgelserne viser, at leucocyt-esterase testen er god til at diagnosticere pyuri, men ikke er særlig specifik til at diagnosticere bakteriuri og UVI. Der sker er væsentlig overdiagnosticering, hvis der udelukkende anvendes undersøgelse for pyuri som diagnostisk grundlag. Overdiagnosticeringen skyldes de mange andre tilstande, der også giver pyuri. En anden grund til den dårlige specificitet i forhold til at detektere bakteriuri kan være, at flere af forsøgene, hvor der er anvendt dyrkning som golden standard, er grænsen for signifikant bakteriuri sat til $\geq 10^5$ CFU/mL, selvom der er vist, at mange kvinder med en reel infektion ligger under denne grænse. Så de mange falsk positive, der findes ved testen, er måske udtryk for falsk negative dyrkninger.

10.4 Nitritanalyse

Måling af nitrit i urinen er en metode, der bruges meget i almen praksis. Tilstedeværelsen af nitrit i urinen kræver bakterier, der producerer enzymet nitrat-reduktase. Det drejer sig især om Gram-negative bakterier, mens enzymet ikke findes hos *Staphylococcus spp.* og *Enterococcus spp.* Desuden er det en forudsætning, at der er nitrat i personens kost, at det udskilles i urinen og at inkubationstiden i blæren er tilstrækkelig (21;52). Af ovennævnte grunde er metoden ikke så sensitiv (20-80%), mens den angives at have en specificitet på over 90%, når den sammenlignes med dyrkningsresultater, hvor der anvendes en grænse for signifikant bakteriuri på 10^5 CFU/mL (21;52;58). Jellheden et al. fandt en prædiktiv værdi for positiv test på 96% og en prædiktiv værdi for negativ test på 32% sammenlignet med dyrkning ved en prævalens af bakteriuri på 83% (19). James et al. fandt en

sensitivitet på ca. 30-45% og en specificitet på ca. 97-99% sammenlignet med dyrkning (59). Efterfølgende udregnede man de prædiktive værdier for forskellige incidenser af UVI. Se skema.

PRÆDIKTIV VÆRDI (%) AF POSITIVE OG NEGATIVE RESULTATER

	UVI prævalens 11,3%		UVI prævalens 2,0%		UVI prævalens 0,1%	
	PV pos.	PV neg.	PV pos.	PV neg.	PV pos.	PV neg.
Nitrit-test	72,5-72,8	91,6-93,3	29,4-29,8	98,6-98,9	2,0	99,9

Tilpasset fra: Gordon et al.: Urinary Nitrite and Urinary-tract Infection. A.J.C.P 1978; 70(4): 677

Konklusionen var, at disse tal tydeligt viser nitrit-testens begrænsning i en befolkning med lav prævalens af UVI (59). Winkens et al. viste en sensitivitet på 66% og en specificitet på 75%, når testen blev udført i almen praksis. Når den blev gennemført i et laboratorium var tallene henholdsvis 55% og 99% (56).

Konklusionen må være, at ved høje sygdomsprævalenser, som findes i gruppen af akut dysuri, er nitrit-testen meget pålidelige, hvad angår positive resultater, mens negative resultater må føre til yderligere diagnostisk tiltag.

Mange undersøgelser viser, at ved at kombinere undersøgelse for pyuri og nitrit (enten pyuri eller nitrit positiv), kan man udnytte pyuri-testens høje sensitivitet og nitrit-testens høje specificitet (21). Kombinationen giver da en sensitivitet på 84-90% og en specificitet på 83-89%. Disse tal gælder for en grænse for signifikant bakteriuri på $\geq 10^5$ CFU/mL. Hvis der i stedet anvendes et interval på 10^5 - 10^6 eller $<10^5$ CFU/mL falder sensitiviteten væsentlig, mens specificiteten stiger en anelse (21). Jellheden et al. fandt i et prospektivt studie et andet resultat. Undersøgelsen gav en sensitivitet på 93% og en prædiktiv værdi for positiv test (enten nitrit eller pyuri positiv) på 90% samt en specificitet på 17% og en prædiktiv værdi for negativ test på 24%. Dette gælder ved en prævalens af bakteriuri på 83% (19).

10.5 Hæmaturi

Det er også vigtigt at analysere, om patienten har hæmaturi. Hæmaturi er et vigtigt tegn på UVI og renale sygdomme (21) og repræsenterer et vigtigt differentialdiagnostisk fund. Det er vigtigt at undgå kontamination med f.eks. menstruationsblod ved prøvetagning. Hæmaturi ses ofte i forbindelse med UVI, men ikke hos kvinder med urethrit og vaginit (1), som er nogle af de vigtigste differentialdiagnoser. Der kan undersøges for hæmaturi ved mikroskopi og stix. Ved mikroskopi under-

søges urinen for erythrocytter. Ved stix-testen benyttes pseudoperoxidase-aktiviteten i hæmgruppen i hæmoglobin og myoglobin (21). Stix-testen detekterer altså både erythrocytter, hæmoglobin og myoglobin, og et negativt fund er sjældent ved en UVI, mens et positivt fund meget ofte ses ved UVI, men også en lang række andre sygdomme og tilstande.

10.6 Urindyrkning

Formålet med at dyrke urinkulturer fra patienter, der har cystitissymptomer, er at bekræfte diagnosen cystitis, at identificere den sygdomsfremkaldende bakterie, undersøge bakteriernes sensitivitetmønster og evt. at følge effekten af en behandling (21).

Praktiserende læger er interesserede i hurtigt at kunne stille en diagnose uden ressource- og tidskrævende udstyr og metoder. Der er derfor udviklet forskellige diagnostiske redskaber, som opfylder disse krav.

Mikrobiologiske laboratorier har med deres ekspertise og udstyr mulighed for at finde flere og mere præcise oplysninger, hvis der er behov for det.

Dyrkning i laboratoriet

Rutinedyrkninger foretages ved at inokulere prøvemateriale på en CLED-agar og en blod-agar og inkubere pladerne ved 35-37 grader. Positive og negative resultater kan aflæses efter et døgn. Identifikation af bakterierne kan ske ved at lave relevante tests såsom at undersøge for Gram-farvbarhed, katalase- og koagulaseaktivitet mm. (21).

Dyrkning i almen praksis

Hos den praktiserende læge, som selv foretager urindyrkninger, benyttes ofte et dipslide system, som består af et agarmedie, der beklæder begge sider af en plastikplade og som nedsænkes i urinprøven. På den ene side kan det være beklædt med CLED-agar, som er non-selektiv og på den anden side af MacConkey-agar, som er selektiv for Gram-negative bakterier. Et meget anvendt produkt i Danmark er Uricult[®](Orion Diagnostica). Herudover findes der forskellige varianter med flere agarplader som f.eks. Uricult TRIO[®], som udover CLED- og MacConkey-agaren har et tredje substrat, som direkte påviser beta-glucoronidase aktiviteten, specifikt for 94-97% af *E. coli* (60). Statens Serum Institut har udviklet et system, Flexicult[™], til at diagnosticere UVI og til at følsomhedsbestemme bakterierne. Flexicult[™] består af en petriskål opdelt i 6 felter. Et stort til kvantitativ

analyse og fem mindre til følsomhedstestning, idet hvert af de små felter indeholder et af fem forskellige antibiotika (61).

Dipsliden anvendes ved, at man åbner den og nedsænker sliden i urinprøven en gang. Det overskydende urin lader man dryppe af og man skruer dipsliden sammen igen. Dipsliden skal inkubere i 35-37 grader i 18-24 timer eller evt. 2-4 dage ved 20 grader. Når inkubationen er færdig, undersøges CLED-agaren for antallet af kolonier. Afhængigt af dipslide-systemet kan der medfølge billeder (model charts), som kan bruges til at afgøre koncentrationen af kolonierne ellers må man lave en almindelig tælling. Vækst af *E. coli* ses som brune eller sorte kolonier på MacConkey. Tilstedeværelse af kolonier med forskellige farve, størrelse og udseende betyder ofte, at urinprøven er blevet forurenet, og der må foretages en ny dyrkning.

Dipslides kan teoretisk anvendes til at skelne mellem Gram-negative og Gram-positive bakterier ud fra væksten på den uselektive CLED-agar og den Gram-negative selektive MacConkey-agar, men dette egner sig ikke reelt til klinisk brug (21). Pappas angiver, at sensitiviteten for sådanne dipslides ligger på omkring 90 % (52) og i et studie af Uricult[®] fandt man, at sensitiviteten og specificiteten var hhv. 94 % og 74 % (62). Man har evalueret dipslides diagnostiske værdi ved signifikansgrænser ned til 10⁴ CFU/mL, men den diagnostiske nøjagtighed ved grænser på 10³ CFU/mL kendes ikke (64). Pga. af den høje sensitivitet bør dipslides betragtes som en metode til at udelukke en urinvejsinfektion eller til at diagnosticere en urinvejsinfektion med *E. coli* (21;63).

Aflæsning af disse dipslides kræver træning og erfaring, og det er vist, at undervisning og kvalitets-sikring kan mindske antallet af fejlaflæsninger (63).

Det er også i almen praksis muligt at lave en resistensbestemmelse således, at effektiv behandling hurtigt kan opstartes. Der anvendes her enten det ovennævnte Flexicult[™]-system eller specielle dipslides eller agarplader, hvorpå der appliceres hhv. antibiotikaholdige disk eller tabletter (64). Et meget anvendt produkt er Sensicult[®] (Orion Diagnostica) som består af et sterilt plastrør, hvori der sidder en dipslide. Begge sider af sliden er pålagt modificeret Müller-Hinton-agar, der er specielt velegnet til følsomhedsbedømmelse (60). Dipsliden dyppes i urinprøven to gange således, at overfladen fugtes helt, og overskudsurinen lader man løbe af sliden. Dernæst påsættes på hver side to antibiotikalapper, som kan bestilles for de antibiotika man ønsker, og man lader Sensicult[®]-røret inkubere ved 35-37 grader i 18-24 timer. Efter inkubation aflæses diameteren af hæmningszonen,

som dannes rundt om antibiotikalappen og sammenlignes med den i produktmaterialet angivne diameter.

I et studie, der evaluerede Sensicult[®] som rutinediagnostik til følsomhedsbestemmelse, fandt man, at Sensicult[®] var bedre til at bestemme bakteriefølsomhed end bakterieresistens. Den prædiktive værdi af et sensitiv svar var således 93 %, mens den prædiktive værdi af et resistent svar var 50 % (62). I et studie, der undersøgte Flexicult[™] fandt man, at Flexicult[™] bestemte følsomhed og resistens rigtig i hhv. 94 % og 90 % af tilfældene, men de prædiktive værdier var ikke oplyst (61).

10.7 Mikroskopi af bakterier i urinen

Der findes adskillige metoder til at detektere bakterier i urinen ved hjælp af mikroskopi. Metoderne varierer med hensyn til om urinen centrifugeres, og hvor længe den skal centrifugeres, om urinen skal farves, om bakterierne skal ses i kammer, under dækglas, hvilken forstørrelse der skal anvendes, og hvor mange bakterier man skal se kunne (52).

Blandt metoderne er undersøgelse af ucentrifugeret ufarvet urin, centrifugeret ufarvet urin, ucentrifugeret Gram-farvet og centrifugeret ufarvet urin. Studier der har fundet, at disse metoder kan påvise signifikant bakteriuri og som konkluderer, at de bør anvendes i rutinediagnostikken af urinvejsinfektion, synes at anvende et signifikanskriterie på $\geq 10^5$ CFU/mL (6;65), mens signifikanskriterie under 10^5 CFU/mL gør anvendelsen af disse metoder usikker (21;52).

For at kunne stole på disse metoder, må personalet være trænet i teknikken, og udstyret skal være velholdt. For en sådan metode, som indgår i de hollandske anbefalinger (53), gælder det, at sensitiviteten og specificiteten under optimale betingelser ligger på ca. 90 %, mens de under betingelser som findes i praksisser ligger på hhv. 47 % og 81% (53). Dette afspejler måske, at metoder, der er afprøvet i mikrobiologiske laboratorier med erfarent personale, ikke vil give de samme resultater, når de anvendes hos praktiserende læger. Man bør derfor være opmærksom på hvordan og hvor metoderne er blevet valideret.

10.8 Udredningsstrategier

Målet for udredningsstrategier er at kunne diagnosticere urinvejsinfektioner tilstrækkeligt præcist, samtidig med, at man minimerer omkostninger og arbejdstid.

European Urinalysis Group anbefaler en strategi til udredning af ukompliceret UVI hos symptomatiske kvinder. Først laves en klinisk vurdering af patienten, og føler lægen, at diagnosen er sikker iværksættes empirisk behandling på baggrund af lokale resistensforhold. Føler lægen sig ikke sikker

på diagnosen, udføres en specifik hurtig test f.eks. nitrit-test. Et positivt fund indikerer med stor sandsynlighed, at patienten har UVI og empirisk behandling kan iværksættes. Et negativt resultat udelukker derimod ikke UVI, så derfor udføres efterfølgende en sensitiv hurtigtest, f.eks. undersøgelse for pyuri. Et negativt resultat med denne test udelukker med stor sandsynlighed UVI, mens et positivt resultat bør føre til yderligere tiltag til at verificere diagnosen UVI. Man kan i disse tilfælde udføre en urindyrkning og følsomhedsbestemmelse (21).

Anvendelsen af specifikke og sensitive hurtigttests til at påvise og udelukke cystitis gør, at omkostningerne ved denne strategi bliver minimale, da de forholdsvis dyre urindyrkninger reserveres til diagnostiske tvivlstilfælde.

Det er karakteristisk for udredningsstrategier til urinvejsinfektion selv af nyere dato, at der er betydelig forskel i anvendelsen af de forskellige metoder beskrevet her (6;21;53). Årsagen til dette synes primært at være, at forfatterne bag strategierne og anbefalingerne vurderer den diagnostiske værdi af metoderne/testene forskelligt. Det er især kriterierne for signifikant bakteriuri, der splitter forfatterne, idet det er disse kriterier og urindyrkningen (golden standard) som de forskellige metoder valideres med. Konklusionen er derfor, at der bør laves flere kliniske undersøgelser af pyuri- og nitritanalyse og dipslides, hvor $\geq 10^3$ CFU/mL anvendes som grænsen for signifikant bakteriuri.

11. Kildekritik

Ideen med denne kildekritik er dels at vurdere om et nyere publiceret studie lever op til retningslinier for kliniske forsøg, og dels at få et indblik i hvilke krav der stilles til udførelse af kontrollerede kliniske forsøg med antibiotika. Infectious Diseases Society of America har publiceret en række sygdomsspecifikke guidelines til, hvordan man udfører kliniske forsøg med antibiotika. En af disse guidelines omhandler vurdering af antibiotika til behandling af UVI. Denne guideline er blevet modificeret og tiltrådt af European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (50). Vi har valgt at gennemgå et komparativt studie mellem ciprofloxacin og trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) behandling til kvinder med akut ukompliceret pyelonephritis publiceret af Talan et al. i 2000 (3).

I det følgende gennemgås dels generelle krav til studier af behandling af UVI og dernæst specifikke krav til studier af pyelonephritis jf. guidelines. For hvert punkt er der med kursiv først gengivet guidelines kriterier og derefter vores analyse af studiet i forhold til dette punkt.

11.1 Generelle krav

Det kræves i henhold til guidelines, at minimum 200 patienter skal have infektion med E.coli, og færre end 100 må have infektion med andre uropatogener.

I studiet indgik der 255 patienter, og af dem havde 236 infektion med *E. coli*. Resten havde infektion med andre uropatogener. Således opfylder studiet dette krav.

Studiet skal være randomiseret, blindet og sammenligne effekten af et præparat med et godkendt kontrolpræparat, der samtidig skal være en af de mest effektive til behandling af netop denne patientgruppe. Studiet angiver at være en prospektiv, randomiseret og dobbeltblindet sammenlignende undersøgelse. Der er valgt 7 dages ciprofloxacin behandling som sammenlignes med 14 dages TMP-SMX kontrolbehandling, der er en effektiv registreret behandling af pyelonephritis, og som derfor kan anvendes som kontrolbehandling i komparative studier.

Det er vigtigt, at det mikrobiologiske laboratorium, som analyserer urinprøverne er i stand til at detektere bakteriuri ned til 1000 CFU/mL, og er trænet i at udføre dyrkning og resistensbestemmelse. Dette opfylder studiet.

Den population, der udvælges til forsøget skal repræsentere en blandet befolkning, således at studiets resultater umiddelbart kan ekstrapoleres til læserens patienter. Brug af betalte forsøgspersoner, f.eks. medicinstuderende, repræsenterer en selekteret population, og brugen af en sådan kan medføre bias og fortolkningsvanskeligheder. Studiet har inkluderet symptomatiske præmenopausale kvinder over 18 år, som henvendte sig til forskellige medicinske institutioner, deres praktiserende læge, klinikker eller skadestue, over hele USA. Man må ud fra dette konkludere, at patienter er repræsentative for den brede befolkning.

Studiets effektmål skal være bakteriologisk helbredelse, klinisk helbredelse, evnen til at forebygge reinfektion og bivirkninger. Studiet undersøger både for bakteriologisk og klinisk helbredelse samt for evnen til at forebygge tilbagevendende infektioner, idet de definerer et dyrkningsresultat på under 10^3 CFU/mL ved opfølgingsbesøgene som kontinuerlig bakteriologisk helbredelse. Desuden blev patienterne udspurgt om relevante bivirkninger.

Studiet skal inkludere et tilstrækkeligt antal patienter til at kunne detektere en reel forskel mellem behandlingerne på mere end 25 % med en type 2 fejlsrisiko på mindre end 20 %. Type 1 fejlsrisikoen skal være mindre end 5 % ved en dobbeltsidig signifikanstest. Studiet anvender de ovennævnte type 1 og type 2 fejlsrisici.

*For at studiets resultat kan ekstrapoleres til den almene befolkning, må patienter inficerede med resistente stammer ikke ekskluderes fra forsøget. I dette studie er alle patienter inkluderet uanset bakteriernes følsomhedsniveau. Desuden er der lavet en subgruppeanalyse af patienter inficeret med TMP-SMX resistente *E.coli*.*

11.2 Krav til pyelonephritis-studier

Patienterne bør opdeles i to grupper. En gruppe, der kræver initial intravenøs behandling og en anden med en lettere infektion, der kan modtage peroral behandling fra begyndelsen. Da det er sjældent, at det er nødvendigt med parenteral behandling i hele behandlingsperioden, vil patienterne i langt de fleste tilfælde hurtigt kunne overgå til peroral behandling. Ved overgangen fra parenteral til peroral behandling bør patienten evalueres så effekten af de to behandlinger kan vurderes hver for sig. Patienterne i dette studie er randomiseret til to grupper. En gruppe der fik ciprofloxacin og en gruppe der fik TMP-SMX. Indenfor hver af disse grupper identificerede man de patienter, der havde behov for en initial intravenøs injektion, før patienten overgik til peroral behandling. I ciprofloxacin-gruppen er der givet intravenøs ciprofloxacin, og i TMP-SMX-gruppen er der givet intravenøs ceftriaxon. Da der udelukkende blev givet en enkelt intravenøs injektion, er der ikke gennemført specifik evaluering umiddelbart efter den parenterale behandling. Men den kliniske og bakteriologiske helbredelse hos de patienter, der fik initial parenteral behandling er dog sammenlignet med patienter, der udelukkende fik peroral behandling. Antallet af patienter, der modtog initial parenteral behandling i de to grupper er af samme størrelse.

Inklusionskriterier bør være feber (ofte med kulderystelser), flankesmerter, ømhed ved den costo-vertebrale vinkel (nyreløge), og mere end 10 leukocytter/mm³ i ucentrifugeret urin målt med f.eks. hæmocytometer hos patienter med mere end 10⁴ CFU/mL. Desuden må patienterne ikke have urologiske abnormaliteter, og andre diagnoser må søges udelukket. Studiet lever op til alle disse krav, dog er der anvendt en grænse på mere end 8 leukocytter/mm³ ved hæmocytometri for pyuri.

Guidelines anbefaler en række undersøgelser og laboratorieanalyser ved de forskellige opfølgninger af patienter med akut pyelonephritis. I nedenstående er med + anført de anbefalede undersøgelser og analyser.

STUDIEDESIGN FOR AKUT PYELONEPHRITIS

Procedure	Inklusionsbesøg	3-5 dage efter inklusion	5-9 dage post-terapeutisk	4-6 uger post-terapeutisk
Anamnese og obj. undersøgelse	+ (ok)	+ (?)	+ (?)	+ (?)
Urindyrkning	+ (ok)	+ (ok)	+ (ok)	+ (ok)
Pyuri	+ (ok)	+ (?)	+ (?)	+ (?)
Bloddyrkning	+ (ok)	+* (?)		
Blodkemiske analyser	+ (?)	+ (?)	+ (?)	
Hæmatologi	+ (?)	+ (?)	+ (?)	

*hvis initial bloddyrkning viser uropatogen.

Tilpasset fra: Beam et al: European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products 1993; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1993

Studiet opfylder en række af disse anbefalinger (markeret ok i skemaet). Dog redegøres der ikke for, hvordan opfølgningsbesøgene gennemføres, og hvilke analyser der laves. Disse er markeret med ? i skemaet. Blandt de manglende analyser burde der være lavet blodkemiske og hæmatologiske analyser for at påvise en potentiel farmakologisk toksicitet ved de anvendte præparater. Det er dog svært at vurdere betydningen af de andre manglende oplysninger for studiets kvalitet.

Hvis patienten har mere end 10^4 CFU/mL af det initiale uropatogen mellem 3-5 dage efter behandlingsstart og 4-6 uger postterapeutisk, skal det betragtes som bakteriologisk behandlingssvigt. Disse patienter skal trækkes ud af forsøget og gives anden antibiotisk behandling. Hvis patienterne fortsat har feber eller flankesmerter mellem 3-5 dage efter behandlingsstart og 4-6 uger postterapeutisk betragtes det som klinisk behandlingssvigt. Disse patienter skal også ekskluderes fra forsøget. Desuden bør klinisk og bakteriologisk behandlingssvigt opdeles i tidlige (< 2 uger postterapeutisk) og sene (>2 uger postterapeutisk) samt i tilbagefald og reinfektion på basis af urindyrkningerne.

Studiet evaluerer patienter for bakteriologisk og klinisk behandlingssvigt gennem hele forsøgsperioden og anvender de samme kriterier for behandlingssvigt som guidelines. Patienter med behandlingssvigt ekskluderes og gives anden behandling. Dog opdeles behandlingssvigtene ikke i tidlige og sene, men i superinfektion og persisterende infektion med samme patogen ved opfølgningen 4-11 dage postterapeutisk.

Ifølge guidelines må det forventes, at de kliniske og bakteriologiske helbredelsesrater skal være minimum 95 % 3-6 dage efter behandlingsstart og mere end 80 % 5-9 dage postterapeutisk. 4-6 uger postterapeutisk bør der være information for over 50 % af de patienter, som blev evalueret 5-9 dage postterapeutisk og mere end 60 % af disse bør være klinisk og bakteriologiske helbredte.

I studiet laves der urindyrkning 3-5 dage efter behandlingsstart, men resultaterne er ikke angivet i artiklen. 4-11 dage postterapeutisk har patienterne i alle behandlingsgrupper mere end 80 % klinisk og bakteriologisk helbredelse. Patientgruppen der fik TMP-SMX behandling med initial intravenøs ceftriaxon havde dog en klinisk helbredelse på 79 %. Langt over 50 % af patienter, der blev evalueret 4-11 dage postterapeutisk, blev også evalueret 22-48 dage postterapeutisk, og mere end 60 % (63-94 %) af disse var både klinisk og bakteriologisk helbredte.

Vi må konkludere, at studiet opfylder stort set alle kriterier, som er nævnt i guidelines, dog er der ikke redegjort detaljeret for procedureerne ved opfølgingsbesøgene, og hvilke undersøgelser der foretages ved disse. Samtidig er der ikke redegjort detaljeret for randomiseringsmetoden, så det er svært at vurdere, om denne er udført videnskabsteoretisk korrekt. På trods af disse kritikpunkter, mener vi, at studiet er solidt og af høj kvalitet.

12. Behandling

Siden fremkomsten af sulfonamider i 1940'erne har antibiotika været brugt i behandlingen af UVI. Normalt er behandlingen forholdsvis ligetil, idet infektionen som tidligere nævnt begrænser sig til forholdsvis få uropatogene bakterier med et forholdsvis forudsigeligt følsomhedsmønster.

Igennem de sidste mange år har den empiriske førstevalgsbehandling været en 3 dages behandling med trimetoprim/sulfamethoxazol (TMP-SMX: 160/800 mg x 2 dgl.) eller trimetoprim (200 mg x 2 dgl.) i mange lande (46). I Danmark har behandlingen hovedsageligt været med sulfonamider alene, især sulfamethizol, men også med betalaktam antibiotikummet mecillinam, som på verdensplan hovedsageligt bliver brugt i de skandinaviske lande.

Stigningen i resistens hos *E. coli* på verdensplan mod især sulfonamider og trimetoprim har givet stof til overvejelse, om sulfonamider og trimetoprim og kombinationer heraf stadig skal anbefales som første valg ved empirisk terapi. Det er anbefalet at vælge en anden behandling end TMP-SMX, hvis resistensen hos uropatogenerne mod disse antibiotika i en population stiger til >10-20% (66).

Gruppen af antibiotika, der bliver brugt til behandling af UVI herunder cystitis er lang og inkluderer bl.a. β -laktam antibiotika (ampicillin, amoxicillin \pm clavulansyre, mecillinam, cefalosporiner), sulfonamider (sulfamethizol, sulfamethoxazol), trimetoprim, fluoroquinoloner (ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin), nitrofurantoin, fosfomycin og quinolonet nalidixinsyre.

Der er stor forskel på hvilke antibiotika, der bruges til behandling af UVI i forskellige lande. Se skema.

ANTIBIOTIKA BRUGT (% AF RECEPTER) I BEHANDLINGEN AF UKOMPLICERET UVI.

Antibiotikum	Land												
	IT	ES	PT	GR	FR	CH	BE	DE	AT	NL	UK	FI	CA
(Fluoro-)quinoloner	65	73	61	37	57	64	63	30	40	28	7	12	33
Trimetoprim	0	0	0	0	0	0	0	1	17	27	56	35	1
TMP-SMX	5	4	19	17	9	21	5	46	12	10	0	8	34
Bredspektrede penicilliner	3	6	8	7	6	5	5	2	8	7	12	1	6
Cefalosporiner	4	6	3	24	4	2	1	3	10	0	19	6	4
Fosfomycin	18	8	2	1	16	5	10	2	8	0	0	2	0
Nitrofurantoin	2	1	6	2	7	2	12	9	2	27	6	18	21
Mecillinam	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	16	0
Sulfonamider	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Andre	3	2	0	12	0	1	4	1	2	1	0	2	1

IT, Italien; ES, Spanien; PT, Portugal; GR, Grækenland; FR, Frankrig; CH, Schweiz; BE, Belgien; DE, Tyskland; AT, Østrig; NL, Holland; UK, Storbritannien; FI, Finland; CA, Canada.

Tilpasset fra: Naber KG: Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 46, Suppl. S1: 49.

Som man kan se af skemaet, er der stor regional forskel på valget af behandling af UVI. Det ses, at der er en udbredt brug af quinoloner, undtagen i Finland og Storbritannien, hvor brugen af trimetoprim til gengæld er væsentlig. Brugen af TMP-SMX er høj i Tyskland og Canada, men ligger ellers under ca. 20%. Finland ses at være det eneste land med, der bruger mecillinam i væsentlige omfang. Dette er sandsynligvis repræsentativt for de skandinaviske lande.

Vi har valgt at koncentrere os om sulfonamider, trimetoprim, mecillinam og fluoroquinoloner, da det er disse stoffer, der hovedsageligt bliver brugt på verdensplan og i Danmark, og da resistensen mod nogle af disse stoffer, er et stigende problem.

Det antimikrobielle spektrum for sulfonamider og trimetoprim er overfor både Gram-negative og Gram-positive bakterier (2). Dette inkluderer de fleste stammer af *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, men ikke *Enterococcus* og *Pseudomonas spp.* (46).

Der findes en lang række forskellige β -laktam antibiotika med forskellig spektre. De mest brugt er som sagt ampicillin, amoxicillin og mecillinam. Mecillinam har ringe virkning på Gram-positive

bakterier, men god virkning mod Gram-negative bakterier som f.eks. *Enterobacteriaceae* (2). *E. coli* er naturlig resistent mod de klassiske penicilliner, men en ændring af sidekæden i penicillinmolekylet har givet dette stof et udvidet spektrum.

Flouroquinoloner er bredspektrede og virker mod både Gram-positive og Gram-negative bakterier (34). Med hensyn til stoffernes virkningsmekanismer henvises til ”Resistensmekanisme”.

12.1 Resistenshyppigheder i forskellige lande.

For at have et grundlag til at anbefale en empirisk behandling, er det nødvendigt at kende til følsomhedsmønstrene for de forskellige uropatogene bakterier især *E. coli*. Rundt omkring i verden er man begyndt at monitorere disse følsomhedsmønstre, men denne tendens er ikke helt indarbejdet i Danmark endnu, så der findes endnu kun få data på dette område. Undersøgelserne bygger primært på resistensen hos *E. coli*, som jo udgør langt det hyppigste uropatogen. At der kun findes få oplysninger skyldes blandt andet, at oplysningerne om følsomhed hos uropatogener bliver lavet på basis af prøver indsendt fra praktiserende læger. Disse prøver repræsenterer et selekteret materiale, idet de praktiserende læger oftere sender urinprøver til et mikrobiologisk laboratorium, hvis patienten har oplevet et behandlingssvigt eller hvis der er tale om komplicerede infektioner. Baerheim et al. viste, at der var tydeligt lavere resistensforekomst i uselektede urinprøver fra almen praksis (16). Resistensniveauet lå mellem 3,4 og 8,4 procentpoint lavere i de uselektede prøver. Tallene viser, at man med nogen usikkerhed godt kan estimere resistenshyppighederne i den generelle befolkning ud fra de selekterede prøver.

Uselektede danske tal fra 1999 viser, at resistenshyppighederne ved ukompliceret UVI i den generelle befolkning ikke er helt uproblematisk. 228 dipslides fra konsekutive patienter blev indsendt fra 44 praktiserende læger. Der blev påvist følgende resistenshyppigheder: Ampicillin: 20%, mecillinam: 0%, trimetoprim: 10%, sulfamethizol: 22% og nitrofurantoin: 0% (2).

DANMAP, der er et dansk program for overvågning af antibiotikaresistensen hos bl.a. mennesker, viste i deres rapport fra 2000, at resistensen hos *E. coli* i selekterede urinprøver i almen praksis overfor ampicillin var 38-47% og overfor sulfamethizol 32-43%. Der ses umiddelbart en væsentlig forskel mellem opgørelserne på selekterede og uselektede data, hvilket tydeligt viser, at det er nødvendigt at lave flere opgørelser på uselekteret materiale fra den generelle befolkning (41).

Kahlmeter et al. gennemfører i disse år The ECO·SENS Project, som er en prospektivt, multinationalt, multicenter undersøgelse af bl.a. resistensmønstrene hos uropatogener i uselektede urinprø-

ver indsamlet i 240 centre i 17 europæiske lande hos kvinder med ukompliceret UVI (9). Foreløbige resistensmønstre kan ses i skemaet.

RESISTENTE E. COLI ISOLATER (%) I FORSKELLIGE LANDE

Antibiotika	Lande							
	Alle (n = 1163)	1 (n = 226)	2 (n = 234)	3 (n = 246)	4 (n = 173)	5 (n = 120)	6 (n = 72)	7 (n = 92)
Ampicillin	29,9	27,0	23,1	41,1	16,8	30,8	22,2	54,3
Mecillinam	1,0	1,3	0,4	1,6	0,6	1,7	1,4	0,0
Trimetoprim	15,6	14,6	15,0	16,7	11,0	10,8	13,9	33,7
Sulfamethoxazol	30,3	30,1	30,3	36,2	17,9	23,3	20,8	54,3
TMP-SMX	14,6	13,7	13,7	15,0	8,7	11,7	12,5	34,8
Ciprofloxacin	2,9	2,2	2,6	1,2	0,0	0,0	2,8	19,6

1: Østrig, Tyskland og Holland; 2: Belgien, Frankrig, Luxemburg og Schweiz; 3: Storbritannien og Irland; 4: Danmark, Finland, Norge og Sverige; 5: Canada; 6: Grækenland; 7: Portugal og Spanien.

Tilpasset fra: Kahlmeter G: The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens – interim report, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 46, Suppl S1: 19

Resultater fra flere udenlandske studier viser samme tendens i resistensudvikling og uselektrede data fra nogle studier er gengivet herunder:

Uselektrede data fra Seattle, USA viser følgende udvikling i resistensen hos den samlede gruppe af uropatogener fra 1992 til 1996: Ampicillin: 29% → 38%, sulfamethoxazol: 21% → 26%, trimetoprim: 9% → 16%, TMP-SMX: 8% → 16%, nitrofurantoin 7% → 6% og ciprofloxacin: 0,3% → 0,3% (67).

En undersøgelse fra 1995-96 af en uselektret belgisk population viser at resistensen hos *E. coli* overfor ampicillin var 27%, TMP-SMX: 17%, nitrofurantoin: 1% og fluoroquinoloner: 1% (68).

I Michigan, USA samlede man fra 1992 til 1999 data over uropatogens resistensmønstre i en uselektret population, som viser følgende udvikling fra 1992-99: Ampicillin: 34,1% → 30,9%, TMP-SMX: 8,1% → 15,8%, nitrofurantoin: 0% → 2,9% og ciprofloxacin: 0% → 1,2% (69).

En canadisk undersøgelse af urinprøver fra 2000 konsekutive uselektrede patienter i almen praksis viste følgende resistenshyppigheder hos *E. coli*: Ampicillin: 23%, TMP-SMX: 8,4%, nitrofurantoin: 4,6%, mecillinam: 1,2% og ciprofloxacin: 0% (14).

En islandsk undersøgelse af urinprøver fra 637 uselekterede patienter fra 1992-95 viste følgende resistenshyppigheder: Ampicillin: 35% (intermediær (I): 2%), mecillinam: 10% (I: 3%), trimetoprim/TMP-SMX: 13% (I: 1%), sulfafurazol: 24% (I: 9%) og nitrofurantoin: 1% (I: 1%) (13).

Det generelle billede er, at der er høj resistens hos *E.coli* mod ampicillin, sulfonamider, trimetoprim, TMP-SMX og lav resistens mod mecillinam, nitrofurantoin. Resistens mod quinoloner er stadig lav i de fleste lande, men data på ciprofloxacin-resistensen i Sydeuropa er alarmerende. Hvis man sammenligner resistensmønstret med det procentvise forbrug af disse antibiotika til UVI i de enkelte lande ses ikke en umiddelbar sammenhæng. Der ses en forholdsvis lav resistens mod ciprofloxacin i f.eks. Østrig, Frankrig og Schweiz på trods af et højt procentvist forbrug, mens resistensen i Portugal og Spanien er høj. Dette kan skyldes, at brugen quinoloner i de førstnævnte lande er forholdsvis ny, mens Portugal og Spanien har anvendt quinoloner i en længere årrække. Forholdet mellem forbrug og resistens er således sandsynligvis tidsmæssig forskudt, således at resistensproblemer først melder sig efter en vis tids brug.

Det bemærkes også, at resistensniveauet for sulfonamider i de sidstnævnte lande er høj, selvom det procentvise forbrug er lavt. Dette kan skyldes, at der kan gå en vis tid efter ophør af antibiotikaforbrug før resistensen falder, og at man ikke kan forvente, at resistensniveauet normaliseres fuldstændigt, selvom selektionstrykket fjernes som nævnt i "Resistens".

Som omtalt i "Resistens" er det vist, at antibiotikaforbruget i landbruget sandsynligvis har stor betydning for udvikling af resistente bakterier, der overføres til mennesker via fødevarer. Dette kunne blandt andet være med til at forklare, at der er høj resistens hos humane *E. coli* stammer overfor antibiotika i områder, hvor brugen af disse er lav i human medicinsk sammenhæng. Problemet med landbrugets forbrug af antibiotika og den medfølgende resistensproblematik er derfor langt fra løst.

12.2 Sulfonamider og trimetoprim

Infectious Diseases Society of America (IDSA) har med europæisk tilslutning udarbejdet guidelines for antimikrobiel behandling af akut ukompliceret bakteriel UVI hos kvinder (66).

IDSA undersøgte bakteriel helbredelse, tilbagevendende bakteriuri og bivirkninger. De fandt en signifikant øget bakteriel helbredelse (94% vs. 87%) og signifikant flere bivirkninger (28% vs. 11%) ved behandling med TMP-SMX i 7 dage eller mere i forhold til enkeltdosering (SDT), men ingen signifikant forskel i tilbagevendende infektion (13% vs. 17%). Ved sammenligning af 3 dags behandling i forhold til >7 dags behandling fandtes ingen signifikant forskelle. Norrby fandt tilsva-

rende i en metaanalyse, at SDT var mindre effektiv til bakteriel helbredelse end 3 dags eller >5 dags behandling. Samtidig fandt han, at der ikke var nogen fordele ved at behandle i over 5 dage (70).

For trimetoprim fandt IDSA, at SDT i forhold til >5 dags behandling var signifikant dårligere til bakteriel helbredelse (83% vs. 93%), mens der ikke var nogen signifikante forskelle for tilbagevendende infektion (10% vs. 8%) og bivirkninger (13% vs. 19%) (66).

12.3 Fluoroquinoloner

Guidelines har sammenlignet behandling med ciprofloxacin i 7 dage og SDT, og fandt signifikant øget bakteriel helbredelse (99% vs. 89%). Til gengæld fandtes ingen yderligere effekt ved 5 eller 7 dags behandling i forhold 3 dags behandling (95% vs. 95%). Flere studier sammenligner effekten af forskellige fluorokinoloner indbyrdes og viser, at behandlingsvarigheden skal være individuel for de stoffer, for at opnå samme effekt (66).

12.4 Betalaktamer / mecillinam

IDSA fandt, at behandling med betalaktam som SDT generelt var signifikant dårligere end >3 dags behandling til bakteriologisk helbredelse (77% vs. 86%) og havde en signifikant bedre bivirkningsprofil (9 % vs. 17%) (66).

Donald et al. viste i en undersøgelse af 3 dags mecillinam behandling, at den bakteriologiske helbredelse var 94 %. Desuden eradikeredes 92 % af in vitro resistente bakteriestammer. Bivirkningsfrekvensen var 8,2% (71). Menday fandt i en sammenlignende undersøgelse af 3 dags mecillinam og 7 dags cephalexin behandling, at mecillinam gav en bakteriologisk helbredelse på 89,7% og en klinisk helbredelse/symptomlindring på 95,3 %. Bivirkningsfrekvensen var i denne undersøgelse 5,9 % (72).

Et studie, der undersøgte forskellige doseringer af mecillinam i forhold til placebo fandt, at 7 dags behandling (200 mg x 2 dgl.) i forhold til 3 dags behandling (400 mg x 2 dgl.) gav signifikant højere kliniske og bakteriologiske helbredelsesrate. Det samme fandtes ved sammenligning af 3 dags behandling og placebobehandling (73). Et andet studie fandt ingen signifikant forskel i bakteriologisk helbredelse (91% vs. 94%) og bivirkningsfrekvensen (10% vs. 11 %) mellem 3 og 7 dags behandling med mecillinam, dog var der signifikant øget reinfektionsrate ved 3 dags behandling (12 % vs. 5%) (66).

Det er på grundlag af disse studier ikke umiddelbart muligt at vurdere om en 3 dages behandling med højere dosering - f.eks. 400 mg x 3 dgl. som anbefalet af Lægemiddelstyrelsen - vil være lige så effektiv som de anvendte 7 dages behandlinger.

12.5 Komparative studier af forskellige antibiotika

Udover de bakteriologiske helbredelsesrater samt bivirknings- og reinfektionsraterne for de enkelte stoffer, er der lavet en del sammenlignende studier med de nævnte stoffer.

I IDSA's metaanalyse indgår en del af disse studier. Undersøgelse af 7 dages behandling med trimetoprim og TMP-SMX viste ingen signifikante forskelle hverken for bakteriel helbredelse (88% vs. 88%) eller bivirkninger (16% vs. 15%).

Der er ingen signifikant forskel mellem 3 dages ofloxacin behandling sammenlignet med 3 dages behandling TMP-SMX, hverken for bakteriologisk helbredelse, tilbagevendende infektion eller bivirkninger.

Et nyt dansk studie har undersøgt risikoen for behandlingssvigt ved behandling med 3 dages sulfamethizol og 6,7-10 dages mecillinam. Resultaterne er opnået ved at undersøge, hvor mange patienter der får udskrevet et nyt antibiotikum mod urinvejsinfektion inden for 4 uger efter behandling med sulfamethizol og mecillinam. Studiet viser, at 8 % af patienter, der behandles med sulfamethizol og 9,5 % der behandles med mecillinam får udskrevet nyt antibiotikum mod UVI inden 4 uger, og der således ikke er hyppigere behandlingssvigt ved sulfamethizol behandling (74). Validiteten af studiet er dog blevet anfægtet, idet det bl.a. er uvist om patientpopulationene ved den anvendte metode er sammenlignelige (75).

12.6 Diskussion af empirisk førstevalgsbehandling

IDSA konkluderer, at der er god evidens for at anbefale 3 dages behandling med TMP-SMX, da den er mere effektiv end SDT og er lige så effektiv som >7 dages behandling. Trimetoprim alene, ofloxacin og sandsynligvis de andre fluorokinoloner har lignende virkning. Fluorokinoloner er væsentlige dyrere end TMP-SMX, og for at udskyde resistensproblemer overfor fluorokinoloner anbefaler IDSA TMP-SMX i 3 dage som empirisk standardbehandling, når blot resistensen overfor TMP-SMX er mindre end 10-20%.

IDSA redegør ikke for, hvorfor de sætter resistensgrænsen på 10-20 %, men vi må formode, at de har gjort sig overvejelser omkring behandlingssvigt og omkostninger. Et andet studie har på bag-

grund af IDSA's anbefalinger udført en "decision and cost analysis" til at vurdere den mest effektive empiriske førstevalgsbehandling. Deres konklusion var, at omkostningerne ved TMP-SMX som empirisk førstevalgsbehandling ville overstige omkostningerne ved fluoroquinolon behandling, hvis den lokale TMP-SMX resistens er over 20% (76).

For at vurdere hvornår TMP-SMX fravælges er det afgørende at vide, hvor ofte der forekommer behandlingssvigt ved behandling med TMP-SMX af in vitro resistente bakterier. Det har været en udbredt opfattelse, at in vitro resistens over for TMP-SMX ikke svarer til in vivo resistensen, da TMP-SMX opnår en meget høj koncentration i urinen. Raz et al. lavede derfor et studie i Israel, hvor TMP-SMX resistensen er høj, for at evaluere effekten af TMP-SMX til behandling af UVI forårsaget af resistente bakterier (77). 71% af de isolerede bakterier var TMP-SMX følsomme, mens 29 % var resistente. De fandt signifikant forskel i den kliniske og bakteriologiske helbredelse mellem patientgrupperne med følsomme bakterier og resistente bakterier. Ved opfølgingsbesøget 5-9 dage postterapeutisk var der således klinisk og bakteriologisk helbredelse hos hhv. 88% og 86% af patienterne med følsomme bakterier og hos 54% og 42 % af patienterne med resistente bakterier. Man fandt lignende forskelle 28-42 dage postterapeutisk.

Raz et al.'s studie viser, hvor vigtigt det er at bestemme den lokale resistens, og at anbefalinger om at fravælge TMP-SMX, når resistensen overstiger 10 %-20%, bør følges for at undgå behandlingssvigt.

IDSA's metaanalyse angiver, at betalaktamer som gruppe ikke kan anbefales som empirisk førstevalgsbehandling ved UVI. De gør sig ingen overvejelser over, at mecillinam har et andet angrebepunkt end de andre betalaktamer som beskrevet i "Resistenmekanismer". Sougakoff et al. undersøgte in vitro aktiviteten af mecillinam overfor ampicillin-resistente *E. coli*. Mecillinam viste at have en bedre effekt overfor disse stammer end andre penicilliner. Konklusionen var, at ampicillin-resistens ikke nødvendigvis medfører resistens overfor mecillinam, og at mecillinams rolle til behandling af UVI bør revurderes (78). Evidensen for brug af mecillinam ved UVI er ikke stor, da der kun foreligger få komparative studier overfor TMP-SMX og fluoroquinoloner. Data fra andre studier, hvor mecillinam indgår viser bakteriologiske og kliniske helbredelsesrater på niveau med TMP-SMX og fluoroquinoloner. Desuden ser det ud til, at brugen af mecillinam kun selekterer for resistens i ringe grad, da resistensen stadig er påfaldende lav trods mange års brug i de nordiske lande (73). Dette kan skyldes, at mecillinam gives som et prodrug (pivmecillinam), der først spaltes

til aktiv mecillinam ved optagelse i tarmen (79). Andre årsager til den lave resistens overfor mecillinam i de nordiske lande kan være det lave forbrug af dette antibiotikum i landbruget, udelukkende brug i den primære sundhedssektor, og at det ikke har tæt relation til andre antibiotika (9). Både sulfonamider, trimetoprim og quinoloner bliver brugt i væsentlige mængder i landbruget. Desuden bruges quinoloner i stigende mængde på danske hospitaler, hvor mecillinam derimod ikke bruges. Quinoloner er under mistanke for hurtigt at selektere resistente bakterier (9), og for ikke at fremskynde resistensen overfor quinoloner og derved kompromittere deres anvendelse mod alvorlige infektioner, bør smalspektrerede præparater som mecillinam foretrækkes ved lette infektioner med kendt ætiologi.

IDSAs anbefaler TMP-SMX som empirisk første valg, når resistensen ikke overstiger 10-20%, og fluoroquinoloner anbefales som andet valg. Overstående diskussion taget i betragtning bør man overveje om mecillinam ikke bør være det foretrukne valg, når resistensen overfor sulfonamider og trimetoprim er >10-20%. Vi har valgt ikke at beskæftige os med nitrofurantoin, men som nævnt tidligere er resistensen overfor nitrofurantoin ganske lav og stoffet anbefales af de hollandske myndigheder (53). IDSA vurderer dog, at nitrofurantoin's kliniske effekt ikke er tilstrækkeligt belyst, hvorfor det ikke indgår i deres anbefalinger. Efter yderligere studier kan nitrofurantoin muligvis få større betydning i behandling af UVI.

I Danmark bruges ikke TMP-SMX, men sulfamethizol alene, som af Lægemiddelstyrelsen også anbefales som empirisk førstevalgsbehandling. På baggrund af resistensmønstrene fra ECO·SENS, som viser en resistens overfor sulfamethoxazol i de nordiske lande på 17,9% og et dansk studie (2), der viser en resistens overfor sulfamethizol på 22%, bør man overveje om sulfamethizol stadig skal være empirisk førstevalgsbehandling i fremtiden. IDSA konkluderer, at trimetoprim er et ligeværdigt valg i forhold til TMP-SMX, og da resistensen i de nordiske lande ifølge ECO·SENS er 8,7% og i Danmark er 10,0% (2) ligger trimetoprim på grænsen til at kunne anbefales som førstevalgsbehandling. Med den udvikling af resistens som er observeret i andre lande, hvor trimetoprim bliver anvendt i større omfang end i Danmark, er der sandsynligvis risiko for, at trimetoprim hurtigt vil stige til et kritisk niveau. Derfor er det måske ikke en holdbar løsning at anbefale trimetoprim.

I diskussionen om valg af præparater er det vigtigt også at inddrage pris og behandlingsvarighed. Af nedenstående tabel fremgår det, at både sulfamethizol og trimetoprim er væsentlig billigere og kræver kortere behandling.

PRISER VED BEHANDLING AF UVI (LAVESTE PRIS UDEN FRADRAG AF FAST KRONETILSKUD)

Præparat	Dosering	Antal tabletter	Pris
Sulfamethizol	1 g x 2 i 3 dage	12	35,05 (28 stk.)
Trimetoprim	200 mg x 2 i 3 dage	12	41,50 (30 stk.)
Mecillinam	400 mg x 3 i 3 dage	18	131,65 (20 stk.)
Ciprofloxacin	250 mg x 2 i 3 dage	6	33,15 (10 stk.)

Priser fra lægemiddelkataloget Online (80)

* Vi har benyttet doseringsforslagene fra bl.a. lægemiddelkataloget for at kunne udregne en behandlingspris. Vi er klar over, at der for flere af stofferne ikke er konsensus vedr. doseringen, men skemaet tjener mere til formål at vise, hvad prisniveauet for de forskellige stoffer er.

13. Prognose og komplikationer

Akut ukompliceret cystitis hos den yngre ikke-gravide kvinde regnes i almindelighed for at være en benign sygdom uden medicinske sequelae (10).

De fleste kvinder med akut cystitis får kun en enkelt infektion. En del kvinder vil dog opleve tilbagevendende infektioner og således vil op til 20-33 % af kvinder med akut cystitis få en eller flere episoder med cystitis (10;29;44) og 5 % vil være plaget af kronisk tilbagevendende cystitis (10).

Tilbagevendende infektioner kan inddeles i tilbagefald og reinfektioner. Reinfektioner er forårsaget af andre bakterier end den, som forårsagede den primære infektion. Et tilbagefald skyldes et persisterende infektionsfokus, som ikke svinder for antibiotikabehandling, og er således en infektion med en bakterie af samme serotype (17;29). Nogle reinfektioner kunne tænkes at ske med den samme bakterie som ved den oprindelige infektion, og det er i disse tilfælde ikke muligt at skelne mellem tilbagefald og reinfektioner. Derfor defineres tilbagevendende infektioner med den samme bakteriestamme som optræder inden 2 uger efter behandling er afsluttet som tilbagefald, og infektioner med den samme bakteriestamme 2 uger efter behandling defineres som reinfektioner (29).

De fleste tilbagevendende infektioner er reinfektioner (1;17;29) og optræder flere måneder efter den primære infektion (1), og de fleste kvinder med flere tilbagevendende episoder vil få deres første reinfektion indenfor 5 måneder (17). Ved tilbagefald bør lægen overveje at foretage en præterapeutisk urindyrkning og resistensbestemmelse, mens reinfektioner skal behandles med den empiriske førstevalgsbehandling under hensyntagen til risikofaktorer mm. (1).

Akut ukompliceret cystitis menes ikke at give medicinske sequelae, men infektionen kan dog udvikle sig til pyelonephritis som kan give komplikationer (81). Stamm et al. har vist, at

hyppigheden af pyelonephritis i forhold til cystitis hos kvinder med hyppige UVI'er er 5,4%. Hyppigheden af bakteræmi ved pyelonephritis er i et enkelt studie 11,7% (82). Pga. det store antal urinvejsinfektioner er der således et ikke ubetydeligt antal kvinder, hvor den akutte ukomplicerede urinvejsinfektion udvikler sig til en alvorlig infektion. Det er derfor vigtigt, at behandlingen tilstræber at gøre urinen steril så lang tid som muligt (17).

14. Konklusion

Akut ukompliceret cystitis hos yngre kvinder er en meget hyppig lidelse med ca. 183.000 årlige tilfælde i Danmark. Dette medfører betydelig morbiditet og store samfundsøkonomiske omkostninger.

De klassiske symptomer på cystitis er dysuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang og suprapubisk smerte eller ømhed. Differentialdiagnostisk er det vigtigt at adskille cystitis fra pyelonephritis og andre sygdomme præget af akut dysuri.

Ætiologien til ukomplicerede urinvejsinfektioner er i ca. 80% af tilfældene *E. coli*, mens resten hovedsageligt udgøres af *S. saprophyticus* og andre *Enterobacteriaceae*. Dette giver en betydelig forudsigelig og er således en del af grundlaget for, at empirisk behandling er rationelt.

En vaginal kolonisering med uropatogener fra tarmfloraen er en nødvendig forudsætning for cystitis. Denne kolonisering faciliteres af supprimering af den vaginale flora. Mekanismerne ved patogenesen er komplekse og kun delvist identificerede. Et centralt punkt er de bakterielle virulensfaktorer, der f.eks. faciliterer adhæsion af bakterierne til urothelet.

Problemer med resistente bakterier ses, når selektionstrykket er højt. For at undgå resistensudvikling er det derfor nødvendigt med en stringent antibiotikapolitik både i humanmedicinsk og veterinær sammenhæng.

Der er identificeret en række risikofaktorer for tilbagevendende cystitis hos kvinder. Blandt disse er samleje og brugen af pessar og sæddræbende creme. Vandladningsmønstre, væskeindtag og urogenital hygiejne har vist sig ikke at have betydning for at få tilbagevendende cystitis.

Hos kvinder, der i væsentlig grad generes af tilbagevendende cystitis, kan profylaktisk behandling komme på tale. Primært er elimination af tilstedeværende risikofaktorer vigtig. Sekundært kan der på basis af god evidens påbegyndes profylaktisk antibiotikabehandling. Andre alternative metoder til at forebygge cystitis er ikke tilstrækkeligt efterprøvede.

Til hurtig diagnostik af cystitis er tests til påvisning af pyuri og nitrit af væsentlig betydning, som hjælp til at be- eller afkræfte diagnosen. I de tilfælde hvor symptomerne og resultaterne af hurtig-

testene ikke peger i samme retning, er det nødvendigt med yderligere diagnostik i form af urindyrkning og resistensbestemmelse. De fleste diagnostiske redskaber er valideret i forhold til urindyrkning med en grænse for signifikant bakteriuri på $\geq 10^5$ CFU/mL. Der er dog international konsensus om, at grænsen for signifikant bakteriuri skal nedsættes til $\geq 10^3$ CFU/mL og det er derfor nødvendigt med nye studier, der validerer de diagnostiske redskaber i forhold til denne reference.

Det skal endvidere bemærkes, at pålideligheden af de forskellige tests i meget høj grad afhænger af brugerens træning.

Til empirisk behandling af akut ukompliceret cystitis anbefales 3 dages behandling med TMP-SMX som første valg. Selvom der opnås høj urinkoncentration af TMP-SMX, er der hyppigt behandlingssvigt ved infektioner forårsaget af in vitro resistente bakterier. Derfor anbefales TMP-SMX ikke, når resistensen overstiger 10-20%. Mange steder anbefales fluoroquinoloner som alternativ til TMP-SMX, men flere undersøgelser tyder på, at fluoroquinoloner hurtigere inducerer resistens.

I Danmark anbefaler Lægemiddelstyrelsen 3 dages sulfamethizol-behandling som empirisk første valg. Danske uselekerede data viser resistenshyppigheder for sulfonamider på over 10-20 %, derfor mener vi ikke, at sulfamethizol er en rationel førstevalgsbehandling. Desuden mener vi ikke, at fluoroquinoloner bør anvendes, da de bør reserveres til alvorligere infektioner. I stedet synes vi, at man skal anbefale behandling med mecillinam, som empirisk første valg, da det er vist at have effekt på niveau med TMP-SMX og fluoroquinoloner, og da resistensen fortsat er lav. Varighed og dosering af mecillinam er dog ikke endeligt afklaret i kliniske studier.

15. Referenceliste

- (1) Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):551-581.
- (2) Kern M. Antibiotic treatment of urinary tract infections: Evaluation of the effect in vitro and in vivo. 2002.
- (3) Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim- sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women - A randomized trial. *JAMA-J Am Med Assoc* 2000; 283(12):1583-1590.
- (4) Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:29-34.
- (5) Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method. *J AM MED ASSOC* 1991; 265(1):64-69.
- (6) Bjerrum L, Grinsted P, Sogaard P. Can we rely on the results of urine microscopy and culture when tests are performed in general practice?
Kan man stole på urinmikroskopi og dyrkning, der er udført i almen praksis? *Ugeskr Laeger* 2002; 164(14):1927-1930.
- (7) Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. fifth ed. Saunders, 2002.
- (8) Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:1-7.
- (9) Kahlmeter G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens--interim report. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:15-22.
- (10) Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002; 113:1S-4S.
- (11) Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113:14S-19S.
- (12) Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:23-27.
- (13) 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; 18(1):35-38.
- (14) Mazzulli T. Antimicrobial resistance trends in common urinary pathogens. *Can J Urol* 2001; 8 Suppl 1:2-5.
- (15) Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1):113-119.
- (16) Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? *APMIS* 1999; 107(7):676-680.
- (17) Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J* 1972; 48(556):69-75.
- (18) Mabeck CE, Vejlsgaard R. Urinary tract infections in general practice. III. Treatment with sulphamethizole, trimethoprim or co-trimazin (sulphadiazine-trimethoprim

- Urinvejsinfektioner i almen praksis. III. Behandling med sulfametizol, trimetoprim eller Co-trimazin (sulfadiazin-trimetoprim). *Ugeskr Laeger* 1980; 142(26):1664-1668.
- (19) Jellheden B, Norrby RS, Sandberg T. Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care. Bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14(2):122-128.
 - (20) Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:5S-13S.
 - (21) Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG. European Urinalysis Guidelines. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 60(Supplement 231):i-vii.
 - (22) Gillespie WA, Sellin MA, Gill P, Stephens M, Tuckwell LA, Hilton AL. Urinary tract infection in young women, with special reference to *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Pathol* 1978; 31(4):348-350.
 - (23) Sussman M, Gally DL. The biology of cystitis: Host and bacterial factors. *ANNU REV MED* 1999; 50:149-158.
 - (24) Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29(6):1600-1601.
 - (25) Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998; 178(2):446-450.
 - (26) Schaeffer AJ, Rajan N, Cao Q, Anderson BE, Pruden DL, Sensibar J et al. Host pathogenesis in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4):245-251.
 - (27) Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335(7):468-474.
 - (28) Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182(4):1177-1182.
 - (29) Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4):259-268.
 - (30) Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang LX, Palin K, Tallman P et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12):1194-1205.
 - (31) Foxman B, Zhang L, Tallman P, Palin K, Rode C, Bloch C et al. Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. *J Infect Dis* 1995; 172(6):1536-1541.
 - (32) Roberts JA. Pathophysiology of bacterial cystitis. *ADV EXP MED BIOL* 1999; 462:325-338.
 - (33) Hacker J, Blum-Oehler G, Hldorfer I, TschEpe H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol* 1997; 23(6):1089-1097.
 - (34) Kampmann, Brøsen, Nielsen-Kudsk, Nyborg (red). *Basal og klinisk farmakologi*. Second ed. 1999.
 - (35) Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000; 3(5):303-311.
 - (36) Høiby Nr. *Basal og klinisk mikrobiologi*. Second ed. 1998.
 - (37) Skold O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resist Updat* 2000; 3(3):155-160.

-
- (38) Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 2001; 32(11):1608-1614.
- (39) Andriole Ve. *The quinolones*. Second ed. 1998.
- (40) Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Updat* 1999; 2(1):38-55.
- (41) DANMAP 2000 - Consumptions of antimicrobial agent and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2001.
Ref Type: Report
- (42) DANMAP 2001 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2002.
Ref Type: Report
- (43) Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343(14):992-997.
- (44) Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80(3):331-333.
- (45) Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis* 1997; 25(1):63-68.
- (46) Nicolle LE. Urinary tract infection: Traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113:35S-44S.
- (47) Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001321.
- (48) Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? *Urology* 2001; 57(3):407-413.
- (49) Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329(18):1328-1334.
- (50) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products*. Beam T, Gilbert D, Kunin, CM, editors. 1993.
Ref Type: Report
- (51) Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307(8):463-468.
- (52) Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991; 75(2):313-325.
- (53) Timmermans AE. Standard for urinary tract infections of the Dutch Association for General Practitioners (First revision)
NHG-STANDAARD URINEWEGINFECTIES (EERSTE HERZIENING). *HUISARTS WET* 1999; 42(13):613-622.
- (54) Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160(16):2537-2540.
- (55) Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med* 2002; 113:20S-28S.
- (56) Winkens RA, Leffers P, Trienekens TA, Stobberingh EE. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. *Fam Pract* 1995; 12(3):290-293.

- (57) Christiaens T, Meyere M, Derese, A. Disappointing specificity of the leucocyte-esterase test for the diagnostics of urinary tract infection in general practice. *European Journal of General Practice* 98 A.D.; 4:144-148.
- (58) Alwall N, Lohi A, Ekenstam J. Factors affecting the reliability of screening tests for bacteriuria. 3. Sensitivity and specificity of the Uriglox and various nitrite tests, including a study of the reliability of the Urnitest as assessed by the screened persons. *Acta Med Scand* 1973; 193(6):511-514.
- (59) James GP, Paul KL, Fuller JB. Urinary nitrite and urinary-tract infection. *Am J Clin Pathol* 1978; 70(4):671-678.
- (60) Orion Diagnostica. Urinevejsdiagnostik - Uricult, Uricult Trio, Sensicult og Cultura (produktvejledning). 2002. Ref Type: Catalog
- (61) Blom M, Sorensen TL, Espersen F, Frimodt-Moller N. Validation of FLEXICULT SSI-Urinary Kit for use in the primary health care setting. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(6):430-435.
- (62) Ferry S, Burman LG, Holm SE. Uricult and Sensicult dipslides for diagnosis of bacteriuria and prediction of drug resistance in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7(2):123-128.
- (63) Aspevall O, Forsum U, Kjerstadius T, Hallander H. Evaluation of two methods for improving quality of diagnosis of bacteriuria by culture in primary healthcare. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(5):387-393.
- (64) Kerrn M, Frimodt-Møller N. Urinvejsinfektioner - diagnostik og behandling. *Lægemagasinet* 2001; 1.
- (65) Jenkins RD, Fenn JP, Matsen JM. Review of urine microscopy for bacteriuria. *JAMA* 1986; 255(24):3397-3403.
- (66) Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29(4):745-758.
- (67) Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *J AM MED ASSOC* 1999; 281(8):736-738.
- (68) Christiaens T, Heytens S, Verschraegen G, De Meyere M, De Maeseneer J. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary health care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96? *ACTA CLIN BELG* 1998; 53(3):184-188.
- (69) Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8):1061-1066.
- (70) Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990; 12(3):458-467.
- (71) Donald JF, Rimmer DM. An open evaluation of a 3-day course of pivmecillinam (ten 200 mg tablets) in women with acute uncomplicated cystitis. *J Int Med Res* 1980; 8(2):112-117.
- (72) Menday AP. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13(3):183-187.
- (73) Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:35-39.
- (74) Schønheyder H, Thrane N, Sørensen, HT. Indløsning af ny antibiotikumrecept efter behandling med sulfonamid eller pivmecillinam. *Ugeskr Laeger* 2002; 46.

-
- (75) Hoiby N, Tvede M, Johansen HK. [Is new prescription of antibiotics after treatment with sulfonamide or pivmecillinam a validated method for assessment of treatment failure?]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(7):920-921.
- (76) Le TP, Miller LG. Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: a decision and cost analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(5):615-621.
- (77) Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9):1165-1169.
- (78) Sougakoff W, Jarlier V. Comparative potency of mecillinam and other beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing different beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:9-14.
- (79) Høiby N. Ecological antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 Suppl 1:59-62.
- (80) Lægemiddelkataloget Online. ISSN 1600-793X. 2002.
- (81) Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13(1):77-84.
- (82) Johnson JR, Lyons MF, Pearce W, Gorman P, Roberts PL, White N et al. Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. *J Infect Dis* 1991; 163(2):325-330.