



Uit

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

# **Bruk av hormonelle prevensjonsmidler og *Staphylococcus aureus* nesebærerskap. Tromsøundersøkelsen: Fit Futures 2**

---

**Dina Benedicte Berg Stensen**

MED-3950 5.-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

**Veiledere: Anne-Sofie Furberg, Lars Småbrekke og Karina Olsen**

30.05.16 Tromsø



## Innholdsfortegnelse

<b>Resymé</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste over forkortelser og akronymer</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Introduksjon</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Bakgrunn</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Formål og hypotese</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 <i>S. aureus</i></b> .....	<b>7</b>
1.3.1 Infeksjoner med <i>S aureus</i> .....	7
1.3.2 Nesebærerskap .....	8
<b>1.4 Hormonelle prevensjonsmidler</b> .....	<b>9</b>
1.4.1 Kjønnshormoner .....	9
1.4.2 Hormonell prevensjon .....	9
<b>2. Materiale og metoder</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Arbeidsprosessen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2 Studiepopulasjon: <i>Fit Futures</i></b> .....	<b>12</b>
<b>2.3 Målinger</b> .....	<b>12</b>
2.3.1 Vurdering av <i>S. aureus</i> nesebæreskap .....	12
<b>2.4 Intervju</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Prevensjonsbruk .....	13
2.4.2 Antibiotikabruk siste 24 timer .....	15
<b>2.5 Elektronisk spørreskjema</b> .....	<b>15</b>
2.5.1 Røyking.....	15
2.5.2 Snusbruk.....	15
2.5.3 Fysisk aktivitet.....	15
<b>2.6 Klinisk undersøkelse</b> .....	<b>16</b>
<b>2.7 Statistisk analyse</b> .....	<b>16</b>
2.7.1 Modellseleksjon .....	16
2.7.2 Variabler .....	16
2.7.3 Rensing av datasett .....	18
<b>2.8 Etikk</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Resultater</b> .....	<b>20</b>
<b>4. Diskusjon</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1 Hovedfunn</b> .....	<b>25</b>
4.1.1 Hormonell prevensjon og bærerskap av <i>S.aureus</i> .....	25
<b>4.2 Valg av kovariater</b> .....	<b>26</b>
4.2.1 Alder .....	26
4.2.2 Fysisk aktivitet.....	26
4.2.3 Tobakksbruk .....	26
<b>4.3 Intern validitet</b> .....	<b>27</b>
4.3.1 Studiedesign.....	27
4.3.2 Tilfeldige feilkilder og presisjon .....	27
4.3.3 Seleksjonsbias .....	27
4.3.4 Informasjonsbias.....	28
4.3.5 Modellseleksjon .....	29
4.3.6 Interaksjon.....	29
<b>4.4 Ekstern validitet</b> .....	<b>30</b>
<b>4.5 Konklusjon</b> .....	<b>31</b>
<b>5. Tabeller</b> .....	<b>32</b>
<b>6. Figurer</b> .....	<b>32</b>

<b>7. Referanser</b> .....	<b>33</b>
<b>Vedlegg</b> .....	<b>38</b>

## Resymé

Nesebærerskap av *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) er et samspill av bakterie- og vertsfaktorer. Det har vært publisert artikler som viser sammenheng mellom bruk av hormonell prevensjon og nesebærerskap hos voksne kvinner. Formålet med denne oppgaven er å undersøke om denne sammenhengen kan gjenfinnes hos en norsk ungdomspopulasjon, og å undersøke om det er en sammenheng mellom preparatenes hormoninnhold og bærerskap.

## Utvalg/metode

Fit Futures 2 (FF2) er en befolkningsundersøkelse som ble gjennomført i tidsrommet 2012-2013. Fra 868 deltakere ble 775 deltakere inkludert i denne oppgaven. Av disse var 427 kvinner og 348 menn, med en gjennomsnittsalder på henholdsvis 18,2 og 18,3 år. Sammenhengen mellom hormonell prevensjon og nesebærerskap av *S. aureus* ble undersøkt med logistisk regresjonsanalyse, og odds ratio (OR) for nesebærerskap ble justert for kjente risikofaktorer.

## Resultater

Prevalens av *S. aureus* var 51,6%. Prevalensen var noe høyere hos menn og hos kvinner som brukte hormonell prevensjon, sammenlignet med kvinner som ikke brukte hormonell prevensjon. Det var også signifikant høyere prevalens hos kvinner som brukte kombinasjonspreparater i forhold til kvinner som brukte progestin-preparater. Justert OR for kvinner som brukte kombinasjonspreparater, var 2,2 (95% konfidensintervall (KI)=1,4-3,3) i forhold til kvinner som ikke brukte hormonell prevensjon.

## Konklusjon

Disse data gir holdepunkter for økt odds for nesebærerskap av *S. aureus* hos brukere av hormonelle kombinasjonspreparater i forhold til kvinner som ikke bruker hormonell prevensjon, eller kvinner som bruker progestin-preparater. FF2 er en tverrsnittstudie, og det trengs videre undersøkelser for å avdekke om det er en kausal sammenheng mellom bærerskap og hormonell prevensjon.

## Liste over forkortelser og akronymer

<b>AIC</b>	Akaike information criterion
<b>AIDS</b>	Aquired immune deficiency syndrome
<b>ATC-kode</b>	Anatomisk terapeutisk kjemisk kode
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>cm</b>	centimeter
<b>Df</b>	Frihetsgrader
<b>FF1</b>	Fit Futures 1
<b>FF2</b>	Fit Futures 2
<b>FSH</b>	Follikkelstimulerende hormon
<b>HIV</b>	Humant immunsviktvirus
<b>HP</b>	Hormonell prevensjon
<b>kg</b>	Kilogram
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>KMI</b>	Kroppsmasseindeks
<b>LH</b>	Luteiniserende hormon
<b>MRSA</b>	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NaCl</b>	Natriumklorid
<b>NORM</b>	Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OT</b>	Oppfølgingstjenesten
<b>PTSAg</b>	Pyrogenic toxin superantigen
<b>REK</b>	Regionale komitéer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
<b><i>S.aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>UNN</b>	Universitetssykehuset Nord-Norge
<b>VG1</b>	Videregående skole trinn 1
<b>VG3</b>	Videregående skole trinn 3

# 1. Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) er en potensielt patogen bakterie som kan detekteres i nesen hos 20-30% i en frisk voksen befolkning (1). *S. aureus* er hyppigste årsak til postoperative sårinfeksjoner, og er også en viktig årsak til nosokomiale pneumonier og nosokomial sepsis (2). Kunnskap om faktorer som påvirker kolonisering med bakterien, kan bidra til å forebygge infeksjoner, til fordel for både pasient og helsevesen.

Det har vært kjent i en årrekke at prevalens av *S. aureus* nesebærerskap varierer med kjønn (3) og alder (4). Prevalensen er høyest hos menn og avtar med økende alder. Det er derfor spekulert i om endogene kjønnshormoner kan være årsak til kjønns- og aldersforskjellene, og en studie fra 2012 undersøkte om også eksogene kjønnshormoner kan påvirke bærerskap(5). Forfatterne fant signifikant høyere frekvens av *S. aureus* bærerskap hos kvinner som brukte hormonell prevensjon i forhold til de som ikke brukte hormonell prevensjon. Undersøkelsen fant ikke forskjeller i bærerskap mellom kombinasjonspreparater, etinyløstradiol-dose eller type progestin i preparatene.

En annen studie fra 2006 viste en sammenheng mellom hormonell prevensjon og bærerskap, men studien hadde kun ni brukere av hormonell prevensjon og ekskluderte ikke menn fra analysen (6). En eldre studie fra 1990 undersøkte sammenhengen mellom østrogennivå hos pre- og post-menopausale kvinner og nesebærerskap. Forfatterne fant en sammenheng mellom høyt østrogennivå og nesebærerskap av *S. aureus* (7).

## 1.2 Formål og hypotese

Studien skal belyse en eventuell assosiasjon mellom bruk av hormonell prevensjon hos unge kvinner og nesebærerskap av *S. aureus*.

Hovedhypotesen er: "*Bruk av hormonelle prevensjonsmidler hos unge kvinner er assosiert med høyere forekomst av S. aureus nesebærerskap*"

Delhypoteser:

1. Oddsen for bærerskap av *S. aureus* er forskjellig mellom prevensjon som inneholder bare progestiner og kombinasjonspreparater.
2. Oddsen for bærerskap av *S. aureus* er assosiert til hormonnivået i prevensjonspreparatene.

Dette er en problemstilling som er lite undersøkt, og dette datasettet gir anledning til å studere en eventuell sammenheng mellom hormonell prevensjon og nesebærerskap hos ungdom.

### 1.3 *S. aureus*

*S. aureus* er en gram-positiv kokk først identifisert i 1880 av Sir Alexander Ogston (8). *S. aureus* produserer en mengde virulensfaktorer som gir vevsskade, hovedsakelig enzymer og toksiner. Enzymer som protease, lipase og hyaluronidase gir vevsdestruksjon. Eksotoksiner produsert av *S. aureus* er eksempelvis PTSAg som induserer toksisk sjokk syndrom og exfoliatiner som er involvert i staphylococcal-scalded skin syndrome (2).

$\beta$ -laktamase er et enzym som inaktiverer ulike  $\beta$ -laktamaantibiotika (2). I en rapport fra NORM i 2014 var 72,9% av *S.aureus*-isolatene fra blodkultur  $\beta$ -laktamaseproduserende (9). En høy andel av *S. aureus* isolatene er resistente mot mange ulike antibiotika og *Methicillin-resistente S. aureus* (MRSA) er en stor utfordring globalt. Selv om prevalensen av MRSA i blodkultur-isolater fortsatt er lav i Norge, har den økt fra 0% i år 2000 (10) til 1-5% i år 2014 (11). I NORM-rapporten for 2014 er MRSA-prevalensen i blodkultur noe lavere på 0,8%, men angir også tall fra laboratorienes datasystemer som har en MRSA-prevalens i blodkultur på 1,4%(9). I store deler av Europa er MRSA prevalensen i blodkultur-isolater i 2014 over 10 % (11).

#### 1.3.1 Infeksjoner med *S aureus*

I 80% av tilfellene er infeksjoner med *S. aureus* forårsaket av en mikrobe som allerede finnes på hud eller slimhinne hos pasienten (12). I tråd med retningslinjer for infeksjonsovervåking i Norge og Europa, kan infeksjoner med *S. aureus* grupperes i samfunnsassosierte infeksjoner og helsetjenesteassosierte

infeksjoner. Samfunnsassosierte infeksjoner defineres som infeksjonsstart under 48 timer etter sykehusinnleggelse eller infeksjonsstart utenfor sykehus (13). Helsetjenesteassosierte infeksjoner debuterer 48 timer (inkubasjonsfase) etter innleggelse i sykehus eller sykehjem; infeksjonen kan avdekkes mens pasienten fremdeles er i helseinstitusjon eller først etter utskrivelse (14).

Helsetjenesteassosierte infeksjoner fører til økte utgifter for samfunnet og ulemper for pasienten ved at sykehusoppholdet blir lengre, økt risiko for reinnleggelse, samt økt morbiditet og mortalitet (15). En analyse fra CDC estimerte direkte medisinske kostnader av helseassosierte infeksjoner i amerikanske sykehus mellom 28-45 milliarder dollar per år i 2009 (16).

Tall fra norske sykehus i 2014 viste at omkring 1 av 20 pasienter fikk en infeksjon i operasjons-området(17). Siste rapport for forekomst av infeksjoner blant inneliggende pasienter i sykehus og sykehjem i Norge høsten 2015, viste prevalens på henholdsvis 5,1% (18)og 6,1%(19). I en tidligere kartlegging av infeksjoner i norske sykehjem i 2001 utgjorde *S. aureus* 33,1% av alle undersøkte isolater (20). I NORM 2014 utgjorde *S. aureus* 14,2% av alle blodkulturisolater når hudflora var ekskludert(9).

### **1.3.2 Nesebærerskap**

Ved nesebærerskap foreligger en subklinisk inflammatorisk respons som er utilstrekkelig for å eradikere *S. aureus* fra neseslimhinnen (21). Den viktigste lokalisasjon for kolonisering av *S. aureus* er anteriort i nesene (22). Vanlige ekstranasale koloniseringssteder er hals, hud, perineum og tarm.

Neseslimhinnen er den overflaten som er mest aktuell når det gjelder smitteoverføring (13).

Bærerskap av *S. aureus* har tradisjonelt vært delt i tre kategorier; persistente, intermitterende og ikke-bærere. Undersøkelser har vist at rundt 20% av friske voksne er persistente bærere, rundt 60% er intermitterende bærere og rundt 20% er ikke-bærere (22). Disse tallene varierer noe, hovedsakelig fordi det er omdiskutert hvor mange prøver som skal tas og med hvilket tidsintervall, for å skille persistente og intermitterende bærere. Nyere forskning har derimot vist at



det er mer riktig å dele inn bærerskap av *S.aureus* i to kategorier; persistente bærere og andre(23). Dette er viktig fordi persistente bærere har høyere risiko for å utvikle infeksjoner med *S.aureus*(12, 24).

Kolonisering av *S. aureus* er sett på som et komplekst samspill av verts- og bakteriefaktorer, men det fullstendige bildet er ikke godt klarlagt (25). Godt dokumenterte vertsfaktorer som påvirker risiko for bærerskap er alder, kjønn, samliv med barn, røyking, fedme, vitamin D-mangel og diabetes mellitus (25, 26). Samliv med barn, spesielt for kvinner, disponerer for kolonisering. Det samme gjelder høy blodglukose, fedme og vitamin D-mangel (26-28). Personer med nedsatt immunforsvar som eksempelvis pasienter med HIV/AIDS, har en høyere risiko for nesebærerskap (22). Røyking beskytter mot kolonisering (28).

Overflateproteinet protein A som ofte brukes i hurtigtester for å differensiere *S. aureus* fra andre stafylokokker og finnes i signifikant høyere nivåer hos stammer som gir nesebærerskap (29). Både adhesjonsfaktorer og virulensfaktorer, og nivåer av disse er mulige bakterielle faktorer som kan ha betydning for bærerskap av *S. aureus* (25).

#### 1.4 Hormonelle prevensjonsmidler

##### 1.4.1 Kjønnshormoner

Kjønnshormoner regulerer de seksuelle funksjonene og utviklingen av sekundære kjønnsstegn, samt har en beskyttende effekt på eksempelvis immunsystem, kardiovaskulærsystemet, sentralnervesystemet, beinvev og metabolisme. De mannlige kjønnshormonene er omtalt som androgener som blant annet testosteron. De kvinnelige kjønnshormonene er hovedsakelig østrogener og progesteroner (30).

##### 1.4.2 Hormonell prevensjon

Hormonell prevensjon deles ofte opp i kombinasjonspreparater (østrogen- og progestinderivater) og preparater som bare inneholder progestin. Progestin og etinyløstradiol gir hemming av ovulasjonen via hemming av midtsyklisk follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH). Dette gir en endring i det sykliske hormonnivået man vanligvis ser i en naturlig

menstruasjonssyklus. Lave nivåer av LH og FSH inhiberer også utvikling av follikler, der etinyløstradiol har større effekt enn progestin. Progestin-preparater har også effekt på endometriet ved å gjøre det mindre mottakelig for implantasjon og endrer cervixsekretet slik at spermier har vanskeligheter med å trenge gjennom (31).

Kombinasjonspreparater har en progestinkomponent som fungerer på samme måte som i progestin-preparater, men der etinyløstradiol i tillegg øker hemmingen av ovulasjonen i mye større grad en progestin alene (32). Progestin er syntetisk progestagen (gestagen) som har effekt lik progesteron. Det er flere progestiner som brukes i hormonell prevensjon i Norge. Levonorgestrel, dropspirenon og desogestrel er eksempler på disse, og hvert virkestoff har en ulik progestagen og androgen effekt (33). Etinyløstradiol er et syntetisk derivat av østradiol og er i dag vanligste østrogen i hormonell prevensjon. Etinyløstradiol har høy biotilgjengelighet fra tarm og lang halveringstid og egner seg godt til bruk i eksempelvis oral prevensjon (34).

## 2. Materiale og metoder

### 2.1 Arbeidsprosessen

Arbeidet med oppgaven startet sommeren 2015 da jeg registrerte data fra blant annet neseprøver fra Fit Futures 2 (FF2). Etter dette fikk jeg tilgang til datasettet og startet med statistiske analyser. Jeg deltok på SPSS-kurs, samt forelesning om litteraturevaluering, litteratursøk og kurs i søk i databaser. Lars Småbrekke har holdt et 30 minutters EndNote X7 kurs og jeg brukte noe tid selv for å lære meg programvaren. Jeg var på Forskningsposten UNN én dag for å se hvordan undersøkelsen foregikk for en deltaker i Fit Futures. Jeg var også tre dager på laboratoriet for å se hvordan prøver fra nese ble sådd ut og hvordan man konstaterte *S. aureus* fra en prøve. Høsten 2015 laget min hovedveileder førsteamanuensis Anne-Sofie Furberg en analyseplan med forslag til hvordan rådata skulle håndteres. Høsten 2015 ble brukt til å jobbe med analyseplanen, samt begynne å finne relevant litteratur som skulle brukes i oppgaven. Skriveprosessen ble startet desember 2015. Etter forslag fra hovedveileder ble også overlege Karina Olsen og førsteamanuensis Lars Småbrekke inkludert i veilederteamet for oppgaven. Fra mars ble det holdt jevnlig møter med mulig forbedring av tabeller og diskusjon av analysestrategi. Første utkast av oppgave ble sendt til veiledere 29. april 2016. Jeg har for det meste arbeidet selvstendig med analyser, skriveprosessen og uthenting av relevant litteratur. Tolkning av resultater, tilbakemeldinger på oppgave og hjelp med analyser ble gjort i samarbeid med veiledere. Raul Primicerio har også vært til hjelp ved spørsmål rundt interaksjonsanalyser og SPSS. Prosjektet ble gjennomført i samsvar med prosjektbeskrivelse.

Tabell 1 Tidsbruk 5. års oppgave	
Arbeidsoppgaver	Tidsbruk
Litteratursøk og bearbeiding av litteratur	2 uker
Bearbeiding av rådata og statistisk analyse	4 uker
Tekstarbeid sammen med veileder	9 uker

## 2.2 Studiepopulasjon: *Fit Futures*

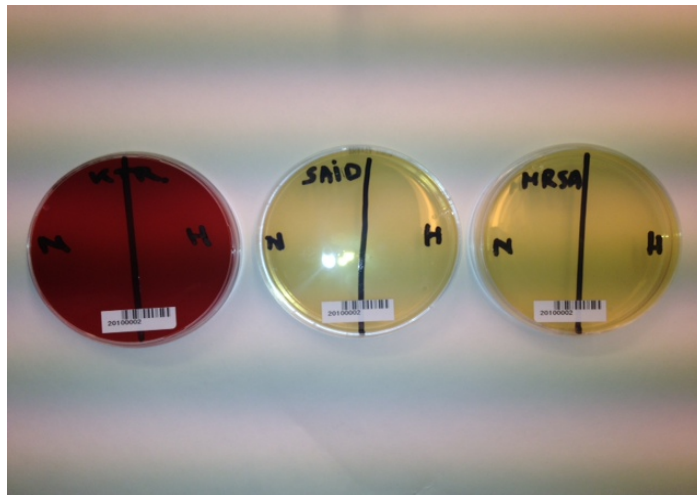
*Tromsundersøkelsen* ble startet i 1974 og besto av seks undersøkelser med invitasjon av alle innbyggere innenfor en spesifikk aldersgruppe (35).

*Fit Futures* er en del av *Tromsundersøkelsen* og er den største somatiske helseundersøkelsen av ungdom i Nord-Norge. Dette er en longitudinell studie som skal undersøke hvordan blant annet oppvekst, sosialt nettverk og livsstil påvirker fysisk og mental helse, tannhelse og skolefravall. Det samles også inn informasjon om eksem, astma, allergi, kviser, infeksjoner, gen-modifisert mat, fysisk aktivitet, overvekt, D-vitamin, jernmangel, miljøgifter, smerte, beintetthet, diabetes, medisinbruk, øresus, personlighet og helseadferd (36). *Fit Futures 1* (FF1) ble gjennomført i 2010-11, der VG1 elever fra alle videregående skoler i Tromsø kommune og Balsfjord kommune ble invitert til å delta. Det var 1038 ungdommer som deltok, noe som svarer til 92,8% av de inviterte. FF2 pågikk 2012-13, der alle deltagere i FF1 og alle nye elever i VG3 hovedsakelig mellom 17-23 år ble invitert. Blant 1117 inviterte deltok 868 i FF2. Dette tilsvarer at 77,7% av de inviterte (36, 37). All datainnsamling foregikk ved Forskningsposten Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø.

## 2.3 Målinger

### 2.3.1 Vurdering av *S. aureus* nesebæreskap

Prøver fra vestibulum nasi ble tatt av sykepleiere ved hjelp av en pinne med rayontupp fuktet med NaCl. Prøven ble plassert i anrikningsbuljong og innen tre dager dyrket på henholdsvis blodagar (kontroll), *S. aureus* agar og MRSA CHROM Id agar. Prøvene ble satt på inkubatorrom for analyse påfølgende dag. Ved vekst av rosa kolonier på *S. aureus* eller MRSA agar ble det plukket ut en enkeltkoloni som ble sådd ut på blodagar. Denne ble inkubert over natten. Vekst av *S. aureus* eller MRSA ble bekreftet ved *Staphaurex plus* agglutinasjonstest (Thermo Fisher Scientific). Ett MRSA positivt isolat fra nese ble påvist. Nesekolonisering av *S. aureus* ble definert som positiv eller negativ *Staphaurex plus* agglutinasjonstest (38).



Figur 1 Skåler brukt ved laboratoriet(38)

## 2.4 Intervju

### 2.4.1 Prevensjonsbruk

Prevensjonsbruk ble vurdert ut fra flere spørsmål under intervju med sykepleier. Kvinner som svarte "Nei" på spørsmål om menstruasjon ble ikke spurt om hormonell prevensjon. Disse kvinnene ble ekskludert etter spørsmålet: "Har du fått menstruasjon?" (Ja/Nei).

Type prevensjon ble kategorisert etter spørsmålet til kvinner: "Hvis du bruker prevensjon, hvilke typer? (Tabletter/P-sprøyte/P-stav/Kondom/P-plaster/P-ring/Spiral/Annet). Ingen personer svarte at de brukte spiral under intervjuet og spiral ble derfor ikke inkludert i videre analyser og rekoding. Type prevensjon ble rekodet til "Hormonell prevensjon type"(Tabletter/P-sprøyte/P-stav/P-plaster/P-ring) der "Kondom/Annet" ble ekskludert. Type prevensjon ble også rekodet til "Hormonell prevensjon" (Ja/Nei)" der "Tabletter/P-sprøyte/P-stav/P-plaster/P-ring" ble definert som "Ja".

Type oral prevensjon ble definert av spørsmålet: "Hvis du bruker p-piller, hva er navnet på medisinen?"

(Yasmin®/Microgynon®/Marvelon®/Diane®/Cerazette®/Loette 28®/Mercilon®/Yasminelle®/Oralcon®/Qlaira®/Synfase®/annet). Type P-sprøyte ble kategorisert etter spørsmålet: "Hvis du bruker P-sprøyte, hva er navnet på medisinen?" (Depo-provera®). Type P-stav ble kategorisert etter spørsmålet: "Hvis du bruker P-stav, hva er navnet på medisinen?" (Implanon®/Jadelle®). Ingen deltakere brukte Jadelle®, og dette preparatet ble ekskludert fra videre rekoding og analyser. Type P-plaster ble kategorisert etter

spørsmålet: "Hvis du bruker P-plaster, hva er navnet på medisinen? (Evra®). Type P-ring ble kategorisert etter spørsmålet: "Hvis du bruker P-ring, hva er navnet på medisinen?" (Nuva-ring®). Tilhørende ATC-kode ble automatisk koblet på.

Informasjon om etinyløstradiolnivået i kombinasjonspreparatene ble hentet fra nettsidene til Statens legemiddelverk (39) og Felleskatalogen (40).

Kombinasjonspreparat ble definert som et preparat som inneholder østrogen og progestin. Alle typer hormonell prevensjon ble inkludert. Lavt etinyløstradiolnivå ble definert som 20 µg eller mindre og høyt etinyløstradiolnivå som over eller lik 30 µg (se Tabell 2). Én person brukte Qlaira® som inneholder østradiolvalerat og ikke etinyløstradiol og ble derfor ekskludert fra analysen som involverte østrogeninnhold. Tre personer svarte "Annet" på spørsmål om oral prevensjon og ble også ekskludert, samt to personer som ikke svarte på spørsmålet på hvilken type oral prevensjon de brukte.

**Tabell 2 Innhold av etinyløstradiol i kombinasjonspreparater**

Innhold av etinyløstradiol i kombinasjonspreparater	Type kombinasjonspreparat
Lav ( $\leq 20$ µg etinyløstradiol)	Mercilon, Yasminelle, Loette 28, Nuvaring
Høy ( $\geq 30$ µg etinyløstradiol)	Marvelon, Yasmin, Microgynon, Oralcon, Diane, Synfase, Evra

Informasjon om preparater som bare inneholder progestin og kombinasjonspreparater ble hentet fra nettsidene til Statens legemiddelverk (39) og Felleskatalogen (40) (se tabell 3).

**Tabell 3 Kombinasjonspreparater og progestin-preparater**

Innhold i hormonell prevensjonstyper	Type hormonell prevensjon
Kombinasjonspreparater: Inneholder både progestiner og etinyløstradiol/østradiolvalerat	Mercilon, Marvelon, Yasminelle, Yasmin, Oralcon, Loette 28, Microgynon, Diane, Synfase, Qlaira, Evra, Nuvaring
Preparater som kun inneholder progestiner	Cerazette, Nexplanon, Depo-provera.

#### **2.4.2 Antibiotikabruk siste 24 timer**

Antibiotikabruk siste 24 timer ble kategorisert etter spørsmålet: "Har du tatt antibiotikum (tabletter, mikstur, nesosalve, øyedråper eller øyesalve) de siste 24 timer?" (Ja/Nei). Deltakere ble ekskludert hvis de svarte: "Ja" på dette spørsmålet.

### **2.5 Elektronisk spørreskjema**

#### **2.5.1 Røyking**

Røykestatus ble kategorisert ut fra spørsmålet: "Røyker du?" (Nei, aldri/Tidligere, ikke nå/Noen ganger/Daglig). Dette ble rekodet til "Nåværende røykestatus" (Aldri/Noen ganger/Daglig), der deltakere som oppga "Tidligere, ikke nå" ble plassert under kategorien "Aldri".

#### **2.5.2 Snusbruk**

Snusbruk ble kategorisert ut fra spørsmålet: "Bruker du snus" (Nei, aldri/Tidligere, ikke nå/Noen ganger/Daglig). Dette ble rekodet til "Daglig snusbruk" (Nei/Ja) der "Nei, aldri/Tidligere, ikke nå/Noen ganger" ble plassert under kategorien "Nei".

#### **2.5.3 Fysisk aktivitet**

Nivå av fysisk aktivitet ble kategorisert ut fra spørsmålet: "Trening og fysisk anstrengelse på fritiden. Hvis din aktivitet varierer mye mellom sommer og vinter, gi et gjennomsnitt. Spørsmålet henspeiler bare de siste 12 mnd." (Lesing, se på TV eller andre stillesittende aktiviteter/Gå tur, sykling eller andre former for trening minst 4 timer i uken. Inkludert det å gå eller sykle til skolen, søndagstur, shopping osv./Deltakelse i sport, tunge utendørsaktiviteter, snømåking osv. Med varighet på minst 4 timer i uka/Deltakelse i hard trening eller konkurranseidrett, jevnlig flere ganger i uka) Dette ble rekodet til "Fysisk aktivitet" (Lavt nivå/Medium nivå/Høyt nivå) der "Deltakelse i sport, tunge utendørsaktiviteter, snømåking osv. med varighet på minst 4 timer i uka/Deltakelse i hard trening eller konkurranseidrett, jevnlig flere ganger i uka" ble kategorisert som "Høyt nivå" (41).

## 2.6 Klinisk undersøkelse

Høyde ble målt i centimeter (cm) og vekt i kilogram (kg). Høyde ble målt av sykepleier med standard måleapparat, der deltakers høyde måles uten sko inntil vegg. Høyde ble registrert til nærmeste millimeter. Vekt ble målt elektronisk med lette klær og uten sko til nærmeste 0,1 enhet. KMI ble kalkulert etter vekt i kg dividert med høyde i meter<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

## 2.7 Statistisk analyse

Analysene ble gjort med SPSS (Statistical Package of Social Sciences) versjon 22. Alle hypotesetester er to-sidige og signifikansnivået ble satt til 0,05. Kji-kvadrat-test ble brukt for å beregne statistisk signifikans i beskrivelsen av studiepopulasjonen i tabell 7. I tabell 8 ble det brukt logistisk regresjon med multivariabel odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI) for å undersøke hvilke faktorer som var assosiert med bærerskap. Det ble også beregnet to-sidig interaksjonsanalyse for variablene i tabell 8.

### 2.7.1 Modellseleksjon

Ved hjelp av programvaren DAGitty 2.3 (42) kan man visualisere den kausale strukturen i en statistisk modell, og programvaren er ett av flere hjelpemidler for å vurdere hvilke kovariater man skal inkludere i modellen(43). Utgangspunktet var kjente vertsfaktorer for nesebærerskap, og programvaren foreslår et minimum av kovariater avhengig av kovariatenes status i modellen og om man vil undersøke direkteeffekt eller totaleffekt. I tillegg kan man undersøke konsekvensen av en eller flere umålte variabler, for eksempel sosialt nettverk (se vedlegg 1).

Akaike Information Criterion(AIC) er et hjelpemiddel for å sammenligne flere statistiske modeller. AIC gir en skår som avhenger av antall inkluderte kovariater og hvor mye av variasjonen som forklares av modellen. AIC «straffer» bruk av kovariater som bidrar lite til modellen, slik at anbefalt modell er en avveining mellom kompleksitet og i hvilken grad modellen fanger variasjonen i datasettet. AIC ble brukt med variablene i tabell 8.

### 2.7.2 Variabler

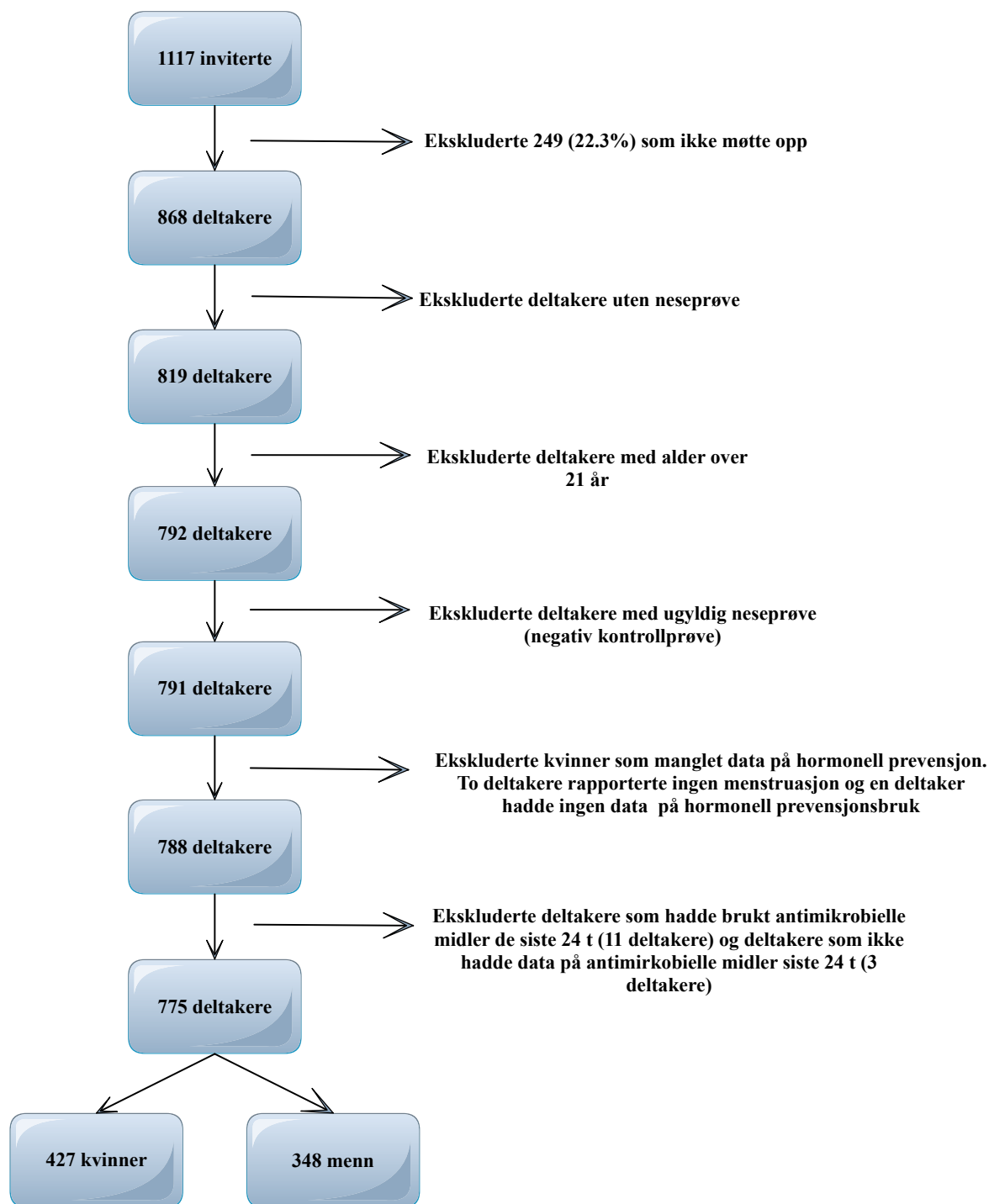
Det ble gitt tilgang til 110 variabler i datasettet fra FF2 som kunne være aktuelle for oppgaven. Av disse ble 31 brukt i oppgaven. Fem nye variabler ble kalkulert etter informasjonen fra de opprinnelige 31 (se tabell 4).



Tabell 4 Variabelliste			
Variabel	Type	Deskriptive målinger	Analytiske målinger
Kjønn	Kategorisk	Andel	Regresjon
Alder	Kontinuerlig	Gjennomsnitt, standardavvik	
Samtykkeerklæring	Kategorisk		
Deltakelsesdato	Dato format		
Antibiotikabruk siste 24 t	Kategorisk		
Menstruasjon	Kategorisk		
Prevensjon	Kategorisk		
Prevensjonstype	Kategorisk	Andel	
Oral prevensjonstype, navn	Kategorisk	Andel	
Injisert prevensjonstype, navn	Kategorisk		
Subdermal prevensjonstype, navn	Kategorisk		
P-plaster, navn	Kategorisk		
Vaginal prevensjon, navn	Kategorisk		
Spiral, navn	Kategorisk		
Oral prevensjon, ATC-kode	Kategorisk		
Injisert prevensjon, ATC-kode	Kategorisk		
Subdermal prevensjon ATC-kode	Kategorisk		
P-plaster, ATC-kode	Kategorisk		
Vaginal prevensjon, ATC-kode	Kategorisk		
Spiral, ATC-kode	Kategorisk		
Høyde	Kategorisk		
Vekt	Kontinuerlig		
Vest på kontrollskål, neseprøve	Kategorisk		
Vekst på <i>S. aureus</i> selektiv agar, neseprøve	Kategorisk		
Koagulase test, neseprøve	Kategorisk		
Endelig <i>Staphylococcus aureus</i> status for neseprøve med bakterievekst	Kategorisk	Andel	Regresjon
Kommentarer, lab <i>Staphylococcus aureus</i>	Kontinuerlig		
<i>Staphylococcus</i> , dato for analyse	Dato format		
KMI (kalkulert)	Kontinuerlig	Gjennomsnitt, standardavvik	
KMI - grupper	Kategorisk	Andel	
Røyking	Kategorisk	Andel	Regresjon
Snusbruk	Kategorisk	Andel	Regresjon
Fysisk aktivitet	Kategorisk	Andel	Regresjon
Hormonell prevensjon (kalkulert)	Kategorisk	Andel	Regresjon
Hormonnivå kombinasjonspreparater (kalkulert)	Kategorisk	Andel	Regresjon
Hormonell prevensjon, kombinasjonspreparater og preparater som bare inneholder progestin (kalkulert)	Kategorisk	Andel	Regresjon

### 2.7.3 Rensing av datasett

Av de 1117 potensielle deltakere som var invitert til FF2 deltok 868. Av de opprinnelige 868 deltakerne, ble deltakere ekskludert etter predefinerte kriterier (se figur 2).



Figur 2 Flyttdiagram over studiepopulasjonen

## 2.8 Etikk

Prosjektet *Fit Futures 2* fikk godkjenning av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Nord-Norge(REK) i oktober 2011. Studentprosjektet "*Bruk av hormonelle prevensjonsmidler og Staphylococcus aureus nesebærerskap. Tromsøundersøkelsen: Fit Futures*" fikk godkjenning av Data- og publikasjonsutvalget for Tromsøundersøkelsen våren 2015, samt REK-godkjenning 04.08.2015. Alle ungdommene som deltok i studien, signerte en samtykkeerklæring ved oppmøte på Forskningsposten UNN (44).

### 3. Resultater

Studiepopulasjonen i FF2 besto av 348 menn og 427 kvinner. Av kvinnene var det 185 som ikke brukte hormonell prevensjon og 242 som brukte hormonell prevensjon. Gjennomsnittsalderen var 18,2-18,3 år (se tabell 5). Det var 21 og 19 personer svarte ikke i spørreskjema om røyking og snusbruk, og totalt antall i røyke- og snusvariabelen er derfor 754 og 756. Åtte personer svarte ikke i spørreskjema om fysisk aktivitet og totalt antall i fysisk aktivitetvariabelen er derfor 767.

<b>Tabell 5 Karakterisitika av studiepopulasjonen FF2 (n=775*). Verdier er antall (%), gjennomsnitt eller (standardavvik, SD)</b>			
	<b>Kvinner (n=427)</b>		<b>Menn (n=348)</b>
	Ikke-brukere(n=185) Antall (%)	Brukere(n=242) Antall (%)	Antall (%)
<b>Alder, år</b>			
17	9 (4,9)	5 (2,1)	4 (1,1)
18	129 (69,7)	191 (78,9)	267 (76,7)
19	32 (17,3)	34 (14,0)	57 (16,4)
20	7 (3,8)	9 (3,7)	10 (2,9)
21	8 (4,3)	3 (1,2)	10 (2,9)
<b>Alder kontinuerlig</b>	18,3 (0,81)	18,2 (0,61)	18,3 (0,68)
<b>KMI-kategori, kg/m<sup>2</sup></b>			
< 18,5	14 (7,6)	7 (2,9)	26 (7,5)
18,5-<25	132 (71,4)	180 (74,4)	223 (64,1)
25-<30	24 (13,0)	39 (16,1)	71 (20,4)
30 +	15 (8,1)	16 (6,6)	28 (8,0)
<b>KMI kontinuerlig</b>	23,0 (4,30)	23,1 (4,15)	23,5 (4,14)
<b>Røyking</b>			
Daglig	5 (2,8)	5 (2,1)	17 (5,1)
Av og til	29 (16,1)	47 (19,5)	74 (22,2)
Aldri	146 (81,1)	189 (78,4)	242 (72,7)
<b>Daglig snusbruk</b>			
Ja	33 (18,2)	80 (33,1)	112 (33,6)
Nei	148 (81,8)	162 (66,9)	221 (66,4)
<b>Fysisk aktivitet i fritid</b>			
Lavt nivå	25 (13,9)	35 (14,5)	90 (27,0)
Middels nivå	75 (41,7)	103 (42,7)	70 (21,0)
Høyt nivå	80 (44,4)	103 (42,7)	173 (52,0)

\* Antall kan variere pga missing

Av de 242 kvinnene som brukte hormonell prevensjon var det overvekt av orale preparater. Av de orale preparatene var de hyppigst brukte Microgynon®, Loette 28® og Cerazette® (se tabell 6).

<b>Tabell 6 Nåværende bruk av hormonell prevensjon FF2 (n=242)</b>		
	<b>Antall (n)</b>	<b>Prosent (%)</b>
<b>Hormonell prevensjonstype</b>		
Oral (tabletter)	216	89,3
P-sprøyte	1	0,4
P-stav	15	6,2
P-plaster	6	2,5
P-ring	4	1,7
Spiral	0	0
<b>Oral hormonell prevensjon (n=214)*</b>		
Cerazette	22	10,3
Diane	4	1,9
Loette 28	54	25,2
Marvelon	2	0,9
Mercilon	14	6,5
Microgynon	83	38,8
Oralcon	14	6,5
Qlaira	1	0,4
Synfase	2	0,9
Yasmin	6	2,8
Yasminelle	9	4,2
Annet	3	1,4
*2 deltakere brukte oral hormonell prevensjon, men oppga ikke type preparat i intervjuet.		

Prevalens av *S. aureus* nesebærerskap for den totale studiepopulasjonen var 51,6%. Blant kvinner som brukte hormonell prevensjon var 56,2% nesebærere av *S. aureus*, mens tilsvarende 42,2% hos kvinner som ikke brukte hormonell prevensjon. Denne forskjellen var signifikant ( $p=0,01$ ; tabell 7). Andelen nesebærere blant menn var 53,4%. Det var også en signifikant forskjell i prevalens for bærerskap i forhold til hormonell prevensjonstype ( $p=0,004$ ). I gruppen som brukte kombinasjonspreparater, var det 61,3% som var nesebærere sammenlignet med 34,2% hos gruppen som brukte progestinpreparater. Bærerskap var ikke signifikant assosiert med eksogent østrogennivå ( $p=0,19$ )

I gruppen med lavt fysisk aktivitetsnivå var 65,0% bærere, 44,9% var bærere i gruppen med middels nivå og 51,4% i gruppen med høyt nivå. forskjellene var statistisk signifikante ( $p=0,026$ ) (se tabell 7).

<b>Tabell 7 Karakterisitika av studiepopulasjonen etter <i>S. aureus</i> nesebærerskap. FF2 (kvinner; n=427*).</b>			
	<b>Ikke-bærer n (%)</b>	<b>Bærer n (%)</b>	<b>P-verdi**</b>
<b>Totalpopulasjon: (n=775)</b>			
<b>Kjønn og HP-bruk</b>			0,010
Kvinne, ikke-bruker	107 (57,8)	78 (42,2)	
Kvinne, bruker	106 (43,8)	136 (56,2)	
Menn	162 (46,6)	186 (53,4)	
<b>Kvinner: (n=427)</b>			
<b>Eksogent østrogen</b>			0,190
Lavt nivå	36 (44,4)	45 (55,6)	
Høyt nivå	40 (34,2)	77 (65,8)	
<b>HP-type</b>			0,004
Kombinert	77 (38,7)	122 (61,3)	
Progestin-preparater	25 (65,8)	13 (34,2)	
<b>Alder, år</b>			0,118
17	11 (78,6)	3 (21,4)	
18	156 (48,8)	164 (51,2)	
19	35 (53,0)	31 (47,0)	
20	5 (31,3)	11 (68,8)	
21	6 (54,4)	5 (45,5)	
<b>KMI-kategori, kg/m<sup>2</sup></b>			0,547
< 18,5	12 (57,1)	9 (42,9)	
18,5-<25	149 (47,8)	163 (52,2)	
25-<30	35 (55,6)	28 (44,4)	
30 +	17 (54,8)	14 (45,2)	
<b>Røyking</b>			0,153
Daglig	7 (70,0)	3 (30,0)	
Av og til	43 (56,6)	33 (43,4)	
Aldri	159 (47,5)	176 (52,5)	
<b>Daglig snusbruk</b>			0,059
Ja	47 (41,6)	66 (58,4)	
Nei	163 (52,6)	147 (47,4)	
<b>Fysisk aktivitet i fritid</b>			0,026
Lavt nivå	21 (35,0)	39 (65,0)	
Middels nivå	98 (55,1)	80 (44,9)	
Høyt nivå	89 (48,6)	94 (51,4)	
* Antall kan variere pga missing **Kji-kvadrat-test			

Logistisk regresjon med et interaksjonsledd mellom alder og snusbruk ble gjort for å undersøke sammenhengen mellom bruk av hormonell prevensjon og nesebærerskap. Kvinner som brukte kombinasjonspreparat, hadde en justert OR for nesebærerskap av *S. aureus* på 2,2 (95% KI=1,4-3,3). Kvinner som brukte progestin-preparater hadde en OR for nesebærerskap på 0,7(95% KI= 0,3-1,5). Det var signifikant høyere OR ved lav fysisk aktivitet og økende alder (se tabell 8).

<b>Tabell 8 Hormonell prevensjonsbruk og <i>S. aureus</i> nesebærerskap. OR og (95% KI) fra multivariabel logistisk regresjonsanalyse. FF2 kvinner (n=422*).</b>		
	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>
<b>Hormonell prevensjonsgruppe</b>		
Ikke bruker	1,0	(ref)
Bruker av kombinasjonspreparat	2,15	1,40-3,31
Bruker av progestin-preparat	0,69	0,33-1,48
<b>Alder, år</b>	1,49	1,05-2,11
<b>Røyking</b>		
Daglig	0,24	0,06-1,06
Av og til	0,59	0,34-1,02
Aldri	1,0	(ref)
<b>Daglig snusbruk</b>		
Ja	1,53	0,94-2,50
Nei	1,0	(ref)
<b>Fysisk aktivitet i fritid*</b>		
Lavt nivå	2,42	1,24-4,71
Middels nivå	1,0	(ref)
Høyt nivå	1,34	0,86-2,07
<b>Interaksjon</b>		
Alder x snusbruk	0,50	0,25-1,00
OR= odds ratio. KI= konfidensintervall. * Ekskluderte 2 deltakere som ikke oppga preparatnavn på oral hormonell prevensjon og 3 deltakere som svarte "annet" i oral hormonell prevensjonsvariabelen.		

Akaike Information Criterion(AIC) ble brukt for å sammenligne flere statistiske modeller i datasettet. KMI var den variabelen som bidro minst til å forklare variasjonen i bærerskap (se tabell 9).

**Tabell 9 AIC for statistiske modeller**

Effekt	Modell skår			Likelihood ratio tester		
	AIC av redusert modell	BIC av redusert modell	-2 Log likelihood av redusert modell	Kji-kvadrat	df	Sig.
Intercept	271,883	320,193	247,883	0	0	.
Snusbruk	272,637	316,922	250,637	2,755	1	0,097
Hormonbruk	286,781	327,040	266,781	18,899	2	0,000
Alder	272,041	316,326	250,041	2,158	1	0,142
<b>KMI</b>	<b>267,162</b>	303,395	249,162	1,280	3	<b>0,734</b>
Røyking	273,582	313,841	253,582	5,700	2	0,058
Fysisk aktivitet	274,473	314,731	254,473	6,590	2	0,037



## 4. Diskusjon

Det er ikke tidligere undersøkt om det er en sammenheng mellom hormonell prevensjon og nesebærerskap av *S. aureus* i en ungdomspopulasjon. I en tysk studie fant forfatterene en positiv assosiasjon mellom hormonell prevensjon og bærerskap blant kvinner i alderen 22-29 år(5). Blant de inkluderte i FF2 er det en statistisk signifikant sammenheng mellom hormonell prevensjon og bærerskap. Dette funnet diskuteres i følgende avsnitt.

### 4.1 Hovedfunn

#### 4.1.1 Hormonell prevensjon og bærerskap av *S.aureus*

Denne studien viser for første gang en assosiasjon mellom bruk av hormonell prevensjon og nesebærerskap av *S. aureus* også i en ungdomspopulasjon. Kvinner som bruker kombinasjonspreparater har høyere odds for nesebærerskap enn kvinner som ikke bruker hormonell prevensjon og kvinner som bruker progestin-preparater. Odds for bærerskap ved bruk av progestin-preparater er lavere enn for kvinner som ikke bruker hormonell prevensjon, men denne assosiasjonen er ikke statistisk signifikant. Hvorvidt progestin-preparater har en beskyttende effekt for bærerskap bør undersøkes i studier med egnet design. FF1 og FF2 er en longitudinell studie som, kanskje kan brukes til å undersøke den eventuelle kausale sammenhengen ved å følge utviklingen av nesebærerskap i forhold til oppstart på hormonell prevensjon.

Det var ingen signifikant assosiasjon mellom etinyløstradioldose og nesebærerskap av *S. aureus*. Prevalensen av nesebærerskap for kvinner som bruker prevensjon med høyt etinyløstradiol er 65,8%, som er en av de høyeste prevalensene i undergruppene som er testet. Prevalensen for nesebærerskap er også i overkant av ti prosentpoeng høyere enn for kvinner som bruker prevensjon med lavt etinyløstradiol. Det er derfor nærliggende å tenke at prevalensen av nesebærerskap øker ved høyere etinyløstradiol-dose. Denne studien har ikke nok statistisk styrke for å påvise en sammenheng.

Tidligere studier har beskrevet hormonell prevensjon som en risikofaktor for symptomatisk infeksjon, noe som tyder på at hormonell prevensjon kan ha en

immunmodulerende effekt (45-50). Denne effekten gjør at det kan være en kausal sammenheng mellom hormoninntak og bærerskap av *S. aureus*. Lavere nivåer av antimikrobielle peptider uttrykt av keratinocytter er en viktig faktor for nesebærerskap av *S. aureus* (51). Det er også vist at kjønnshormoner påvirker antimikrobielle peptider i genitaltraktus (52-54). Hvordan hormonell prevensjon påvirker immunsystem og bærerskap trengs ytterligere studier på.

## 4.2 Valg av kovariater

### 4.2.1 Alder

I denne studien ønsket man å undersøke en ungdomspopulasjon, og deltakere på over 21 år ble derfor ekskludert fra analysen. Tidligere undersøkelser har vist at ung alder predikerer for nesebærerskap av *S. aureus*(4). I motsetning til tidligere undersøkelser ser vi at prevalens av nesebærerskap øker med alderen, noe som kan ha sammenheng med at vi studerer en ungdomspopulasjon med et aldersspenn på bare fire år. Prevalensen i hele utvalget er høyere for bærerskap av *S.aureus* enn hva som tidligere er målt hos voksne i norske undersøkelser (55).

### 4.2.2 Fysisk aktivitet

Det er tidligere vist at fysisk aktivitet som involverer nærkontakt og risiko for mindre skader, er positivt assosiert med bærerskap av *S. aureus* (56). Vi fant signifikant høyere odds for bærerskap av *S. aureus* ved lav fysisk aktivitet. Variabelen fysisk aktivitet skiller ikke kontaktidrett med risiko for skader fra idrett uten nærkontakt og uten skaderisiko og dette kan gi skjevhet i materialet.. Det er i tillegg relevante umålte variabler som eksempelvis sosialt nettverk som kan være assosiert til bærerskap.

### 4.2.3 Tobakksbruk

To justeringsvariabler for tobakksbruk var tatt med i analysen, snusbruk og røyking. Det har ikke vært mulig å finne litteratur om at snusbruk tidligere har vært sett i sammenheng med nesebærerskap av *S.aureus*. I resultatene fra denne undersøkelsen ser man høyere odds for bærerskap av *S.aureus* ved daglig bruk av snus, men denne tendensen er ikke statistisk signifikant. Dette er en mulig risikofaktor for nesebærerskap av *S.aureus* som bør undersøkes videre i andre studier.

Røyking har i tidligere undersøkelser vist å være en av de sterkeste miljøfaktorene som hemmer nesebærerskap av *S.aureus* (26, 28, 57). I vår undersøkelse var det kun ti kvinner som røykte daglig, og det er derfor ikke statistisk styrke til å påvise denne sammenhengen. Vi ser likevel samme tendens som tidligere studier har vist ved at røyking er en beskyttende faktor for bærerskap av *S.aureus*.

En forskjell i bærerskap for snusbruk og røyking kan si noe om mekanismen for at røyking beskytter for nesebærerskap. En forklaring kan være at snusbruk påvirker lokalt i munnhule og oralslimhinne, mens sigarettøyk i større grad involverer hele luftveien, inkludert nese og neselimhinne. Noen forklaringer til den beskyttende effekten til røyking er baktericid effekt av sigarettøyk (57), samt økt immunaktivitet assosiert med hypoksi induisert av sigarettøyking (26).

### 4.3 Intern validitet

#### 4.3.1 Studiedesign

FF2 er en tverrsnittstudie på en frisk populasjon av unge individer. Deltakelsen er høy, og det er mye informasjon tilgjengelig om hver deltaker.

Tverrsnittstudier måler eksponisjon og utfall samtidig, og man kan derfor ikke fastslå kausale sammenhenger med et slikt studiedesign.

#### 4.3.2 Tilfeldige feilkilder og presisjon

Detaljerte protokoller ble utviklet av Fit Futures administrasjon før studiestart for å minimalisere tilfeldige feil. Studien var utført på Forskningsposten som er en spesialisert avdeling ved UNN. Alle som samlet inn prøver og data var trent i prosedyrer. Stor studiepopulasjon gjør risikoen mindre for effekt av tilfeldig feil. Ved manglende vekst på blodagar (kontroll) ved laboratoriet ble prøven vurdert som ugyldig, og ikke inkludert i denne studien. Man antar at manglende bakterievekst skyldes at prøven er tatt på feil måte eller at det er noe galt med utstyret som er brukt.

#### 4.3.3 Seleksjonsbias

Høy andel (77,7%) av de inviterte ungdommene deltok på studien, noe som kan være med på å redusere seleksjonsbias. Gjennomsnittsalder er også representativt for ungdomsgruppen. Imidlertid er det funnet sammenheng mellom høyere KMI i FF1 og lavere fremmøte til FF2 blant jenter i

studieforberedende utdanning (58). Dette kan tyde på forskjeller i motivasjon til å delta i undersøkelsen, kan foreligge, der eksempelvis individer med mange risikofaktorer ikke ønsker å delta i en helseundersøkelse for å få bekreftet dårlig helsestatus. En artikkel basert på Tromsøundersøkelsen fant høyere mortalitet hos de som deltok bare på den siste av fire undersøkelser, enn hos personer som deltok på alle undersøkelser(59). Dette gjør at man kanskje ser på en friskere ungdomsbefolkning enn gruppen som ikke deltok i undersøkelsen.

Yrkesfaglige studieretninger var underrepresentert i FF2, sannsynligvis på grunn av at yrkesfaglige studieretninger har lærlingtid på VG3. Om det er forskjeller i helsestatus eller miljøfaktorer mellom yrkesfaglige studieretninger og studiespesialiserende studieretninger kan man få en feilfordeling av populasjonen.

#### **4.3.4 Informasjonsbias**

Innsamlingen og analysearbeidet av neseprøvene var gjort av trente sykepleiere og laboratorieteknikere som etter opplæring benyttet en skriftlig protokoll for korrekt utførelse av arbeidet. Ved manglende vekst på blodagar (kontroll) ved laboratoriet ble prøven vurdert som ugyldig, og ikke inkludert i denne studien. Man antar at manglende bakterievekst skyldes at prøven er tatt på feil måte eller at det er noe galt med utstyret som er brukt.

Deltakere som hadde brukt antibiotika de siste 24 timer ble ekskludert fra denne studien på grunn av at man kan anta at slike preparater kan påvirke bakterieflora i neseslimhinne og gi informasjonsbias.

Det ble kun tatt én neseprøve, noe som gjør at det ikke er mulig å skille mellom persistente og intermitterende bærere. Dette kan føre til misklassifikasjon av bærerstatus. Dette kan forklare at prevalensen for bærerskap i totalpopulasjonen er noe høyere enn forventet ut fra tidligere studier på voksne(55, 60).

I variablene både i intervju og spørreskjema, kan det tenkes at deltakere både underrapporterer og overrapporterer. Det er kjent fra andre undersøkelser at deltakere gjerne underrapporterer faktorer som kan gi helserisiko, slik som

røyking og snusbruk (61), mens de overrapporterer fysisk aktivitet som kan gi helsegevinst (62).

#### **4.3.5 Modellseleksjon**

Den kausale strukturen foreslått av DAGitty, anbefaler programmet minimum å justere for fysisk aktivitet, alder, KMI, røyking og snusbruk (se vedlegg 1). I denne modellen er det minst tre umålte variabler som kan påvirke estimatet. Sosialt nettverk er eneste variabel som er assosiert til både eksposisjon og nesebærerskap (63). Verken direkte effekt eller total effekt kan estimeres uten bias når det mangler data på denne variabelen. Dette vil gi noe bias i den valgte modellen, men det er usikkert i hvilken størrelse eller retning.

Den kausale sammenhengen mellom variablene trenger ikke være åpenbar. I den gjeldende modellen (se vedlegg 1) er det for eksempel valgt at pilen skal gå fra fysisk aktivitet til KMI, det vil si at fysisk aktivitet påvirker KMI. Hvis eksempelvis pilen snus slik at KMI påvirker fysisk aktivitet blir modellen annerledes og DAGitty angir at total effekt ikke kan estimeres uten bias.

AIC skåren viste at KMI bidro minst til å forklare variasjonen i nesebærerskap og KMI ble derfor ikke tatt med i regresjonsanalysen.

#### **4.3.6 Interaksjon**

For å undersøke mulige interaksjoner mellom variabler, ble det gjort en interaksjonsanalyse med to-veis interaksjoner mellom alle variablene i en multiplikativ modell. En interaksjon mellom snusbruk og alder var signifikant ( $p=0,050$ ). Det ble besluttet å ta dette interaksjonsleddet med i modellen. Dette påvirket AIC skåren i liten grad.

Noe av sammenhengen man kan se mellom hormonell prevensjon kan komme av ukjente interaksjoner og confoundere, spesielt seksuell aktivitet som undersøkelsen ikke har data om. Den omvendte effekten på bærerskap som finnes mellom brukere av kombinasjonspreparater og brukere av progestin-preparater taler mot at seksuell aktivitet spiller en stor rolle som potensiell confounder.

Diabetes mellitus er en kjent risikofaktor for nesebærerskap av *S.aureus* (25). I ungdomspopulasjonen var det kun to deltakere som anga diagnosen diabetes mellitus type 1, og det vil derfor ikke ha hatt noen effekt som kovariat på analysen. D-vitamin nivå er også en kjent risikofaktor (28). Denne ble ikke inkludert grunnet uferdige analyser av blodprøven og vil kunne gi et bias av ukjent styrke og retning.

Sammenhengen som finnes mellom eksogene kjønnshormoner og nesebærerskap av *S.aureus* gjør at det er sannsynlig at endogent hormonnivå også kan ha effekt på bærerskap. Dette kan være et potensielt kovariat som kan være med på å gi bias av ukjent styrke i denne undersøkelsen.

#### 4.4 Ekstern validitet

Dette er en studie som inviterte alle elever ved 3. året videregående skole samt de som deltok i FF1 der 93% av alle VG1 elever deltok. Dette gjør at det er et ukjent antall ungdommer i samme aldersgruppe som ikke ble invitert grunnet at de ikke startet videregående skole i tidsrommet jamfør seleksjonsdiskusjonen ovenfor. Tall fra oppfølgingstjenesten (OT) fra skoleåret 2011/2012 da FF1 ble gjennomført sier at 919 ungdommer i Troms fylke var meldt til OT grunnet at de ikke var i arbeid eller opplæring (64). Hvor mange av disse som gjelder Tromsø kommune og hvor mange som potensielt kunne vært invitert til undersøkelsen er usikkert.

Med så høy deltakelse, er det likevel holdepunkter for at studien er representativ for aldersgruppen både på lokalt og nasjonalt nivå. Den er muligens også representativ for andre kaukasiske ungdommer med tilnærmet samme levestandard i andre vestlige land.

#### 4.5 Konklusjon

I ungdomspopulasjonen i FF2 er det en signifikant sammenheng mellom bruk av hormonell prevensjon og økt odds for nesebærerskap. Denne sammenhengen avhenger av type preparat og blir sterkere når man kun ser på kvinner som bruker kombinasjonspreparater. Undersøkelsen ga ikke signifikante funn om eksogent østrogennivå i kombinasjonspreparater predikerer bærerskap, men andelen bærere er høyest hos kvinner som bruker preparater med høyere hormonnivå. På grunn av for liten studiepopulasjon er det ikke statistisk styrke til å påvise en mulig assosiasjon.

Det er umålte variabler som kan gi bias i estimatene, men nivå og retning er ukjent. En annen svakhet ved studiet er mulig misklassifikasjonsbias ved at det bare er tatt en neseprøve. Dette gjør det umulig å skille persistente fra intermitterende bærere. FF2 er en tverrsnittstudie og det kreves derfor videre studier med andre studiedesign for å avdekke kausalitet. Grunnet høy deltakelse i undersøkelsen er det holdepunkter for at studien er representativ for aldersgruppen.

Man vet lite om virkningsmekanismen for assosiasjonen mellom hormonell prevensjon og bærerskap av *S. aureus*, og det trengs ytterligere studier for å undersøke om det er en kausal sammenheng. Siden det er en klar sammenheng mellom bruk av hormonell prevensjon og nesebærerskap av *S. aureus* vil det være aktuelt å undersøke om den samme sammenhengen underbygges ved måling av endogene kjønns hormoner.

***Takk til deltakere i Fit Futures, Forskningsposten UNN Tromsø, Tromsøundersøkelsen; Fit Futures ledelse, Raul Primicerio, mamma, pappa og mine veiledere Lars Småbrekke, Karina Olsen og Anne-Sofie Furberg.***

## 5. Tabeller

<b>Tabell 1</b> Tidsbruk 5. års oppgave .....	11
<b>Tabell 2</b> Innhold av etinyløstradiol i kombinasjonspreparater .....	14
<b>Tabell 3</b> Kombinasjonspreparater og progestin-preparater .....	14
<b>Tabell 4</b> Variabelliste .....	17
<b>Tabell 5</b> Karakterisitika av studiepopulasjonen .....	20
<b>Tabell 6</b> Nåværende bruk av hormonell prevensjon .....	21
<b>Tabell 7</b> Karakterisitika av studiepopulasjonen etter nesebærerskap .....	22
<b>Tabell 8</b> Hormonell prevensjonsbruk og <i>S. aureus</i> nesebærerskap .....	23
<b>Tabell 9</b> AIC for statistiske modeller .....	24

## 6. Figurer

<b>Figur 1</b> Skåler brukt ved laboratoriet .....	13
<b>Figur 2</b> Flytdiagram over studiepopulasjonen .....	18



## 7. Referanser

1. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751-62.
2. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998;339(8):520-32.
3. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, Hu J, Pfaller MA, Wenzel RP, et al. Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(6):481-4.
4. Armstrong-Esther CA. Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann Hum Biol*. 1976;3(3):221-7.
5. Zanger P, Nurjadi D, Gaile M, Gabrysch S, Kremsner PG. Hormonal contraceptive use and persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1625-32.
6. Choi CS, Yin CS, Bakar AA, Sakewi Z, Naing NN, Jamal F, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(6):458-64.
7. Winkler J, Block C, Leibovici L, Faktor J, Pitlik SD. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: correlation with hormonal status in women. *J Infect Dis*. 1990;162(6):1400-2.
8. Smith G. Alexander Ogston (1844-1929). *Br J Surg*. 1965;52(12):917-20.
9. NORM/NORM-VET. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. 2015.
10. ECDC. Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2000 2005-2016 [updated 19.04.16 19.04.16]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
11. ECDC. Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2014 2005-2016 [updated 19.04.16 19.04.16]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
12. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):11-6.
13. Tong SY, Chen LF, Fowler VG, Jr. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*: what is the clinical relevance? *Semin Immunopathol*. 2012;34(2):185-200.
14. Folkehelseinstituttet. Prevalens av infeksjoner og antibiotikabruk i helseinstitusjoner (PIAH) - Overvåkningsmal for sykehus 2014. Available from: <http://www.fhi.no/dokumenter/fe1680f36c.pdf>.
15. Calfee DP. Crisis in hospital-acquired, healthcare-associated infections. *Annu Rev Med*. 2012;63:359-71.

16. Scott RD. The direct medical costs of Healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. 2009.
17. Eriksen HM, Bjørnholt J, Kacelnik O, Løwer HL. NOIS årsrapport 2014 Infeksjon i operasjonsområdet (NOIS-POSI). smittevern Df; 2015.
18. Folkehelseinstituttet. Prevalensundersøkelser av helsetjenesteassosierte infeksjoner og antibiotikabruk i sykehus, NOIS-PIAH - Resultater fra prevalensundersøkelsene 2015 [updated 10.05.1631.05.16]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=103378>.
19. Folkehelseinstituttet. Prevalensundersøkelser av helsetjenesteassosierte infeksjoner og antibiotikabruk i sykehjem. NOIS-PIAH - Resultater fra prevalensundersøkelsene 2015 [updated 10.05.201631.05.16]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=103382>.
20. Andersen BM, Rasch M. [Nosocomial infections in nursing homes in Oslo]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(24):2371-3.
21. Quinn GA, Cole AM. Suppression of innate immunity by a nasal carriage strain of *Staphylococcus aureus* increases its colonization on nasal epithelium. *Immunology*. 2007;122(1):80-9.
22. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):505-20.
23. van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *J Infect Dis*. 2009;199(12):1820-6.
24. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004;364(9435):703-5.
25. van Belkum A, Melles DC, Nouwen J, van Leeuwen WB, van Wamel W, Vos MC, et al. Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2009;9(1):32-47.
26. Sollid JU, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. *Infect Genet Evol*. 2014;21:531-41.
27. Olsen K, Danielsen K, Wilsgaard T, Sangvik M, Sollid JU, Thune I, et al. Obesity and *Staphylococcus aureus* nasal colonization among women and men in a general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e63716.
28. Olsen K, Falch BM, Danielsen K, Johannessen M, Ericson Sollid JU, Thune I, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status. The Tromso Staph and Skin Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):465-73.
29. Muthukrishnan G, Quinn GA, Lamers RP, Diaz C, Cole AL, Chen S, et al. Exoproteome of *Staphylococcus aureus* reveals putative determinants of nasal carriage. *J Proteome Res*. 2011;10(4):2064-78.
30. Guerriero G. Vertebrate sex steroid receptors: evolution, ligands, and neurodistribution. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1163:154-68.
31. Waller DG, Renwick, A.G., Hillier, K. . *Medical Pharmacology and Therapeutics*. Third edition: Saunders Elsevier; 2010.
32. Evans G, Sutton EL. Oral contraception. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):479-503.

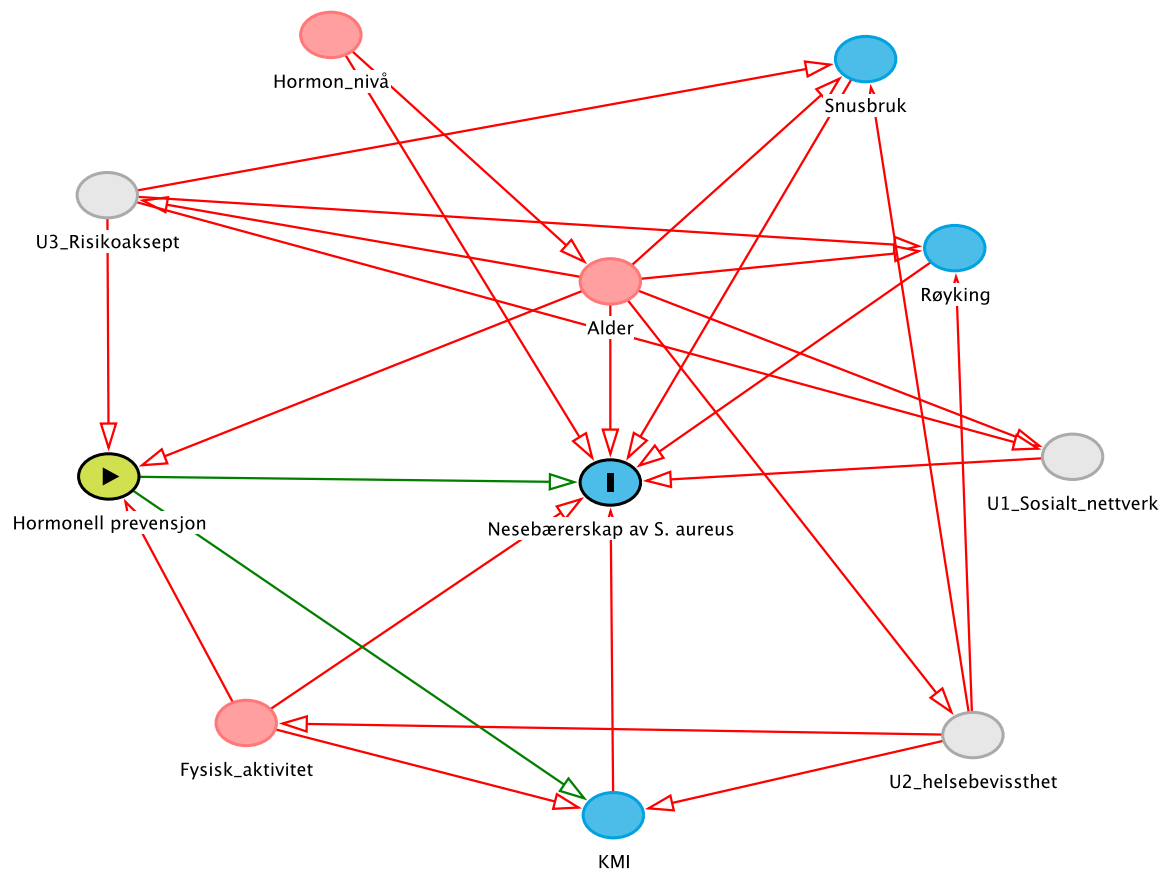
33. T14.1.2 Gestagener: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 04.04.1426.04.16]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/45963>.
34. L14.2.1.1 Monofasepreparater; p-piller, p-vaginalring, p-plaster: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 15.04.1526.04.16]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/46425?expand=1>.
35. Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Njolstad I. The sixth survey of the Tromso Study (Tromso 6) in 2007-08: collaborative research in the interface between clinical medicine and epidemiology: study objectives, design, data collection procedures, and attendance in a multipurpose population-based health survey. *Scand J Public Health*. 2013;41(1):65-80.
36. Furberg AS. Fit Futures 2 - en del av Tromsøundersøkelsen 2014 [updated 13.06.1418.04.16]. Available from: [https://uit.no/om/enhet/artikkel?p\\_document\\_id=203743&p\\_dimension\\_id=88111](https://uit.no/om/enhet/artikkel?p_document_id=203743&p_dimension_id=88111).
37. Sørensen M. WM, Sollid J., Furberg AS., Klingenberg C. Allergic disease and Staphylococcus aureus carriage in adolescents in the Arctic region of Norway. 2016.
38. Fit Futures 2 T. Prosedyre for utsæd av nese og halsprøver(nese1 og hals1). 2012.
39. Statens legemiddelverk - Norwegian Medicines Agency 2016 [04.04.16]. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Sider/default.aspx>.
40. Felleskatalogen AS 2016 [04.04.16]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/>.
41. Emaus A, Veierod MB, Furberg AS, Espetvedt S, Friedenreich C, Ellison PT, et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(6):1022-30.
42. Textor J. DAGitty 2015. Available from: <http://www.dagitty.net/>.
43. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:70.
44. 2 FF. Samtykkeerklæring 2014 [updated 13.06.1422.05.16]. Available from: <https://uit.no/Content/320450/SamtykkeFF2012.pdf>.
45. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL, Jr., et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):380-5.
46. Baeten JM, Lavreys L, Overbaugh J. The influence of hormonal contraceptive use on HIV-1 transmission and disease progression. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):360-9.
47. Cottingham J, Hunter D. Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. *Genitourin Med*. 1992;68(4):209-16.
48. Cherpès TL, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B Streptococcus colonization. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1422-8.
49. Piccoli GB, Colla L, Mezza E, Burdese M, Cammarota T, Piccoli G. Oestrogenprogestagens and severe acute pyelonephritis: a casual or causal association? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2337.

50. Smith JS, Herrero R, Munoz N, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Bosch FX, et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among middle-age women in Brazil and the Philippines. *Sex Transm Dis*. 2001;28(4):187-94.
51. Zanger P, Nurjadi D, Vath B, Kremsner PG. Persistent nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is associated with deficient induction of human beta-defensin 3 after sterile wounding of healthy skin in vivo. *Infect Immun*. 2011;79(7):2658-62.
52. King AE, Fleming DC, Critchley HO, Kelly RW. Differential expression of the natural antimicrobials, beta-defensins 3 and 4, in human endometrium. *J Reprod Immunol*. 2003;59(1):1-16.
53. Han JH, Kim MS, Lee MY, Kim TH, Lee MK, Kim HR, et al. Modulation of human beta-defensin-2 expression by 17beta-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells. *Cytokine*. 2010;49(2):209-14.
54. Biswas B, Yenugu S. Antimicrobial responses in the male reproductive tract of lipopolysaccharide challenged rats. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(6):557-68.
55. Skramm I, Moen AE, Bukholm G. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: frequency and molecular diversity in a randomly sampled Norwegian community population. *APMIS*. 2011;119(8):522-8.
56. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*. 2005;352(5):468-75.
57. Wang JT, Liao CH, Fang CT, Chie WC, Lai MS, Lauderdale TL, et al. Prevalence of and risk factors for colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among adults in community settings in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2957-63.
58. Moberg A. GSN, Emaus N., Furberg A-S. . Hvilke ungdommer møter til gjentatte helseundersøkelser? Tromsøundersøkelsen: Fit Futures. Folkehelsekonferansen 2013; Oslo2013.
59. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njolstad I. Cohort profile: the Tromso Study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):961-7.
60. Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, Sollid JU, Sundsfjord A, Thune I, et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromso Staph and Skin Study. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):143-52.
61. Gerritsen M, Berndt N, Lechner L, de Vries H, Mudde A, Bolman C. Self-Reporting of Smoking Cessation in Cardiac Patients: How Reliable Is It and Is Reliability Associated With Patient Characteristics? *J Addict Med*. 2015;9(4):308-16.
62. Rzewnicki R, Vanden Auweele Y, De Bourdeaudhuij I. Addressing overreporting on the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) telephone survey with a population sample. *Public Health Nutr*. 2003;6(3):299-305.
63. Vikan I, Primicerio R, G.S. S, Sollid J, Nielsen C, Olsen K, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* in social networks. 26th ECCMID; Amsterdam, Netherlands2016.
64. Utdanningsdirektoratet. Status fra oppfølgingstjenesten per 15. juni 2012 - analyse med tabeller og figurer 2012 [26.04.16]. Available from:

<http://www.udir.no/Tilstand/Analyser-og-statistikk/vgo/Gjennomforing---Ny-Giv1/Ungdom-utenfor-opplaring-og-arbeid--tall-for-skolearet-2011-2012/>.

# Vedlegg

## Vedlegg 1



Figur 3 DAGitty modell