

# Ocena občutljivosti povzročiteljev nezapletenih okužb sečil za peroralne betalaktamske antibiotike z matematičnim modelom

Antimicrobial susceptibility estimation of uncomplicated urinary tract infection pathogens to oral beta-lactam antibiotics with a mathematical model

Kristina Nadrah,<sup>1,3</sup> Iztok Štrumbelj,<sup>2</sup> Bojana Beović<sup>1,3</sup>

## Izvleček

**Izhodišče:** Nezapletene okužbe sečil so ena najpogostejših okužb pri zdravih mladih ženskah. Za zdravljenje tovrstnih okužb izberemo antibiotike ozkega spektra z delovanjem na najpogostejše povzročitelje. Ker je zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil večinoma izkustveno, smo v raziskavi ocenili, kakšna je občutljivost najpogostejših povzročiteljev za peroralne betalaktamske antibiotike in ali so primerni za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb sečil v primerih, kadar ne moremo uporabiti antibiotikov izbire.

**Metode:** Iz teoretične porazdelitve pogostosti različnih vrst povzročiteljev okužb sečil in deležev občutljivosti resničnih izolatov urinkultur pri ženskah smo z uporabo matematičnega modela izračunali oceno skupne občutljivosti za peroralne betalaktamske antibiotike.

**Rezultati:** Ocenjena skupna občutljivost za ampicilin je bila slaba (50 %), za cefalosporine prve, druge in tretje generacije pa med 88 % in 90 %.

**Zaključek:** Matematični model za oceno občutljivosti je zanimivo orodje, s katerim lahko napovemo klinično učinkovitost antibiotikov na podlagi lokalne občutljivosti in pogostosti povzročiteljev. Na podlagi naših rezultatov ugotavljamo, da so med betalaktamskimi antibiotiki za zdravljenje cistitisa najprimernejši cefalosporini prve generacije.

## Abstract

**Background:** Uncomplicated urinary tract infections are among the most common infections in young healthy women. When treating such infections we use narrow-spectrum antibiotics with activity against the most common pathogens. The treatment of such infections is usually empirical, therefore in our study we estimated the susceptibility of the most common isolates to oral betalactam antibiotics to determine whether they are an acceptable alternative in case of contraindications to first-line agents.

**Methods:** We used a theoretical distribution of the frequency of urinary tract pathogens and antimicrobial susceptibilities from clinical urinary cultures in women to calculate an estimate of overall susceptibility of the pathogens using a mathematical model.

**Results:** The estimated susceptibility to ampicillin was low (50 %), but much higher for cephalosporins of 1st to 3rd generation (88 % – 90 %).

<sup>1</sup> Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Maribor Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

Bojana Beović, e: bojana.beovic@kclj.si

## Ključne besede:

okužbe sečil; cefalosporini; cefadroksil; protimikrobna občutljivost

## Key words:

urinary tract infections; cephalosporins; cefadroxil; antimicrobial susceptibility

Prispelo: 19. 7. 2018

Sprejeto: 28. 8. 2018

**Conclusion:** The mathematical model for susceptibility estimation represents an interesting tool for predicting clinical efficacy of antibiotics, based on local antibiotic susceptibility and frequency of pathogens. Our results show that among betalactam antibiotics, 1st generation cephalosporins are suitable for the treatment of uncomplicated cystitis.

**Citirajte kot/Cite as:** Kristina Nadrah, Iztok Štrumbelj, Bojana Beović. [Antimicrobial susceptibility estimation of uncomplicated urinary tract infection pathogens to oral beta-lactam antibiotics with a mathematical model]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(9–10):458–63.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2855

## 1 Uvod

Nezapletene okužbe sečil se pojavljajo pri nenosečih, predmenopavznih ženskah brez anatomskih ali funkcionalnih nepravilnosti sečil ter brez pridruženih bolezni (1). Gre za zelo pogoste okužbe, ki predstavljajo enega najpogostejših vzrokov za obisk zaradi okužbe pri izbranem zdravniku, še posebej so pogoste pri mladi delovno aktivni ženski populaciji (2). Najpogostejši je cistitis, ki se pri ženskah pogosto ponavlja. Ocenjuje se, da se pri mladih zdravih ženskah cistitis ponovi v prvih 6 mesecih kar v četrtini primerov, vsaka ponovitev pa poveča verjetnost za ponovno ponovitev (3). Ker se tovrstne okužbe pogosto ponavljajo, je potrebno skrbno izbrati pravilno zdravljenje, da se ob pogostem jemanju ne pojavi odpornost na peroralne antibiotike in s tem povezana nepotrebna hospitalizacija. Najpogostejši povzročitelj nezapletenih okužb sečil je *Escherichia coli*, ki ji sledijo druge enterobakterije in *Staphylococcus saprophyticus* (1,3,4).

Za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil izberemo antibiotik ozkega spektra z delovanjem na najpogostejše povzročitelje, ki ga bolnice dobro prenašajo, ob tem pa skušamo omejiti ekološko škodo, ki jo bo jemanje antibiotika povzročilo. Zaradi velike ekološke škode se fluorokinolonom v dobi skokovitega porasta odpornosti pri po Gramu negativnih bakterijah izogibamo (1,3,5),

prav tako pa v Sloveniji v zadnjem času beležimo vse slabšo občutljivost enterobakterij na fluorokinolone (6).

Zdravili izbire za nezapletene okužbe spodnjih sečil sta nitrofurantoin ali fosfomicin (1,6). Če zdravili iz katerega koli razloga pri bolnicah nista dopustni ali ju bolnice slabo prenašajo, pridejo v poštev betalaktamski antibiotiki, čeprav so ob kratkotrajnem zdravljenju manj učinkoviti (1,7), najverjetneje zaradi manj ugodne farmakokinetike (7). Zaradi pogoste visoke odpornosti *E. coli* proti aminopenicilinom se ti ne priporočajo za izkustveno zdravljenje okužb sečil (1,3,5,8). Evropsko združenje za urologijo v svojih smernicah kot alternativo ponuja za zdravljenje nezapletenih okužb sečil peroralne cefalosporine ali kombinacije aminopenicilinov z inhibitorji betalaktamaz (1), vendar se je ob tem potrebno zavedati velike ekološke škode (9), zato naj se ti antibiotiki uporabljajo le, kadar sta zdravili izbire prepovedani.

EUCAST (*angl.* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) navaja, da peroralni cefalosporini za zdravljenje sistemskih okužb niso primerni, ker ne dosegajo zadostnih koncentracij v tkivih dovolj časa; primerni so le za nezapletene okužbe spodnjih sečil (8,10). Da bi v primerjavo antibiotikov vključili peroralne cefalosporine, smo se v raziskavi omejili na nezaple-

tene okužbe spodnjih sečil. Priporočila za antibiotično zdravljenje temeljijo na pogostnosti povzročiteljev in njihovi občutljivosti za antibiotike.

Namen prispevka je z matematičnim modelom na osnovi regionalnih podatkov o občutljivosti in pogostosti povzročiteljev iz literature izračunati skupno občutljivost in s tem posredno predvideti klinično učinkovitost povzročiteljev nezapletenih okužb sečil v Pomurju za peroralne betalaktamske antibiotike in razpravljati o modelu ter omejitvah rezultatov.

## 2 Material in metode

Za oceno občutljivosti celotne populacije izolatov smo uporabili dva dejavnika: teoretično porazdelitev pogostosti različnih vrst pri akutnem cistitisu in deleže občutljivosti resničnih izolatov za posamezen antibiotik iz Pomurja. Za teoretični delež pogostosti vrst smo vzeli podatke iz literature, upoštevali smo prevalenco vrst, ki jih kot povzročitelje nezapletenega cistitisa navaja združenje evropskih urologov. Najpogostejša je bakterija *E. coli* (79 %), po 7 % povzročiteljev pa predstavljajo: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *S. saprophyticus* (1).

Izolati, pri katerih smo po metodah EUCAST določili občutljivost za antibiotike, so izolati iz Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* iz leta 2016 in izolati vrste *S. saprophyticus* iz let 2014–2017 (od 2014 do oktobra 2017). Vsi izolati v tabelah so prvi izolati vsake bakterijske vrste iz sečil pri bolnicah z okužbo sečil – izolate moških smo izključili iz analize, saj okužbe sečil pri moških niso nezapletene (1).

Iz navedenih podatkov o prevalenci in iz rezultatov testiranja navedenih vrst smo izračunali delež teoretične populacije izolatov, občutljive za antibiotik (DTPIOA) pri posamezni bakterijski vrsti in pri vseh izolatih skupaj. DTPIOA je zmnožek deleža občutljivosti za antibiotik (izražen v odstotkih) in prevalenca vrste (delež števila 1; 1 je celotna populacija izolatov). Primer: občutljivost izolatov *E. coli* za ampicilin je 49,4 %, prevalenca *E. coli* v celotni populaciji je 0,79, zmnožek za *E. coli* je  $49,4 \% \times 0,79 = 39,9 \%$ , kar je delež teoretične populacije izolatov *E. coli*, občutljive za ampicilin. Seštevki deležev teoretičnih populacij vseh izolatov, občutljivih za antibiotik, so skupni deleži teoretične populacije izolatov, občutljive za posamezen antibiotik, ki pove verjetnost, kolikšen del skupine teh izolatov je občutljiv za posamezen antibiotik.

## 3 Rezultati

Delež skupne teoretične populacije izolatov občutljivih za ampicilin je le 50 %, za amoksicilin s klavulansko kislino pa 83 %, medtem ko je občutljivost za cefalosporine višja in doseže okoli 90 % za prvo (cefadroksil) in tretjo generacijo cefalosporinov (cefiksime).

Rezultati so prikazani v Tabeli 1.

## 4 Razpravljanje

V raziskavi o zdravljenju okužb sečil v urgentnih centrih v ZDA je bila odpornost izolata na predpisano izkustveno peroralno antibiotično zdravljenje pomemben dejavnik za poslabšanje stanja in ponoven obisk urgentnega centra (11). Za zdravljenje nezapletenega cistitisa, povzročenega z *E. coli*, izsledki kliničnih raziskav, ekspertna mnenja in matematični modeli napovedujejo, da je izkustveno zdravljenje s trimetoprim/sulfa-

metoksazolom (TMP/SMX) primerno, če je odpornost proti TMP/SMX pod 20 % (5). Če bi rezultate občutljivosti na antibiotike v Tabeli 1 ocenjevali po tem merilu, bi ugotovili, da ampicilin (rezultati veljajo tudi za amoksicilin) za izkustveno zdravljenje ni primeren, delež teoretične populacije izolatov, občutljivih za ampicilin, je namreč le 50 %.

Delež teoretične populacije izolatov, občutljivih za amoksicilin s klavulansko kislino, je 83 %, ocena občutljivosti za peroralne cefalosporine od prve do tretje generacije (cefadroksil, cefuroksim aksetil, cefiksime) pa je okrog 90 %. Ti antibiotiki so primerni za izkustveno zdravljenje, vendar je ekološka škoda pri uporabi antibiotikov širokega spektra velika. Ocenjujemo, da je cefadroksil primerna alternativa za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, če so zdravila prve izbire pri bolnici prepovedana.

Evropsko združenje za urologijo za zdravljenje cistitisa s cefadroksilom priporoča tridnevno zdravljenje (1), slovenska priporočila za betalaktamske antibiotike pa svetujejo od 3- do 7-dnevno zdravljenje (6). Kratkotrajno zdravljenje okužb sečil z betalaktamskimi antibiotiki je sicer manj učinkovito kot zdravljenje s TMP/SMX ali fluorokinoloni, zato je smiselno podaljšati zdravljenje na najmanj 5 dni (5,7). Cefadroksil je primeren tudi za zdravljenje cistitisa pri nosečnicah (1,12).

Prednost uporabljenega matematičnega modela je v tem, da z eno številko izrazi skupno občutljivost za antibiotik vseh povzročiteljev, ki so vključeni v model. Na podlagi tega lahko izračunamo rezultate za različne deleže posameznih povzročiteljev iz različnih virov. Podoben koncept izračunane (prehtane) izbire izkustvenega antibiotika

**Tabela 1:** Deleži občutljivosti za antibiotike in delež teoretične populacije izolatov, ki je občutljiv za antibiotik (teoretična sestava izolatov: *Escherichia coli* 79 %, *Klebsiella pneumoniae* 7 %, *Proteus mirabilis* 7 %, *Staphylococcus saprophyticus* 7 %).

Bakterijska vrsta	Število testiranih izolatov	Ampicilin		Amoksicilin s klavulansko kislino		Cefadroksil		Cefuroksim aksetil		Cefiksime	
		Delež S (%)*	DTPIOA (%)**	Delež S (%)*	DTPIOA (%)**	Delež S (%)*	DTPIOA (%)**	Delež S (%)*	DTPIOA (%)**	Delež S (%)*	DTPIOA (%)**
<i>Escherichia coli</i>	1.033	49,4	39,0	82,3	65,0	90,1	71,2	88,2	69,7	89,6	70,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	137	0,0	0,0	72,3	5,1	73,7	5,2	72,3	5,1	74,5	5,2
<i>Proteus mirabilis</i>	127	56,7	4,0	85,0	6,0	96,9	6,8	100,0	7,0	100,0	7,0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	57	100	7,0	100	7,0	100	7,0	100	7,0	100	7,0
Skupaj	1.354	/	50,0	/	83,0	/	90,1	/	88,7	/	90,0

\* Delež občutljivih izolatov, ki za antibiotik veljajo za nezapletene okužbe sečil po smernicah EUCAST. Percentage of susceptible isolates for uncomplicated urinary tract infections (EUCAST guidelines).

\*\* Delež teoretične populacije izolatov, občutljiv za antibiotik (DTPIOA, v odstotkih) – pri posamezni bakterijski vrsti in pri vseh vrstah skupaj. Percentage of theoretical isolates susceptible to the antibiotic (DTPIOA).

opisujejo nemške smernice za izbiro izkustvenega antibiotičnega zdravljenja bakterijskih okužb (13). Pretehtana izbira upošteva lokalno občutljivost povzročiteljev, vrsto bakterijske okužbe ter lastnosti bolnika pri izbiri najustrežnejšega izkustvenega zdravljenja (13).

Naša študija ima več omejitev.

- Izolati niso reprezentativni za nezapletene okužbe sečil. Laboratorij sicer nima sistematičnih podatkov o vrsti okužbe sečil, zato smo lahko izvor izolatov omejili le na ženski spol (pri moških okužbe niso nezapletene) in s tem zmanjšali delež izolatov pri bolnikih z morebitno zapleteno okužbo sečil.
- Rezultati antibiogramov izvirajo iz redne mikrobiološke diagnostike, ki se pogosteje uporablja pri bolnikih s težje potekajočimi okužbami in pridruženimi boleznimi in/ali pri bolnikih, pri katerih izkustveno zdravljenje ni bilo uspešno. Pri teh bolnikih je bolj verjetno, da so njihovi izolati na antibiotike bolj odporni kot pri bolnicah, ki zbolijo doma z nezapleteno okužbo sečil in so izkustveno uspešno zdravljeni, vzorci za urinokulturo pa niso bili odvzeti.
- Tudi deleži vrst med rednimi izolati niso reprezentativni za nezapletene okužbe sečil – zato smo za deleže v izračunu uporabili deleže iz literature, ki se nanašajo na nezapletene okužbe sečil.
- Prevalenca posameznih vrst bakterij se ocenjuje na evropski ravni in ne zrcali nujno prevalence v Sloveniji, a domnevamo, da deleži povzročiteljev pri nas naj ne bi bili bistveno drugačni.

Rezultati v tem prispevku torej ne napovedujejo absolutne vrednosti občutljivosti skupine povzročiteljev nezaplete-

nih okužb sečil za posamezen antibiotik, vendar pa rezultati podajajo okvirno oceno razlik med njimi. Ker je občutljivost za amoksicilin s klavulansko kislino in cefalosporine že v tej populaciji rednih izolatov dobra, je med povzročitelji nezapletenih okužb verjetno odlična.

Urinski vzorci so bili odvzeti v Pomurju. Ni znano, ali je občutljivost v Sloveniji porazdeljena enakomerno, ali pa obstajajo večje regijske razlike, zato tudi uporabnost rezultatov za druge regije ni znana. Kljub navedenim omejitvam menimo, da je prikazani način ocene predvidene učinkovitosti antibiotikov pomemben iz dveh razlogov. Z njim lahko v različnih regijah v Sloveniji in drugod enostavno napovemo klinično učinkovitost antibiotikov in oblikujemo priporočila za zdravljenje. Obenem rezultati nakazujejo, da so v Sloveniji za zdravljenje nezapletenih okužb sečil primerni tudi cefalosporini ožjega spektra.

## 5 Zaključek

Uporabljeni matematični model prikazuje razlike v občutljivosti za različne antibiotike, čeprav ugotovljeni deleži občutljivosti verjetno niso reprezentativni za nezapletene okužbe spodnjih sečil. Potrebne so raziskave, s katerimi bi pri zadostnem številu izolatov opredelili dejansko občutljivost urinskih izolatov pri nezapletenih okužbah spodnjih sečil iz različnih regij.

Ampicilin (amoksicilin) ni smiselni izbor za izkustveno zdravljenje, saj ima najmanjši delež občutljivosti. Amoksicilin s klavulansko kislino, cefuroksim aksetil (2. generacija cefalosporinov) in cefiksime (3. generacija cefalosporinov) imajo sprejemljive deleže občutljivosti, a gre za antibiotike širokega spektra, ki povzročajo ekološko škodo

in zato niso sprejemljiva izbira za izkustveno zdravljenje neogrožujoče okužbe. Rezultati kažejo, da je za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil najprimernejša izbira za bolnice, ki ne morejo biti zdravljene z nitrofurantoinom ali fosfomicinom, cefalosporin najnižje generacije, cefadroksil.

## Literatura

1. Bonkat GC, Pickard RC, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S, Wagenlehner F, et al. Guidelines on Urological Infections 2017 [Internet]. European Association of Urology; 2017 [cited 2017 Sep 7]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
2. Hooton TM, Gupta K. Acute Complicated cystitis and pyelonephritis. In: Bloom A, editor. UpToDate; [cited 2017 Sep 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-cystitis-and-pyelonephritis?source=search\\_result&search=acute+complicated+pyelonephritis&selectedTitle=1%7E4](https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-cystitis-and-pyelonephritis?source=search_result&search=acute+complicated+pyelonephritis&selectedTitle=1%7E4)
3. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012 Mar;366(11):1028–37.
4. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73–9.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al.; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar;52(5):e103–20.
6. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, et al. Občutljivost pogostih bakterij za antibiotike v Sloveniji po podatkih SKIJOP, 2017-2016. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, editors. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2017. p. 43–52.
7. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE; Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):745–58.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. EUCAST; [cited 2018 Mar 11]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
9. Paterson DL. "Collateral Damage" from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Supplement\_4):S341–5.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST breakpoints for oral cephalosporins. Guidance Document. EUCAST; 2012 [cited 2018 Mar 11]. Available from: [http://www.eucast.org/guidance\\_documents/](http://www.eucast.org/guidance_documents/)
11. Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P, et al. Risk factors for early return visits to the emergency department in patients with urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2018 Jan;36(1):12–7.
12. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FM. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Eur Urol Suppl*. 2016;15(4):95–101.
13. Bodmann K, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott S, et al. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; [cited 2019 Apr 1]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006L\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018-1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006L_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf)