

Empirijska antimikrobna terapija vanbolničkih infekcija mokraćnog sustava – upotreba matematičkog modela u izboru racionalne terapije

Vesna MAĐARIĆ¹), *mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog*
Nevenka BUJIC¹), *dr. med.,
specijalist infektolog*
Gordana KOLARIC-SVIBEN¹), *dr. med.,
specijalist infektolog*
Marta URUKALO¹), *dr. med.,
specijalizant infektologije*
Vlatka JANEŠ-POJE²), *dr. med.,
specijalist mikrobiolog*
Vesna DULIKRAVIĆ²), *dr. med.,
specijalist mikrobiolog*

¹) Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek"
Koprivnica, Djelatnost za infektivne bolesti
²) Mikrobiološki laboratorij Zavoda za javno
zdravstvo Koprivničko-križevačke županije

Ključne riječi

*empirijska antimikrobna terapija
matematički model-formula*

Key words

*empirical antimicrobial therapy
mathematical model-formula*

Primljeno: 2010-05-28
Received: 2010-05-28
Prihvaćeno: 2010-06-30
Accepted: 2010-06-30

Znanstveni rad

Izbor inicijalne empirijske antimikrobne terapije u liječenju infekcija mokraćnog sustava (IMS) značajni je faktor koji utječe na ishod liječenja. Inicijalna empirijska terapija treba imati vjerojatnost u više od 90 % da će antimikrobni spektar primijenjenog lijeka obuhvatiti mogućeg uzročnika(e) infekcije. Svrha rada je prikazati značaj matematičkog modela – formule u odabiru najpotentnijeg širokospektralnog antibiotika u inicijalnoj empirijskoj terapiji na temelju lokalnih mikrobioloških podataka o incidenciji uzročnika i njihovoj osjetljivosti. U dva vremenska perioda 2003. i 2009. god. obrađeno je 145 i 167 hospitaliziranih bolesnika liječenih zbog IMS. Na temelju lokalnih mikrobioloških podataka o incidenciji uzročnika i njihovoj osjetljivosti, korištenjem matematičkog modela-formule, dobili smo uvid u potentnost najčešće propisivanih antibiotika u inicijalnoj empirijskoj terapiji. Najveći udio izoliranih uropatogena iz urina odnosio se na *E. coli* i *K. pneumoniae* zajedno, 70 %/2003.god., 72 %/2009.g. Matematičkom analizom izoliranih uropatogena i njihove osjetljivosti na najčešće propisivane antibiotike u 2003. i 2009.god. dobili smo uvid u njihovu učinkovitost na većinu izoliranih uzročnika: 03/09.g amoksicilin/klavulanska kiselina (AMC): 80 %/77 %, cefuroksim (CXM): 79 %/69 %, gentamicin (GM): 82 %/75 %, ciprofloksacin (CIP): 81 %/66 %. Statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u smanjenoj potentnosti u empirijskoj primjeni u 2003. prema 2009.god. dokazana je za ciprofloksacin. Primjena matematičkog modela – formule pomaže u odluci odabira inicijalne empirijske antimikrobne terapije u liječenju infekcija mokraćnog sustava kao i u definiranju lokalnih antimikrobnih smjernica prema lokalnim podacima.

Empirical antimicrobial therapy of community-acquired urinary tract infections – the use of mathematical modelling in selecting a rational therapy

Scientific paper

The selection of initial empiric antibiotic therapy in the treatment of urinary tract infections (UTI) significantly affects the outcome of UTI. An initial, empirical therapy should have a probability of more than 90 % that the spectrum of administered antimicrobial drug will cover possible cause(s) of infection. The aim of this study is to show the importance of using a mathematical model-formula to help in the selection of the most potent, broad-spectrum antimicrobial agent in initial empirical antibiotic therapy based on local microbiological data, the incidence of pathogens and their sensitivity. In the two time periods, in 2003 and 2009 we analyzed medical records of 145, that is, 167 hospitalized patients treated for urinary tract infections. Based on local microbiological data on the incidence of pathogens and their sensitivity, using a mathematical model formula we acquired an insight into the potency of the most commonly used antibiotics in the initial empirical therapy. The highest proportion of strains isolated from urine was related to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* 70 %/2003, 72 %/2009, respectively. A mathematical model – formula has showed the capacity of antimicrobial agent as having the highest overall level of activity against main isolates from urine: amoxicillin/clavulanic acid (AMC) in the years 2003/2009: 80 %/77 %, cefuroxime (CXM) 79 %/69 %, gentamicin (GM) 82 %/75 %, ciprofloxacin (CIP) 81 %/66 %. Statistically significant difference ($p < 0.05$) in reduced potency of empirical therapy was observed for ciprofloxacin in 2003 compared to 2009. Mathematical model-formula is a helping tool in choosing the initial empirical antimicrobial therapy in the treatment of urinary tract infections as well as in defining local antimicrobial guidelines for UTI.

Uvod

Optimalan izbor antibiotika u liječenju infekcija mokraćnog sustava (IMS) ovisi o rizicima od strane bolesnika, kliničkoj slici infekcije, mogućem uzročniku infekcije, značajkama i raspoloživosti antibiotika. Antimikrobna terapija može biti ciljana, na temelju identificiranog uzročnika i njegove osjetljivosti, no češće je empirijska [1].

Prvi preduvjet primjene ispravne antimikrobne terapije u liječenju infekcija mokraćnog sustava je identifikacija bakterijskog uzročnika infekcije koju liječimo i osjetljivosti odnosno rezistencije na antibiotike [2]. Obzirom da smo rijetko u mogućnosti početi ciljano antimikrobno liječenje kod već poznate etiologije, od velikog je značaja sigurna pretpostavka o najvjerojatnijoj etiologiji urinarne infekcije i bakterijske osjetljivosti. Inicijalna, empirijska terapija treba imati vjerojatnost u više od 90 % da će antimikrobni spektar primijenjenog lijeka obuhvatiti mogućeg uzročnika(e) infekcije. Zbog toga primjenjujemo u početku antibiotike šireg spektra, a nakon prispeća bakterioloških nalaza antibiotike užeg spektra. Ovakav režim primjene antibiotika zovemo deeskalacijski pristup [3]. Ovim pristupom osiguravamo raniji početak ispravnog liječenja i bolje rezultate liječenja. Empirijska primjena antimikrobnih lijekova u liječenju infekcija mokraćnog sustava u vanbolničkoj i bolničkoj sredini, temeljena na poznavanju epidemiologije lokalne flore i njihove osjetljivosti, značajno utječe na ishod liječenja bolesnika s IMS. Infekcije mokraćnog sustava ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije odrasle dobi i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova [4]. Neracionalna uporaba antibiotika dovela je do rezistencije bakterija na ove lijekove i ugrozila učinkovitost empirijske antibiotske terapije pri liječenju IMS.

Svrha rada je prikazati značaj matematičkog modela – formule u odabiru najpotentnijeg širokospektralnog antibiotika u inicijalnoj empirijskoj terapiji IMS, na temelju lokalnih mikrobioloških podataka o incidenciji izolata iz urina i njihovoj osjetljivosti. Po prvi puta ovaj matematički model i formulu koja pomaže u odabiru racionalne empirijske antimikrobne terapije u liječenju IMS primijenila je i analizirala u svom radu grupa kanadskih autora [5, 6, 7].

Metode

Analiza i usporedba podataka u dva vremenska razdoblja, 2003. i 2009. godine primarno se odnosila na etiologiju uzročnika IMS (izolati iz urina), te njihovu osjetljivost na najčešće primjenjivane antibiotike. Na temelju lokalnih mikrobioloških podataka o incidenciji uzročnika i njihovoj osjetljivosti, korištenjem matematičkog modela-formule dobili smo uvid u potentnost najčešće propisanih antibiotika u inicijalnoj empirijskoj terapiji.

Incidencija pojedinih uropatogena iz ukupno analiziranih urina, izražena u %, množi se sa % osjetljivosti (S) za isti uropatogen prema pojedinoj skupini antibiotika te se dijeli sa 100. Dobiveni broj, "impact faktor" (I), predstavlja potentnost prema promatranom izolatu obzirom na njegovu incidenciju i osjetljivost na isti antibiotik u promatranom periodu. Taj proces ponavlja se za svaki izolat. Zbrojem svih numeričkih vrijednosti "impact faktora" dobije se numerička vrijednost u %, (Fs) što predstavlja potencijal analiziranog antibiotika prema svim izolatima iz urina analiziranih u jednom vremenskom periodu. U dva vremenska perioda, 2003./09., analizirali smo četiri skupine najčešće propisanih antibiotika u liječenju IMS: amoksicilin/klavulanska kiselina (AMC), cefuroksim (CXM), gentamicin (GM), ciprofloksacin (CIP).

Formula za izračun:

$$F_s = \frac{\%I \times \%S}{100} + \frac{\%I \times \%S}{100} + \text{etc.}$$

Statističkom analizom uz pomoć X² testa ispitali smo značajnost i moguće promjene potentnosti analiziranih antibiotika u empirijskoj primjeni u 2003. prema 2009. god.

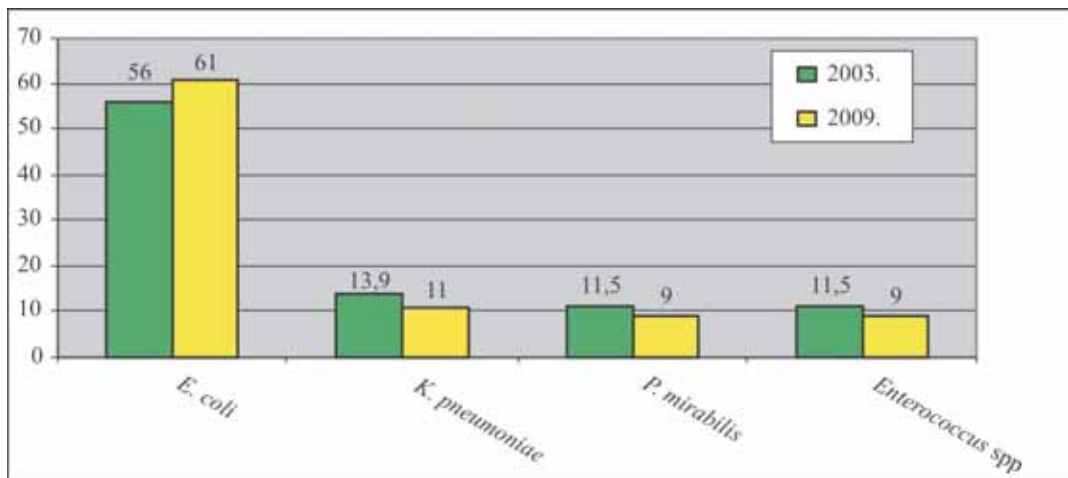
Rezultati

Provedena je retrospektivna analiza kliničkih i mikrobioloških podataka bolesnika liječenih zbog IMS u Općoj bolnici "Dr. T. Bardek", Djelatnost za infektivne bolesti u Koprivnici u dva vremenska perioda, 1.1.–31.12. 2003. i 1.1.–31.12.2009. god. Zbog IMS 2003. god. bilo je bolnički liječeno 145 bolesnika, a 2009. god. 167 bolesnika.

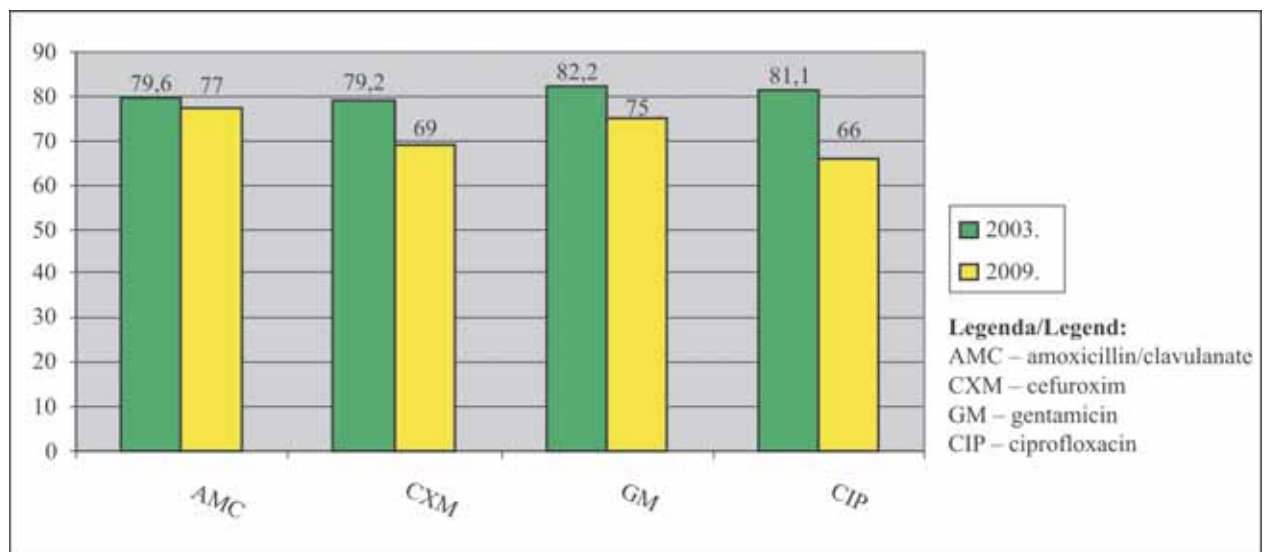
Prema incidenciji, najčešći izolat iz ukupno analiziranog materijala (urini) u obje godine, bila je *Escherichia coli*, 2003., 56 %, a 2009., 61 %. Slijedila je *Klebsiella pneumoniae* 03./13,9 %, 09./11 % te *Proteus mirabilis* 03./11,5 %, 09./9 % i *Enterococcus faecalis*, 03./11,5 %, 09./9 % (Slika 1).

Osjetljivost *E. coli* u 2003., kretala se od najviše 100 % prema CXM i CIP do 94 % prema AMC i GM, a u 2009. od 95 % prema CXM do 85 % prema CIP. *Kl. pneumoniae* u 2003. od 98 % prema CIP do 72 % prema AMC, a u 2009. od 53 % prema GM do 37 % prema AMC, CXM i CIP. *Proteus mirabilis* u 2003. od 100 % prema CIP do 48 % prema AMC, a u 2009. od 87 % prema AMC do 60 % prema CIP i GM. *Enterococcus faecalis* u 2003. od 100 % prema AMC do 78 % prema GM, a u 2009. od 100 % prema AMC do 47 % prema CIP (Tablica 1, Tablica 2).

Prema bakterijskoj osjetljivosti svih izoliranih izolata u odnosu na četiri analizirana antibiotika, najveću potentnost prema svim izolatima u 2003. god. prema primijenjenoj matematičkoj formuli pokazivao je GM sa 82,2 %, slijedio je CIP sa 81,1 %, AMC sa 79,6 % i CXM sa 79,2 % (Tablica 1, Slika 2). Prema analizi za iste antibiotike u



Slika 1. Uzročnici infekcija mokraćnog sustava u 2003. i 2009. god.
 Figure 1. Causative agents of urinary tract infections in 2003 and 2009.



Slika 2. Osjetljivost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antibiotike 2003./09.
 Figure 2. Antibiotic sensitivity of causative agents of urinary tract infections 2003./09.

Tablica 1. Kalkulacija racionalne empirijske antimikrobne terapije, 2003.
 Table 1. Calculation of rational antimicrobial therapy, 2003.

	INCIDENCE %	AMC		CXM		GM		CIP	
		S	I	S	I	S	I	S	I
<i>E. coli</i>	56	94	52,6	100	56	94	52,6	100	56
<i>Klebsiella pneum.</i>	13,9	72	10	89	12,4	83	11,5	98	13,6
<i>Proteus mirabilis</i>	11,5	48	5,5	94	10,8	79	9,1	100	11,5
<i>Enterococcus faec.</i>	11,5	100	11,5	0	0	78	9	0	0
TOTAL (%)	92,9	79,6		79,2		82,2		81,1	

Legenda/Legend: S – % Susceptibility
 I – Impact Factor (S × Incidence)/100
 AMC – amoxicillin/clavulanate, CXM – cefuroxim, GM – gentamicin, CIP – ciprofloxacin

Tablica 2. Kalkulacija racionalne empirijske antimikrobne terapije, 2009.**Table 2.** Calculation of rational antimicrobial therapy, 2009.

	INCIDENCE	AMC		CXM		GM		CIP	
	%	S	I	S	I	S	I	S	I
<i>E. coli</i>	61	91	56	95	58	89	54	85	52
<i>Klebsiella pneum.</i>	11	37	4	37	4	53	6	37	4
<i>Proteus mirabilis</i>	9	87	8	80	7	60	5	60	5
<i>Enterococcus faec.</i>	9	100	9	0	0	87	8	47	4
TOTAL (%)		77		69		75		66	

Legenda/Legend: S – % Susceptibility

I – Impact Factor (S × Incidence)/100

AMC – amoxicillin/clavulanate, CXM – cefuroxim, GM – gentamicin, CIP – ciprofloxacina

2009. god., prema ukupnim izolatima najpotentniji antibiotik bio je AMC sa 77 %, GM sa 75 %, CXM sa 69 % i CIP sa 66 % (Tablica 2, Slika 2).

Statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u smanjenoj potentnosti u empirijskoj primjeni u 2003. prema 2009. god. dokazana je za ciprofloxacina, dok statistički značajna razlika u osjetljivosti na analizirane antibiotike nije dokazana za AMC ($p = 0,600$), CXM ($p = 0,100$), GM ($p = 0,200$).

Rasprava i zaključci

Zbog značajnog porasta rezistencije velikog broja uropatogena uvjetovane velikom i često neracionalnom primjenom antibiotika, odabir antibiotika za empirijsko liječenje urogenitalnih infekcija danas postaje sve značajniji problem. U Hrvatskoj je danas 50 % *E. coli* i 30 % *P. mirabilis* rezistentno na ampicilin, a udio sojeva *E. coli* koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra kreće se oko 2 % [8, 9, 10].

Uzročnici IMS najčešće su bakterije koje čine fiziološku floru crijeva: enterobakterije, dominantno *E. coli* koja je ujedno najčešći uzročnik kod prvih akutnih IMS [2, 11, 12,]. U posebnim uvjetima IMS mogu izazvati i druge gram-negativne i gram-pozitivne bakterije. Najčešći uzročnik IMS u analizi naših podataka u oba vremenska perioda praćenja bila je *E. coli*, 2003./56 %, a 09./61 %. Ishod infekcija uzrokovanih multiplerezistentnim bakterijama je češće nepovoljan negoli ishod infekcija uzrokovanih osjetljivim uzročnicima. Razlog tomu je češća neodgovarajuća empirijska terapija, odnosno manje učinkoviti antibiotici koji stoje na raspolaganju za liječenje IMS.

Analizom podataka o osjetljivosti izoliranih uropatogena iz urina kroz dva vremenska perioda dobili smo uvid u promjenu njihove osjetljivosti prema pojedinim antibioticima što se podudara sa podacima o promjeni osjetljivosti i rezistencije bakterija na antibiotike praćeno na nacionalnoj razini. Osjetljivost najčešće izoliranog patogena iz urina, *E. coli* u 2003. kretala se od najviše 100 %

prema CXM i CIP do 94 % prema AMC i GM, a u 2009. od 95 % prema CXM do 85 % prema CIP. Podaci za isti uropatogen na nacionalnoj razini kretali su se u 2008. 96 % osjetljivih izolata *E. coli* prema AMC, 96 % prema CXM, 94 % prema GM te 89 % prema CIP [13].

Obzirom da se najveći broj slučajeva IMS započinje liječiti empirijski, nužno je dobro poznavanje svih rizičnih čimbenika te prevalencije uzročnika i njihove osjetljivosti u lokalnoj sredini [14, 15, 16]. Kako smo rijetko u mogućnosti početi ciljano antimikrobno liječenje, kod već poznate etiologije, od velikog je značaja sigurna pretpostavka o najvjerojatnijoj etiologiji urinarne infekcije i bakterijske osjetljivosti. Inicijalna, empirijska terapija treba imati vjerojatnost u više od 90 % da će antimikrobni spektar primijenjenog lijeka obuhvatiti mogućeg uzročnika(e) infekcije.

Zbog rastućeg problema rezistencije bakterija na antibiotike i njihove neracionalne upotrebe, na temelju lokalnih mikrobioloških podataka o incidenciji uzročnika i njihovoj osjetljivosti, korištenjem matematičkog modela-formule, ovim istraživanjem željeli smo dobiti uvid u potentnost najčešće propisanih antibiotika u inicijalnoj empirijskoj terapiji. Analizom i matematičkom kalkulacijom izoliranih uropatogena i njihove osjetljivosti na najčešće propisane antibiotike u 2003. i 2009. god. možemo zaključiti: u promatranim vremenskim periodima, 2003./09., ista grupa antibiotika pokazuje različitu potentnost prema istim vrstama uropatogena. Najveću djelotvornost i potentnost u 2003., prema ukupno izoliranim uropatogenima pokazivao je GM sa 82,2 %, a na drugom mjestu bio je CIP sa 81,1 %. Analiza istih podataka šest godina kasnije, za 2009. pokazuje značajnu promjenu u potentnosti promatranih antibiotika. U 2009. najveću djelotvornost prema ukupno izoliranim uropatogenima pokazuje AMC sa 77 %, na drugom mjestu je GM sa 75 %, a na zadnjem mjestu je CIP sa 66 %. Ovom padu potentnosti ciprofloxacina značajno je uvjetovala promjena osjetljivosti *E. coli* na ovaj antibiotik, od 100 % osjetljivosti 2003. do pada osjetljivosti na 85 % u 2009. Također u cijeloj Europi se bi-

lježi stalni porast rezistencije *E. coli* na kinolone. U europskom projektu praćenja rezistencije na antibiotike (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, EARSS) 25 zemalja je pokazalo trend porasta rezistencije [17]. I Hrvatska bilježi blagi, ali konstantni porast rezistencije na kinolone u *E. coli* [10].

Suočeni s rastućim problemom rezistencije bakterija na antibiotike, najčešće kao posljedica neracionalne i nerazborite primjene antibiotika u liječenju IMS, ali i infekcija drugih ishodišta, primjena matematičkog modela – formule pomaže liječniku, propisivaču antibiotika u odluci racionalnog odabira antibiotika u empirijskoj primjeni na temelju lokalnih podataka o najčešćim uropatogenima i njihovoj osjetljivosti.

Primjena formule omogućuje odabir najpotentnijeg širokospektralnog antibiotika s najvećim učinkom na većinu uropatogena. Podaci dobiveni ovom matematičkom metodom mogu se primijeniti u komparaciji podataka za pojedine odjele, bolnice, ordinacije. Primjena ovog modela značajno olakšava kreiranje lokalnih smjernica za primjenu empirijske antimikrobne terapije temeljene na lokalnim mikrobiološkim podacima.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5. izd. London: Churchill Livingstone; 2000: 773–805.
- [2] Ronald A. The etiology of urinary tract infections: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113: 148–198.
- [3] Baršić B. Bolničke infekcije mokraćnog sustava i urosepsa. *Medicus* 2006; 2: 269–73.
- [4] Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med* 2002; 113: 58–138.
- [5] Blondeau JM, Tillotson GS. Formula to help select rational antimicrobial therapy (FRAT): its application to community- and hospital-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 145–150.
- [6] Blondeau JM, Yaschuk Y. The Canadian Ciprofloxacin Study Group. Canadian ciprofloxacin susceptibility study comparative study from 15 medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1729–1732.
- [7] Blondeau JM, Yaschuk Y. The Canadian Multicenter Study Group. Canadian multicenter susceptibility study from 15 Canadian medical centers: focus on cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2773–2775.
- [8] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
- [9] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2005.
- [10] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2006.
- [11] Smith DW. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacother* 1999; 19: 129–131.
- [12] Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clinics North Am* 1997; 81: 719–29.
- [13] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2008. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2009.
- [14] European Association of Urology. *Management of Urinary and Male Genital Tract Infections*, 2006.
- [15] Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S. i sur. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – year 2006. *Infektol Glas* 2006; 26(2): 47–52.
- [16] Andrašević S, Vranić Ladavac M, Pristaš I. i sur. Uzročnici infekcija mokraćnog sustava i njihova osjetljivost na antibiotike. *Infektol Glas* 2009; 29; 4: 165–170.
- [17] EARSS Annual report 2005. www.rivm.nl/earss