

# Uzročnici infekcija mokraćnog sustava i njihova osjetljivost na antibiotike

Saša ANDRAŠEVIĆ<sup>1)</sup>, mr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Mirna VRANIĆ-LADAVAC<sup>2)</sup>, mr. sc., dr.  
med., specijalist mikrobiolog  
Ivan PRISTAS<sup>3)</sup>, dr. med.,  
specijalist javnog zdravstva  
Višnja ŠKERK<sup>1)</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog

<sup>1)</sup>Klinika za infektivne bolesti

"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

<sup>2)</sup>Zavod za javno zdravstvo Istarske županije,  
Pula

<sup>3)</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

## Ključne riječi

uroinfekcije  
uzročnici  
antibiotici  
rezistencija

## Key words

urinary tract infections  
uropathogens  
antibiotics  
resistance

**Primljeno:** 2009-07-02

**Received:** 2009-07-02

**Prihvaćeno:** 2009-11-03

**Accepted:** 2009-11-03

## Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije odrasle dobi [1]. Smatra se da će 40 %–50 % žena barem jednom u tijeku života doživjeti simptomatsku infekciju mokraćnog sustava, a 20 % žena s IMS doživi rekurirajuću IMS unutar šest mjeseci [2]. Učestalost bakteriurije u odraslih muškaraca je niska, ali se povećava u starijoj životnoj dobi, što je povezano s učestalijom bolesti prostate. U osoba starijih od 65 godina učestalost IMS iznosi 5–20 % u muškaraca, te 10–20 % u žena [3]. Infekcijom može biti zahvaćen bilo koji dio mokraćnog sustava, a mjesto infekcije je nerijetko teško klinički odrediti, što je otežalo kategorizaciju ovih infekcija. U kliničkim studijama se najčešće upotrebljava

Infectious Diseases Society of America (IDSA) i European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) klasifikacija IMS prema kojoj se IMS dijele u pet kategorija: akutne nekomplikirane infekcije donjeg mokraćnog sustava u žena, akutni nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane IMS koje uključuju sve IMS u muškaraca, asimptomatska bakteriurija te rekurentne IMS [4, 5]. Infekcija najčešće nastaje ascendentnim putem i najčešće je uzrokovana bakterijama koje su dio fiziološke crijevne mikrobiote. Stoga je ponekad teško razlučiti bakteriuriju od kontaminacije urina periuretralnom florom. Kod prvih akutnih IMS daleko najčešći uzročnik je *E. coli* [6], dok se kod kompliciranih IMS s većom učestalošću javljaju i druge enterobakterije poput *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., te non-fermentori

Znanstveni rad

Porast otpornosti bakterija na antibiotike ugrožava učinkovitost empirijske antibiotičke terapije pri liječenju infekcija mokraćnog sustava (IMS). Cilj istraživanja ovog rada je ispitati učestalost pojedinih uzročnika IMS ovisno o vrsti IMS te ispitati otpornost na antibiotike najčešćih uzročnika IMS. Utjecaj vrste IMS na učestalost i osjetljivost uzročnika ispitan je na bolnički i ambulantno liječenim bolesnicima Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. *Escherichia coli* je najčešći uzročnik svih kategorija IMS. Najmanji udio ima među izolatima ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranim i rekurirajućim IMS, u kojih značajni udio imaju enterokoki. Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u osjetljivosti *E. coli* između pojedinih kategorija IMS dokazana je za ko-trimoksazol ( $p = 0,007$ ) i cefaleksin ( $p = 0,042$ ), a za ciprofloksacin i norfloksacin su dobivene granične vrijednosti statističke značajnosti ( $p = 0,063$ ).

## Uropathogens and their susceptibility to antibiotics

Scientific paper

Increase of antibiotic resistance jeopardizes the effectiveness of empirical antibiotic therapy of urinary tract infections (UTI). The aim of this study was to estimate the frequency of UTI causative agents in relation to the UTI category and to investigate the resistance rates in the most frequent uropathogens. The influence of the UTI category on the frequency and sensitivity pattern of uropathogens was investigated among inpatients and outpatients of the University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb. *Escherichia coli* was the most frequent causative agent in every UTI category. The lowest rate of *E. coli* was recorded among outpatients treated for complicated and recurrent UTI. These patients had significantly higher rate of enterococci. Statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) in *E. coli* resistance rates among different UTI categories was found for co-trimoxazole ( $p = 0.007$ ) and cephalexin ( $p = 0.042$ ), while differences for ciprofloxacin and norfloxacin demonstrated borderline values ( $p = 0.063$ ).

*Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. Gram-pozitivni uzročnici rjeđe uzrokuju IMS. *Staphylococcus saprophyticus* je povezan s IMS u mladih žena [7, 8], dok izolacija *Staphylococcus epidermidis* u urinu najčešće predstavlja kontaminaciju urina florom kože, a samo iznimno može predstavljati infekciju vezanu uz urinarni kateter [9]. *Staphylococcus aureus* do bubrega najčešće dolazi hematogenim putem i može stvoriti intrarenalni ili perinefritički apsces [1]. Od drugih gram-pozitivnih koka enterokoki se ubrajaju u sekundarne patogene koji su češće povezani s kompliciranim IMS, dok se beta-hemolitički streptokoki grupe B ubrajaju u uvjetne patogene koji često koloniziraju genitourinarno područje i često mogu kontaminirati urin, a iznimno uzrokovati infekciju [9]. Velika uporaba antibiotika dovela je do rezistencije bakterija na ove lijekove i ugrozila učinkovitost empirijske antibiotske terapije pri liječenju IMS. Cilj istraživanja ovog rada je ispitati učestalost pojedinih uzročnika infekcija mokraćnih puteva ovisno o vrsti IMS te ispitati koliko se otpornost na antibiotike najčešćih uzročnika mijenja u odnosu na vrstu infekcije ili kroz razdoblje od sedam godina.

## Bolesnici i metode

U ispitivanje utjecaja vrste IMS na učestalost i osjetljivost pojedinih uzročnika uključeni su svi bolesnici stariji od 14 godina koji su u razdoblju od 01.11.1999. do 30.03.2001. hospitalizirani s dijagnozom IMS u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", te bolesnici koji su u razdoblju od 01.01. do 31.12.2000. pri ambulantnom pregledu imali simptome IMS i pozitivan nalaz urinkulture ( $\geq 10^4$  cfu/mL urina). Ispitanici su razvrstani u sljedeće kategorije:

- akutni nekomplicirani cistitis u žena
- akutni nekomplicirani pijelonefritis
- komplicirane uroinfekcije i uroinfekcije u muškaraca
- rekurirajuće uroinfekcije.

Neki bolesnici s rekurentnom ili kompliciranom IMS su u ispitivanom razdoblju bili liječeni dva ili više puta za odvojene epizode IMS. Novom epizodom IMS smatrala se nova infekcija istim (izolat iste bakterijske vrste, istog antibiograma) ili drugim uzročnikom nastala najmanje 6 tjedana nakon prethodne infekcije.

Bakteriološka obrada urina radila se rutinskim metodom na Odjelu za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" [10]. Urin se nasadiavao kalibriranom ezom od 1  $\mu$ L, a porast bakterija se izdavao kvantitativno, prema uobičajenim načelima [9]. Osjetljivost na antibiotike određivala se disk difuzijskom metodom [11], a interpretacija antibiograma se radila u skladu s NCCLS standardima [12].

Značajnost razlike između podataka za pojedine grupe bolesnika određivana je neparametrijskim testovima.

Kruskal-Wallis test je korišten pri međusobnoj usporedbi nekoliko nezavisnih kategorija, dok su Mann-Whitney i  $\chi^2$  testovi korišteni za usporedbu dvaju nezavisnih kategorija. Pearsonov korelacijski test je korišten za određivanje korelacije između dviju ordinalnih varijabli. Za određivanje omjera vjerojatnosti (engl. "odds ratio") korišteno je modeliranje logističkom regresijom. Za sve analize korišten je informacijski statistički paket Statistica 6.1.

## Rezultati

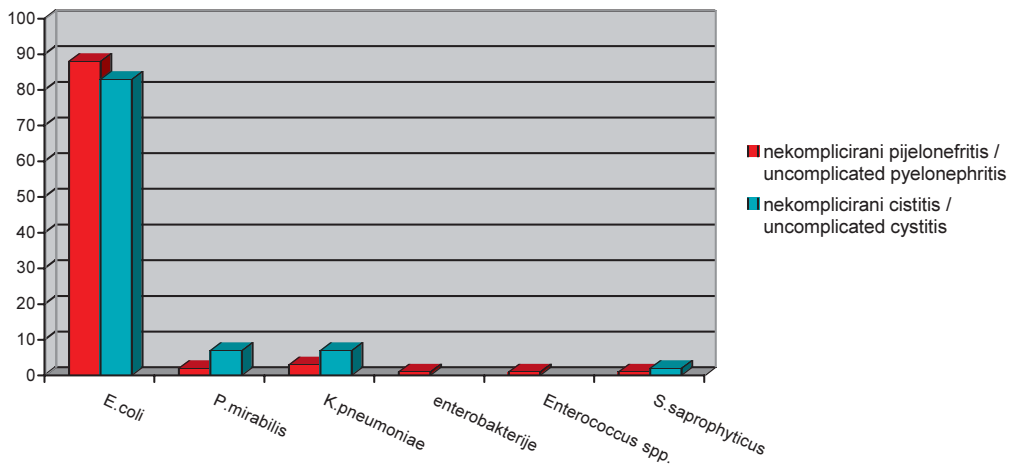
U studiju je uključeno 325 hospitaliziranih bolesnika te 337 ambulantno liječenih bolesnika s ukupno 808 epizoda IMS i 846 izolata. Studija je uključila 42 bolesnice s akutnim nekompliciranim cistitisom, 136 hospitaliziranih i 33 ambulantno liječenih bolesnika s akutnim nekompliciranim pijelonefritisom, 133 hospitalizirana i 107 ambulantno liječena bolesnika s kompliciranom IMS (u koju se ubrajaju sve IMS u muškaraca) te 56 hospitaliziranih i 153 ambulantno liječenih bolesnika s rekurentnim IMS.

*Escherichia coli* je bila uzročnik IMS u 88 % bolesnika s pijelonefritisom, 83 % bolesnika sa cistitisom, 76 % hospitaliziranih bolesnika s kompliciranom IMS, 43 % ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranom IMS, 89 % hospitaliziranih bolesnika s rekurirajućom IMS, te 49 % ambulantno liječenih bolesnika s rekurirajućom IMS (slike 1, 2, 3). *Enterococcus* spp. je izoliran u 1 % bolesnika s pijelonefritisom, 0 % bolesnika sa cistitisom, 0 % hospitaliziranih bolesnika s kompliciranom IMS, 27 % ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranom IMS, 2 % hospitaliziranih bolesnika s rekurirajućom IMS, te 28 % ambulantno liječenih bolesnika s rekurirajućom IMS (slike 1, 2, 3).

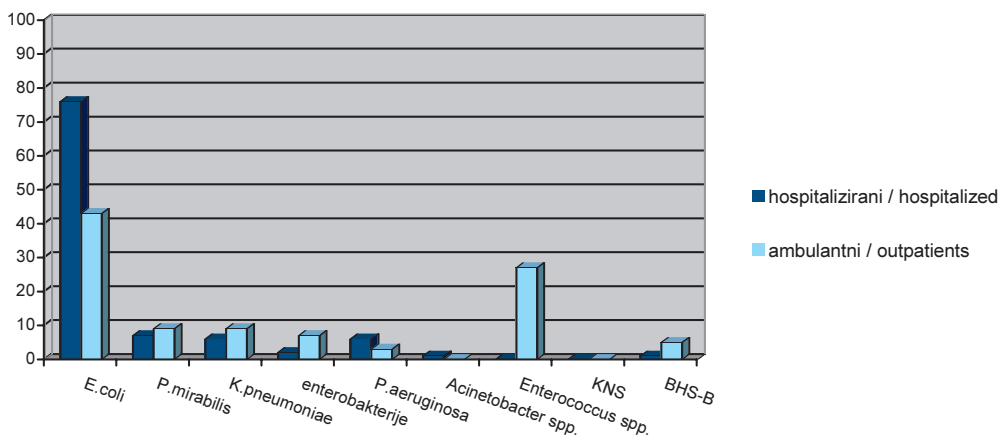
Otpornost *E. coli* na antibiotike u hospitaliziranih bolesnika s kompliciranom IMS, ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranom IMS i ukupno u svih bolesnika s bilo kojom kategorijom IMS iznosila je za amoksisicilin 42 %, 55 %, 44 %, za ko-amoksiklav 4 %, 4 %, 4 %, za cef-tazidim 4 %, 2 %, 2 %, za ciprofloksacin 1 %, 12 %, 3 %, za gentamicin 8 %, 12 %, 6 %, za netilmicin 3 %, 2 %, 1 %, za nitrofurantoin 0 %, 0 %, 0 %, za ko-trimoksazol 14 %, 39 %, 22 % (slika 4).

Otpornost *E. coli* na antibiotike u hospitaliziranih bolesnika s rekurirajućom IMS, ambulantno liječenih bolesnika s rekurirajućom IMS i ukupno u svih bolesnika s bilo kojom kategorijom IMS je iznosila za amoksisicilin 43 %, 44 %, 44 %, za ko-amoksiklav 4 %, 5 %, 4 %, za cef-tazidim 2 %, 1 %, 2 %, za ciprofloksacin 2 %, 5 %, 3 %, za gentamicin 10 %, 2 %, 6 %, za netilmicin 0 %, 0 %, 1 %, za nitrofurantoin 0 %, 0 %, 0 %, za ko-trimoksazol 18 %, 33 %, 22 % (slika 5).

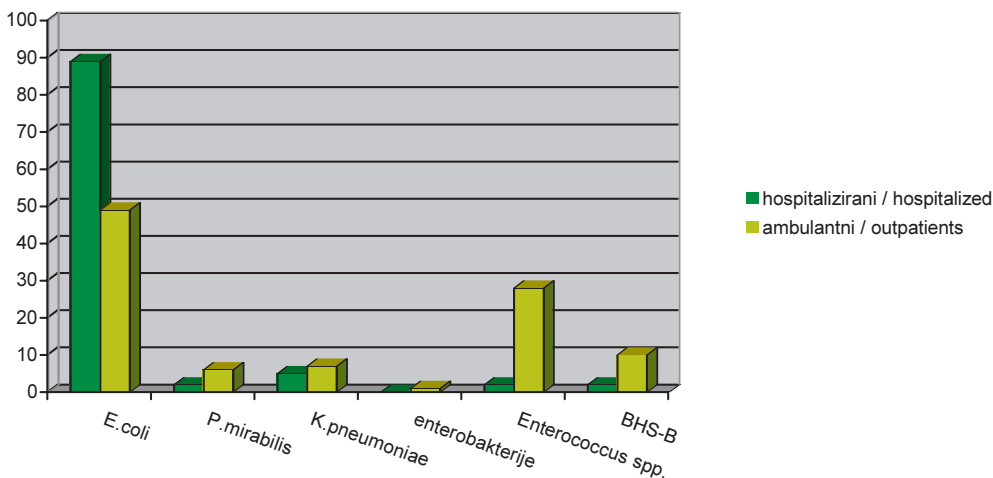
Kruskal-Walis test je pokazao da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u osjetljivosti *E. coli* između pojedinih kategorija IMS za ko-trimoksazol ( $p = 0,007$ ),



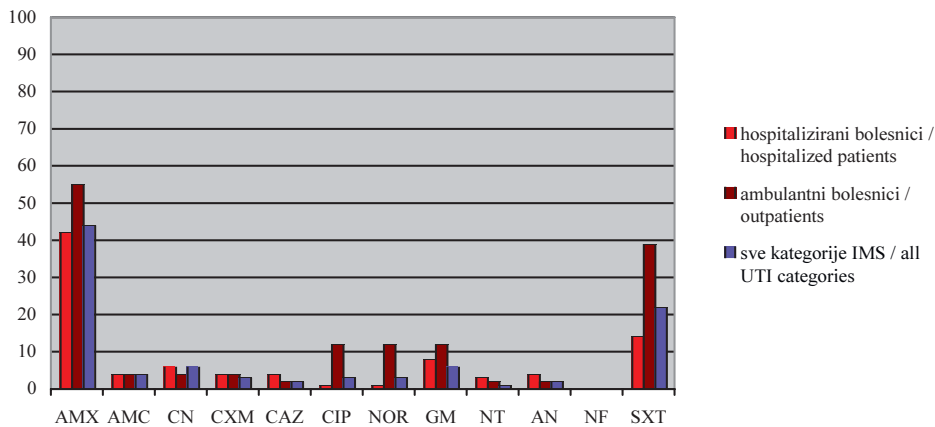
**Slika 1.** Uzročnici nekomplikiranog cistitisa i akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa  
**Figure 1.** Causative agents of acute uncomplicated pyelonephritis and uncomplicated cystitis



**Slika 2.** Uzročnici kompliciranih IMS  
**Figure 2.** Causative agents of complicated UTI

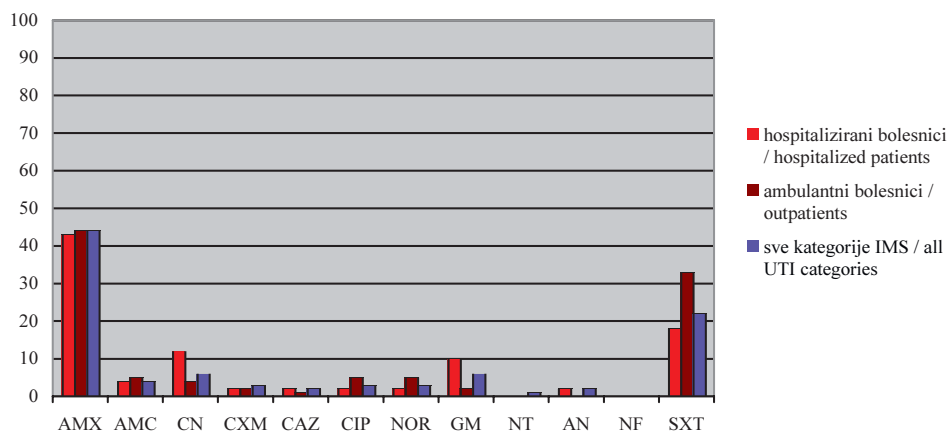


**Slika 3.** Uzročnici rekurirajućih IMS  
**Figure 3.** Causative agents of recurrent UTI



**Slika 4.** *Escherichia coli*: otpornost na antibiotike u hospitaliziranih bolesnika s kompliciranom IMS, ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranom IMS i ukupno u svih bolesnika s bilo kojom kategorijom IMS

**Figure 4.** *Escherichia coli*: antibiotic resistance in hospitalized patients with complicated UTI, outpatients with complicated UTI and in all patients with UTI regardless of the UTI category



**Slika 5.** *Escherichia coli*: otpornost na antibiotike u hospitaliziranih bolesnika s rekurirajućom IMS, ambulantno liječenih bolesnika s rekurirajućom IMS i ukupno u svih bolesnika s bilo kojom kategorijom IMS

**Figure 5.** *Escherichia coli*: antibiotic resistance in hospitalized patients with recurrent UTI, outpatients with recurrent UTI and in all patients with UTI regardless of the UTI category

cefaleksin ( $p = 0,042$ ), a za ciprofloksacin i norfloksacin su dobivene granične vrijednosti statističke značajnosti ( $p = 0,063$ ).

Pojedinačna usporedba pojedinih kategorija IMS u značajnosti razlike za izdvojena četiri antibiotika uporabom Mann-Whitney testa pokazala je sljedeće:

- Kategorija nekompliciranog cistitisa značajno se razlikuje samo od kategorije akutnog pijelonefritisa i to u otpornosti *E. coli* na cefaleksin ( $p = 0,044$ ).
- Kategorija akutnog pijelonefritisa se od kategorije kompliciranih IMS razlikuje u otpornosti *E. coli* na cefaleksin ( $p = 0,028$ ), ko-trimoksazol ( $p = 0,032$ ), norfloksacin i ciprofloksacin ( $p = 0,015$ ), a od kategorije rekurentnih IMS u otpornosti *E. coli* na ko-trimoksazol ( $p = 0,001$ ) te norfloksacin i ciprofloksacin ( $p = 0,015$ ).

c) Kategorija kompliciranih IMS se ne razlikuje od kategorije rekurentnih IMS u otpornosti *E. coli* niti na jedan antibiotik.

d) Unutar kategorije kompliciranih IMS ambulantno liječeni bolesnici se značajno razlikuju od hospitaliziranih po otpornosti *E. coli* na ko-trimoksazol ( $p = 0,001$ ) te norfloksacin i ciprofloksacin ( $p = 0,016$ ).

e) Unutar kategorije rekurentnih IMS ambulantno liječeni bolesnici se značajno razlikuju od hospitaliziranih po otpornosti *E. coli* na ko-trimoksazol ( $p = 0,043$ ) i cefaleksin ( $p = 0,038$ ).

## Rasprava

Pojam infekcije mokraćnog sustava obuhvaća široki spektar bolesti koje se razlikuju po svojoj kliničkoj prezentaciji, anatomske lokalizaciji, patogenezi, pa prema

tome i terapijskom pristupu. Većina udžbenika ove infekcije dijeli na komplicirane i nekomplikirane infekcije donjeg i gornjeg dijela mokraćnog sustava. Do točne lokalizacije IMS je često teško doći i nakon široke obrade bolesnika, a kliničar se pri akutnim infekcijama za terapiju mora odlučiti već pri prvom pregledu bolesnika. Američko društvo infektologa predložilo je u okviru preporuka za evaluaciju antimikrobne terapije IMS klasifikaciju koja se zasniva na kliničkoj prezentaciji i nalazu značajne bakterijurije. U grupi akutnih nekomplikiranih IMS u žena nalaze se tako bolesnice koje se prezentiraju simptomima cistitisa uz toleriranje činjenice da su neke studije pokazale da 30 % odraslih žena sa simptomima cistitisa imaju infekcijom zahvaćen i bubreg [5, 13]. Isto tako sve se IMS u muškaraca smatraju kompliciranim, iako se u rijetkim slučajevima može raditi i o nekomplikiranoj infekciji [14, 15]. U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihajević" tijekom godine dana liječen je relativno mali broj bolesnika s akutnim nekomplikiranim cistitisom i sve su one bile liječene ambulantno. Većina bolesnika s dijagnozom akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa su bile hospitalizirane, a manji dio je liječen ambulantno. U kategoriji kompliciranih IMS podjednak broj bolesnika se liječio bolnički i ambulantno, dok su bolesnice s rekurentnim infekcijama rjeđe zahtijevale bolničko liječenje i pretežno su liječene u urološkoj ambulanti.

Najčešći uzročnik IMS je *Escherichia coli* [1, 6, 16], što se pokazalo i u ovom radu. Uzročnici akutnog nekomplikiranog cistitisa i akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa su bili slični uz najveći udio *E. coli* (83 % i 89 %). Od ostalih enterobakterija češće su bili izolirani *P. mirabilis* i *K. pneumoniae*. Iako se *S. saprophyticus* opisuje kao drugi po učestalosti uzročnik nekomplikiranih IMS [1, 17, 18], u ovom radu izoliran je u samo jedne bolesnice s nekomplikiranim cistitisom i dvije s nekomplikiranim pijelonefritisom. Kod kompliciranih IMS veći je udio drugih enterobakterija, a kao uzročnici, prvenstveno bolnički stečenih IMS, javljaju se *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. Kod ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranim i rekurentnim IMS zabilježen je znatno veći udio enterokoka, a manji udio *E. coli* u odnosu na bolesnike koji su zahtijevali bolničko liječenje. Enterokoki su prirodno otporni na mnoge antibiotike te u tijeku čestih antibiotskih terapija rekurentnih IMS lako koloniziraju urogenitalno područje što dovodi i do veće mogućnosti izazivanja simptomatskih IMS. Zbog, ipak manje virulencije i mogućnosti spontane eradikacije [19] ovi uzročnici rjeđe uzrokuju infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju.

Podaci o ukupnoj osjetljivosti *E. coli* na antibiotike u ovoj studiji slični su podacima za cijelu Hrvatsku [20]. Slični podaci o osjetljivosti *E. coli* se dobivaju i u okviru europskog praćenja osjetljivosti uzročnika bakterijemija (European Antibiotic Resistance Surveillance System, EARSS) [21]. Visoki stupanj podudarnosti ovih rezultata može se objasniti činjenicom da je *E. coli* kao patogen

uglavnom vezana za izvanbolničke IMS sa ili bez bakterijemije te su podaci podjednaki bez obzira da li se analiziraju svi izolati *E. coli*, samo izolati iz hemokultura ili izolati uzročnici uroinfekcija. Rezultati ovog rada ukazuju, međutim, da postoji razlika u otpornosti izolata ovisno o kategoriji IMS. Najveća stopa otpornosti *E. coli* na antibiotike, prvenstveno ko-trimoksazol i kinolone, uočena je u ambulantno liječenih bolesnika s kompliciranim i rekurentnim IMS. *E. coli* izolirane u hospitaliziranih bolesnika s istim kategorijama IMS nisu pokazivale tako visoke stope rezistencije. Velasco i suradnici su pokazali da *E. coli* rezistentna na kinolone češće uzrokuje cistitise negoli invazivne IMS (pijelonefritis i prostatitis) sugerirajući da rezistentni sojevi imaju manju invazivnu sposobnost [22].

Populacija bolesnika s IMS koja je u najvećem broju pogođena razvojem rezistencije na antibiotike su bolesnici koji se ambulantno liječe zbog kompliciranih i rekurentnih IMS. Radi očuvanja djelotvornosti antibiotika u ovoj subpopulaciji bolesnika s IMS neophodno je pažljivo interpretirati nalaze urinokultura, kako bi se izbjeglo nepotrebno davanje antibiotika. Mogućnost profilakse rekurentnih IMS pravilnim ponašanjem te uzimanjem probiotika je područje koje zaslužuje detaljnija klinička ispitivanja s nadom da će takvi postupci uz pomoć samom bolesniku dovesti i do općenito manje potrošnje antibiotika i posljedično nižih stopa otpornosti na antibiotike među uropatogenim bakterijama.

## 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] Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. Am J Med 2002; 113:5S–13S.
- [3] Hansson S, Martinell J, Stokland E, i sur. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 499–512.
- [4] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Clin Infect Dis 1992; 15(suppl.1):216–27.
- [5] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Taufkirchen, Germany. 1993: 240–310.
- [6] Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002; 113:14S–19S.
- [7] Schneider PF, Riley TV. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. Eur J Epidemiol 1996; 12:51–4.
- [8] Peard L, Crump J, Maskell R. Staphylococci as urinary pathogens. J Clin Pathol 1977; 30: 427–31.

- [9] Kučšec Tepeš N, Bejuk D, ur. Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2000.
- [10] Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Color Atlas and Textbook of diagnostic microbiology. 3. izd. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1988.
- [11] Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966; 45: 493–6.
- [12] NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; NCCLS document M100–S10. Pennsylvania USA, 2000.
- [13] Fang LST, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Efficacy of single-dose and conventional amoxicillin therapy in urinary tract infection localized by the antibody-coated bacteria technic. N Engl J Med 1978; 298: 413–6.
- [14] Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999; 11:189–196.
- [15] Ronald AR, Nicolle LE, Harding GKM. Standards of therapy for urinary tract infections in adults. Infection 1992;20:S164–70.
- [16] Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. Med Clinics North Am 1997; 81: 719–29.
- [17] Hovelius B, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984; 6: 328–37.
- [18] Norrby SR. How adequate are the new guidelines on clinical evaluation of bacteriological outcome in uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 183–4.
- [19] Naber KG. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Giornale Italiano di Chemioterapia 1997; 44: 97–102.
- [20] Tambić T, Tambić Andrašević A. Rezistencija bakterija na antibiotike u RH u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2001.
- [21] EARSS Annual Report 2003. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment, 2004.
- [22] Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, i sur. Decreased invasive capacity of quinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. Clin Infect Dis 2001; 33: 1682–6.