

Bojana Beović¹

Novosti pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah

Novelties in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nezapletene okužbe sečil, betalaktamski antibiotiki, fluorokinoloni, trimetoprim/sulfametoksazol, fosfomicin, nitrofurantoin

Nezapletene okužbe sečil so zelo pogost vzrok za obisk pri zdravniku na primarni ravni. Najpogostejši povzročitelj je bakterija *Escherichia coli*, ki je v zadnjem času postala odporna proti številnim antibiotikom. Trimetoprim/sulfametoksazol je varno in učinkovito zdravilo, a je raven odpornosti v Sloveniji taka, da izkustveno zdravljenje pogosto ni več možno. Betalaktamski antibiotiki v peroralni obliki so primerni le za zdravljenje okužb spodnjih sečil, cefalosporini so še vedno dobro učinkoviti, so pa manj zaželeni zaradi vpliva na mikrobovno odpornost. Uporaba fluorokinolonov je bila nedavno zaradi neželenih učinkov omejena na indikacije, pri katerih ni bilo drugih možnosti zdravljenja. Odpornost bakterije *E. coli* za fluorokinolone v Sloveniji omejuje njihovo izkustveno rabo, poleg tega pa fluorokinoloni zelo vplivajo na razvoj mikrobovne odpornosti. V Sloveniji novi zdravili, nitrofurantoin in fosfomicin, ohranjata dobro mikrobovno občutljivost in sta trenutno priporočeni za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil. Za peroralno zdravljenje okužb zgornjih sečil nimamo na razpolago nobenih res učinkovitih zdravil, poskusimo lahko s fluorokinoloni, sicer je potrebna napotitev v bolnišnico.

ABSTRACT

KEY WORDS: uncomplicated urinary tract infections, β -lactam antibiotics, fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, fosfomycin, nitrofurantoin

Uncomplicated urinary tract infections are a common reason for visiting a general practitioner. The most common causative pathogen is *Escherichia coli*, which has recently become resistant to many commonly used antibiotics. Trimethoprim/sulfamethoxazole is a safe and effective drug but its empirical use is limited due to a high level of *E. coli* resistance in Slovenia. Oral beta-lactam antibiotics are only suitable for lower urinary tract infections. The *in vitro* susceptibility of *E. coli* to cephalosporins is still relatively high, but their widespread use is not desirable because of their resistance selection potential. The use of fluoroquinolones has been limited to indications with no other options due to various adverse effects. The susceptibility of *E. coli* to fluoroquinolones in Slovenia limits their use in empirical treatment. At the same time fluoroquinolones are associated

¹ Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; bojana.beovic@kclj.si

with an increase in antimicrobial resistance. Recently, nitrofurantoin and fosfomicin have become available on the Slovenian market and exhibit excellent antimicrobial activities. At the moment, nitrofurantoin and fosfomicin are recommended first line drugs for uncomplicated lower urinary tract infections. The choice of drugs for oral treatment of uncomplicated upper urinary tract infections is poor. Fluoroquinolones may be used in some cases; however, referral to a hospital and parenteral treatment is often warranted.

UVOD

Okužbe sečil so po pogostosti obiskov pri zdravniku na primarni ravni na drugem mestu, takoj za okužbami dihal (1). Med povzročitelji okužb sečil se v zadnjem času pojavljajo vedno bolj odporne bakterije, zaradi česar je zdravljenje vedno bolj zahtevno. Pri obravnavi bolnika je treba upoštevati ne le njegovo stanje, ampak tudi dejavnike tveganja za okužbo z odpornimi bakterijami. Obenem je pomembno, posebej ker gre za pogosto predpisane antibiotike, da z njihovo rabo ne pospešujemo razvoja protimikrobne odpornosti.

Pogostost akutnega cistitisa se je v desetih letih povečala za 10 %, pogostost akutnega pielonefritisa pa celo za 30 %. Povečanje so opazili tudi drugod po svetu in ga pripisujejo pogostim ponovitvam okužbe zaradi slabše občutljivosti povzročiteljev za antibiotike (1). Okužbe sečil so posebej pogoste pri ženskah, vsaj enkrat v življenju zbolijo polovica žensk, ena od treh pa zbolijo že pred 24. letom (2).

OPREDELITVE OKUŽBE SEČIL

Po opredelitvi Evropskega urološkega združenja o nezapletenih okužbah sečil govorimo, če gre za akutno sporadično ali ponavljajoče se vnetje spodnjih ali zgornjih sečil (cistitis ali pielonefritis) pri premenopavznih ženskah, ki niso noseče in nimajo anatomske ali funkcionalne bolezni sečil ali sočasne bolezni (2).

Nemške smernice med nezapletene okužbe sečil uvrščajo poleg okužb pri zdravih ženskah do menopavze še okužbe pri ženskah po menopavzi, ki nimajo pomemb-

nih drugih bolezni, nosečnice brez pomembnih drugih bolezni, okužbe sečil pri moških brez pomembnih drugih bolezni in sladkorne bolnike s stabilno sladkorno boleznijo in brez pomembnih drugih bolezni (3).

POVZROČITELJI OKUŽB SEČIL

Nezapletene okužbe spodnjih in zgornjih sečil povzročajo približno enak spekter povzročiteljev (2). V veliki mednarodni raziskavi so ugotovili, da nezapleteni cistitis pri ženskah povzročajo bakterije *Escherichia coli* (76 %), *Enterococcus faecalis* (4,08 %), *Staphylococcus saprophyticus* (3,58 %), *Klebsiella pneumoniae* (3,54 %) in *Proteus mirabilis* (3,45 %). Druge bakterije so precej redkejše (4). Zaradi velike pogostosti bakterije *E. coli* je za izkustveno zdravljenje okužb sečil pomembna njena občutljivost za antibiotike. V Sloveniji nimamo dobrih podatkov o občutljivosti povzročiteljev okužb sečil za antibiotike. Podatki se namreč zbirajo iz laboratorijev, ki opravljajo rutinsko diagnostiko. Gre za izolate iz različnih kužnin, skupaj so obravnavani tako bolnišnični kot zunajbolnišnični povzročitelji. Zato se moramo pri razlagi podatkov zavedati teh omejitev. Med peroralnimi antibiotiki, ki so primerni za ambulantno zdravljenje okužb sečil, je bila bakterija *E. coli* v letu 2017 občutljiva za amoksicilin v 50,9 %, za amoksicilin s klavulansko kislino v 79,9 % (pri okužbah zgornjih sečil) in v 89,4 % (pri okužbah spodnjih sečil), za cefuroksim v 89,8 %, za cefalosporine tretje generacije v 91 %, za trimetoprim s sulfametoksazolom (angl. *trimethoprim/sulfamethoxazole*, TMP/SMX) v 70,2 %, za ciprofloksacin v 78,1 % in za nitrofurantoin v 99 % (5).

ANTIBIOTIKI ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL

Trimetoprim s sulfametoksazolom

V zadnjem času so postali povzročitelji okužb sečil, vključno z *E. coli*, pogosto odporni proti TMP/SMX. Če je v populaciji odpornih več kot 20 % sevov *E. coli*, izkustvenega zdravljenja okužb sečil s tem zdravilom ne priporočajo (6). TMP/SMX je v glavnem varno zdravilo, povzroča pa lahko neželene učinke s strani prebavil, preobčutljivostne reakcije, hematološke motnje in ledvično popuščanje (7, 8).

Betalaktamski antibiotiki

Med penicilinskimi antibiotiki je amoksicilin že več desetletij slabše učinkovit proti *E. coli* in drugim enterobakterijam, ki izločajo betalaktamaze, zato ga za zdravljenje okužb sečil lahko uporabljamo v kombinaciji s klavulansko kislino, vendar se je v zadnjem času tudi občutljivost za kombinacijo poslabšala. Amoksicilin s klavulansko kislino doseže visoke koncentracije v seču, zato ga lahko v določenih primerih uporabljamo pri zdravljenju okužb sečil z bakterijami, ki bi bile na to kombinacijo odporne, če bi šlo za sistemske okužbe (5). Zaradi vpliva na črevesno floro, ki poleg neželenih učinkov vpliva tudi na razvoj protimikrobne odpornosti, je amoksicilin s klavulansko kislino za zdravljenje nezapletenih okužb sečil primeren le izjemoma (7).

Ob upoštevanju mejnih vrednosti EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za določanje občutljivosti bakterije *E. coli* za cefadroksil bi lahko za nezapletene okužbe spodnjih sečil uporabljali že prvo generacijo cefalosporinov. Prav tako je *E. coli* dobro občutljiva za cefalosporine druge in tretje generacije (9). Ob tem se moramo zavedati, da je s peroralnimi oblikami cefalosporinov zaradi nizke koncentracije, ki jo dosega v tkivih, možno zdraviti le okužbe spodnjih sečil (10). Cefalosporini so sorazmerno varna zdravila, lahko jih predpisujemo tudi noseč-

nicam. Zaradi selekcijskega pritiska na razvoj mikrobne odpornosti se cefalosporini, predvsem višjih generacij, za zdravljenje okužb sečil redko uporabljajo (7).

Fluorokinolonski antibiotiki

Med fluorokinolonskimi antibiotiki za zdravljenje okužb sečil lahko uporabljamo levofloksacin, ciprofloksacin in norfloksacin, slednjega samo za nezapletene okužbe spodnjih sečil. Dobro so učinkoviti proti aerobnim po Gramu negativnim bakterijam, predvsem enterobakterijam in *Pseudomonas aeruginosa*. Imajo dobro biološko uporabnost. Fluorokinoloni dobro prodirajo v tkivo prostate, zato so še posebej primerni za zdravljenje okužb sečil pri moških. V zadnjem času se je občutljivost povzročiteljev okužb sečil za fluorokinolone precej zmanjšala, pomemben je tudi močan selekcijski pritisk, ki ga imajo fluorokinolonski antibiotiki na razvoj protimikrobne odpornosti (7). Nekateri odsvetujejo izkustveno zdravljenje okužb sečil s fluorokinoloni, če odpornost v populaciji presega 10 % (6). Fluorokinoloni imajo tudi številne neželene učinke s strani živčevja, sistema gibal, žilja in nekatere druge, zaradi katerih je Evropska agencija za zdravila njihovo rabo omejila le na indikacije, pri katerih uporaba drugih zdravil ni možna (11).

Fosfomicin

Fosfomicin se za zdravljenje nezapletenih okužb sečil uporablja v obliki peroralne soli s trometaminom. Biološka uporabnost je zmerna, večina zdravila se izloči s sečem. Spekter delovanja je širok, deluje proti enterobakterijam, po Gramu pozitivnim kokom in celo proti *P. aeruginosa*, ne glede na občutljivost za druge antibiotike. Za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil se uporablja v enem odmerku, ki ima minimalen vpliv na črevesno floro. Odpornost proti fosfomicinu se v dolgih letih uporabe ni posebej povečala. Klinični učinek fosfomicina pri zdravljenju akutnega nezapletenega

cistitisa je bil sprva ocenjen kot slabši od primerjalnih zdravil, v kasnejši metaanalizi pa je bila učinkovitost primerljiva (12). Nedavno je bila objavljena randomizirana raziskava, ki je primerjala fosfomicin in nitrofurantoin pri zdravljenju nezapletenih okužb spodnjih sečil pri ženskah, ki je pokazala nekoliko slabšo klinično in bakteriološko učinkovitost fosfomicina (13). Neželeni učinki fosfomicina so redki, v dolgih letih uporabe po svetu se je izkazal za varno zdravilo (7, 14).

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin ima dobro biološko uporabnost, vendar ob tem ne dosega terapevtske koncentracije v krvi. Izločanje v seču je zmerno. Dobro je učinkovit proti *E. coli*, tudi če sev izloča betalaktamaze širokega spektra, medtem ko je učinkovitost proti drugim enterobakterijam slabša, proti *Proteus* spp. ni učinkovit. Prav tako ni učinkovit proti *P. aeruginosa*. Proti enterokokom deluje ne glede na njihovo občutljivost za druge antibiotike. Nitrofurantoin ima nekaj neželenih učinkov. Pogosti so neželeni učinki s strani prebavil, ki so blažji pri določenih oblikah zdravila (manj pri obliki s spremenjenim sproščanjem) (15). Pri dolgotrajni

uporabi se lahko pojavi pnevmonitis s posledično pljučno fibrozo, hepatitis, periferna nevropatija, vključno z optičnim nevritisom, anemijo, posebej pri ljudeh s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in pri otrocih, mlajših od treh mesecev. Zaradi slednjega nitrofurantoina med porodom in dojenjem ne uporabljamo, sicer je v nosečnosti varen (7).

KAKO ZDRAVITI NEZAPLETENE OKUŽBE SEČIL V SLOVENIJI

Pri izbiri antibiotika za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb sečil moramo upoštevati občutljivost povzročiteljev za antibiotike, pa tudi neželene učinke in ekološki vpliv na razvoj mikrobne odpornosti, saj gre za pogosto antibiotično zdravljenje. V tabeli 1 so predstavljene razlike med antibiotiki, primernimi za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil.

Glede na navedeno se za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil zaradi neželenih učinkov in slabe občutljivosti ne odločamo za fluorokinolone, prav tako zaradi razvoja odpornosti ni smiselna široka raba amoksicilina s klavulansko kislino ali cefalosporinov. TMP/SMX, proti kateremu je bakterija *E. coli* v Sloveniji precej odpor-

Tabela 1. Primerjava antibiotikov za zdravljenje cistitisa (16). TMP/SMX – trimetoprim s sulfametoksazolom, +++ – (> 90 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, majhna kolateralna ekološka škoda, malo neželenih učinkov), ++ – (80–90 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, srednje velika kolateralna ekološka škoda, možni so hudi neželeni učinki), + – (< 80 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, velika kolateralna ekološka škoda, podatkov o neželenih učinkih ni).

Antibiotik	Eradikacija povzročitelja	Občutljivost bakterij	Kolateralna ekološka škoda	Neželeni učinki
Fosfomicin	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	+++	+++	+++	++
TMP/SMX	+++	+	++	++
Ciprofloksacin	+++	++	+	++
Levofloksacin	+++	++	+	++
Norfloksacin	+++	++	+	++
Cefpodoksिम proksetil ^a	++	++	+	+++

^a podobno velja za druge betalaktamske antibiotike

na, je verjetno še učinkovit pri mladih, zdravih ženskah, pri katerih je možnost za odporne bakterije majhna, a podatkov o občutljivosti bakterije *E. coli* v tej populaciji nimamo (5). Zato za zdravljenje izbire nezapletenih okužb sečil v Sloveniji priporočamo bodisi fosfomicin bodisi nitrofurantoin. Nitrofurantoin ima nekoliko slabši varnostni profil, fosfomicin pa slabšo učinkovitost (7, 13). Zato je odločitev individualna in odvisna od ogroženosti bolnice in tveganja za neželene učinke. Posebej slaba je izbira antibiotikov za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb zgornjih sečil, ki bi jih želeli zdraviti s peroralnimi antibiotiki. Občutljivost za TMP/SMX, fluorokinolone in amoksicilin s klavulansko kislino je slaba, cefalosporinski antibiotiki v peroralni obliki pa za zdravljenje okužb zgornjih se-

čil niso primerni (5, 10). Glede na navedene podatke je zato še vedno najbolj primerne izkustvena izbira fluoroquinolonski antibiotik (ciprofloksacin, levofloksacin), ki ga po prejemu izvida urinokulture zamenjamo z varnejšim zdravilom. Zavedati se moramo, da zdravljenje lahko ne bo učinkovito.

ZAKLJUČEK

Izbira antibiotikov za zdravljenje nezapletenih okužb sečil se je v zadnjem času zaradi odpornosti povzročiteljev proti antibiotikom tudi v Sloveniji precej spremenila. Za zdravljenje okužb spodnjih sečil zato trenutno lahko priporočamo nitrofurantoin ali fosfomicin. Pri zdravljenju nezapletenih okužb zgornjih sečil so še vedno najprimernejši fluorokinoloni, čeprav je možno, da zdravljenje ne bo učinkovito.

LITERATURA

1. Sočan M. Epidemiologija pogostih okužb v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Katedra za infekcijske bolezni in vročinska stanja Medicinske fakultete Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2017. p. 27–32.
2. EAU: Guidelines on urological infections [internet]. European Association of Urology; c2020 [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>
3. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Epidemiologie, diagnostik, therapie prävention unkomplizierter erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Aktualisierung 2017. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114: 866–73.
4. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008; 54 (5): 1164–78.
5. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017 [internet]. 1st ed. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. 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; 52 (5): e103–20.
7. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38 Suppl 2: 3–10.
8. Turnridge J. Trimethoprim, co-trimoxazole (Co-T) and related agents. In: Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe E, et al, eds. Kucers' The Use of Antibiotics. London: Hodder Arnold; 2010. p. 1076–149.
9. Nadrah K, Štrumbelj I, Beović B. Ocena občutljivosti povzročiteljev nezapletenih okužb sečil za peroralne beta-laktamske antibiotike z matematičnim modelom. Zdrav Vestn. 2019; 88: 458–63.
10. EUCAST: AST of bacteria [internet]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; c2020 [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/
11. EMA: Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [internet]. European Medicines Agency; c1995–2020 [citirano 2020 Jan 18] Dosegljivo na: www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone
12. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 (9): 1862–77.
13. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319 (17): 1781–9.
14. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016; 29 (2): 321–47.
15. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. J Antimicrob Chemother. 1994; 33 Suppl A: 121–9.
16. Kranz J, Schmidt S, Lebert C. Uncomplicated bacterial community-acquired urinary tract infection in adults. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114 (50): 866–73.