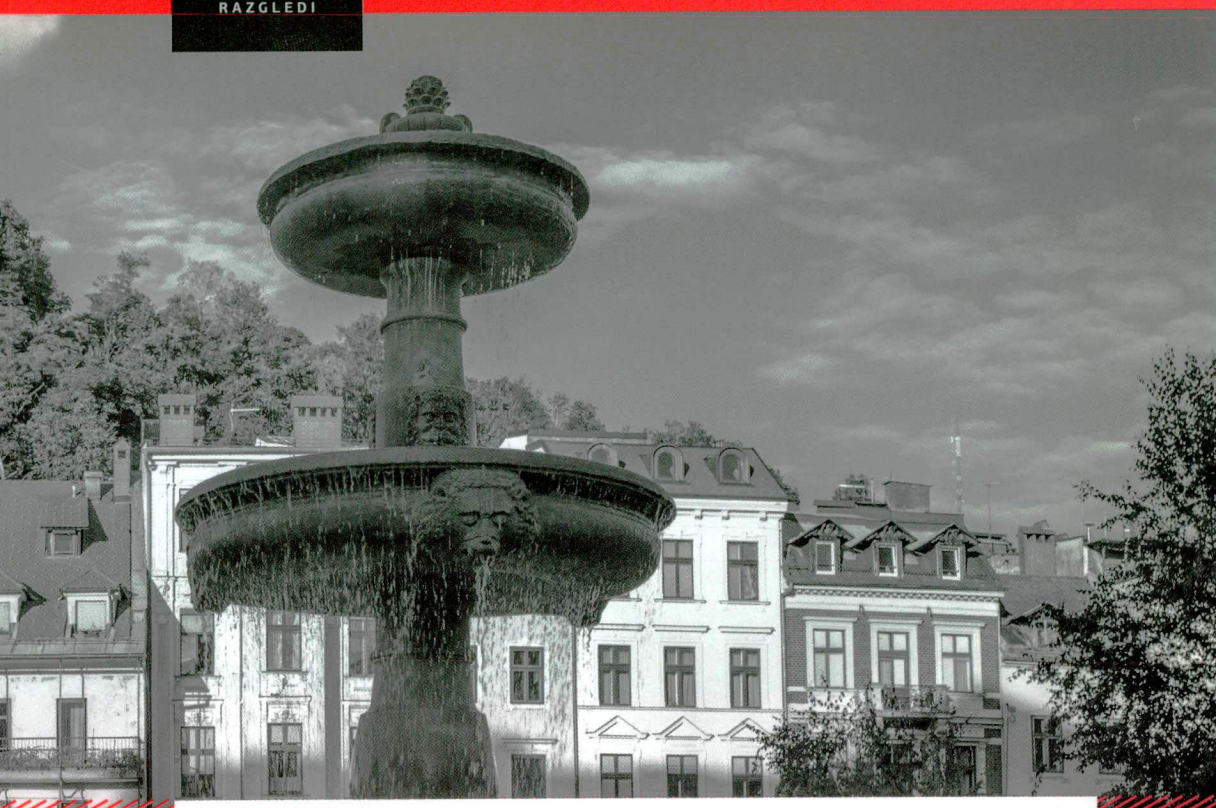
MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 4 NOVEMBER 2019



9. LIKARJEV SIMPOZIJ:

Okužbe sečil

MEDICINSKI RAZGLEDI
Letnik 58; Supplement 4; November 2019

9. LIKARJEV SIMPOZIJ:
Okužbe sečil
Zbornik predavanj

ORGANIZATORJI
Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva in
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

GLAVNI UREDNICI ZBORNIKA
doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.
doc. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med.

ORGANIZACIJSKI ODBOR
izr. prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med.
prof. dr. Katja Seme, dr. med.
mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med.
Helena Ribič, dr. med.
prof. dr. Bojana Beović, dr. med.
doc. dr. Nina Miksić Gorišek, dr. med.

RECENZENTI
doc. dr. Kristina Nadrah, dr. med.
mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med.
doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.
Helena Ribič, dr. med.
mag. Iztok Štrumbelj, dr. med.
doc. dr. Mateja Logar, dr. med.
Ivana Velimirović, dr. med.

UREDNIŠTVO
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK
Tilen Kristanc

ODGOVORNI UREDNIK
Anžej Hladnik

TEHNIČNI UREDNIKI
Maša Majcen, Jurij Martinčič, Anita Meglič, Samo Roškar, Gašper Tonin

UREDNIŠKI ODBOR
Tjaša Gortnar, Lucija Kobal, Nina Kobal, Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Nik Krajnc, Naneta Legan, Gaja Markovič, Jure Puc, Uroš Tršan, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJA
Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI
Shutterstock®

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO
Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2019
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 4 NOVEMBER 2019

9. LIKARJEV SIMPOZIJ:
Okužbe sečil

3 Odvzem kužnin pri bolnikih s sumom na okužbo sečil – *Urška Kramar, Ingrid Berce, Urška Dermota, Jerneja Fišer, Tatjana Harlander, Daša Kavka, Veronika Križan Hergouth, Irena Piltaver Vajdec, Mitja Rak, Iztok Štrumbelj, Viktorija Tomič, Jasna Dragičević*

13 Novejši pristopi v mikrobiološki diagnostiki okužb sečil – predstavitev avtomatizirane bakteriološke linije – *Veronika Križan-Hergouth*

19 Predstavitev sistema za hitro diagnostiko okužb sečil in njegova uporaba v mikrobiološkem laboratoriju – *Marica Lugovski, Alenka Štorman, Ksenja Maršič, Eva Bandelj*

31 Vrednotenje rezultatov mikrobiološke preiskave vzorca seča – *Urška Dermota, Ivana Velimirović, Helena Ribič*

39 Nezapletene okužbe sečil v Sloveniji – *Helena Ribič, Urška Dermota, Iztok Štrumbelj, Irena Grmek Košnik, Ingrid Berce, Tatjana Harlander, Marica Lugovski, Tjaša Žohar Čretnik*

47 Pregled odpornosti povzročiteljev okužb sečil na antibiotike – *Mateja Pirš*

55 Antibiotično zdravljenje okužb sečil – *Kristina Nadrah*

61 Družinski zdravnik in okužbe sečil – *Nena Kopčavar Guček*

67 Bolnišnične okužbe sečil v povezavi s katetri – *Mateja Logar*

75 Okužbe sečil pri starostnikih – *Anja Becner, Nina Gorišek Miksić, Zvonko Baklan*

81 Peritonitis pri otrocih na peritonealni dializi – *Gregor Novljan*

91 Okužbe semenskega mešička – *Tomaž Smrkolj*

95 Pomen koagulazno negativnih stafilokokov pri okužbah sečil – *Ksenja Maršič, Ana Juriševič Dodič, Helena Ribič, Daša Kavka, Mitja Rak, Marica Lugovski*

Urška Kramar[1], Ingrid Berce[2], Urška Dermota[3], Jerneja Fišer[4], Tatjana Harlander[5], Daša Kavka[6], Veronika Križan Hergouth[7], Irena Piltaver Vajdec[8], Mitja Rak[9], Iztok Štrumbelj[10], Viktorija Tomič[11], Jasna Dragičević[12]

Odvzem kužnin pri bolnikih s sumom na okužbo sečil

Specimen Collection in Patients with Suspected Urinary Tract Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, semikvantitativna urinokultura, odvzem vzorcev urina

Okužbe sečil so takoj za okužbami dihal med najpogostejšimi okužbami tako v domačem kot tudi bolnišničnem okolju in so eden od najpogostejših razlogov za predpisovanje antibiotičnega zdravljenja. Pri odraslih je ocenjena letna incidenca okužb sečil 2–3 %. Z vidika javnega zdravja je med drugim zaskrbljujoče naraščanje odpornosti *E. coli* (kot tudi drugih povzročiteljev) na večino protimikrobnih zdravil. Semikvantitativna urinokultura še naprej ostaja zlati standard mikrobiološke obdelave urina. Najprimernejši vzorec ob sumu na okužbo sečil je vzorec srednjega curka prvega jutranjega urina. Večina vzorcev urina je odvzetih neinvazivno, a se zaradi spreminjanja strukture prebivalstva počasi, a vztrajno povečuje tudi delež drugih načinov odvzema. Ob dejstvu, da se tudi občutljivost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila nenehno spreminja in narašča delež odpornih bakterij, narašča tudi potreba po mikrobiološki analizi povzročiteljev okužb in določanju občutljivosti na antibiotike.

[1] Urška Kramar, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; urska.kramar@nlzoh.si

[2] Ingrid Berce, dr. vet. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vipavska cesta 13, Rožna Dolina, 5000 Nova Gorica; ingrid.berce@nlzoh.si

[3] dr. Urška Dermota, univ. dipl. mikrob., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; urska.dermota@nlzoh.si

[4] Jerneja Fišer, dr. med., Mikrobiološki laboratorij, Splošna bolnišnica Dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

[5] Tatjana Harlander , dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto; tatjana.harlander@nlzoh.si;

[6] Daša Kavka, univ. dipl. mikrob., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; dasa.kavka@nlzoh.si

[7] mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; veronika.krizan-hergouth@mf.uni-lj.si

[8] Irena Piltaver Vajdec, dr. med., Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska ulica 1, 2380 Slovenj Gradec; irena.piltaver@sb-sg.si

[9] Mitja Rak, univ. dipl. biolog, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper; mitja.rak@nlzoh.si

[10] mag. Iztok Štrumbelj, dr. med, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota; iztok.strumbelj@nlzoh.si

[11] Doc. dr. Viktorija Tomič, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; viktorija.tomic@klinika-golnik.si

[12] Jasna Dragičević, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Center za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; jasna.dragicevic@nlzoh.si

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infection, semi-quantitative urinoculture, urine samples

Immediately after respiratory infections, urinary tract infections are among the most common infections and are one of the most common reasons for prescribing antibiotic therapy. Among adults the estimated annual incidence is 2–3%. From the perspective of public health, we notice a significant rise in the resistance of E. coli as well as other agents. Semiquantitative urinoculture continues to be the golden standard of microbiological urine processing. If a urinary tract infection is suspected, the most appropriate sample is the midstream of the first morning urine. Most urine samples are obtained with non-invasive methods but due to the changes in population structure the proportion of other urine sample collection methods is slowly and steadily increasing. Due to the fact that the susceptibility of microorganisms is constantly changing and the proportion of resistant bacteria is growing, the need for microbiological analysis of infectious agents and antimicrobial susceptibility testing is increasing.

UVOD

Okužbe sečil so takoj za okužbami dihal med najpogostejšimi okužbami v domačem kot tudi bolnišničnem okolju in so eden od najpogostejših razlogov za predpisovanje antibiotičnega zdravljenja. Pri odraslih je ocenjena letna incidenca okužb sečil 2–3 %. Z vidika javnega zdravja je med drugim zaskrbljujoče naraščanje odpornosti *E. coli*, kot tudi drugih povzročiteljev na večino protimikrobnih zdravil *(1)*.

V Ameriki je zaradi okužbe sečil vsako leto pri osebnem zdravniku obravnavanih 7 milijonov bolnikov, 1 milijon bolnikov poišče pomoč v ustanovi nujne medicine, 100.000 bolnikov pa je bolnišnično zdravljenih. Zaradi okužbe sečil obišče zdravnika pomembno več žensk. Tretjina žensk do 24. leta vsaj enkrat zboli za okužbo sečil, ki zahteva zdravljenje z antibiotikom. Polovica vseh žensk bo vsaj enkrat v življenju zbolela za okužbo sečil. Skupine s povečanim tveganjem za okužbe sečil so zlasti novorojenčki, nosečnice, starostniki, bolniki z vstavljenimi katetri, bolniki s sladkorno boleznijo, multiplo sklerozo, bolniki s HIV ... Okužbe sečil zaradi vstavljenih urinskih katetrov so najpogostejše okužbe, povezane z zdravstvom, in predstavljajo najpogostejšo okužbo v negovalnih ustanovah ter domovih za starostnike. Letni stroški, povezani z okužbami sečil v Ameriki, znašajo do 2 bilijona dolarjev *(2)*.

Okužbe sečil razdelimo glede na anatomsko mesto na okužbe spodnjih sečil in okužbe zgornjih sečil ter glede na klinični potek na zapletene in nezapletene okužbe sečil. Pri večini nezapletenih okužb sečil izoliramo enega povzročitelja, zapletene okužbe sečil in okužbe sečil v bolnišničnem okolju pa so do 30 % polimikrobne *(1)*. Nezapletene okužbe sečil lahko opredelimo kot akutne, sporadične ali ponavljajoče se okužbe spodnjih (nezapletena vnetja sečnega mehurja) ali zgornjih sečil (nezapletene okužbe ledvic) pri predmenopavzalnih ženskah, ki niso noseče in nimajo pomembnih anatomskih ali funkcionalnih sprememb sečil ali sočasnih drugih bolezni. Vse druge okužbe sečil štejemo za zapletene; torej pri moških, nosečnicah, pri bolnikih z boleznimi sečil ali z vstavljenimi trajnimi katetri in/ali s sočasnimi drugimi boleznimi, ki vplivajo na bolnikov imunski odziv (npr. sladkorna bolezen) *(3)*. Nezanemarljiv delež izolatov, ki porastejo po primarni nacepitvi, lahko pripišemo onesnaženju z normalno mikrobioto presredka, sečnice in nožnice ob samem

odvzemu, zato je pomembno, da se vzorci urina odvzemajo in prenašajo v skladu z veljavnimi smernicami in priporočili *(2)*.

Najpogostejši povzročitelj okužb sečil je *E. coli*, v domačem okolju povzroča kar do 90 %, v primeru okužb, povezanih z zdravstvom, pa do 50 % okužb sečil. Med povzročitelji po pogostosti sledijo *Klebsiella* spp. in *Proteus* spp. z deleži do 10 %. Pri bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom najpogosteje osamimo *P. mirabilis*, medtem ko ostale enterobakterije osamimo redkeje, večinoma pri bolnikih, zdravljenih v bolnišnicah. Manjše deleže med povzročitelji predstavljajo še *P. aeruginosa* in enterokoki. Omeniti moramo še *S. saprophyticus*, ki je povzročitelj okužb predvsem pri mlajših ženskah, in sicer v 5 do 20 %. *S. agalactiae* izoliramo pri osebah z asimptomatsko bakteriurijo in pri okužbah pri starostnikih, nosečnicah ter imunsko oslabljenih bolnikih. Med oportunističnimi mikroorganizmi predvladujejo *Aerococcus* spp, najpogosteje *A. urinae*, *Corynebacterium urealyticum* in *Actinobaculum schaalii (1)*.

ODVZEM VZORCEV

Kljub uvajanju novih pristopov pri obdelavi in vrednotenju rezultatov mikrobiološke obdelave urinov, semikvantitativna urinokultura še naprej ostaja zlati standard. Urin je v osnovi sterilna telesna tekočina *(4)*. Glede na način odvzema pa lahko vzorce urina razdelimo v tri kategorije: potencialno nesterilne vzorce (srednji curek urina, odvzem urina z vrečko ali zbiralnikom, odvzem iz stalnega katetra, urin iz urostome, ureterostome, ob sumu na vnetje prostate urin odvzet pred in po masaži prostate), vzorce urina, odvzete z enkratno katetrizacijo, in aseptično odvzete vzorce urina (urin iz nefrostome, urin odvzet ob cistoskopiji, izpirek mehurja, urin, odvzet s suprapubično punkcijo) *(5)*.

Večina vzorcev pri odraslih bolnikih je odvzeta neinvazivno, s spontanim uriniranjem. Najprimernejši in najpogostejši vzorec je odvzem srednjega curka prvega jutranjega urina. Pred oddajo vzorca je potrebno bolniku razložiti, kako naj urin odda. Priporočljivo je očistiti spolovilo. Mnenja o tem so deljena, a raziskave potrjujejo, da s čiščenjem spolovila predvsem pri ženskah zmanjšamo delež kontaminacij. Pri ženskah je za čiščenje priporočljivo uporabiti dva mokra in en suh zloženec. Čistimo z enkratnim potegom z zloženci oz. gazo. Pri moških je med čiščenjem potrebno potegniti nazaj prepucij, pri ženskah pa razmakniti sramni ustnici in čistiti od spredaj nazaj. Pred odvzemom urina se mora spolovilo posušiti. Po čiščenju bolnik prvo tretjino urina spusti v stranišče ali nočno posodo, nato 5–10 ml prestreže v sterilno urinsko posodico na zaklop ali navoj, ki neprepustno tesni. Če je mogoče, urin odvzamemo pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Kadar neinvazivni odvzem ni mogoč, je potrebna katetrizacija bolnika. Ta je lahko enkratna, kadar bolnik ne more odvajati urina spontano ali kadar ne sodeluje. V primeru enkratne katetrizacije očistimo uretralno področje, kateter uvedemo aseptično, nato približno 15 ml urina zavržemo. Urin za analizo zberemo v sterilno posodico *(4)*. V primeru, da ima bolnik vstavljen stalni urinski kateter, urin po menjavi katetra odvzamemo s punkcijo, aseptično, iz lumna katetra in ga prenesemo v sterilno posodico *(1)*. Vzorci, odvzeti iz katetrov, ki so vstavljeni več kot nekaj ur, so zaradi hitre tvorbe biofilma na površini katetra pogosto že kolonizirani. Konica urinskega katetra ni primerna za mikrobiološko preiskavo, prav tako odvzem urina iz zbirne vrečke, zato takšne vzorce praviloma zavrnemo *(6)*. Drugi načini odvzema urina so: odvzem s suprapubično punkcijo, pri kateri s perkutano punkcijo s sterilno iglo in brizgalko aspiriramo urin iz mehurja in ga prenesemo v sterilno posodico ali pustimo v brizgalki (za preiskavo na anaerobe), odvzem iz nefrostome, cistostome, urostome, ureterostome, odvzem ob cistoskopiji in odvzem z vrečko (z ali brez

zbiralnika) pri otrocih *(1)*. Odvzem urina pri majhnih otrocih je pogosto izziv in čeprav je enkratna katetrizacija najprimernejša metoda odvzema, s katero pridobimo primeren vzorec in se izognemo kontaminaciji, odvzem urina z vrečko še zmeraj predstavlja pomemben in nezanemarljiv delež med odvzemi. Po čiščenju sterilno vrečko namestimo tako, da pokrije spolovilo. Vrečka ne sme biti nameščena več kot 1 uro. Vendar naj bi analiza urina, odvzetega z vrečko, v celo do 63 % podala lažno pozitivne rezultate *(7)*. Zato je komunikacija in sodelovanje naročnika ter mikrobiološkega laboratorija in vrednotenje dobljenih rezultatov izrednega pomena.

Komercialna gojišča za kultivacijo bakterij iz urina

V vsakodnevni mikrobiološki diagnostiki okužb sečil se uveljavljajo tudi metode nacepitve urina na komercialna gojišča različnih proizvajalcev, kot so: Uritest, Urikult, Uriline in druga. Potrebno je poudariti, da je ta metoda orientacijska, semikvantitativna. Na nosilec, ki je pritrjen na zamašek v plastičnem tulcu, je nanesenih več vrst gojišč (običajno 2 do 3). Največkrat so to: Cled agar (gojišče, na katerem rastejo po Gramu pozitivne in po Gramu negativne bakterije) in MacConkey agar (selektivno gojišče za po Gramu negativne bakterije), lahko je dodano še gojišče za bakterijo *E. coli*. Običajno te preiskave opravi osebje v biokemijskih laboratorijih ali zdravstveno osebje, ki obravnava bolnika, tako da urin prelijejo po ploščici z gojiščem, ki se nato inkubira. Po predpisanem času (običajno 16–24 ur) ocenijo število ugotovljenih mikroorganizmov v urinu (angl. *colony forming unit*, CFU) po priloženi shemi proizvajalca. Če ocenijo, da je rezultat preiskave pozitiven, pošljejo ploščico v nadaljnjo preiskavo (osamitev, identifikacijo in antibiogram) v mikrobiološki laboratorij. Takšen pristop ima nekatere slabosti. Testi bi morali biti pred uporabo preverjeni in vključeni v sheme preverjanja kakovosti. Število CFU/ml mikrobiološki laboratorij v izvidu ne sporoča, saj je število kolonij CFU/ml treba oceniti po določenem času in po shemi, ki ju določi proizvajalec, kar ob sprejemu v mikrobiološki laboratorij ni izvedljivo. V mikrobiološkem laboratoriju s pregledom gojišč ocenimo, ali je vzorec primeren za nadaljnjo obdelavo. Posamezne morfološko različne kolonije precepimo na kromogeno gojišče Uriselect 4 (ali drugo ekvivalentno gojišče), da dobimo čisto kulturo, iz katere nato izvedemo nadaljnje teste. Po potrebi cepimo kolonije tudi na druga gojišča po presoji mikrobiologa. Če je na komercialni ploščici porasla le ena bakterijska vrsta (čista kultura), lahko naredimo antibiogram neposredno iz rasti na ploščici. Praviloma so končni rezultati pozitivnih izvidov na voljo kasneje, kot pri uporabi standardne metode. Gojišča v tulcu hranimo pri 2–8 °C ali na sobni temperaturi do izdaje izvida *(8)*.

PRENOS VZORCEV

Če prenos vzorcev urina in komercialnih gojišč (Uricult in druga) do laboratorija sledi znotraj dveh ur, jih lahko pošiljamo na sobni temperaturi, sicer vzorce do prenosa hranimo v hladilniku pri 4 °C, vendar najdlje 24 ur. Komercialna gojišča (Uricult in druga) na katerih so po inkubaciji porastle bakterije, izvajalec preiskave v zdravstveni ustanovi pošlje na nadaljnjo analizo (identifikacija, antibiogram) v mikrobiološki laboratorij *(6)*.

KRITERIJI ZA ZAVRNITEV VZORCEV

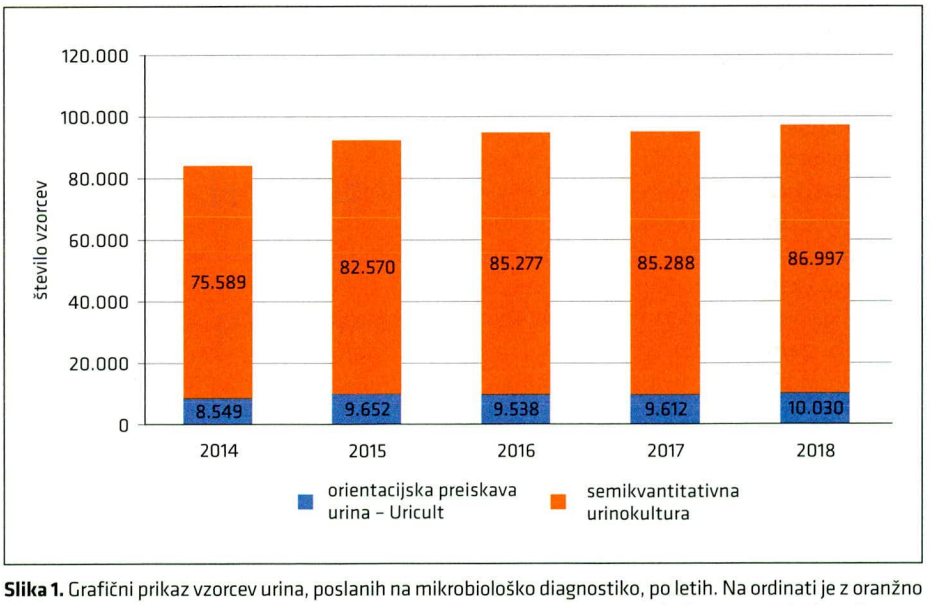
Pomembni kriteriji, ki bistveno vplivajo na obdelavo in končni rezultat preiskave in jih je nujno potrebno upoštevati, so vsekakor tudi način in ustreznost odvzema določene kužnine ter hranjenje in/ali prenos kužnine. Pri nepravilnem odvzemu ali prevozu vzorca le-tega nikoli ne zavržemo, dokler se z naročnikom ne dogovorimo, če je možen ponoven odvzem. Zavrnitev vzorca in razloge

zmeraj zabeležimo. Pošiljatelja obvestimo in vzorce teoretično zavrnemo, kadar v obdelavo prejmemo vzorce brez spremnega lista ali nepopolno izpolnjene spremne liste, na katerih manjkajo bistveni podatki o bolniku ali pošiljatelju, ali kadar se podatki na embalaži z vzorcem in spremnem listu ne ujemajo ter teh podatkov ni mogoče pridobiti naknadno od pošiljatelja. Ravno tako zavrnemo vzorce, pri katerih je posodica s kužnino pomanjkljivo označena in manjkajo podatki o bolniku ali odvzemu, kar onemogoča zanesljivo ugotavljanje istovetnosti. Neprimerni so tudi vsi vzorci urina, odvzeti pred več kot 24 urami, tudi če so hranjeni pri 4 °C, in vzorci urina, poslani na preiskavo na anaerobne bakterije, če niso odvzeti s suprapubično punkcijo, v tem primeru v laboratoriju opravimo le preiskavo na aerobne bakterije. Prav tako zavrnemo kužnine, ki so polite, poslane v nesterilni, neustrezni ali poškodovani embalaži *(2)*.

Nepravilnosti pri odvzemu in prenosu vzorcev lahko pomembno vplivajo na rezultate mikrobioloških preiskave, ogroženo je lahko tudi zdravstveno osebje, ki z vzorci rokuje, zato vzorce, ki ne ustrezajo uveljavljenim mikrobiološkim standardom, praviloma zavrnemo *(4)*.

PODATKI ZA SLOVENIJO V OBDOBJU OD LETA 2014 DO LETA 2018 IN RAZPRAVA

Prikazujemo podatke vseh slovenskih mikrobioloških laboratorijev za vse odvzete kužnine urina, ki so bile poslane na orientacijsko preiskavo urina ali semikvantitativno urinokulturo v obdobju od leta 2014 do leta 2018 (tabela 1). Gre za retrospektiven pregled podatkov iz rednega dela. Število vseh vzorcev urina je v opazovanem obdobju naraščalo. Število preiskav semikvantitativna urinokultura je naraslo za 15 %, število orientacijskih preiskav na komercialnem gojišču pa za 17 %. Naraščanje števila preiskav lahko med drugim pripišemo spreminjanju strukture prebivalstva in daljši življenjski dobi. K višanju števila mikrobioloških preiskav urina verjetno prispeva tudi naraščajoč delež povzročiteljev, odpornih



Slika 1. Grafični prikaz vzorcev urina, poslanih na mikrobiološko diagnostiko, po letih. Na ordinati je z oranžno barvo prikazano število vzorcev urina, poslanih na semikvantitativno urinokulturo, z modro je prikazano skupno število vzorcev poslanih na orientacijsko preiskavo urina v letih od 2014 do 2018.

proti protimikrobnim zdravilom, kar otežuje izkustveno zdravljenje.

Orientacijska preiskava urina predstavlja za naročnike finančni prihranek, ker v nadaljnjo mikrobiološko preiskavo pošljejo le vzorce s pozitivnim rezultatom. Treba pa je poudariti, da lahko prihaja do napačne razlage rasti na komercialnih gojiščih in posledično do neustrezne rabe protimikrobnih zdravil, kar lahko poveča stroške zdravljenja. Zato je dejanski prihranek vprašljiv.

Kužnine smo pregledali tudi glede na način odvzema (tabela 1). Pričakovano prevladuje srednji curek urina, sledita odvzem iz stalnega katetra in odvzem s katetrom. Ostali načini odvzema so zastopani v manjšem številu, saj so odvzeti predvsem v bolnišničnem okolju, pri bolnikih z določenimi osnovnimi boleznimi (tabela 1, slika 2). Odvzemov iz urostome oz. iz Brickerjevega mehurja nismo zajeli v grafičnem prikazu, saj predstavljajo zelo majhen delež vzorcev in jih večinoma v obdelavo prejmejo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani in Oddelku za medicinsko mikrobiologijo v Mariboru.

Ob tem se poraja vprašanje, v kolikšni meri so podatki o načinu odvzema točni, saj opažamo, da so spremni listi v nekaterih primerih nenatančno ali nejasno izpolnjeni. Za pripravo tega prispevka smo v število urina srednjega curka združili tudi vzorce, ki so bili opredeljeni samo kot urin. Najverjetneje bi v primeru natančno izpolnjenih spremnih listov bil delež vzorcev, odvzetih iz stalnega katetra, večji. Predvidevamo in upamo, da se bo s sistemom elektronskega naročanja mikrobioloških preiskav, ki ga trenutno v Sloveniji uvajamo, delež nenatančno oziroma nepravilno označenih načinov odvzema zmanjšal.

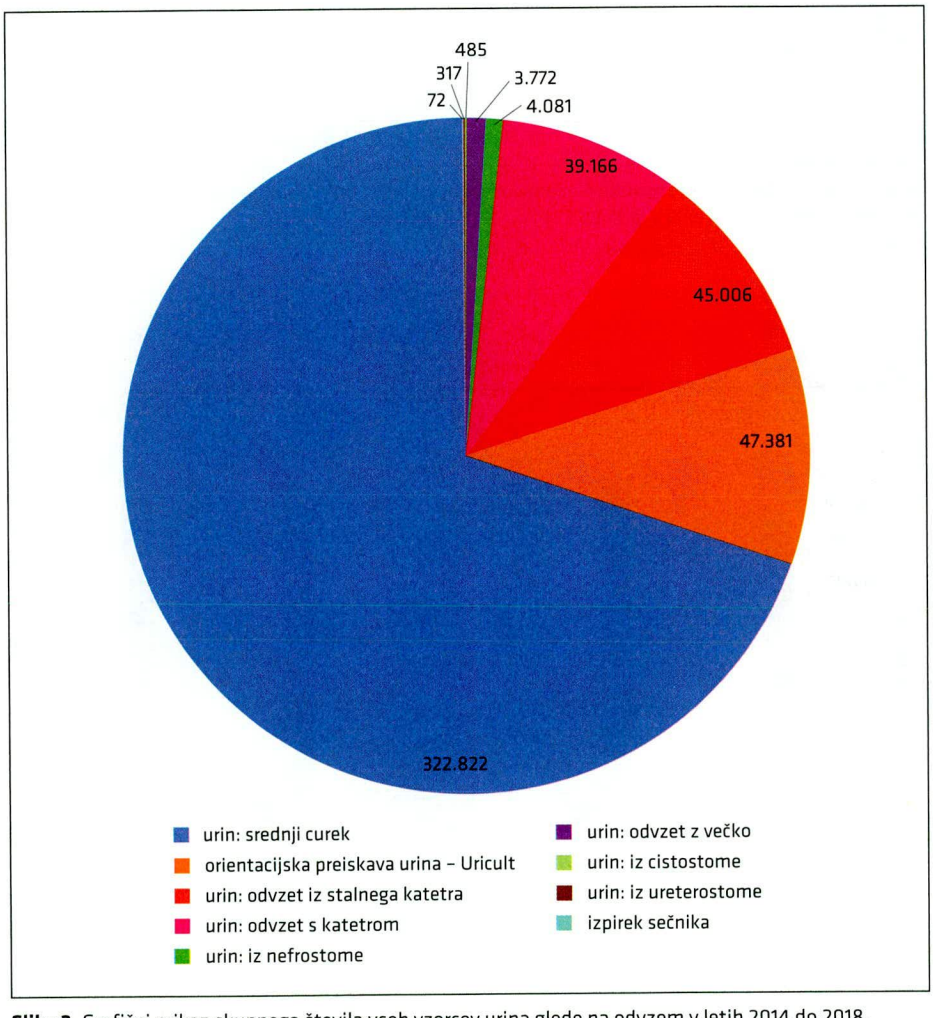
Prikazujemo tudi rezultate preiskav urina (slika 4, slika 5). Zbrali smo podatke o rezultatih orientacijske preiskave urina (Uricult in semikvanititativne urinokulture). Rezultate orientacijske preiskave smo razdelili na »pozitivne«, »več vrst mikroorganizmov« (kadar na gojiščih porasteta več kot dve različni vrsti bakterij), »saprofitna flora« in »ni rasti«. Rezultate semikvantitativne urinokulture smo razdelili na: »negativne«, »pozitivne«, »več vrst mikroorganizmov« (na gojiščih poraščajo več kot tri različne vrste bakterij med katerimi ne moremo določiti povzročitelja in/ali druge bakterije) in »saprofitna flora« (na gojiščih poraščajo različne bakterije saprofitne flore). Ker nekateri laboratoriji izdajajo tudi rezultat »ni rasti«, smo le-te pridružili negativnim vzorcem zaradi lažjega prikaza rezultatov. V preteklosti so nekateri laboratoriji izdajali tudi rezultat kontaminacija, te smo pridružili vzorcem z rezultatom več vrst mikroorganizmov. Po pričakovanjih je večina komercialnih gojišč (Uricult), ki jih laboratoriji prejmemo v nadaljnjo obdelavo, pozitivnih. V povprečju na 10 % gojišč osamimo več kot dve različni bakteriji, med katerimi z gotovostjo ne moremo določiti povzročitelja, gojišča na katerih osamimo saprofitne bakterije in gojišča brez prisotne rasti predstavljajo zelo majhna deleža. Med rezultati preiskave s semikvantitativno urinokulturo pričakovano prevladujejo negativni rezultati, vendar delež pozitivnih postopoma narašča. Če seštejemo rezultata »več vrst mikroorganizmov« in »saprofitna flora«, ti v povprečju predstavljajo 3,4 %.

ZAKLJUČEK

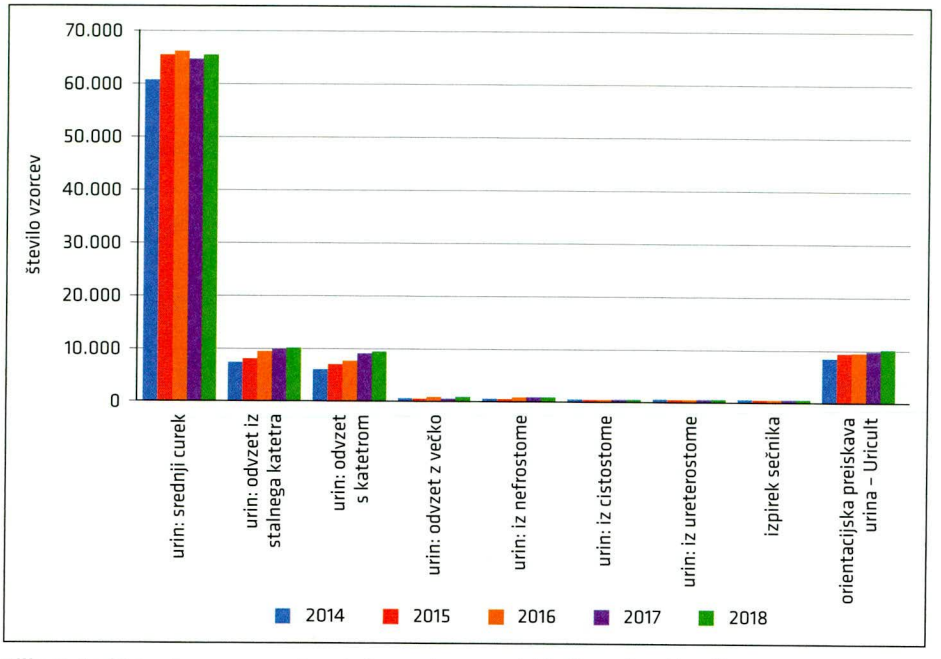
Mikrobiološke preiskave urina predstavljajo pomemben delež vseh preiskav v mikrobioloških laboratorijih. Vendar je ob okužbah sečil treba ravnati v skladu s smernicami in v primeru, da te predvidevajo mikrobiološko obdelavo urina, odvzeti vzorce in čim prej določiti povzročitelja in odpornost tega na protimikrobna zdravila. Ti podatki so pomembni za zdravljenje, zlasti glede na naraščajočo odpornost bakterij proti protimikrobnim zdravilom. Postopati moramo tako, da je čas od odvzema kužnine do rezultata preiskave čim krajši, saj s tem zagotovimo krajše in uspešnejše zdravljenje.

Tabela 1. Število vzorcev glede na odvzem v letih od 2014 do 2018.

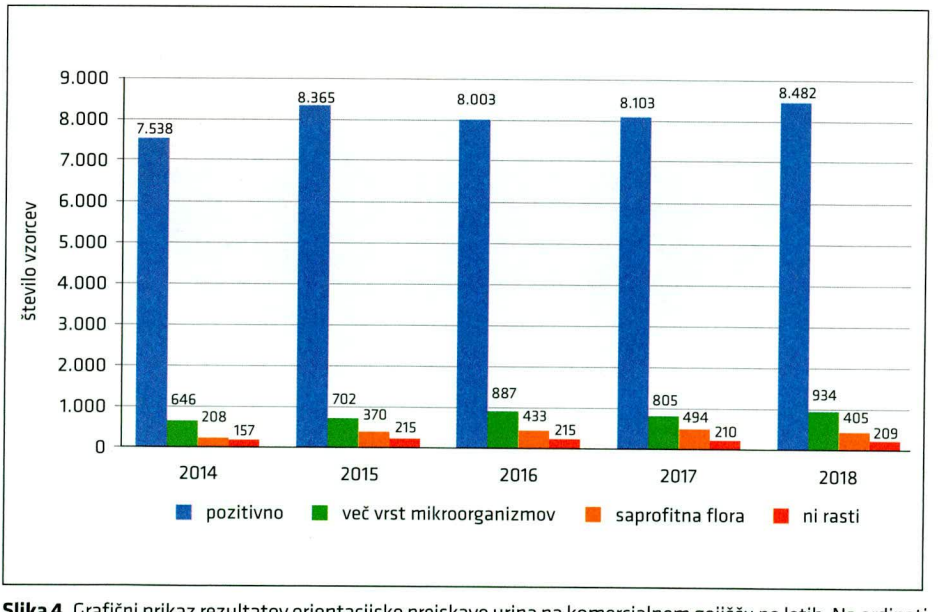
Vzorec	2014	2015	2016	2017	2018
Urin: srednji curek	60.600	65.513	66.287	64.797	65.625
Urin: odvzet iz stalnega katetra	7.382	8.135	9.476	9.897	10.116
Urin: odvzet s katetrom	6.020	7.232	7.623	9.004	9.287
Urin: odvzet z vrečko	745	736	819	600	872
Urin: iz nefrostome	658	779	882	825	937
Urin: iz cistostome	88	96	98	104	99
Urin: iz ureterostome	86	66	72	50	43
Izpirek sečnika	10	13	20	11	18
Orientacijska preiskava urina – Uricult	8.549	9.652	9.538	9.612	10.030



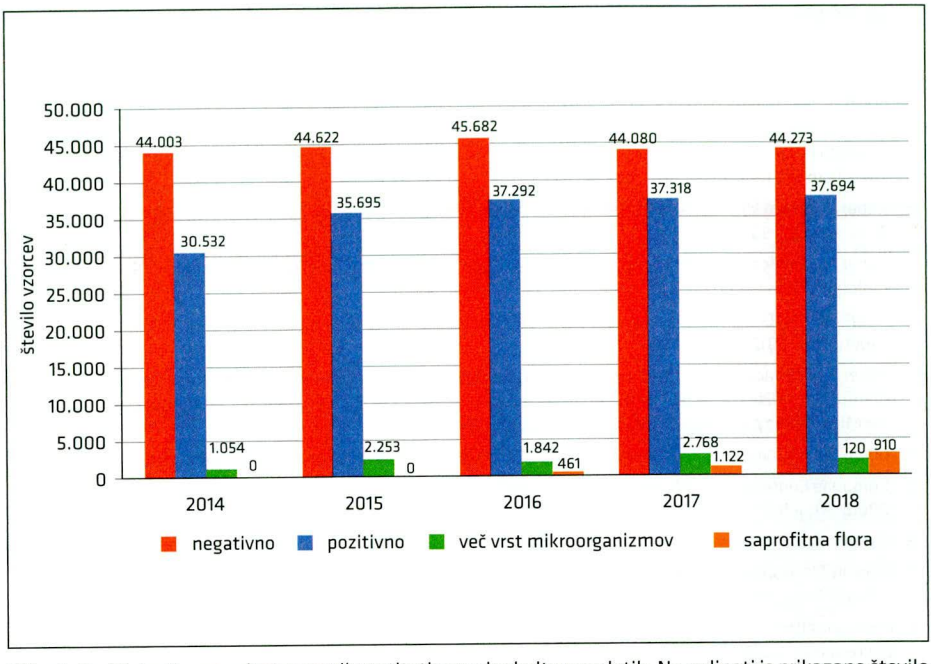
Slika 2. Grafični prikaz skupnega števila vseh vzorcev urina glede na odvzem v letih 2014 do 2018.



Slika 3. Grafični prikaz vzorcev urina glede na odvzem po letih. Na ordinati je prikazano število vzorcev, na abscisi pa načini odvzema v letih od 2014 do 2018.



Slika 4. Grafični prikaz rezultatov orientacijske preiskave urina na komercialnem gojišču po letih. Na ordinati je prikazano število vzorcev, na abscisi pa rezultati preiskav po letih.



Slika 5. Grafični prikaz rezultatov semikvantitativne urinokulture po letih. Na ordinati je prikazano število vzorcev, na abscisi pa rezultati preiskav po letih.

LITERATURA

1. Križan HV, Logar M. Diagnostika in etiologija okužb sečil v Sloveniji. Infektološki simpozij. 2017 Okt 20-21; Ljubljana; Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2017. p. 163-164.
2. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, et al. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(1): 105-47.
3. Koder B. Pogled kliničnega farmacevta na zdravljenje vnetij sečil ter pojav sečnih kamnov. Farmacevtski vestnik. 2014, 65: 282-93.
4. Leber AL. Clinical microbiology procedures handbook. 4th ed. Washington, D.C.: American Society of Microbiology; c1992.
5. Kubik MJ, McCarter YS. Controversies in the diagnosis of urinary tract Infections. Clinical Microbiology Newsletter. 2012: 34 (23):185-91.
6. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018. Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis. 2018; 67 (6): e1-e94.
7. Doern DC, Richardson ES. Diagnosis of urinary tract infections in children. J Clin Microbiol. 2016; 54 (9): 2233-42.
8. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest. 2000; 60: 1-96.
9. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin NorthAm. 2011; 95: 27-41.
10. Hooton TM, Roberts PL, Marsha EC. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med. 2013; 369: 1883-91.
11. Public Health England; Standards Unit. UK standards for microbiology investigations: Investigation of urine. Bacteriology. 2019; 8.7: 1-51.

Veronika Križan-Hergouth[1]

Novejši pristopi v mikrobiološki diagnostiki okužb sečil – predstavitev avtomatizirane bakteriološke linije

New Approaches in Microbiological Diagnostics of Urinary Tract Infections – Laboratory Automation in Bacteriology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtomatizacija v laboratoriju, bakteriologija, BD Kiestra TLA, urin

V zadnjem desetletju se je z razvojem avtomatizacije v bakteriologiji odprlo novo obdobje v delovanju kliničnih diagnostičnih laboratorijev. Avtomatizacija zelo vpliva na organizacijo in delovne procese v laboratoriju in prispeva k večji kakovosti in produktivnosti. Na avtomatizirani bakteriološki liniji BD Kiestra TLA so avtomatizirani postopki nacepitve vzorcev na bakteriološka gojišča, proces inkubacije, digitalno slikanje in procesiranje agarskih plošč. Odčitavanje digitalnih posnetkov primarnih plošč in antibiogramov poteka preko zaslona, medtem ko se postopki priprave vzorcev za kultivacijo, identifikacijski postopki, izdelava antibiogramov in mikroskopiranje izvajajo klasično. Urin je eden najpogostejših vzorcev v mikrobioloških laboratorijih in je zelo primeren za avtomatsko obdelavo, vključno z avtomatično nacepitvijo. Pri procesiranju vzorcev urina na avtomatični liniji BD Kiestra TLA se izboljša kakovost nacepitve vzorcev, poveča se izolacija redko izoliranih bakterij, ob ustreznih spremembah v delovnem procesu pa se skrajša tudi čas od začetka kultivacije do rezultata. Razvoj inteligentnih algoritmov za avtomatično detekcijo rasti, kvantifikacijo in identifikacijo bakterij iz vzorcev urina pa predstavlja inovacijo, ki lahko bistveno vpliva na nadaljnje izboljševanje kakovosti in produktivnosti v bakterioloških laboratorijih.

ABSTRACT

KEY WORDS: laboratory automation, bacteriology, BD Kiestra TLA, urine

The emergence of automation in bacteriology in the last decade has opened a new era in clinical diagnostic laboratories. Automation impacts laboratory management and workflow but also contributes to an increase in quality and productivity. BD Kiestra TLA automation in bacteriology covers four main laboratory processes: inoculation, incubation, digital imaging and plate management. However, sample preprocessing, microscopy, plate reading, and follow-up work is processed in the conventional way. Urine specimens are among the most common sample types submitted to clinical microbiology laboratories and very

[1] Mag. Veronika Križan-Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; veronika.krizan-hergouth@mf.uni-lj.si

easy to process with an automated workflow including automated inoculation. Urine sample processing with BD Kiestra TLA results in better quality of inoculation, improved recovery of fastidious organisms present in urine samples and in the reduction of time between inoculation and urine culture results. The development of intelligent algorithms for growth detection, quantification and identification represents a major innovation with the potential for further quality and productivity improvements in bacteriology.

UVOD

V zadnjem desetletju je prišlo do večjih sprememb na področju avtomatizacije v bakteriologiji, ki je zelo dolgo veljala za del klinične mikrobiologije brez prave možnosti za celovito avtomatizacijo procesov. Danes tudi v bakterioloških laboratorijih obstajajo različne avtomatizirane linije, pri kateri je večji del na kultivaciji temelječih postopkov, kot sta nacepitev in inkubacija, že avtomatiziran. Avtomatizacija lahko bistveno pripomore k izboljšanju diagnostičnih procesov v bakteriologiji zaradi izboljšane kakovosti postopkov kultivacije in inkubacije, skrajševanja časa trajanja preiskav, kakor tudi zaradi optimizacije procesov, zniževanja stroškov ter povečane produktivnosti. Po drugi strani uvedba avtomatizacije v laboratoriju zahteva temeljito reorganizacijo laboratorija in delovnih procesov in predstavlja obremenitev za zaposlene in vodstvo laboratorija *(1, 2)*.

Mikrobiološka diagnostika okužb sečil, ki sodijo med najpogostejše bakterijske okužbe, predstavlja pomemben del preiskav v bakteriološkem laboratoriju. Urin je ena najpogostejših kužnin v mikrobioloških laboratorijih. Uvedba avtomatizacije pri procesiranju vzorcev urina lahko pomembno vpliva na celoten obseg dela v laboratoriju.

AVTOMATIZIRANA BAKTERIOLOŠKA LINIJA BD KIESTRA TLA

Na liniji BD Kiestra TLA (angl. *total laboratory automation*) (Becton Dickinson, Nizozemska) so avtomatizirani postopek nacepitve vzorcev na bakteriološka gojišča, proces inkubacije, digitalno slikanje in procesiranje agarskih plošč. Odčitavanje digitalnih posnetkov primarnih plošč in antibiogramov poteka preko računalniškega zaslona, medtem ko se postopki priprave vzorcev za kultivacijo, identifikacijski postopki (identifikacija z masno spektrometrijo (angl. *matrix assisted laser desorption ionization-time of flight*, MALDI-TOF) in klasični identifikacijski postopki), izdelava antibiogramov in mikroskopiranje izvajajo po ustaljenih metodah *(2)*.

Ena izmed pomembnih prednosti avtomatizirane linije BD Kiestra TLA je kontinuirana inkubacija nacepljenih gojišč, ki se začne takoj po nacepitvi in poteka ves čas pri optimalni temperaturi in atmosferi s kratkotrajno prekinitvijo zaradi slikanja plošč. Pomemben del inkubatorja je kamera, ki omogoča avtomatske digitalne posnetke plošč pod različno osvetlitvijo in ekspozicijo po natančno določenem času inkubacije 24 ur na dan sedem dni v tednu. Te slike omogočajo zgodnejšo detekcijo bakterijske rasti in v nekaterih primerih tudi boljše ločevanje med določenimi vrstami bakterij kot pri klasičnem pregledu plošč *(3)*.

PROCESIRANJE VZORCEV URINA NA AVTOMATIZIRANI LINIJI BD KIESTRA TLA

Urin je kužnina, ki je primerna za avtomatizirano nacepitev, saj je vzorec tekoč in običajno na voljo v zadostnih količinah, za kultivacijo pa večinoma uporabimo le eno ali dve gojišči. Kromogena gojišča, ki jih uporabljamo za kultivacijo urina, dodatno

olajšujejo primarno odčitavanje plošč in interpretacijo rezultatov *(1)*.

Nacepitev z inokulacijskim sistemom InoqulA v okviru BD Kiestra TLA, ki poteka popolnoma avtomatizirano, zajema več faz: pipetiranje, distribucijo urina na trdo gojišče in standardizirano razporeditev urina po površini agarja v izbranem vzorcu *(2)*.

Avtomatizacija vpliva na vse dele procesa od same kakovosti nacepitve, hitrosti rasti mikroorganizmov do časa trajanja preiskave.

Vpliv na kakovost nacepitve

Kakovost nacepitve vzorcev urina na bakteriološka gojišča pomembno vpliva na nadaljnje procesiranje vzorcev in s tem na obseg dela in trajanje celotne preiskave. Pomembno je, da pri kultivaciji monomikrobnih ali polimikrobnih vzorcev poraste zadostno število posamičnih kolonij, kar omogoča takojšnjo identifikacijo izolata in izdelavo antibiograma brez dodatnih subkultivacij. Če je zaradi pregoste rasti potrebna reizolacija, ima to klinične in ekonomske posledice. Trajanje preiskave se podaljša za najmanj en dan *(4, 5)*. Z ekonomskega vidika je Croxatto s sodelavci ocenil, da v univerziteni bolnišnici v Lousanni znaša strošek reizolacije izolata iz primarne plošče 5,8 evrov *(6)*.

Rezultati več raziskav, pri katerih so primerjali različne avtomatizirane inokulacijske sisteme in klasično ročno nacepitev s kalibrirano zanko, so pokazali, da pri nacepitvi s sistemom InoqulA (BD Kiestra) poraste statistično značilno več posamičnih kolonij v primerjavi z ročno nacepitvijo ali drugimi avtomatiziranimi sistemi. Croxatto s sodelavci je v raziskavi primerjave avtomatiziranih inokulacijskih sistemov InoqulA in Wasp (Copan, Italija) ter ročne inokulacije vzorcev urina ugotovil, da je bilo pri vzorcih, procesiranih na InoqulA s standardnim »cik cak« načinom kultivacije, statistično značilno več posamičnih kolonij kot pri drugih dveh načinih *(4)*. Podobno ugotavlja v raziskavi Moreno-Camacho s sodelavci statistično značilno več posamičnih kolonij pri nacepitvi z InoqulA sistemom v primerjavi z ročno nacepitvijo pri vzorcih urina v številu < 10^6 bakterij/ml, pri večji gostoti bakterij pa razlik ni bilo *(7)*. Iversen s sodelavci je ugotovil, da pri vzorcih urina z gostoto ≥ 10^5 bakterij/ml, cepljenih z InoqulA, poraste na gojišču ≥ 5 posamičnih kolonij v 100 %, medtem ko je ta odstotek pri kultivaciji WASP-10 le 61 %. Pri vrednostih do 10^5 bakterij/ml pa so deleži pri obeh načinih primerljivi *(5)*. Tudi Froment s sodelavci ugotavlja večjo kvaliteto nacepitve pri kultivaciji na sistemu InoqulA v primerjavi s klasičnim ročnim kultiviranjem *(8)*.

Vpliv na rast mikroorganizmov

Inkubacija plošč v BD Kiestra TLA se začne takoj po nacepitvi in poteka v zelo stabilnih razmerah pri izbrani temperaturi in atmosferi. Več raziskav je pokazalo, da stabilne razmere inkubacije pomembno vplivajo na porast mikroorganizmov iz urina. Lainhart s sodelavci je v raziskavi ugotovil statistično značilno večje število izolatov na 1000 vzorcev urina pri kultivaciji v BD Kiestra TLA kot pri klasični kultivaciji. V raziskavi so zaznali povečan delež določenih bakterij, npr. *Escherichia coli, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus saprophyticus, Aerococcus urinae*. Ugotovili so tudi večje število izolatov nekaterih bolj občutljivih bakterij, kot je *Neisseria gonnorhoeae*, čeprav je bil razlog za to vsaj delno tudi v povečnem inokulumu *(9)*. Klein s sodelavci pri kultivaciji v BD Kiestra TLA v primerjavi s klasičnim postopkom ugotavlja povečanje števila izolacij predvsem po Gramu pozitivnih bakterij, kot so *Actinomyces* spp, *Corynebacterium* spp, *Actinotignum schaalii, Alloscardovia omnicolens, Gardnerella vaginalis*. Nekatere med njimi so del običajne flore in njihova vloga v etiologiji okužb sečil ni čisto jasna, vendar je morda tudi podcenjena *(10)*. V obeh raziskavah primerjava procesov sicer ni potekala vzporedno, vendar so zajeli veliko število vzorcev v podobnih časovnih okvirih.

Vpliv na trajanje preiskave

Hitro sporočanje rezultatov kultivacije je zelo pomembno za zdravljenje bolnikov z bakterijskimi okužbami. Uvedba avtomatizirane linije odpira možnosti za skrajševanje časa, ki poteče od začetka preiskave do preliminarnih in končnih rezultatov. Doslej je bilo narejenih že nekaj raziskav, ki so proučevale vpliv novih tehnologij na trajanje celotne preiskave in njenih posameznih delov. V raziskavi primerjave trajanja preiskave do rezultata urinokulture pred in po uvedbi BD Kiestra TLA Theparee s sodelavci ugotavlja, da se je po uvedbi avtomatizirane linije signifikantno skrajšal čas do identifikacije mikroorganizmov, rezultatov testiranja občutljivosti in sporočanja preliminarnih rezultatov kultivacije *(11)*. Yarborough s sodelavci je ugotovila, da se je po uvedbi BD Kiestra TLA skrajšal čas do končnega rezultata kultivacije urina, predvsem zaradi pomembno krajšega časa pri negativni kulturi. Po drugi strani pa so presenetljivo zaznali podaljšan čas od sprejema vzorca do avtomatske inokulacije urina na sistemu InoqulA. Glavni razlog za to je dejstvo, da inokulacija ne poteka kontinuirano, ampak se vzorci urina zbirajo in potem inokulirajo skupno *(12)*. Bailey s sodelavci je ugotovil, da so v primeru skrajšanja časa do prvega pregleda plošč z 18 na 16 ur v BD Kiestra TLA dosegli pomembno skrajšanje časa do končnega rezultata pri pozitivnih kulturah *(13)*.

V vseh raziskavah pa so ugotavljali, da za skrajševanje trajanja preiskave do rezultata ne zadošča samo uvedba avtomatizirane linije, ampak je treba prilagoditi tudi delovni proces. To vključuje med drugimi tudi spremembe delovnih nalog laboratorijskih delavcev, spremembe v organizaciji dela in tudi spremembe delovnega časa *(3)*.

Inteligentna avtomatizacija

Nadaljnja avtomatizacija v bakteriologiji je usmerjena v razvoj inteligentnih algoritmov in aplikacij, povezanih z ekspertnimi sistemi za nadzor procesov od inokulacije do identifikacije in testiranja občutljivosti brez intervencije ljudi. V okviru BD Kiestra TLA je razvita aplikacija BD Urine Culture App za avtomatično zaznavo bakterijske rasti in kvantifikacijo bakterijskih kolonij iz vzorcev urina na trdih gojiščih s pomočjo digitalnih posnetkov in programske opreme. Croxatto s sodelavci je v raziskavi ugotovil 97,1 % občutljivost in 93,6 % specifičnost algoritmov za zaznavo rasti *(14)*.

ZAKLJUČEK

Avtomatizacija ima zelo velik vpliv na potek dela v bakteriološkem laboratoriju. Njena uvedba zahteva reorganizacijo in številne spremembe v delovnem procesu, kar predstavlja obremenitev za zaposlene v laboratoriju. Po drugi strani pa se izboljša kakovost procesiranja vzorcev, predvsem nacepitve, postopki so bolj standardizirani in skrajša se trajanje preiskave. Pri procesiranju vzorcev urina na avtomatični liniji BD Kiestra TLA se izboljša kakovost nacepitve v primerjavi z ročno nacepitvijo, poveča se rast bakterij, ki so redko izolirane iz urina, ob ustreznih spremembah v delovnem procesu pa se skrajša tudi čas od kultivacije do rezultata. Razvoj inteligentnih algoritmov za avtomatično detekcijo rasti, kvantifikacijo in identifikacijo predstavlja inovacijo, ki lahko bistveno vpliva na procese v bakteriološkem laboratoriju. Nadaljnji razvoj poteka tudi v smeri avtomatizacije procesov, ki trenutno še niso del avtomatizirane linije, kot sta identifikacija in testiranje občutljivosti.

LITERATURA

1. Burckhardt I. Laboratory automation in clinical laboratory. Bioengineering (Basel). 2018; 5 (4): 102.
2. Bailey A, Ledeboer N, Burnham CA. Clincal microbiology is growing up: the total laboratory automation revolution. Clin Chem. 2019; 65 (5): 634–43.
3. Dauwalder O, Landrieve L, Laurent F, et al. Does laboratory automation reduce time to results and increase quality management? Clin Microbiol Inf. 2016; 22 (3): 236–43.
4. Croxatto A, Dijkstra K, Prodhom G, et al. Comparison of inoqulation with the InoqulA and Wasp automated systems with manual inoculation. J Clin Microbiol. 2015; 53 (7): 2298–307.
5. Iversen J, Stendal G, Gerdes CM, et al. Comparative evaluation of inoculation of urine samples with Copan Wasp and BD Kiestra InoqulA instruments. J Clin Microbiol. 2016; 54 (2): 328–32.
6. Croxatto A, Dijkstra K, Prodhom G, et al. Evaluation of manual versus automated inoculation. Proceedings of the 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2014 May 10–13; Barcelona, Spain.
7. Moreno-Camacho JL, Calva-Espinosa DY, Leal-Leyla YY, et al. Transformation from a conventional clinical microbiology laboratory to full automation. Lab Med. 2018; 49 (1): e1–e8.
8. Froment P, Marchandin H, Vande Perre P, et al. Automates versus manual sample inoculations in routine clinical microbiology: a performance evaluation of fully automated InoqualA instrument. J Clin Microbiol 2014; 52 (3): 796–802.
9. Lainhart W, Burnham CA. Enchanced recovery of fastidious organisms from urine culture in setting of total laboratory automation. J Clin Microbiol. 2018; 56 (8): e00546–18.
10. Klein S, Nurjadi D, Horner S, et al. Significant increase in cultivation of *Gardnerella vaginalis*, *Alloscardovia omnicolens*, *Actinotignum sshaalii*, and *Actinomyces* spp. in urine samples with total laboratory automation. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2018; 37 (7): 1305–11.
11. Theparee T, Das S, Thomson RB. Total Laboratory automation and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass specrometry improve turnaround times in clincal microbiology laboratory: a retrospective analysis. J Clin Microbiol. 2018; 56 (1): e01242–17.
12. Yarbrough ML, LainhartW, McMullen AR, et al. Impact of total laboratory automation on workflow and specimen processing time for culture of urine specimen. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2018; 37 (12): 2405–11.
13. Bailey AL, Burnham CA. Reducing the time between inoculation and first-read of urine cultures using total lab automation significantly reduces turn-around-time of positive culture results with minimal loss of firstread sensitivity. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2019; 38 (6): 1135–41.
14. Croxatto A, Marcelpoil R, Orny C, et al. Towards automated detection, semi-quantification and identification of microbial growth in clinical bacteriology: a proof of concept. Biomed J. 2017; 40 (6): 317–28.

Marica Lugovski[1], Alenka Štorman[2], Ksenja Maršič[3], Eva Bandelj[4]

Predstavitev sistema za hitro diagnostiko okužb sečil in njegova uporaba v mikrobiološkem laboratoriju

Evaluation of The System for Rapid Urinary Tract Infection Diagnosis for Use in a Microbiology Laboratory

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, mikrobiološka preiskava seča, avtomatizirana metoda, HB&L Uroquattro, neposredni antibiogram iz seča

IZHODIŠČA. Okužbe sečil sodijo takoj za okužbami dihal med najpogostejše okužbe. Zanesljiva in hitra mikrobiološka diagnostika je zato ključna za kakovostno obravnavo bolnika. »Zlati standard« v mikrobiološki diagnostiki okužb sečil predstavlja semikvantitativna urinokultura, ki je delovno zahtevna in dolgotrajna metoda. Nove avtomatizirane metode bi lahko izboljšale kakovost mikrobiološke diagnostike. Z raziskavo smo želeli ugotoviti prednosti in slabosti sodobne avtomatske metode. METODE. Primerjali smo rezultate vzporedno izvedenih preiskav vzorcev seča na napravi HB&L Uroquattro s semikvantitativno urinokulturo. V raziskavo smo vključili 8.974 vzorcev seča, ki so bili poslani na preiskavo v letu 2018. Določili smo občutljivost, specifičnost, pozitivno napovedno vrednost (PNV) in negativno napovedno vrednost (NNV) za avtomatizirano metodo v primerjavi s semikvantitativno urinokulturo. Sočasno smo določili občutljivost za antibiotike z metodo difuzije v agarju z diski po smernicah Evropske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila in metodo neposrednega antibiograma iz stekleničke naprave HB&L Uroquattro. Z obema metodama smo določili občutljivost oz. odpornost za 2.061 kombinacij izolat-antibiotik. Dobljene rezultate smo medsebojno primerjali in določili stopnjo ujemanja ter vrsto napake. REZULTATI. Semikvantitativna urinokultura je bila pozitivna pri 4.940 (55 %) vzorcih, negativna pri 3.626 (40,4 %), pri 408 (4,6 %) vzorcih pa so porasle več kot tri vrste bakterij oz. saprofitna mikrobiota. Rezultat preiskave seča z napravo HB&L Uroquattro je bil pri 3.779 vzorcih (42 %) pozitiven, pri 4.627 vzorcih (52 %) negativen in moten pri 568 vzorcih (6 %).V primerjavi s standardno metodo ima avtomatska metoda 76,7 % občutljivost, 93,3 % specifičnost in 94,4 % PNV ter 73,1 % NNV. Rezultati neposrednega antibiograma so se s standardiziranim antibiogramom ujemali v 2.048 primerih (99,6 % ujemanje). Ugotovili smo 0,4 % neskladnosti, ki so bile vse

[1] Marica Lugovski, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva 5, 3000 Celje; marica.lugovski@nlzoh.si

[2] Alenka Štorman, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva 5, 3000 Celje; alenka.storman@nlzoh.si

[3] Ksenija Maršič, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

[4] Eva Bandelj, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

opredeljene kot male napake. ZAKLJUČEK. Uporaba naprave HB&L Uroquattro izven mikrobiološkega laboratorija ni primerna zaradi nizke občutljivosti in nizke negativne napovedne vrednosti metode. Izdelava neposrednega antibiograma (iz pozitivne stekleničke HB&L Uroquattro) bistveno izboljša kakovost mikrobiološke diagnostike, saj za en dan skrajša čas do izdaje končnega izvida, kadar gre za okužbo z enim povzročiteljem.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infection, microbiological urinalysis, automatic method, HB&L Uroquttro, direct antimicrobial susceptibility testing

BACKGROUNDS. Urinary tract infections (UTI) are considered to be one of the most common infections, second only to respiratory infections in hospital settings and primary care. The »Gold Standard« in microbiological diagnosis of UTI is the semi-quantitative urine culture, which is a technically demanding and time-consuming method. A new automatic method could improve the quality of microbiological diagnostics. The research aimed to establish the advantages and weaknesses of the modern automatic method and the possibility of replacing the semi-quantitative urine culture. METHODS. We compared the results of two parallel examinations of urine samples, performed with the HB&L Uroquattro instrument and the semi-quantitative urine culture. All urine samples that were sent to our laboratory in 2018 were included in the study. We determined the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for both compared methods. At the same time, we compared standard antimicrobial susceptibility testing performed with the disc diffusion method according to EUCAST guidelines and direct antimicrobial susceptibility testing performed by using the positive vial of the HB&L Uroquattro instrument. 2,061 isolate/antibiotic combinations were tested with both methods. The obtained results were compared and the match rate and type of error were determined. RESULTS. Semi-quantitative urine culture was positive in 4,940 (55%) samples, negative in 3,626 (40.4%), while 408 (4.6%) samples grew saprophytic microbiota or more than three bacterial species. Results for the same number of urine samples with HB&L Uroquattro revealed 3,779 (42%) positive, 4,627 (52%) negative and 568 (6%) turbid samples. In comparison with the standard method, the automatic method is 76.7% sensitive, 93.3% specific and has a PPV of 94.9% and an NPV of 73.1% respectively. When comparing the results of standard antimicrobial susceptibility testing and direct antimicrobial susceptibility testing, we found 2,048 matching test results (99.6%). We found 0.4% of inconsistencies, all of them were defined as minor errors. CONCLUSIONS. Using HB&L Uroquattro outside of a microbiology laboratory as stand-alone method is not recommended, because of low sensitivity and low NPV. Direct antimicrobial susceptibility testing improves microbiological diagnostics by shortening the time to obtain the final result by one day, for a single bacterial agent positive urine sample.

IZHODIŠČA

Okužbe sečil so druge najpogostejše okužbe takoj za okužbami zgornjih dihal. Najpogostejši povzročitelji okužb sečil so enterobakterije (*Enterobacterales*). Redkeje povzročajo okužbo sečil po Gramu pozitivne bakterije in glive. Okužbo sečil najpogosteje povzroči en mikroorganizem (> 95 %) *(1)*. Zaradi vedno večjega deleža proti antibiotikom odpornih bakterij postaja empirično zdravljenje vedno manj zanesljivo, hiter rezultat mikrobiološke preiskave pa vedno bolj pomemben *(2)*.

Zlati standard v mikrobiološki diagnostiki okužb sečil predstavlja semikvantitativna urinokultura, ki je delovno zahtevna in počasna (48 ur in več) *(3)*. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, ali z uporabo avtomatiziranega sistema HB&L Uroquattro (Alifax®, Padova, Italija) za mikrobiološko preiskavo vzorcev seča dobimo enako zanesljive rezultate kot z metodo semikvantitativne urinokulture, vrednotene po sodobnih smernicah *(3–5)*.

Nove avtomatizirane metode na osnovi pretočne citometrije ali laserske nefelometrije bi lahko bistveno izboljšale kakovost mikrobiološke diagnostike. Glede na podatke iz literature smo želeli preveriti, ali je možno s hkratno uporabo avtomatske in standardne metode nadgraditi semikvantitativno metodo in skrajšati čas do poročanja rezultatov naročnikom *(6–10)*. Za nefelometrično lasersko metodo je bilo nekaj objav z obetavnimi rezultati, zato smo izbrali napravo HB&L Uroquattro *(6, 7, 10, 11)*. V literaturi je opisana tudi možnost izdelave neposrednega antibiograma iz seča inkubiranega v napravi HB&L Uroquattro, ki daje hitrejše in obenem zanesljive rezultate protimikrobne občutljivosti/odpornosti *(7, 12, 13)*. Od hitrega poročanja občutljivosti za antibiotike je odvisna tudi zgodnja uvedba usmerjenega zdravljenja z antibiotiki, zato smo s to raziskavo želeli preveriti zanesljivost neposrednega antibiograma pri izolatih iz seča.

METODE

Raziskava je bila razdeljena v dva dela. V prvem delu smo primerjali rezultate semikvantitativne urinokulture z rezultati avtomatske nefelometrične metode, izvedene na napravi HB&L Uroquattro, v drugem delu pa rezultate standardnega antibiograma, narejenega iz izolata, z rezultati neposrednega antibiograma, narejenega iz pozitivne stekleničke HB&L Uroquattro, ob upoštevanju mejnih vrednosti iz smernic Evropske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) *(14, 15)*.

Semikvantitativna urinokultura

Odvisno od vrste vzorca smo s cepilno zanko nanesli 1 µL oz. 10 µL seča na neselektivno gojišče (krvni agar BBL®, Becton Dickinson, Nemčija) in selektivno kromogeno gojišče (Uriselect 4®, Bio-Rad, Avstrija). Gojišča smo inkubirali 24 oz. 48 ur pri temperaturi 37 °C. Rezultate smo vrednotili z upoštevanjem vseh dejavnikov, ki vplivajo na interpretacijo (vrste vzorca, spola, starosti, diagnoze in vrste ter števila različnih izolatov v istem vzorcu), skladno s strokovnimi smernicami *(3, 5)*.

Avtomatska nefelometrična metoda

Uporabili smo napravo HB&L Uroquattro, ki deluje na principu razprševanja laserskega žarka skozi stekleničko, v kateri je vzorec seča. Računalniški program na osnovi rastne krivulje bakterije izračuna število ugotovljenih mikroorganizmov (angl. *colony forming unit*, CFU) na mililiter (CFU/ml v seču. 500 µL seča smo ročno odpipetirali v HB&L Uroquattro stekleničko z gojiščem in vstavili v napravo. Inkubacija je potekala pri 37 °C. Čas inkubacije smo nastavili na 235 min z mejno vrednostjo 1.000 CFU/ml. Parametre smo nastavili skladno s priporočili in navodilom proizvajalca. Naprava HB&L Uroquattro poleg pozitivnega rezultata

s številom CFU/mL in negativnega rezultata poda kot rezultat preiskave tudi vrednost »motno« (*angl.* turbid). To se zgodi v primeru, ko je število CFU/ml tako visoko, da ga naprava ne more določiti, ali kadar je vzorec seča moten zaradi drugih vzrokov *(16)*. Nacepitev vseh vzorcev je potekala istočasno po obeh metodah. Za avtomatizirano metodo smo določili občutljivost, specifičnost, pozitivno napovedno vrednost (PNV) in negativno napovedno vrednost (NPV) v primerjavi s semikvantitativno urinokulturo.

Določanje protimikrobne občutljivosti

Protimikrobno občutljivost/odpornost smo ugotavljali v treh laboratorijih Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano, in sicer v Celju, Murski Soboti in Kopru. Vključili smo samo tiste vzorce, iz katerih je porasla le ena vrsta povzročitelja.

Standardni antibiogram

Izolate smo identificirali s sistemom MALDI-TOF MS (angl. *matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*) (Brucker Daltonics®, Nemčija) in jim določili občutljivost za antibiotike z metodo difuzije z diski skladno s smernicami EUCAST *(14, 15)*.

Neposredni antibiogram

Iz pozitivne HB&L Uroquattro stekleničke smo naredili razmaz obarvan po Gramu. Če smo na osnovi rezultata razmaza ocenili, da gre za enega povzročitelja, smo neposredno iz stekleničke pripravili inokulum McFarland 0.5 (Densicheck®, bioMerieux, Francija) in izdelali antibiogram.

Pogoji inkubacije, čas inkubacije in uporabljena gojišča so bili enaki za obe primerjani metodi, rezultati pa vrednoteni skladno s smernicami EUCAST *(14, 15)*. Določili smo občutljivost za antibiotike, ki so v redni uporabi za določanje občutljivosti v laboratoriju za okužbe sečil: ampicilin, amoksicilin s klavulansko kislino, cefotaksim, ceftazidim, cefoksitin, trimetoprim sulfametaksazol, gentamicin, cefuroksim, ertapenem, levofloksacilin, ciprofloksacilin, norfloksacilin, amikacin, piperacilin s tazobaktamom, imipenem, cefepim, meropenem, nitrofurantoin, cefadroksil in cefiksim.

V primerjavo smo vključili samo tiste vzorce, iz katerih je porasla le ena vrsta povzročitelja. Rezultate standardnega in neposrednega antibiograma smo medsebojno primerjali in določili stopnjo ujemanja ter vrsto napake. Napako smo opredelili kot zelo veliko napako, če smo določili S (občutljiv, angl. *susceptible*) namesto R (odporen, angl. *resistant*), kot veliko napako, če smo določili R namesto S, kot malo napako če smo določili I (občutljiv, povečana izpostavljenost, angl. *susceptible, increased exposure*) namesto S ali R oz. R ali S namesto I.

REZULTATI

Rezultati vzporedno izvedenih preiskav vzorcev seča s semikvantitativno urinokulturo in na napravi HB&L Uroquattro

V raziskavo je bilo vključenih 8.974 vzorcev seča, ki smo jih preiskali na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Celje v letu 2018. Na sliki 1 so prikazana števila in deleži vzorcev glede na način odvzema. Med vzorci je glede na način odvzema prevladoval srednji curek, in sicer pri 5.152 vzorcih (57 %), nato pa sta sledila seč, odvzet s katetrom pri 1.847 (21 %) in seč iz trajnega katetra pri 1.677 vzorcih (19 %). Med druge, manj pogosto odvzete vzorce smo šteli odvzeme z vrečko, iz nefrostome, iz ureterostome in iz cistostome (3 %) (slika 1).

Semikvantitativna urinokultura je bila pozitivna pri 4.940 (55,0 %) vzorcih, negativna pri 3.626 (40,4 %), pri 408 (4,6 %) vzorcih pa je poraslo več kot tri vrste bakterij oz. saprofitna mikrobiota. Z napravo HB&L Uroquattro smo dobili naslednje rezultate: pri 3.779 vzorcih (42 %) pozitiven, pri 4.627 vzorcih (52 %) negativen in moten pri 568

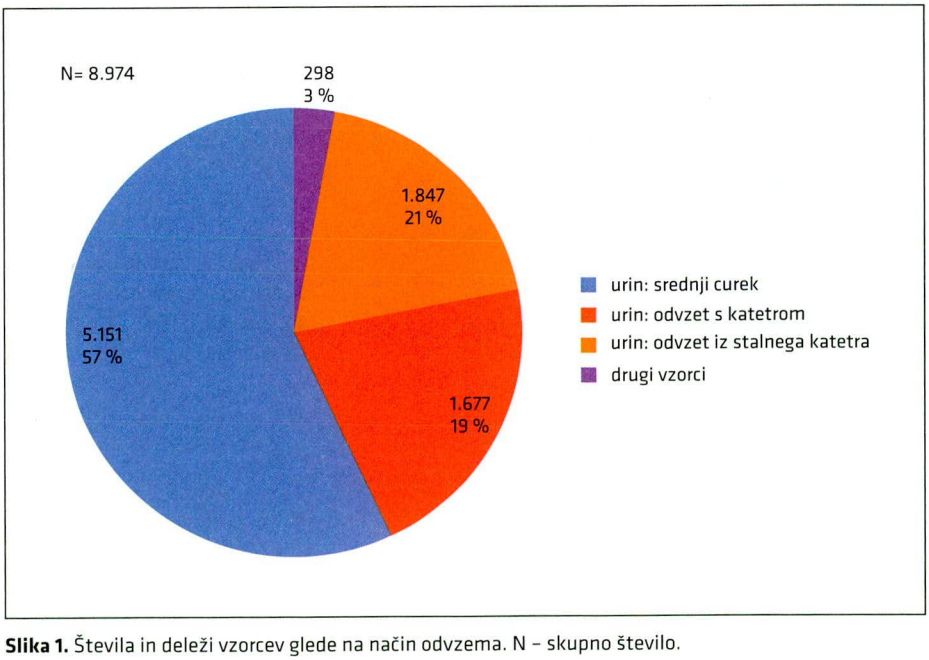
vzorcih (6 %). Primerjali smo rezultate, dobljene z obema metodama. Ugotovili smo, da ima avtomatska metoda 76,7 % občutljivost, 93,3 % specifičnost in 94,4 % PNV ter 73,1 % NNV v primerjavi s standardno metodo.

Z namenom razjasnitve neskladnosti rezultatov, dobljenih z eno oziroma drugo metodo, smo dodatno proučili rezultate, dobljene z avtomatizirano metodo. Med 4.627 vzorci, ki so v napravi HB&L Uroquattro imeli rezultat »negativno«, je bilo 3.385 (73 %) takšnih, da je bil tudi rezultat semikvantitativne urinokulture negativen (ni bilo rasti ali prenizko število), 157 vzorcev (3 %) je bilo takšnih, pri katerih je na gojiščih poraslo več vrst bakterij ali saprofitna mikrobiota, 1.085 (24 %) pa je bilo takšnih, da je bil rezultat semikvantitativne urinokulture pozitiven. Deleži rezultatov semikvantitativne urinokulture pri vzorcih z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro so prikazani na sliki 2.

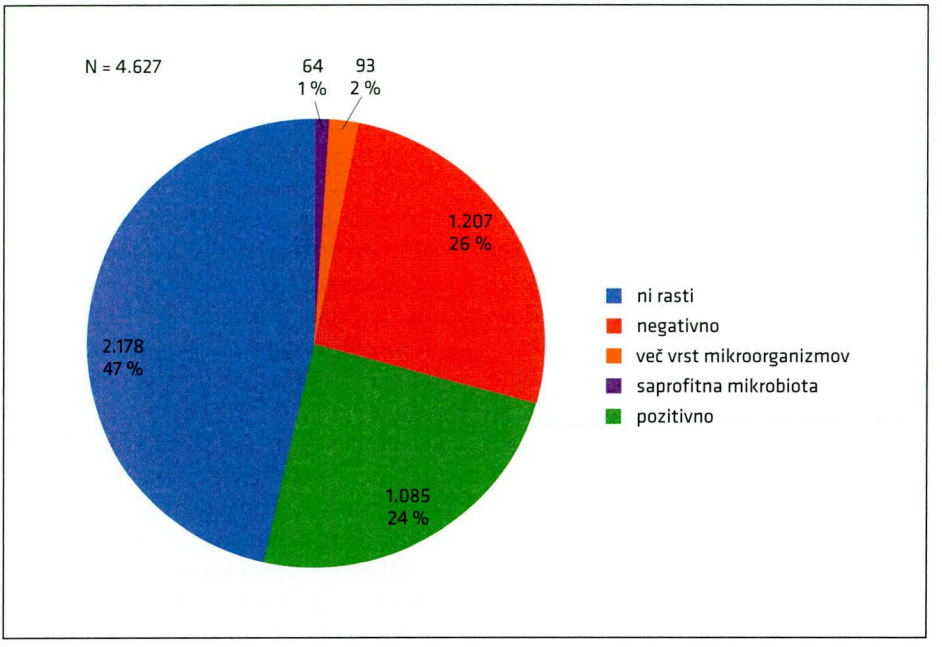
Pri 1.085 lažno negativnih vzorcih v napravi HB&L Uroquattro smo podrobneje proučili rezultate semikvantitativne urinokulture. Ugotovili smo, da naprava kot pozitivne ni ovrednotila tako vzorcev z nizkim številom CFU/ml kot vzorcev z visokim številom CFU/ml. Število CFU/ml pri vzorcih z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro je podrobneje prikazano v sliki 3.

Na vrednotenje rezultata preiskave seča v napravi HB&L Uroquattro poleg števila mikroorganizmov vpliva tudi vrsta mikroorganizma v vzorcu. Pri 4.940 vzorcih, pri katerih je bila semikvantitativna urinokultura pozitivna, smo proučili rezultate v napravi HB&L Uroquattro za pogoste in neobičajne ali redke povzročitelje okužb sečil ter povzročitelje, ki smo jih osamili iz vzorcev z zelo visokim številom bakterij. Tabela 1 prikazuje pogoste povzročitelje, osamljene s semikvantitativno metodo, njihovo skupno število in število izolatov ob negativnem rezultatu z avtomatizirano metodo ter njihov delež.

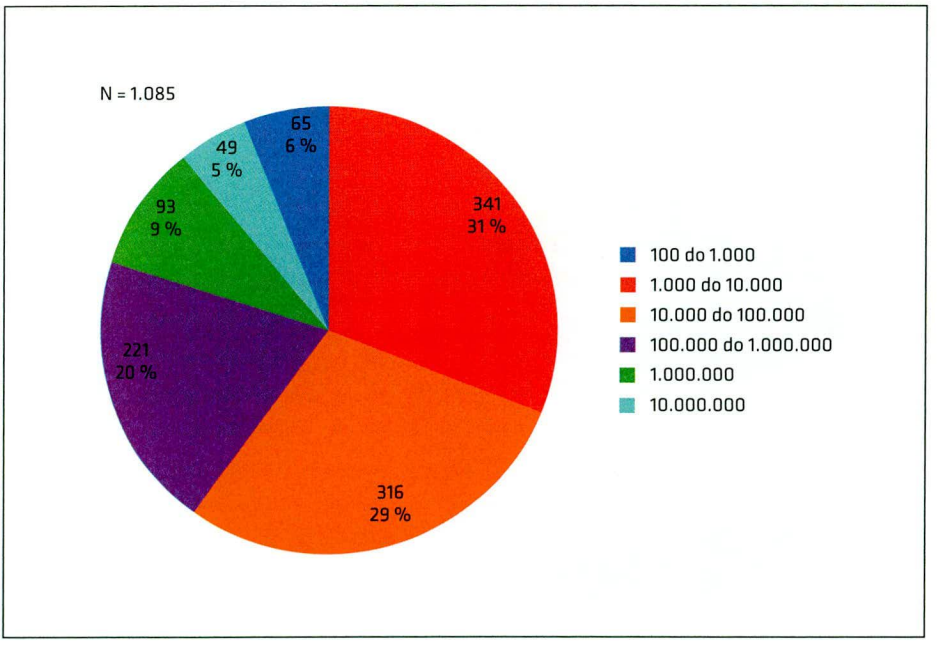
Znano je, da se nekatere bakterije, ki so pomembne povzročiteljice okužb sečil, razmnožujejo počasneje in tudi manj kalijo tekoče gojišče. Zato smo preverili, kako naprava



Slika 1. Števila in deleži vzorcev glede na način odvzema. N – skupno število.



Slika 2. Rezultati semikvantitativne urinokulture (prikazani so deleži) pri vzorcih z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro. N – skupno število.



Slika 3. Število ugotovljenih mikroorganizmov (angl. *colony forming unit*, CFU) na mililiter (CFU/ml) pri vzorcih z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro. N – skupno število.

Uroguattro zaznava te bakterije. V tabeli 2 prikazujemo redke in neobičajne povzročitelje okužb sečil, njihovo skupno število in delež negativnih rezultatov z avtomatizirano metodo.

Ker naprava kot pozitivnih ni zaznala tudi 49 vzorcev z zelo visokim številom bakterij (> 10^7 CFU/ml) smo preverili, katere bakterije so bile prisotne v vzorcu. Skupno je bilo iz teh vzorcev izoliranih 61 bakterij. Ugotovili smo, da je bila to kar v polovici primerov *Escherichia coli*. V tabeli 3 je podroben prikaz števila in deležev osamljenih povzročiteljev pri vzorcih s številom bakterij > 10^7 CFU/ml in negativnim rezultatom, dobljenim z napravo HB&L Uroquattro.

Tabela 1. Pogosti povzročitelji okužb sečil, osamljeni iz vseh vzorcev in iz vzorcev z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro, ter njihov delež. UQ – naprava HB&L Uroquattro.

Povzročitelj	Število vseh izolatov	Število izolatov iz UQ negativnih vzorcev	Delež izolatov iz UQ negativnih vzorcev (%)
Escherichia coli	2.894	451	16
Klebsiella spp.	513	65	13
Proteus mirabilis	383	61	16
Druge enterobakterije	409	73	18
Pseudomonas aeruginosa	275	66	24
Enterococcus faecalis/faecium	867	274	32

Tabela 2. Redki in neobičajni povzročitelji okužb sečil, osamljeni iz vseh vzorcev in iz vzorcev z rezultatom »negativno« v napravi HB&L Uroquattro, ter njihov delež. UQ – naprava HB&L Uroquattro.

Povzročitelj	Število vseh izolatov	Število izolatov iz UQ negativnih vzorcev	Delež izolatov iz UQ negativnih vzorcev (%)
Streptococcus agalactiae	124	65	52
Staphylococcus aureus	65	21	32
Aerococcus urinae	35	22	63
Gardnerella vaginalis	10	9	90
Corynebacterium urealyticum/ glucuronolyticum	8	6	75

Tabela 3. Osamljeni povzročitelji pri številu > 10^7 CFU/ml in negativnim rezultatom v napravi HB&L Uroquattro. G+ – gram pozitivne.

Povzročitelj	Število	Delež (%)
Escherichia coli	31	50
Klebsiella pneumoniae	4	6,5
Proteus/Morganela/Providencia/Citrobacter	6	11,3
Pseudomonas aeruginosa	3	4,8
Enterococcus faecalis /faecium	10	16,1
Staphylococcus (aureus, haemolyticus, epidermidis)	3	4,8
Druge G+ bakterije	4	6,5

Med 568 vzorci, ki so v napravi HB&L Uroquattro imeli rezultat »motno«, je bilo 86 (15 %) takšnih, da je bil rezultat semikvantitativne urinokulture negativen (ni bilo rasti ali prenizko število), 18 (3 %) je bilo takšnih, kjer je na gojiščih poraslo več vrst bakterij ali saprofitna mikrobiota, 464 (82 %) pa je bilo takšnih, da je bil rezultat semikvantitativne urinokulture pozitiven. Na sliki 4 so prikazani rezultati semikvantitativne urinokulture pri vzorcih z rezultatom »motno« v napravi HB&L Uroquattro.

Pozitiven rezultat smo z avtomatizirano metodo ugotovili pri 3.779 vzorcih. Od tega je bilo 3.392 (90 %) takšnih, kjer je bil tudi rezultat semikvantitativne urinokulture pozitiven, 297 vzorcev (9 %) pa je bilo takšnih, kjer so na gojiščih porasle več kot tri vrste bakterij, saprofitna mikrobiota ali bakterije v prenizkem številu. Samo pri 30 vzorcih (1 %) s semikvantitativno urinokulturo nismo zaznali rasti. Pozitiven rezultat avtomatizirane metode Uroquattro in semikvantitativne urinokulture se je skladal v 99 %, če urinokulturo vrednotimo samo glede na prisotnost rasti (slika 5).

Rezultati primerjave določanja občutljivosti s standardizirano in neposredno metodo

Občutljivost oz. odpornost smo ugotavljali za 2.061 kombinacij izolat-antibiotik. Rezultati so se skladali v 2.048 primerih, kar pomeni 99,6-% ujemanje. Zelo velikih in velikih napak nismo ugotovili. Ugotovili smo 13 majhnih napak, kar predstavlja 0,4 % neskladnih rezultatov.

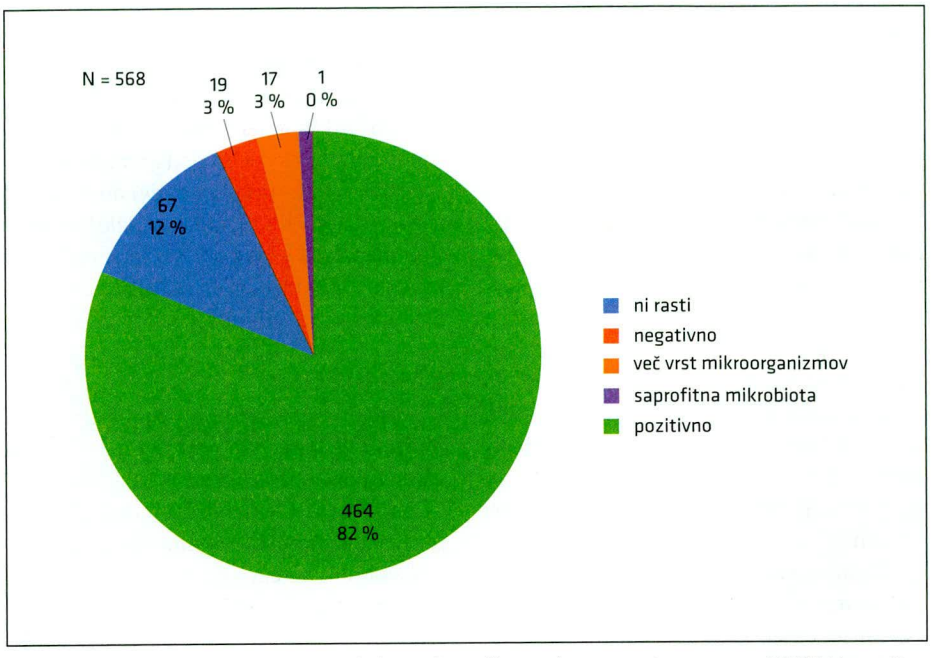
Neskladnosti smo zaznali pri izolatih *E. coli*, ki so izražali ESBL in AmpC mehanizme odpornosti pri ceftazidimu, cefepimu in piperacilinu s tazobaktamom.

RAZPRAVA

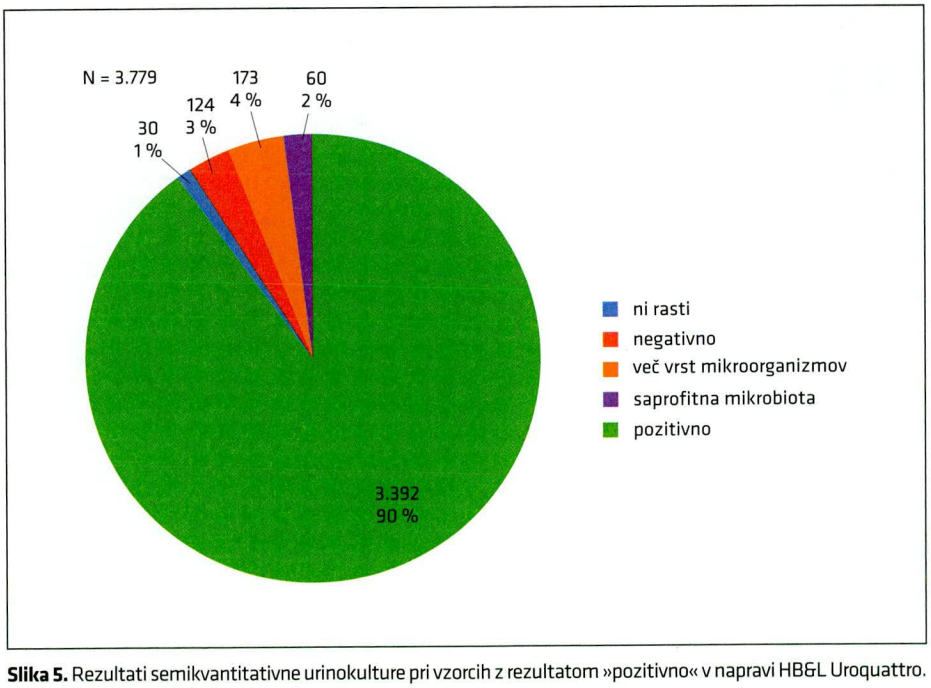
Interpretacija rezultata mikrobiološke preiskave seča je odvisna od številnih dejavnikov: vrste vzorca (srednji curek seča, seč iz katetra, seč, odvzet pri cistoskopiji, suprapubična punkcija), spola, starosti, diagnoze in vrste ter števila različnih izolatov v istem vzorcu. Pri semikvantitativni urinokulturi je rezultat preiskave izolat (vrsta bakterije) in število CFU/ml. V kombinaciji s podatki na spremnem listu lahko tako v skladu s strokovnimi smernicami pravilno opredelimo dobljeni rezultat *(4, 5)*. Pri avtomatski metodi kljub različnim možnostim nastavitve naprave vseh kombinacij dejavnikov, ki vplivajo na rezultat, ni mogoče zajeti, zato pravilna interpretacija v skladu s sodobnimi smernicami ni mogoča.

Druga slabost avtomatske metode je slabše zaznavanje nekaterih manj pogostih, a v določenih primerih pomembnih povzročiteljev okužb sečil. Te bakterije se večinoma razmnožujejo počasneje in manj zamotnijo tekoče gojišče, zato jih naprava v zelo visokem deležu opredeli kot negativne. Če vzorcev seča, ki so bili negativni v napravi HB&L Uroquattro, ne bi preiskali še s standardno metodo, bi v 52 % zgrešili tudi *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* v 32 %, *Aerococcus urinae* v 63 %, *Gardnerella vaginalis* v 90 % in *Corynebacterium urealyticum/glucuronolyticum* v 75 %. Podobno ugotavljajo tudi drugi raziskovalci *(6)*.

Pomemben vzrok za veliko število lažno negativnih rezultatov, dobljenih z napravo HB&L Uroquattro, je verjetno tudi sama zasnova metode. Pri tej metodi določeno količino seča, ki pri bolniku z antibiotičnim zdravljenjem vsebuje tudi antibiotik, dodamo v tekoče gojišče. Antibiotik zavira razmnoževanje bakterij ves čas trajanja preiskave. Pri semikvantitativni urinokulturi pa vzorec s cepilno zanko nanesemo na trdno gojišče, kjer se pri razmazovanju vpliv antibiotika izgubi in med potekom preiskave ne vpliva na rast bakterij. Verjetno je bila prisotnost antibiotika v seču eden od razlogov, da je bilo med vzorci z lažno negativnimi rezultatom v napravi HB&L Uroquattro kar 94 % takšnih, da je na gojišču poraslo več kot 1.000 CFU/ml. Verjetno je prisotnost antibiotikov v vzorcih tudi glavni razlog, da



Slika 4. Rezultati semikvantitativne urinokulture pri vzorcih z rezultatom »motno« v napravi HB&L Uroquattro. N – skupno število.



Slika 5. Rezultati semikvantitativne urinokulture pri vzorcih z rezultatom »pozitivno« v napravi HB&L Uroquattro. N – skupno število.

smo najpogostejšega povzročitelja *Escherichia coli* zgrešili kar v 16 %.

Ugotovili smo, da uporaba naprave HB&L Uroquattro zaradi slabe občutljivosti (76,7 %) in nizke NNV (73,1 %) metode ni primerna za presejanje vzorcev seča v našem okolju. Naše ugotovitve se skladajo s podatki iz literature, v kateri navajajo, da je občutljivost metode med 73 % in 83 % *(6, 9)*. Raziskovalci, ki so tri različne avtomatizirane sisteme za ugotavljanje okužb sečil primerjali s semikvantitativno urinokulturo, so prišli do zaključka, da bi avtomatski sistem lahko bil koristen za ugotavljanje okužb pri ambulantnih bolnikih, ni pa primeren za ugotavljanje okužb v populaciji bolnikov v bolnišnici *(6)*.

V raziskavi se je izkazalo, da ima metoda izvedena z napravo HB&L Uroquattro visoko specifičnost (93,3 %) in visoko PNV (94,4 %). Zato je smiselno izkoristiti lastnost naprave, da že v 2 do 4 urah javi pozitiven rezultat, ki nam omogoči, da iz bujona, inkubiranega v napravi, takoj naredimo neposredni antibiogram. Rezultati te raziskave so namreč pokazali, da je metoda neposrednega antibiograma ustrezna. Za vrednotenje ustreznosti metode smo upoštevali kriterij, da je metoda sprejemljiva, če je delež skladnih rezultatov – glede na razvrstitev v kategorije S, I, R – pri primerjavi obeh metod ≥ 90 %, delež velikih napak in delež zelo velikih napak pa ≤ 5 % *(17)*. Večino pozitivnih izvidov z enim izolatom tako izdamo že naslednji dan po sprejemu vzorca.

ZAKLJUČEK

Uporaba naprave HB&L Uroquattro izven mikrobiološkega laboratorija ni primerna zaradi nizke občutljivosti in nizke negativne napovedne vrednosti metode. Lažno negativen rezultat smo ugotovili kar pri 25 % preiskanih vzorcev.

Vzporedna uporaba standardne semikvantitativne urinokulture in naprave HB&L Uroquattro v mikrobiološkem laboratoriju predstavlja bistveno izboljšavo v diagnostiki, kadar okužbo sečil povzroči le ena bakterija. Takrat lahko končni izvid izdamo že naslednji dan po sprejemu vzorca.

LITERATURA

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Benett's principles and practice of infectious disease 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 957–87.
2. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. J Chemother. 2017; 29 (Suppl 1): 2–9.
3. Cavallo JD, Tenke P. Urinary tract infection. In: Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, et al. European manual of clinical microbiology (EMCM), 1st ed. European society for clinical microbiology and infection; 2012. p. 133–43.
4. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European urinalysis guidelines [internet]. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000; 60: 1–96. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/246167552_European_Urinalysis_ Guidelines
5. Delovna skupina Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH. Novosti pri interpretaciji rezultatov preiskave vzorcev seča na bakterije in glive (urinokulture) [internet] [citirano 2019 Jun 1]. Dosegljivo na: http://www.nlzoh.si/index.php/navodila-za uporabnike/center-za-medicinsko-mikrobiologijo/vsi-oddelki
6. Marschal M, Wienke M, Hoering, et al. Evaluation of 3 diffrent rapid automated systems for diagnosis of urinary tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 72 (2): 125–30.
7. Ilki A, Bekdemir P, Ulger N, et al. Rapid reporting of urine culture results: impact of the uro-quick screening system. New Microbiol. 2010; 33: 147–53.
8. Millan-Lou MI, Garcia-Lechus JM, Ruiz-Andres MA et al. Comparing two avtomated techniques for primary screening-out of urine culture [internet]. Front Med. 2018; 5: 1–6 [citirano 2019 Jun 10]. Dosegljivo na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302016/pdf/fmed-05-00353.pdf
9. Cermak P, Ptakova M, Kubele J, et al. Detection of urinary tract infection using Uro-Quick system and quantitative dilution method. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2009; 15 (5): 166–70.
10. Russo I et al. Evaluation of automated bacteriuria screening system in samples collected in the presence of bacteriostatic substances. Poster, 8th ECCMID, Lausanne, Switzerland. 1997.
11. Chan WW. Urine culture. In: Leber AL. Clinical microbiology procedures handbook 4 th ed. Vol. 1. Washington, DC: ASM Press. 2016; 3.12: 12–18.
12. Štrumbelj I. New broth-chromogenic Mueller Hinton agar procedure samples with next-day results of Enterobacteriaceae antimicrobial susceptibility testing [internet] ECCMID 2013 [citirano 2019 Jun 10]. Dosegljivo na: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=%C5%A1trumbelj+ &id=2173&L=0&x=0&y=0 [4]
13. Zver M. Od vzorca do antibiograma enterobakterij v enem dnevu – evaluacija metode z vzporednim kultiviranjem seča v bujonu v primerjavi s standardnim postopkom: Diplomsko delo visokošolskega strokovnega študijskega programa I. stopnje. Maribor: Univerza v Mariboru; 2016.
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [internet]. Version 6.0, 2016. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [internet]. Version 8.1, 2018. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
16. HB&L and HB&L Light User's Manual. Windows Software. Sw. Version *1.3x.*
17. Bengtsson S, Bjelkenbrant C, Kahlmeter G. Validation of EUCAST zone diameter breakpoints against reference broth microdilution. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (6): 353–60.

Urška Dermota[1], Ivana Velimirović[2], Helena Ribič[3]

Vrednotenje rezultatov mikrobiološke preiskave vzorca seča

Interpretation of Microbiological Urine Sample Testing Results

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vrednotenje, semikvantitativna urinokultura, statistično značilna bakteriurija

Okužbo sečil pri asimptomatskih in simptomatskih bolnikih dokazujemo z biokemičnimi in mikrobiološkimi preiskavami, med katerimi je najpogostejša semikvantitativna urinokultura. Enotnih priporočil za vrednotenje rezultatov ni, zato od leta 2016 v Centru za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano upoštevamo enotne meje statistično značilne bakteriurije. Vrednotenje rezultata semikvantitativne urinokulture je odvisno od števila ugotovljenih mikroorganizmov v seču (angl. *colony forming unit*, CFU) na mililiter (CFU/ml), števila ugotovljenih različnih vrst mikroorganizmov, vrste mikroorganizmov, načina odvzema urina, podatkov o simptomih in znakih okužbe, spolu, starosti, tveganja za okužbo in drugih dejavnikov, povezanih z bolnikom. Prisotnost ≥ 10^5 CFU/ml v seču potrjuje okužbo sečil. Vrednotenje nižjega praga statistično značilne bakteriurije v seču (< 10^5 CFU/ml) je odvisno je odvisno od kliničnega sindroma, starosti, poraslega števila uropatogenov in načina odvzema. Nižji prag statistično značilne bakteriurije uporabljamo pri vzorcih seča, odvzetih iz stalnega urinskega katetra (10^4 CFU/ml), s cistoskopijo in enkratno kateterizacijo (10^2 CFU/ml) ter suprapubično punkcijo (10 CFU/ml). Glede na klinični sindrom je meja med 10^2–10^4 CFU/ml (pri akutnem vnetju sečnega mehurja pri ženskah, starih med 18 in 50 let, je meja 102 CFU/ml, pri akutnem vnetju prostate 103 CFU/ml in pri akutnem vnetju ledvičnih čašic 103–104 CFU/ml). Pri otrocih uporabljamo mejo statistično značilne bakteriurije > 10^4 CFU/ml.

ABSTRACT

KEY WORDS: interpretation, semi-quantitative urine culture, statistically bacteriuria

A urinary tract infection, in both asymptomatic and symptomatic patients, is proven with biochemical and microbiological testing, most frequently of the semi-quantitative urine culture. There are no uniform guidelines on assessing the results, and therefore, since 2016, the Centre for Medical Microbiology of the National Laboratory of Health, Environment and Food has been considering a uniform threshold for significant bacteriuria. The

[1] Dr. Urška Dermota, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; urska.dermota@nlzoh.si

[2] Ivana Velimirović, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

[3] Helena Ribič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

interpretation of results of the semi-quantitative urine culture depends on the number of detected microorganisms (colony forming units, CFU) in milliliter urine (CFU/ml), the number of detected types of microorganisms, the type of microorganisms, the method of urine collection, the data on symptoms and signs of infection, gender, age, risk of infection, and other factors associated with the patient. The presence of ≥ 10^5 CFU/ml in the urine confirms a urinary tract infection. The assessment of a lower threshold for significant bacteriuria in the urine (< 10^5 CFU/ml) depends on the clinical syndrome, age, a greater number of uropathogens, and the method of collection. A lower threshold for significant bacteriuria is used for urine samples taken from a permanent urinary catheter (10^4 CFU/ml) by means of cystoscopy (10^2 CFU/ml) and by suprapubic puncture (10 CFU/ml). With regard to the clinical syndrome, the threshold is between 10^2–10^4 CFU/ml (acute cystitis in women aged 18 to 50: 10^2 CFU/ml, acute prostatitis: 10^3 CFU/ml, and acute pyelonephritis: 10^3–10^4 CFU/ml). For children, the threshold for significant bacteriuria is > 10^4 CFU/ml.

UVOD

Okužbe sečil sodijo poleg okužb dihal med zelo pogoste okužbe pri ljudeh vseh generacij. V skupino ogroženih za okužbo sečil sodijo otroci, nosečnice, moški, bolniki s presajeno ledvico, bolniki s sladkorno boleznijo in bolniki s spremembami v delovanju ali strukturi sečil *(1–3)*.

OPREDELITEV OKUŽB SEČIL

Glede na mesto okužbe ločimo med okužbami spodnjih sečil (vnetje sečnega mehurja, sečnice, epididimisa in prostate) in okužbami zgornjih sečil (vnetje ledvičnih čašic in ledvični abscesi). Glede na prisotnost simptomov jih razdelimo na simptomatske in take brez izraženih simptomov (asimptomatske) *(2–4)*. Po težavnosti delimo okužbe sečil na nezapletene in zapletene. Nezapletene okužbe opredelimo kot akutne, sporadične ali ponavljajoče okužbe spodnjih sečil (nezapleteno vnetje sečnega mehurja) in/ali zgornjih sečil (nezapleteno vnetje ledvičnih čašic) pri ženskah, starih med 18 in 50 let, ki niso noseče in nimajo pomembnih sprememb v anatomiji in delovanju sečil, ter vnetje sečnice pri obeh spolih. Zapletene okužbe so vse ostale okužbe, ki niso opredeljene med nezapletenimi okužbami sečil.

Osebe s povečanim tveganjem za zapletene okužbe sečil predstavljajo moški, nosečnice, bolniki s spremembami v delovanju in strukturi sečil, bolniki z vstavljenimi trajnimi katetri, bolniki z boleznimi sečil in/ali s sočasnimi drugimi boleznimi, ki vplivajo na imunski odziv bolnika (npr. sladkorna bolezen) *(1–6)*. Glede na epidemiološke kriterije okužbe sečil razdelimo na doma pridobljene, bolnišnične in take, ki se pojavijo pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom. S katetrom povezane okužbe sečil so tiste, ki se pojavijo pri bolniku, ki ima vstavljen trajni urinski kateter, ali v primeru, ko je imel bolnik vstavljen kateter v zadnjih 48 urah *(2–4, 7)*.

POVZROČITELJI OKUŽB SEČIL

Strokovnjaki Evropske zveze za laboratorijsko medicino (angl. *European Confederation of Laboratory Medicine*) in drugi strokovnjaki so opredelili povzročitelje okužb sečil po patogenosti ter jih uvrstili v štiri kategorije, kar je prikazano v tabeli 1 *(1, 3, 4, 8)*. Najpogostejši (primarni) povzročitelj okužb sečil je bakterija *Escherichia coli*, ki v domačem okolju povzroča do 85 % okužb, pri okužbah, povezanih z zdravstvom, pa do 50 %. Manj pogost povzročitelj je *Staphy-*

lococcus saprophyticus, ki povzroči 2–10 % nezapletenih okužb sečil pri ženskah v rodni dobi *(1, 3, 4, 8)*. Sekundarni povzročitelji pogosteje povzročajo zapletene okužbe sečil. Po Gramu pozitivne bakterije (*Streptococcus agalactiae, Aerococcus urinae*, koagulazno negativni stafilokoki (KNS), razen *S. saprophyticus*) in posamezne po Gramu negativne bakterije (*Acinetobacter* spp., *Oligella urethralis, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Pseudomonas* spp., razen *P. aeruginosa*) ter *Candida* spp. uvrščamo med številne vprašljive uropatogene in jih obravnavamo kot morebitne patogene le pri ponovni osamitvi v urinu v visoki koncentraciji. Izjema je bakterija *S. agalactiae*, ki jo pri nosečnicah javimo ne glede na število, in je pri sladkornih bolnikih pogosta povzročiteljica okužb sečil *(1, 3, 4, 8)*. Med onesnaževalce uvrščamo bakterije, ki so del sečil in splovil. Pri odvzemu seča s suprapubično punkcijo te povzročitelje in KNS (razen *S. saprophyticus*) obravnavamo kot uropatogene *(1, 3, 4, 8)*.

VREDNOTENJE REZULTATOV MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE VZORCA SEČA

Vrednotenje rezultatov mikrobiološke preiskave urina je odvisno od številnih dejavnikov, najpomembnejši med njimi so: število ugotovljenih mikroorganizmov v urinu (angl. *colony forming unit*, CFU) na mililiter (CFU/ml), število ugotovljenih različnih vrst mikroorganizmov, vrste mikroorganizmov, način odvzema urina, prisotnost levkocitov, podatki o simptomih in znakih okužbe, spol, starost, tveganje za okužbo (nezapleteno/zapleteno) in drugi dejavniki, povezani z bolnikom (imunsko stanje, pridružene bolezni in druge) *(1–4, 7–9)*.

V Centru za medicinsko mikrobiologijo (CMM) Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) mikrobiološki laboratoriji vrednotimo preiskavo semikvantitativne urinokulture po enotnem postopku. Pri vrednotenju upoštevamo interno navodilo CMM NLZOH in priporočila združenja *European Confederation of*

Tabela 1. Razvrstitev povzročiteljev okužb sečil po patogenosti *(1, 8, 9)*. KNS – koagulazno negativen stafilokok, razen *S. saprophyticus*

Patogenost v sečilih	**Običajen (> 10 % okužb)**	**Redkejši (1–10 % okužb)**	**Neobičajen (0,1–1 % okužb)**	**Redek (< 0,1 % okužb)**
Primarni patogen	*Escherichia coli*	*Staphylococcus saprophyticus*		*Escherichia coli* – CO_2-odvisna Salmonela
Sekundarni patogen	/	*Enterobacter* spp. *Enterococcus* spp. *Klebsiella* spp. *Proteus mirabilis* *Pseudomonas aeruginosa*	*Citrobacter* spp. *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Serratia* spp. *Staphylococcus aureus*	*Corynebacterium urealyticum* *Haemophilus* spp. pnevmokoki *Corynebacterium seminale/ glucuronolyticum*
Vprašljiv patogen	/	*Streptococcus agalactiae* Glive kvasovke KNS	*Acinetobacter* spp. *Pseudomonas* spp. (razen *P. aeruginosa*) *Stenotrophomonas maltophilia*	Številni mikrobi
Običajno saprofitna mikrobiota sečil in splovil	/	Alfa hemolitični (viridans) streptokoki *Gardnerella* spp. Laktobacili in drugi	*Bifidobacterium* spp. Difteroidi in drugi	/

Laboratory Medicine (ECLM), *European Association of Urology* (EAU), *Public Health England* (PHE), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Manual of Clinical Microbiology* (EMCM) in druge. Priporočila se pri posameznih načinih vrednotenja med seboj razlikujejo *(1–3, 10–12)*.

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Po evropskih smernicah o asimptomatski bakteriuriji pri ženski govorimo, ko v najmanj dveh zaporednih vzorcih jutranjega srednjega curka seča dokažemo statistično značilno število istih bakterij (> 10^5 CFU/ml), pri moškem pa statistično značilno število bakterij (> 10^5 CFU/ml) v enem vzorcu seča *(1–3)*. Povzetek vrednotenja asimptomatske bakteriurije je prikazan v tabeli 2.

SIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Prisotnost ≥ 10^5 CFU/ml v seču potrjuje okužbo sečil. Vrednotenje nižjega praga statistično značilne bakteriurije < 10^5 CFU/ml v urinu je odvisno od kliničnega sindroma, starosti bolnika, poraslega števila uropatogenov in načina odvzema *(1–4, 7, 10–11)*. Vrednotenje simptomatske bakteriurije je prikazano v tabeli 3 in 4.

Večino nezapletenih okužb sečil povzroča en povzročitelj. Po številnih priporočilih je statistično značilna bakteriurija dokazana pri osamitvi enega primarnega uropatogena (*E. coli* ali *S. saprophyticus*) v srednjem curku seča s koncentracijo ≥ 10^3 CFU/ml pri obeh spolih *(1–4, 8, 11)*. Pri ženskah, starih med 18 in 50 let z nezapletenim vnetjem sečnega mehurja, pa jo dokažemo z 10^2 CFU/ml *(12–14)*. Osamitev sekundarnega uropatogena v srednjem curku seča pri ženskah v koncentraciji ≥ 10^4 CFU/ml in moških ≥ 10^3 CFU/ml nakazuje na statistično značilno bakteriurijo. Pri vprašljivih uropatogenih je za statistično značilno bakteriurijo potreben porast mikroorganizma v čisti kulturi v koncentraciji ≥ 10^5 CFU/ml v srednjem curku seča *(1, 8–9, 11)*.

Osamitev dveh ali treh povzročiteljev vrednotimo ob upoštevanju naslednjih podatkov: prevladovanje enega mikroba, način odvzema seča, prisotnost znakov in simptomov vnetja, prisotnost piurije, levkociturije, pozitivni nitritni test, prisotnost mikrobov, ki kažejo na saprofitno mikrobioto, in predhodne okužbe. Meja statistično značilne bakteriurije pri osamitvi dveh različnih uropatogenov v srednjem curku seča je za primarni patogen ≥ 10^3 CFU/ml (*E. coli*, *S. saprophyticus*) ter za sekundarni patogen ≥ 10^5 CFU/ml (tabela 1). V primeru porasta več kot dveh različnih vrst v srednjem curku seča poročamo le rezultat primarnega uropatogena, če ta močno prevladuje, porast ostalih vrst zanemarimo. Odsotnost primarnega uropatogena in osamitev več kot dveh povzročiteljev v srednjem curku seča pomeni mešano kulturo oz. bakterijsko onesnaženje. Tri povzročitelje lahko izjemoma na zahtevo poročamo pri simptomatskih bolnikih s sumom na vnetje ledvičnih čašic ali urosepso *(1, 8–9, 11)*.

Nižji prag statistično značilne bakteriurije uporabljamo pri vzorcih seča, odvzetih s suprapubično punkcijo (10 CFU/ml), cistoskopijo in enkratno kateterizacijo (10^2 CFU/ml) *(1–4, 8–9, 11)*. Osamitev več različnih vrst mikroorganizmov, ki jih uvrščamo med normalno mikrobioto sečil in splovil, opredelimo kot bakterijsko onesnaženje *(1–4, 8, 11)*.

OKUŽBE, POVEZANE Z OSTALIMI NAČINI ODVZEMA SEČA

Za statistično značilno bakteriurijo pri seču, odvzetem z enkratno kateterizacijo ali cistoskopijo, po evropskih priporočilih zadostuje koncentracija uropatogenov 10^2 CFU/ml, pri osamitvi največ dveh različnih vrst *(1, 3, 11)*. Vrednotenje je prikazano v tabeli 5. Stalni (trajni) urinski katetri so pogosto kolonizirani z mikrobi, ki so prisotni v biofilmu in niso nujno povzročitelji okužbe. Po evropskih priporočilih je meja statistično značilne bakteriurije 10^4 CFU/ml,

Tabela 2. Povzetek vrednotenja preiskave semikvantitativna urinokultura pri asimptomatski bakteriuriji glede na različen način odvzema seča *(1-3, 10)*.

Način odvzema vzorca seča/ klinični sindrom	Izolat (vrsta)	Število vrst izolatov	Spol/meja pozitivnega rezultata v CFU/ml	
			Moški	Ženske
Srednji curek seča	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^5	10^5
Enkratna katetrizacija	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^2	10^2
Stalni urinski kateter	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^5	10^5
Seč, odvzet z kondomskim katetrom	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^5	-

Tabela 3. Vrednotenje v okoliščinah, ki niso navedene v tabelah 2, 4 in 5 (vzorec srednjega curka seča; seč, odvzet v vrečko; seč iz cistostome ali ureterostome, ki je odvzet v vrečko) *(1-3, 8, 11)*.

Število vrst izolatov	Izolat (vrsta)	Spol/meja pozitivnega rezultata v CFU/ml	
		Moški	Ženske
1	*Escherichia coli* *Staphylococcus saprophyticus*	10^3	10^3 $(10^2)^b$
1	Druge enterobakterije (razen *Escherichia coli*), *Enterococcus* spp. *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* *Corynebacterium urealyticum, C. seminale / glucuronolyticum*	10^3	10^4
1	*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia, Aerococcus spp., Streptococcus agalactiae*[a], KNS, ki niso *S. saprophyticus*	10^5	10^5
2	Vsi zgoraj navedeni povzročitelji, ko niso edini izolat.	10^5 $(10^3/10^5)^c$ $(10^5/10^5)^d$	10^5 $(10^3/10^5)^c$ $(10^5/10^5)^d$
1	Bakterije, ki so praviloma del normalne mikrobiote: viridans streptokoki, laktobacili, difteroidi (razen *C. urealyticum, C. seminale / glucuronolyticum*)	10^5	10^5

[a] pri nosečnicah poročamo *S. agalactiae* ne glede na število
[b] vrednotenje velja pri ženskah z nezapletenim cistitisom, glej tudi tabelo 4
[c] vrednotenje v primeru osamitve primarnega in sekundarnega uropatogena
[d] vrednotenje v primeru osamitve dveh sekundarnih uropatogenov

Tabela 4. Vrednotenje glede na klinični sindrom, starost, kandidurijo pri vzorcu srednjega curka seča, pri seču, odvzetem v vrečko; seč iz cistostome ali ureterostome, ki je odvzet v vrečko *(2, 3, 12, 13, 14, 17)*.

Opredelitev	Število vrst izolatov	Spol/meja pozitivnega rezultata v CFU/ml	
		Moški	Ženske
Akutni cistitis pri ženskah, starih 18-50 let, izolat *E. coli* ali *S. saprophyticus*	1	/	10^2
Akutni prostatitis	≤ 2	10^3	/
Akutni pielonefritis	1	10^3	10^3
Akutni pielonefritis	2	10^4	10^4
Otroci do dveh let (meja za zanesljivo zaznavo okužbe)	≤ 2	10^4	10^4
Candida spp.	≤ 2	10^4	10^4

ki pa ni specifična. Odločitev, ali gre za okužbo ali kolonizacijo, poteka na osnovi klinične presoje *(11)*. Meja za verjetno okužbo sečil je porast največ treh različnih vrst uropatogenov v koncentraciji ≥ 10^5 CFU/ml, porast mikrobov v koncentraciji ≥ 10^3 CFU/ml brez prisotnih simptomov in kliničnih znakov za okužbo pa je opredeljena kot kolonizacija *(3–4, 7, 16)*.

OKUŽBE SEČIL PRI OTROCIH

Okužbe sečil so pri otrocih pogoste, vendar je potrditev okužbe sečil težavna, ker ta lahko poteka z neznačilno klinično sliko oz. je težko odvzeti kakovosten vzorec. Okužbo sečil lažje potrdimo z osamitvijo istega povzročitelja v dveh različnih vzorcih. Vrednotenje okužb sečil pri otrocih je težavno še, ker ni jasno opredeljenih kriterijev statistično značilne bakteriurije in se večinoma uporabljajo kriteriji, ki veljajo za odrasle *(17)*. Po angleških priporočilih je meja statistično značilne bakteriurije pri otrocih, ki so mlajši od 16 let, 10^3 CFU/ml, ko dokažemo enega povzročitelja *(3)*. Doern in Richardson navajata, da je pri malčkih, v starosti od dveh do 24 mesecev, okužba sečil potrjena ob prisotnosti piurije in porastu uropatogena v koncentraciji ≥ 5×10^4 CFU/ml *(17)*.

ZAKLJUČEK

Vrednotenje rezultatov mikrobiološke preiskave seča je odvisno od številnih dejavnikov in zato razmeroma zapleteno. V laboratorijih Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH so osnova za vrednotenje evropske smernice. Pri vrednotenju rezultatov za posameznega bolnika je potrebno dobro sodelovanje mikrobiologov in kliničnih zdravnikov. Podatki, ki jih navede klinični zdravnik ob naročilu preiskave, so nepogrešljivi. Pri vprašljivih rezultatih pa je mikrobiologu v pomoč več podatkov, ki jih lahko pridobi le v posvetu s kliničnim zdravnikom.

Tabela 5. Vrednotenje pri posebnih ali manj pogostih načinih odvzema seča *(1–3, 11)*.

Način odvzema vzorca seča	Izolat (vrsta)	Število vrst izolatov	Spol/meja pozitivnega rezultata v CFU/ml	
			Moški	Ženske
Iz trajnega katetra	Ne glede na vrsto izolata	≤ 3	10^4	10^4
Enkratna kateterizacija, iz ureterostome, cistostome, nefrostome s katetrom	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^2	10^2
Cistoskopija	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10^2	10^2
Suprapubična punkcija	Ne glede na vrsto izolata	≤ 2	10	10

LITERATURA

1. Kouri T, Gant V, Forgazzi GB, et al. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest [internet]. 2000 [citirano 2019 Jun 13]; 60: 1–96. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/246167552_European_Urinalysis_Guidelines
2. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti T, et al. EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology [internet]. 2018 [citirano 2019 Jun 13]. Dosegljivo na: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf
3. Public Health England (PHE). UK standards for microbiology investigations, investigation of urine [internet]. 2019 [citirano 2019 Jun 13]; B 41: 1–51. Dosegljivo na: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/770688/B_41i8.7.pdf
4. Chan WW. Urine Culture. In: Leber AL. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington: ASM Press; 2016. p. 3.12.1–3.12.31.
5. Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil in spolovil. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015; prva izdaja. p. 379–387.
6. Križan - Hergouth V, Logar M. Diagnostika in etiologija okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni Klinični center Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana, 2017; 159–68.
7. Logar M. Okužbe urogenitalnega trakta. Farm Vestn. 2018; 69: 114–121.
8. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, et al. Laboratory diagnosis of urinary infections: Towards a BILULU consensus guideline. J Microbiol Methods. 2018; 146: 92–99.
9. McCarter YS, Burd EM, Hall GS, et al. CUMITECH 2C. Laboratory diagnosis of Urinary Tract Infections. Washington: ASM Press; 2009. p. 1–22.
10. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID. 2019; 68 (10): 83–110.
11. Cavallo JD, Tenke P. Urinary tract infections. In: European Manual of Clinical Microbiology (EMCM). SFM; 2012. p. 133–143.
12. 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): 103–20.
13. Donnenberg M. Uncomplicated cystitis – not so simple. N Engl J Med 2013; 369 (20): 1959–60.
14. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med 2013; 369 (20): 1883–91.
15. Zorman Videčnik J. Bakterijski prostatitis. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni Klinični center Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana, 2017; 180–87.
16. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50: 625–63.
17. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of urinary tract infections in children. J Clin Microbiol. 2016; 54: 2233–42.

Helena Ribič[1], Urška Dermota[2], Iztok Štrumbelj[3], Irena Grmek Košnik[4], Ingrid Berce[5], Tatjana Harlander[6], Marica Lugovski[7], Tjaša Žohar Čretnik[8]

Nezapletene okužbe sečil v Sloveniji

Uncomplicated Urinary Tract Infection in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni nezapleteni cistitis, antibiotik, občutljivost za antibiotike, *Escherichia coli*, trimetoprim s sulfametoksazolom

IZHODIŠČA. Akutni nezapleteni cistitis oz. vnetje sečnega mehurja je pogosta okužba v domačem okolju. Pojavlja se pri ženskah, starih od 18 do 65 let, brez dejavnikov za težji potek okužbe. Zdravimo ga praviloma izkustveno, za kar so potrebni nacionalni podatki o občutljivosti povzročiteljev. METODE. V letu 2017 smo v Centru za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano ob sodelovanju družinskih in splošnih zdravnikov štirih regij (Novogoriške, Gorenjske, Celjske in Novomeške) začeli z raziskavo, v katero so vključene bolnice s sumom na akutni nezapleteni cistitis, stare 18 do 65 let. V prispevku prikazujemo rezultate 93 bolnic, ki smo jih v raziskavo vključili v času od 15. 9. 2017 do 30. 4. 2019. Bolnice so izpolnile anketo in oddale vzorec srednjega seča urina za mikrobiološko preiskavo. REZULTATI. Rezultat mikrobiološke preiskave seča je bil pozitiven pri 68 bolnicah (73,1 %). Občutljivost najpogosteje ugotovljene bakterije *Escherichia coli* je bila dobra: delež sevov, občutljivih za trimetoprim s sulfametoksazolom, je bil 84,3 %, za nitrofurantoin in fosfomicin pa 100 %. ZAKLJUČKI. Rezultati dela raziskave, ki smo ga opravili do 30. 4. 2019, kažejo na dobro občutljivost povzročiteljev akutnega nezapletenega cistitisa v Sloveniji in so primerljivi z rezultati raziskav v drugih državah. Avtorji z raziskavo nadaljujejo.

[1] Helena Ribič, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; helena.ribic@nlzoh.si

[2] Dr. Urška Dermota, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

[3] Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

[4] Doc. dr. Irena Grmek Košnik, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

[5] Ingrid Berce, dr. vet. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

[6] Tatjana Harlander, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

[7] Marica Lugovski, dr. med., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

[8] Mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: acute uncomplicated cystitis, antibiotics, sensitivity, trimethoprim/sulfamethoxazole, *Escherichia coli*

BACKGROUNDS. Acute uncomplicated infection of the urinary bladder is a frequent infection in the community. It occurs in women aged 18 to 65 years without risk factors for complicated infection. It is usually treated empirically, which requires national data on the susceptibility of infectious agents. METHODS. In 2017, the Centre for Medical Microbiology at the National Laboratory for Health, Environment and Food began a research, in which women with suspected uncomplicated cystitis aged 18 to 65 were included. In this paper, the preliminary results of the research, performed in the period between 15th September 2017 and 30th April 2019 are presented. In this period, 93 female patients from four regions of Slovenia were included. For all patients, the questionnaire was examined and microbiological investigation of the voided urine sample was performed according to standard procedure. RESULTS. The results of microbiological investigation were positive in 68 (73.1%) patients. The antimicrobial susceptibility of the most frequently isolated bacteria *E. coli* was high the susceptibility to trimethoprim/sulfamethoxazole was 84.3%, while with nitrofurantoin and fosfomycin it was 100%. CONCLUSIONS. The results of the research carried out by 30th April 2019 indicate good susceptibility of bacteria to antimicrobials; they are comparable to the results of surveys in other countries. The authors continue with the research.

IZHODIŠČA

Akutni nezapleteni cistitis (ANC) oz. vnetje sečnega mehurja je ena najpogostejših okužb pri sicer zdravih ženskah v rodni dobi. Pojavlja se pri ženskah, starih od 18 do 65 let, ki niso noseče in nimajo dejavnikov, ki bi narekovali težji potek okužbe *(1)*. Najmanj enkrat v življenju za okužbo sečil zboli četrtina do polovica vseh žensk. Dejavniki tveganja za ANC so spolni odnos, uporaba spermicida, nov spolni partner, okužba sečil pri materi in okužba sečil v otroštvu.

Zdravljenje ANC je običajno izkustveno, brez pregleda seča *(2)*. Izjema so nejasna klinična slika, neznačilni znaki ali simptomi ali neuspešno zdravljenje. V teh primerih je potrebna preiskava nativnega seča in mikrobiološka preiskava. Za pravilno izbiro antibiotika za zdravljenje ANC so potrebni podatki o povzročiteljih in njihovi občutljivosti za antibiotike.

Raziskave, opravljene v številnih evropskih in drugih državah, so pokazale velike razlike v občutljivosti povzročiteljev ANC med državami *(1, 3–5)*. Zato je treba, da ima tudi Slovenija lastne nacionalne podatke. V Centru za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje okolje in hrano (NLZOH) smo v letu 2017 začeli z raziskavo Ugotavljanje povzročiteljev nezapletenih okužb sečil in občutljivosti za antibiotike v Sloveniji *(6, 7)*.

METODE

V prispevku prikazujemo rezultate mikrobioloških preiskav vzorcev seča bolnic, ki smo jih opravili v obdobju od 15. 9. 2017 do 30. 4. 2019 v štirih oddelkih Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH v Novi Gorici, Kranju, Novem mestu in Celju. V raziskavo smo vključili bolnice, stare od 18 do izpolnjenih 65 let, z znaki akutnega ANC, ki so bile obravnavane v ambulanti družinske medicine. Bolnice so izpolnile vprašalnik, ki je vseboval demografske podatke, podatke o izključitvenih kriterijih in znake ter

simptome okužbe. Zdravnik je izključil vnetje zgornjih sečil, morebitne nepravilnosti v delovanju in anatomiji sečil, kronične bolezni, ki bi zmanjševale imunost, in vprašalnik dopolnil s podatki o predpisanem antibiotiku in rezultati morebitnih biokemijskih laboratorijskih preiskav seča. Pred začetkom zdravljenja je vsaka bolnica oddala vzorec srednjega curka seča po metodi čistega mokrenja. Potek vključevanja bolnic in metodologijo dela smo opisali v predhodnih prispevkih *(6–12)*. Sodelovalo je šest zdravstvenih domov (ZD) – ZD Nova Gorica, ZD Radovljica, ZD Tržič, ZD Kranj, ZD Trebnje, ZD Celje – in Ambulanta splošne medicine Vitalija ter Zasebni zdravstveni zavod RR.

REZULTATI

V času od 15. 9. 2017 do 30. 4. 2019 smo obravnavali 93 bolnic, ki so izpolnjevale pogoje za vključitev v raziskavo. Bolnice so bile stare 18 do 65 let, povprečna starost je bila 43 let. Rezultat mikrobiološke preiskave seča je bil v 68 primerih (73,1 %) pozitiven, v 19 primerih negativen (20,4 %), v šestih primerih (6,5 %) so porasle več kot tri različne vrste mikrobov, kar smo opredelili kot kontaminacijo. Med pozitivni vzorci je bilo pet vzorcev (7 %), v katerih sta porasli dve bakterijski vrsti, vsi ostali vzorci so imeli eno bakterijsko vrsto. Med izolati je bila najpogostejša *Escherichia coli* (69,9 %) ostali izolati so bili ugotovljeni redkeje (tabela 1). Občutljivost izolatov *E. coli* za antibiotike prikazujemo v tabeli 2.

Sevov enterobakterij z ß-laktamazami razširjenega spektra (angl. *extended spectrum ß-lactamases*, ESBL) nismo ugotovili. *Staphylococcus saprophyticus* je bil ugotovljen pri osmih bolnicah, vsi izolati so bili občutljivi za vse testirane antibiotike: trimetoprim s sulfametoksazolom (TMP/SXT), nitrofurantoin, norfloksacin, ciprofloksacin, cefoksitin, ampicilin, tetraciklin, linezolid in gentaminicin. Vsi trije izolati *Streptococcus agalactiae* so bili občutljivi za TMP/SXT, nitrofurantoin, ampicilin, amoksicilin, tetraciklin in vankomicin, izolata *Enterococcus faecalis* sta bila občutljiva za nitrofurantoin, norfloksacin, ciprofloksacin, ampicilin, amoksicilin in vankomicin. Med izolati enterobakterij brez *E. coli* (*Klebsiella* spp., *P. mirabilis* in *Citrobacter* spp.; skupaj devet izolatov) je bil delež občutljivih sevov: za TMP/SXT 88,9 %, za ciprofloksacin in norfloksacin 77,8 %, za ampicilin in amoksicilin 33,3 %, za nitrofurantoin po smernicah Evropske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (angl. *European committee on antimicrobial susceptibility testing*, EUCAST) ni interpretacije, za ostale testirane antibiotike (amoksicilin s klavulansko kislino, cefadroksil, cefuroksim, cefiksim, cefotaksim, ceftazidim, ertapenem,

Tabela 1. Število in delež ugotovljenih bakterijskih izolatov iz vzorcev seča pri ženskah s sumom na akutni nezapleteni cistitis.

Bakterija	Število	Delež v %
Escherichia coli	51	69,9
Staphylococcus saprophyticus	8	11,0
Proteus mirabilis	4	5,5
Streptococcus agalactiae	3	4,1
Klebsiella spp.	3	4,1
Citrobacter spp.	2	2,7
Enterococcus faecalis	2	2,7
Skupaj	73	100,0

impipenem, meropoenem, gentamicin in piperacilins s tazobaktamom) pa so bili vsi sevi občutljivi. Bolnice so bile najpogosteje zdravljene s TMP/SXT (41 %), sledil je nitrofuranotin (32 %) (tabela 3).

Tabela 2. Občutljivost izolatov *Escherichia coli* (51 izolatov) za antibiotike iz vzorcev seča pri ženskah s sumom na akutni nezapleteni cistitis. EUCAST – Evropska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (angl. *European committee on antimicrobial susceptibility testing*).

Antibiotik	Delež občutljivih izolatov v %
Trimetoprim s sulfametoksazolom	84,3
Nitrofurantoin	100
Fosfomicin	100
Norfloksacin	96,1
Ciprofloksacin	96,1
Mecilinam[a]	98
Ampicilin (in amoksicilin)[b]	78,4
Amoksicilin s klavulansko kislino – opredelitev za sistemske okužbe	98
Amoksicilin s klavulansko kislino – opredelitev za nezapleteni cistitis	100
Piperacilin s tazobaktamom	100
Cefadroksil	100
Cefuroksim	100
Cefotaksim	100
Ceftazidim	100
Cefepim	100
Imipenem	100
Gentamicin	98

[a] Testiranih 44 izolatov
[b] Po smernicah EUCAST rezultat za ampicilin velja tudi za amoksicilin

Tabela 3. Število in delež z določenim antibiotikom zdravljenih bolnic s sumom na nezapleteni akutni cistitis.

Antibiotik	Število	%
Trimetoprim s sulfametoksazolom	38	41
Nitrofuranotin	29	32
Fosfomicin	4	4
Amoksicilin	2	2
Ciprofloksacin	1	1
Norfloksacin	1	2
Ni podatka	18	20

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Zdravljenje okužb z ustreznim antibiotikom čim ožjega spektra s čim manjšim učinkom na razvoj odpornosti in na mikrobno ekologijo je pomemben ukrep za zamejitev odpornosti med bakterijami. Zdravljenje ANC je najpogosteje izkustveno, v Sloveniji sta priporočeni zdravili nitrofurantoin in fosfomicin *(13)*. Po priporočilih iz leta 2013 in po ameriških priporočilih se lahko uporablja tudi TMP/SXT pod pogojem, da je delež odpornih sevov manjši od 20 % *(14, 15)*.

V Sloveniji po našem vedenju raziskava občutljivosti povzročiteljev ANC še ni bila izvedena. Podatki o občutljivosti in odpornosti bakterij, ki so na voljo, so omejeni predvsem na podatke iz rednega dela mikrobioloških laboratorijev (podatki Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, idr.), v katerih so vzorci bolnic z ANC redki in jih ni mogoče ločiti od drugih vzorcev *(16–20)*. Ti podatki ne vključujejo nekaterih antibiotikov za zdravljenje ANC, npr. fosfomicina in mecilinama.

Raziskave ANC v drugih državah so pokazale velike razlike med državami: v raziskavi ECO.SENS (1999–2000) je bil delež odpornosti proti TMP/SXT od 4,9 % na Finskem do 26,7 % na Portugalskem, proti ciprofloksacinu pa od 0 do 14,7 % *(3)*. V letih od 2003 do 2006 je bila v devetih evropskih državah in v Braziliji izvedena raziskava ARESC (Antimicrobial Resitance Epidemiological Survey on Cystitis). V sosednjih državah so bili rezultati sledeči: deleža proti TMP/SXT in proti ciprofloksacinu odpornih sevov *E. coli* sta bila: v Avstriji 29 % in 1,6 %; v Italiji 28,8 % in 11,7 %; na Madžarskem 40,4 % in 3,8 %. Odpornost proti nitrofurantoinu in fosfomicinu je bila v vseh treh državah 0 % *(1)*.

V pričujoči raziskavi je bila v Sloveniji odpornost proti TMP/SXT manjša kot

Tabela 4. Primerjava deležev za antibiotike občutljivih *Escherichia coli* v treh raziskavah: v raziskavi spremljanja občutljivosti izolatov iz vseh kliničnih kužnin v 2017 v okviru SKUOPZ; podatki izolatov iz seča bolnikov obeh spolov, starih od 15 do 65 let rednega dela dveh mikrobioloških laboratorijev NLZOH v letu 2016 ter rezultati dela raziskave nezapletenega cistitisa (ženske, stare 18 do 65 let; obdobje: od 15. 9. 2017 do 30. 4. 2019) *(16, 17)*. NP – ni podatka, ESBL – ß-laktamaze razširjenega spektra (angl. *extended spectrum ß-lactamases*), SKUOPZ – Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, NLZOH – Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano.

Raziskava	SKUOPZ 2017	Vzorci seča obeh spolov (2016)	Akutni nezapleteni cistitis (2017–2019)
Število izolatov *E. Coli*	17.990–24.272[a]	565	93
Antibiotik	delež občutljivih sevov v odstotkih		
Nitrofuranotin	99	99,6	100
Fosfomicin	NP	NP	100
Trimetoprim s sulfametoksazolom	70,2	62,7	84,3
Ciprofloksacin	78,1	86,2	96,1
Amoksicilin s klavulansko kislino – interpretacija za sistemske okužbe	79,9	82,3	98
Amoksicilin s klavulansko kislino – interpretacija za nezapleteni cistitis	89,4	92,4	100
Delež sevov ESBL v odstotkih	8,3	3,5	0

[a] v raziskavi SKUOPZ 2017 je bilo za navedene antibiotike testiranih: za nitrofuranotin 18.930 sevov, za trimetoprim s sulfametoksazolom 24.272 sevov, za ciprofloksacin 24.271 sevov, za amoksicilin s klavulansko kislino (opredelitev za sistemske okužbe) 22.340 sevov in za amoksicilin s klavulansko kislino (opredelitev za nezapleteni cistitis) 17.990 sevov.

v drugih državah (15,7 %), proti ciprofloksacinu podobna kot na Madžarskem (3,9 %), proti nitrofurantoinu in fosfomicinu pa 0 %. Dobra je bila občutljivost za mecilinam (98 %), ß-laktamski antibiotik, ki je učinkovit predvsem pri ANC, povzročenem s po Gramu negativnimi bakterijami. Mecilinam uporabljajo za zdravljenje ANC v nekaterih drugih državah, npr. v Skandinaviji in Združenih državah Amerike *(21)*.

ANC je okužba, ki se pojavlja v domačem okolju pri sicer zdravih ženskah, zato lahko pričakujemo, da je občutljivost povzročiteljev boljša kot pri bolnikih, ki so bili obravnavani v okviru rednega dela mikrobioloških laboratorijev. V tabeli 4 prikazujemo podatke, ki to tudi potrjujejo. Prikazujemo primerjavo rezultatov občutljivosti pričujoče raziskave z rezultati SKUOPZ za leto 2017 in rezultati raziskave rednega dela NLZOH (preiskave seča bolnikov obeh spolov, starih od 15 do 65 let) v letu 2016 *(16, 17)*. Razmeroma velike razlike v občutljivosti so pri TMP/SXT, ciprofloksacinu, amoksicilinu s klavulansko kislino in pri deležu sevov *E. coli* z ß-laktamazami razširjenega spektra (angl. *extended spectrum ß-lactamases*, ESBL).

Rezultati raziskave nakazujejo dobro občutljivost za antibiotike tako pri *E. coli* kot tudi pri drugih povzročiteljih ANC in s tem primernost zdravljenja ANC s priporočenimi antibiotiki, nitrofurantoinom in fosfomicinom. Število vključenih bolnic je razmeroma majhno (93), bolnic z *E. coli* je bilo 51 in s *S. saprophyticus* osem, zato avtorji z raziskavo nadaljujejo.

ZAHVALA

Za sodelovanje, trud in podporo se zahvaljujemo prim. Ljudmili Sarjanović, dr. med., vsem sodelujočim zdravnicam družinske medicine ZD Radovljica, ZD Kranj, ZD Tržič, ZD Nova Gorica, ZD Trebnje in ZD Celje, Ambulante splošne medicine Vitalija ter Zasebnega zdravstvenega zavoda RR: Tanji Leskovar, Metki Čepar, Maji Petrovič Šteblaj, Poloni Žuber, Tini Tomšič, Alice Kikel, Damijani Pogačnik Peternel, Romani Pintar, Dragani Pajčin Sarjanović, Metki Munih, Mateji Fišer, prim. Tatjani Primožič, Andreji Golnar, Simoni Graselli, Špeli Jenkole, Simoni Kajba Veninšek, Mariji Petek Šter in Jani Zajc. Zahvaljujemo se tudi drugim sodelujočim iz omenjenih zdravstvenih ustanov, ki so kakorkoli prispevali k izvedbi raziskave in vsem sodelavcem v mikrobioloških laboratorijih NLZOH v Kranju, Novi Gorici, Celju in Novem mestu.

LITERATURA

1. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents [internet]. 2009 [citirano 2016 Mar 15]; 34 (5): 407–13. Dosegljivo na: https://www.sciencedirect.com/journal/international-journal-of-antimicrobial-agents/vol/34/issue/5.
2. Car J, Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. Zdrav Vestn. 2003; 72: 79–83.
3. Kahlmether G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob Chemother [internet]. 2003 [citirano 2016 Mar 15]; 51 (1): 69–76. Dosegljivo na: https://academic.oup.com/jac/article/51/1/69/771107
4. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, et al. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO-SENS II data from primary healthcare in Austria. BMC Infect Dis [internet]. 2012 [citirano 2016 Mar 15]; 12: 222. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520812/
5. Naber KG, Schito GC, Botto H, et al. Surveilance study in Europe and Brasil on clinical aspects and antimicrobial reistance epidemiology in females with cistitis (ARESC): Implications for empiric therapy. Eur Urol [internet]. 2008 [citirano 2016 Mar 15] ; 54 (5): 1164–78. Dosegljivo na: https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(08)00620-9/pdf.
6. Ribič H, Dermota U, Štrumbelj I, et al. Preliminarni rezultati spremljanja občutljivosti za antibiotike pri akutnem nezapletenem cistitisu. eNBOZ [internet]. 2018 [citirano 2018 Oct 2]; 8 (7): 19–26. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sl/e-nboz-0
7. Ribič H, Dermota U, Štrumbelj I, et al. Občutljivost za antibiotike pri povzročiteljih nezapletenega cistitisa v Sloveniji. In: Petrovec M, ed. Mikrobiologija v javnem zdravstvu. 10. Baničevi dnevi. Zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD; 2018. p. 95–104.
8. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest [internet]. 2000 [citirano 2016 Mar 15]; 60: 1–96. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/246167552_European_Urinalysis_ Guidelines
9. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med [internet]. 2013 [citirano 2019 Jun 6]; 369 (20): 1883–91. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041367
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1. EUCAST [internet]. 2017 [citirano 2019 Jun 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. EUCAST [internet]. 2018 [citirano 2019 Jun 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. EUCAST [internet]. 2018 [citirano 2019 Jun 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
13. Logar M, Narah K, Lindič J, et al. Antibiotično zdravljenje okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana; 2017. p. 169–79.
14. Gupta K, Thomas M, Hooton TM, 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 [internet] . 2011 [citirano 2019 May 5]; 52(5): 103–20. Dosegljivo na: http://www.uphs.upenn.edu/bugdrug/ antibiotic_manual/ idsa-cystitispyelo-2010.pdf
15. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva. Ljubljana, 2013.
16. Štrumbelj I, Berce I, Harlander T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) [internet]. 2018 [citirano 2019 May 5]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz
17. Ribič H, Lugovski M, Dermota U, et al. Novosti v mikrobiološki diagnostiki okužbe sečil. In: Govc Eržen J, edt. Aktualno v družinski medicini: zbornik predavanj. Družinska medicina 2017; 15 Suppl 5: 32–8.

18. Križan - Hergouth V, Logar M. Diagnostika in etiologija okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni Klinični center Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana, 2017. p. 159–68.

19. Ribič H, Smole A, Oražem T. Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za ostarele. Zdrav Varst. 2003; 4: 145–56.

20. Ribič H, Dermota U, Novak D, et al. Odpornost povzročiteljev okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2006. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2006. p. 213–25.

21. Thulin E, Sundqvist M, Andersson DI. Amdinocillin (mecillinam) resistance mutations in clinical isolates and laboratory-selected mutants of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother [internet]. 2015 [citirano 2019 May 5]; 59 (3): 1718–27. Dosegljivo na: https://aac.asm.org/content/59/3/1718.long

Mateja Pirš[1]

Pregled odpornosti povzročiteljev okužb sečil na antibiotike

Antibiotic Resistance among Urinary Tract Pathogens

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nezapletene okužbe sečil, zapletene okužbe sečil, urinokultura, rutinska diagnostika, spekter povzročiteljev, občutljivost za antibiotike

Okužbe sečil so med najpogostejšimi okužbami, s katerimi se zdravniki srečujejo. Glede na potek okužbe ter zdravljenje ločimo okužbe sečil na nezapletene in zapletene okužbe. Ker pri nezapletenih okužbah sečil mikrobiološka diagnostika večinoma ni potrebna, posledično nimamo dobrih sistematično pridobljenih podatkov o spektru ali občutljivosti povzročiteljev. V mikrobioloških laboratorijih urinokultura sicer spada med pogostejše preiskave, vendar se izvaja predvsem pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil, zato so rutinsko pridobljeni podatki o spektru povzročiteljev in njihovi občutljivosti za antibiotike primerni za postavitev priporočil o izkustvenem zdravljenju zapletenih okužb sečil. Za postavitev smernic za zdravljenje nezapletenih okužb sečil je zelo pomembno, da na osnovi prospektivnih študij periodično spremljamo spekter povzročiteljev in njihovo občutljivost za antibiotike. Za preverjanje ustreznost lokalnih priporočil za zdravljenje nezapletenih okužb sečil so nujno potrebni lokalni podatki. V Sloveniji bomo tovrstne podatke dobili s prospektivno študijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano, ta pa bo dobra osnova za priporočila za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb sečil.

ABSTRACT

KEY WORDS: uncomplicated urinary tract infection, complicated urinary tract infection, routine urine culture, bacterial spectrum, antimicrobial susceptibility

Urinary tract infections (UTI) are amongst the most common infections physicians encounter in daily routine work. UTI can be classified into uncomplicated and complicated UTI. In most cases of uncomplicated UTI, microbiological diagnostics is not necessary resulting in the paucity of good systematic data on the bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility of causative bacteria. While microbiological diagnostics of UTI is amongst the most common diagnostic procedures performed in a routine microbiological laboratory, the samples mainly come from patients with complicated UTI. Data on the bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility from routine diagnostics is thus appropriate for local recommendations regarding complicated UTI. For local uncomplicated UTI recommendations, periodic prospective studies have to be performed to monitor the bacterial spectrum and trends in antimicrobial susceptibility patterns of most common causative

[1] Doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

bacteria. Good local data is essential for local guidelines on the treatment of uncomplicated UTI. In Slovenia such local data will be obtained from a prospective study performed at the microbiological laboratories of the National Laboratory of Health, Environment and Food, which will be a good basis for local guidelines on the treatment of uncomplicated UTI.

UVOD

Okužbe sečil so med najpogostejšimi okužbami, s katerimi se zdravniki srečujejo tako na primarnem kot tudi na sekundarnem oz. terciarnem nivoju zdravstva. Okužbe sečil delimo na okužbe spodnjih (uretritis in cistitis) in zgornjih sečil (pielonefritis, ledvični absces). Glede na potek okužbe ter zdravljenje ločimo okužbe sečil na nezapletene in zapletene okužbe. Med nezapletene okužbe sečil uvrščamo uretritis pri ženskah in moških ter akutni nezapleteni cistitis (ANC) pri nenosečih premenopavznih ženskah brez kroničnih obolenj. Med zapletene okužbe sečil uvrščamo okužbe sečil s sistemskimi znaki okužbe ter bolnike z dejavniki tveganja za različne zaplete – okužbe sečil pri ženskah in moških (razen uretritisa), ki imajo več kot teden dni trajajoče simptome pred začetkom zdravljenja ali več kot tri okužbe sečil v zadnjem letu, okužbe sečil pri nosečnicah, okužbe zgornjih sečil, okužbe sečil pri ženskah z osnovnimi boleznimi (kot je npr. sladkorna bolezen), bolnike s stalnim urinskim katetrom ali ponavljajočo katetrizacijo, bolnike na imunosupresivih ali z anatomskimi ali funkcionalnimi nepravilnostmi v predelu sečil *(1, 2)*.

Pri nezapletenih okužbah sečil, kot je ANC, mikrobiološka diagnostika ni potrebna, izvaja se le v primeru nejasne klinične slike ali ob neuspešnem zdravljenju. Posledično dobrih, sistematično pridobljenih podatkov o spektru ali občutljivosti povzročiteljev ANC nimamo. V mikrobioloških laboratorijih urinokultura sicer spada med pogostejše preiskave, vendar se izvaja predvsem pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil, večinoma gre za ponavljajoče se okužbe sečil, bolnike z dejavniki tveganja za težji potek, bolnike po odpovedi zdravljenja itd. V večini primerov tudi nimamo dobrih kliničnih podatkov o indikaciji za urinokulturo, zelo pogosto tudi nimamo podatka, ali je bil urin pridobljen s prostim mokrenjem, enkratno katetrizacijo ali celo iz stalnega urinskega katetra. Za ustrezna lokalna priporočila za zdravljenje nezapletenih okužb sečil (predvsem ANC) so potrebni lokalni podatki o spektru povzročiteljev in njihovi občutljivosti za antibiotike. V svetu je bilo narejenih nekaj večjih mednarodnih študij, pri katerih so izvajali mikrobiološko diagnostiko za ANC pri ženskah in ki so pokazale velike razlike med državami *(3–6)*. V Sloveniji takšnih podatkov nismo imeli do leta 2017, ko so medicinski mikrobiološki laboratoriji Nacionalnega laboratorija za zdravje okolje in hrano (NLOZH) začeli z raziskavo »Ugotavljanje povzročiteljev nezapletenih okužb sečil in občutljivosti za antibiotike v Sloveniji« *(7)*.

V prispevku je predstavljena analiza podatkov o spektru in občutljivosti bakterij, osamljenih iz urina z urinokulturo poslanih tekom rutinske mikrobiološke diagnostike okužb sečil. Naredili smo tudi primerjavo z rezultati mednarodne in slovenske študije, v katerih so spremljali spekter in občutljivost bakterij, osamljenih iz urina bolnic z ANC *(5,7)*.

METODE

Podatki so bili zajeti iz laboratorijskega informacijskega sistema, ki ga uporabljamo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Podatki temeljijo na rutinsko po-

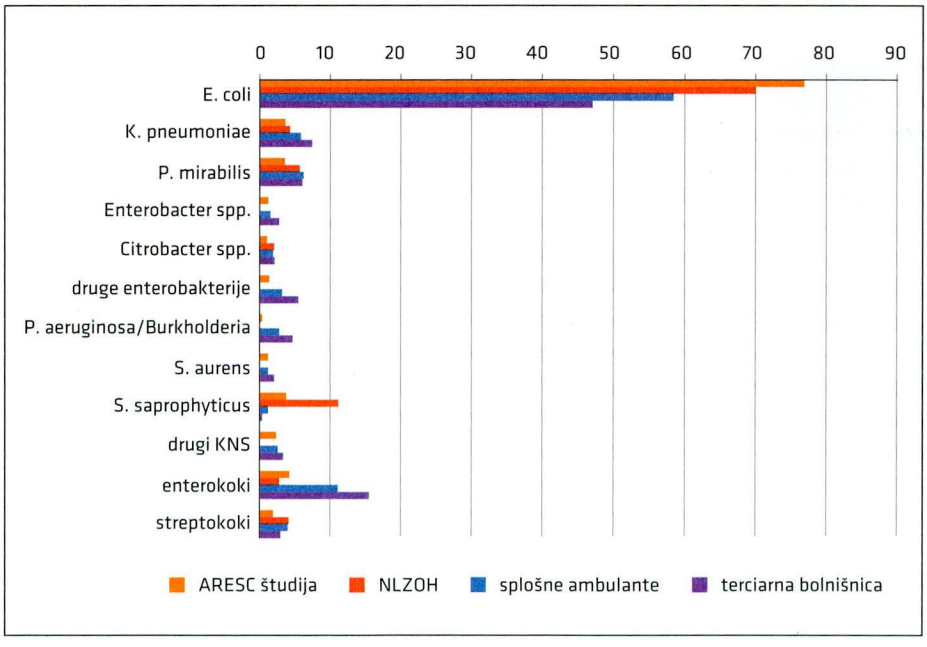
slanih vzorcih urina poslanih na urinokulturo na IMI v letih od 2014 do 2018. Večji del zajetih podatkov prihaja iz terciarne bolnišnice, manj iz primarnega nivoja zdravstva. Posebej smo analizirali podatke o občutljivosti izolatov glavnih povzročiteljev okužb sečil iz primarnega in terciarnega nivoja, podatke za *E. coli* smo dodatno analizirali še po starostnih skupinah in tipu odpornosti (izolati, ki izločajo ß-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (*angl.* extended-spectrum ß-lactamases, ESBL), in izolati, ki ne izločajo ESBL). Podatke smo primerjali z podatki študije ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) in NLZOH *(5, 7)*.

REZULTATI IN RAZPRAVA

Spekter povzročiteljev

Spekter povzročiteljev po podatkih študije ARESC in NLZOH je podoben, 70 in več odstotkov predstavlja *Escherichia coli*, 10 in več odstotkov enterokoki (pretežno *E. faecalis*), sledili so *Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae* in *Proteus mirabilis (5, 7)*. Spekter povzročiteljev iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo iz primarnega nivoja kaže manjši delež *E. coli* (manj kot 60 %), porasel je delež enterokokov (nad 10 %; od tega 92,9 % *E. faecalis*, 5,5 % *E. faecium*) in tudi *K. pneumoniae, P. aeruginosa* je bil osamljen v 2,6 %, *S. saprophyticus* pa predstavlja le 1 % izolatov. Spekter povzročiteljev iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo iz terciarnega nivoja kaže še nižji delež *E. coli* (manj kot 50 %), večje deleže drugih enterobakterij, dodaten porast deleža enterokokov (nad 15 %, od tega 81,3 % *E. faecalis*, 17,3 % *E. faecium*), *P. aeruginosa* je dosegel skoraj 5-% delež (slika 1).

Manjše razlike v spektru povzročiteljev med študijama ARESC in NLZOH so verjetno predvsem posledica manjšega števila izolatov v študiji NLZOH, ki je še v teku.



Slika 1. Primerjava spektra bakterij, osamljenih z metodo urinokulture po podatkih študij ARESC in NLZOH, s spektrom povzročiteljev, osamljenih iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo iz primarnega nivoja in terciarne bolnišnice *(5, 7)*. KNS – koagulazno negativni stafilokoki, ARESC – Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis, NLZOH – Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano.

Podatki o spektru povzročiteljev, osamljenih iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo iz primarnega nivoja, še bolj pa iz terciarne bolnišnice, kažejo padanje deleža *E. coli* ter porast deleža drugih enterobakterij, enterokokov (med njimi pa porast deleža *E. faecium*) in *P. aeruginosa*, kar odraža razlike v indikaciji za mikrobiološko diagnostiko (slika 1). Primerjali smo tudi razlike v spektru po starostnih skupinah (prikazani so samo celokupni podatki). Podobno, kot so opisovali v drugih študijah, smo opažali večji delež drugih enterobakterij (predvsem *K. pneumoniae* (na primarnem nivoju in terciarni bolnišnici), v terciarni bolnišnici pa tudi *P. mirabilis*) pri starostni skupini starejših od 64 let pri zapletenih okužbah sečil *(6)*.

Te razlike jasno kažejo, da podatkov, ki jih dobimo z rutinskimi mikrobiološkimi preiskavami urina, ne moremo uporabiti za odločitve o izkustvenem zdravljenju nezapletenih okužb sečil, saj je spekter povzročiteljev bistveno drugačen. Razlike v spektru povzročiteljev med ANC kot nezapleteno okužbo sečil in predvsem med zapletenimi okužbami sečil iz primarnega in terciarnega nivoja so pričakovane in kažejo, da se veča delež bolezenskih bakterij, ki so že naravno bolj odporne na nekatere običajne antibiotike, s katerimi izkustveno zdravimo nezapletene okužbe sečil, oz. narašča delež bolezenskih bakterij, pri katerih so razširjene tudi bolj odporne različice zaradi pridobljenih mehanizmov odpornosti.

Občutljivost za antibiotike glavnih povzročiteljev okužb sečil iz primarnega in terciarnega nivoja

E. coli, osamljena iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo na primarnem nivoju, je bila občutljiva za ampicilin v 47,3 % (do 18 let 55,3 %, nad 64 let 40,2 %), za trimetoprim/sulfametoksazol v 62,1 % (do 18 let 74,1 %, nad 64 let 54,3 %), peroralni cefuroksim v 89,9 % (do 18 let 97,2 %, nad 64 let 83,4 %), nitrofurantoin v 99,2% (do 18 let 100 %, nad 64 let 98,4 %), ciprofloksacin v 74,1 % (do 18 let 93,8 %, nad 64 let 59,0 %) (tabela 1).

E. coli, osamljena iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo na terciarnem nivoju, je bila občutljiva za ampicilin v 48,5 % (do 18 let 54,6 %, nad 64 let 46,8 %), za trimetoprim/sulfametoksazol v 68,5 % (do 18 let 74,3 %, nad 64 let 67,5 %), peroralni cefuroksim v 89,0 % (do 18 let 94,7 %, nad 64 let 86,9 %) – večina odpornih izolatov je izločala encime ESBL – nitrofurantoin v 99,2 % (do 18 let 99,8 %, nad 64 let 99,0 %), ciprofloksacin v 75,9 % (do 18 let 93,5 %, nad 64 let 70,3 %) (tabela 1). Posebej smo primerjali tudi podatke za *E. coli* brez ali z encimi ESBL, osamljene iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo na terciarnem nivoju. *E. coli*, ki ni izločala ESBL, je bila občutljiva za trimetoprim/sulfametoksazol v 72,5 %, nitrofurantoin v 99,5 %, ciprofloksacin v 82,1 %. *E. coli*, ki je izločala ESBL, pa je bila občutljiva za trimetoprim/sulfametoksazol v 25,7 %, nitrofurantoin v 96,2 %, ciprofloksacin v 8,8 % (tabela 1).

Na podlagi naših podatkov in podatkov Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUPOZ), kjer so prav tako zajeti izolati *E. coli*, osamljeni iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, tako lahko sklepamo, da za izkustveno zdravljenje zapletenih okužb spodnjih sečil zaradi občutljivosti izolatov *E. coli* pod 80 % ne trimetoprim/sulfametoksazol (70,2 %) ne ampicilin (50,9 %) nista primerna *(2, 8)*. Teh podatkov ne moremo uporabiti za odločitve o zdravljenju nezapletenih okužb sečil, saj preliminarni podatki študije NLZOH kažejo, da je bila občutljivost izolatov *E. coli*, osamljenih pri bolnicah z ANC, bistveno višja tako za ampicilin (82,9 %) kot tudi na trimetoprim/sulfametoksazol (88,6 %), izolatov, odpornih proti peroralnemu cefuroksimu in cefadroksilu niso zasledili *(7)*. Pri *E. coli*, osamljeni iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, izstopa tudi slabša občutljivost za ciprofloksacin (74,1 % na primarnem nivoju in 75,9 % na terciarnem

Tabela 1. Občutljivost izolatov *E. coli*, *K. pneumoniae* in *P. mirabilis* iz urina, poslanega na rutinsko urinokulturo, iz primarnega nivoja in terciarne bolnišnice. N – število testiranih izolatov, AM – ampicillin, AMC – amoksicilin/klavulanska kislina, AMC-U – amoksicilin/klavulanska kislina – urinski kriterij (nekomplirani uroinfekti), CXM-po cefuroksim – oralni kriterij (nekomplirani uroinfekti), CXM-iv – cefuroksim iv. kriterij, CTX – cefotaksim, CAZ – ceftazidim, CFM – cefiksim, ETP – ertapenem, IPM – imipenem, GEN – gentamicin, AN – amikacin, CIP – ciprofloksacin, FM – nitrofurantoin (nekomplirani uroinfekti), SXT – trimetoprim/sulfametoksazol, / – ni testirano, ESBL – ß-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum ß-lactamases*).

	N	AM	AMC	AMC-U	CXM-po	CXM-iv	CTX	CAZ	CFM	ETP	IPM	GEN	AN	CIP	FM	SXT
E. coli																
Primarni nivo (vsi)	5910	47,3	76,6	89,0	89,9	89,9	91,3	92,1	91,0	99,8	100	90,7	97,0	74,1	99,2	62,1
Primarni nivo < 18	1160	55,3	85,4	94,4	97,2	97,2	97,8	98,0	97,4	100	100	96,4	97,9	93,8	100	74,1
Primarni nivo 18–64	2131	51,5	82,1	93,1	93,8	93,8	94,7	95,1	94,6	100	100	93,3	98,3	81,8	99,7	65,1
Primarni nivo > 64	2619	40,2	68,1	83,3	83,4	83,4	85,7	87,1	85,3	99,7	100	86,1	96,6	59,0	98,4	54,3
Terciarni nivo (vsi)	1972	48,5	74,6	86,6	89,0	89,0	90,7	91,3	90,2	100	100	90,1	98,9	75,9	99,2	68,5
Terciarni nivo < 18	3267	54,6	82,8	93,6	94,7	94,7	95,3	95,4	95,2	100	100	95,0	97,7	93,5	99,8	74,3
Terciarni nivo 18–64	7155	48,4	75,9	88,2	90,1	90,1	92,0	92,9	91,6	100	100	91,3	99,1	77,5	99,3	67,1
Terciarni nivo > 64	12394	46,8	71,8	84,0	86,9	86,9	88,8	89,4	88,2	100	100	88,3	98,9	70,3	99,0	67,5
Terciarni nivo ESBL	1052	0	21,2	44,2	0	0	0	10,2	96,2	99,9	99,9	53,0	93,8	8,8	96,2	25,7
Terciarni nivo neESBL	11342	53,0	79,6	90,6	97,2	97,2	99,1	98,9	99,5	100	100	93,6	99,5	82,1	99,5	72,5
K. Pneumoniae																
Primarni nivo	577	0	78,0	85,1	82,8	82,8	86,1	85,3	85,4	97,8	100	92,4	98,4	72,1	/	69,2
Terciarni nivo	1915	0	74,2	81,3	77,2	77,1	81,6	81,1	81,0	98,2	99,5	89,0	98,3	71,2	/	70,3
P. mirabilis																
Primarni nivo	615	56,6	85,0	90,8	97,7	97,7	98,4	98,5	98,4	100	98,9	88,7	99,4	61,8	/	55,2
Terciarni nivo	1566	57,1	82,4	86,2	94,5	94,5	94,7	94,6	94,5	99,9	98,7	84,7	98,4	63,0	/	52,1

Tabela 2. Občutljivost izolatov *E. faecalis* in *S. saprophyticus* iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, iz primarnega nivoja in terciarne bolnišnice. N – število testiranih izolatov, AM – ampicillin, FOX – cefoksitin, VAN – vankomicin, CIP – ciprofloksacin, GEN – gentamicin, RIF – rifampin, FM – nitrofurantoin (nekomplirani uroinfekti), SXT – trimetoprim/sulfametoksazol, C – kloramfenikol, / – ni testirano.

	N	AM	FOX	VAN	CIP	GEN	RIF	FM	SXT	C
S. saprophyticus										
Primarni nivo	101	99,0	98,0	100	97,0	100	100	100	99,0	99,0
Terciarni nivo	63	96,8	100	100	100	100	98,4	100	100	95,2
E. Faecalis										
Primarni nivo	1035	99,9	/	99,8	78,7	/	/	99,4	/	/
Terciarni nivo	3282	99,5	/	99,8	78,4	/	/	99,7	/	/

Tabela 3. Skupna občutljivost bakterijskih izolatov, osamljenih iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo iz primarnega nivoja in terciarne bolnišnice. N – število testiranih izolatov, AM – ampicillin, AMC – amoksicilin/klavulanska kislina, AMC-U – amoksicilin/klavulanska kislina – urinski kriterij (nekomplirani uroinfekti), CXM-po – cefuroksim – oralni kriterij (nekomplirani uroinfekti), CXM-iv – cefuroksim i. v. kriterij, CTX – cefotaksim, CAZ – cefatizdim, CFM – cefiksim, IPM – imipenem, GEN – gentamicin, AN – amikacin, CIP – ciprofloksacin, NFM – nitrofurantoin (nekomplirani uroinfekti), SXT – trimetoprim/sulfametoksazol, VAN – vankomicin, / – ni v obliki, primerni za ambulantno zdravljenje.

	N	AM	AMC	AMC-U	TZP	CXM-po	CXM-iv	CTX	CAZ	CFM	IPM	CIP	GEN	NFM	SXT	VAN
Primarni nivo		48,3	74,6	82,8	/	70,4	/	/	/	76,8	/	70,5	75,7	70,7	52,3	/
Terciarni nivo		45,6	69,2	76,0	89,1	60,9	60,9	71,2	75,5	70,4	95,3	72,0	72,9	61,2	53,9	21,2

nivoju, po podatkih SKUOPZ pa 78,1 %) *(8)*. Po preliminarnih podatkih študije NLZOH je bila občutljivost za ciprofloksacin za nezapletene okužbe sečil dobra (97,1 %), vendar se ti podatki z nadaljevanjem študije lahko spremenijo *(7)*. Kahlmeter in sodelavci so v veliki mednarodni študiji npr. že pri ANC opažali večje deleže odpornosti za ciprofloksacin v Nemčiji in Španiji *(9)*.

K. pneumoniae je intrinzično odporna proti ampicilinu. Med izolati, osamljenimi iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, je bil delež občutljivosti za trimetoprim/sulfametoksazol nižji od 80 % (69,2 % na primarnem nivoju in 70,3 % v terciarni bolnišnici), delež izolatov, občutljivih za peroralni cefuroksim, je bil višji od 80 % na primarnem nivoju (82,8 %) ter slabši na terciarnem (77,2 %), večina odpornih izolatov je izločala encime ESBL. Odpornost *P. mirabilis*, osamljenih iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, za ampicilin je bila nekoliko višja kot pri izolatih *E. coli* (56,6 % na primarnem nivoju in 57,1 % na terciarnem), slabša pa je bila občutljivost za trimetoprim/sulfametoksazol (55,2 % na primarnem nivoju in 52,1 % na terciarnem), delež izolatov občutljivih za peroralni cefuroksim je bil dober (97,7 % na primarnem nivoju in 94,5 % na terciarnem), manj kot tretjina odpornih izolatov je izločala encime ESBL. Primerljivih podatkov za nezapletene okužbe sečil v Sloveniji zaradi premajhnega števila izolatov nimamo, podatki študije ARESC pa kažejo, da so izolati *K. pneumoniae* iz nezapletenih okužb sečil bolj občutljivi, zanimivo pa je tudi pri nezapletenih okužbah sečil izstopala slabša občutljivost *P. mirabilis* za trimetoprim/sulfametoksazol *(4)*.

Podatki o občutljivosti *E. faecalis* in *S. saprophyticus*, osamljenih iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo, kažejo, da so dobro občutljivi za ampicilin (na 95 %), slabša pa je občutljivost za ciprofloksacin pri *E. faecalis* (78,7 %), osamljenega iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo.

V splošnem velja, da za izkustveno zdravljenje okužb spodnjih sečil ne moremo uporabiti antibiotika, na katerega je več kot 20 % povzročiteljev okužb sečil odpornih *(2)*. Glede na podatke o skupni občutljivosti vseh izolatov, osamljenih tekom rutinske mikrobiološke diagnostike okužb sečil (torej iz rutinsko poslanih vzorcev urina za urinokulturo) lahko sklepamo, da za izkustveno zdravljenje zapletenih okužb spodnjih sečil niso primerni ne ampicilin/amoksicilin, ne trimetoprim/sulfametoksazol, ne ciprofloksacin (tabela 3). Na primarnem nivoju je vprašljiva tudi uporaba amoksilicina s klavulansko kislino za izkustveno zdravljenje zapletenih okužb sečil, saj odpornost presega 25 %, na terciarnem nivoju pa celo 30 %. V takšnih primerih je mikrobiološka diagnostika okužb sečil zelo pomembna, saj lahko po prejemu izvida antibiograma izkustveno zdravljenje ustrezno prilagodimo.

ZAKLJUČEK

Za ustrezna lokalna priporočila za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, predvsem ANC, so potrebni podatki o spektru povzročiteljev in njihovi občutljivosti za antibiotike. V Sloveniji mikrobiološki laboratoriji, ki izvajajo rutinsko mikrobiološko diagnostiko za slovenske bolnišnice, na letni ravni poročajo skupne podatke o občutljivosti bakterij za antibiotike. Letna poročila med drugim vsebujejo tudi podatke o občutljivosti najpogostejših povzročiteljev za antibiotike, ki pridejo v poštev predvsem za zdravljenje okužb zapletenih sečil, niso pa primerni za odločitve o izkustvenem zdravljenju npr. ANC. Za preverjanje ustreznost lokalnih priporočil za zdravljenje nezapletenih okužb sečil so nujno potrebni lokalni podatki. V Sloveniji bomo tovrstne podatke dobili s prospektivno študijo NLZOH, ti podatki pa bodo dobra osnova za priporočila za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb sečil (kot je ANC), ki bodo tako lahko temeljila na lastnih lokalnih podatkih.

LITERATURA

1. Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil. Infekcijske bolezni. In Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. 1st ed. Slovensko zdravniško društvo Ljubljana. 2015; p. 379–387.
2. Logar M, Nadrah K, Lindič J, et. al. Antibiotično zdravljenje okužb sečil v Sloveniji. Infektološki simpozij 2018.
3. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, et al. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO·SENS II data from primary health care in Austria. BMC Infect Dis. 2012; 12: 222.
4. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2009; 34 (5): 407–13.
5. 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. European Urology. 2008; 54 (5): 1164–78.
6. Kahlmeter G. The ECO·SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemoth. 2000; 46 Suppl A: 15–22.
7. Ribič H, Dermota U, Štrumbelj I, et al. Občutljivost za antibiotike pri povzročiteljih nezapletenega cistitisa v Sloveniji. 10. Baničevi dnevi Mikrobiologija v Javnem zdravstvu. 2018; p. 95–104.
8. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. SKUOPZ. 2018.
9. Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E. Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: a European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. Infect Dis Ther. Springer Healthcare; 2015 Oct 24; 4 (4): 417–23.

Kristina Nadrah[1]

Antibiotično zdravljenje okužb sečil

Antibiotic Treatment of Urinary Tract Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, izkustveni antibiotik, zapletene okužbe sečil, nezapletene okužbe sečil, protimikrobna odpornost, antibiotična profilaksa

Okužbe sečil so pogosta obolenja, ki predstavljajo precejšnjo obremenitev za bolnika. Izbira izkustvenega antibiotika temelji na mestu in vrsti okužbe sečil. Asimptomatske bakteriurije praviloma ne zdravimo, razen pri nosečnicah in ob invazivnih posegih na sečilih. Pri nezapletenih okužbah sečil praviloma izberemo ozkospektralen antibiotik. V primeru zapletenih okužb sečil gre pogosto za odpornejše povzročitelje. Prav tako je treba upoštevati dodatne dejavnike, ki lahko vplivajo na spremenjeno farmakokinetiko, npr. prisotnost umetnih materialov, okužba na določenih mestih (prostata) in imunski status bolnika. Pri ponavljajočih se okužbah sečil se le redko odločimo za antibiotično profilakso zaradi velike ekološke škode in možnosti hudih neželenih učinkov, ki bolnika lahko ogrozijo bolj kot sama okužba sečil.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infections, empirical antibiotic, complicated urinary tract infections, uncomplicated urinary tract infections, antimicrobial resistance, antibiotic prophylaxis

Urinary tract infections (UTIs) are very common and present a huge burden for the patient. The choice of an empirical antibiotic is based on the site and type of infection. We do not routinely treat asymptomatic bacteriuria, except in pregnant women or before invasive procedures on the urogenital tract. For the treatment of uncomplicated UTIs, we choose a narrow spectrum antibiotic. In case of the complicated UTIs, the pathogens are often resistant to several antibiotics. It is necessary to take into account additional risk factors which influence pharmacokinetics such as presence of artificial materials, infection at privileged sites, such as prostate, and the patient's immune status. Recurrent UTIs only rarely require antibiotic prophylaxis due to enormous ecological damage and the possibility of severe side effects, which can endanger the patient more than the UTI itself.

[1] Dr. Kristina Nadrah, dr. med., mag. farm., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; kristina.nadrah@guest.arnes.si

UVOD

Okužbe sečil so zelo pogosta obolenja in predstavljajo precejšnje breme za bolnika. Glede na prisotnost dejavnikov tveganja za težji potek jih delimo na zapletene in nezapletene. Nezapletene okužbe sečil se pojavljajo predvsem pri predmenopavznih ženskah, ki niso noseče in nimajo nepravilnosti v anatomiji in delovanju sečil. Tovrstne okužbe redko povzročajo hude zaplete, so pa zelo neprijetne in pomembno zmanjšajo kakovost življenja, še posebej, če se ponavljajo. Glede na anatomsko področje okužbe jih dalje lahko delimo na okužbe zgornjih in spodnjih sečil *(1)*.

Vsak patološki laboratorijski izvid seča in pozitivna urinokultura ne predstavlja okužbe sečil, sploh če ima bolnik vstavljen urinski kateter. Zaradi vse večje odpornosti bakterij proti antibiotikom je zato potrebno skrbno pretehtati, ali je okužba sečil dokazana, in paziti pri izbiri antibiotika.

IZBIRA IZKUSTVENEGA ANTIBIOTIKA

Zaradi vse višje odpornosti najpogostejših povzročiteljev okužb sečil pri izbiri izkustvenega antibiotika poleg vrste okužb sečil upoštevamo tudi lokalno občutljivost povzročiteljev. V raziskavah in z matematičnimi modeli so dokazali, da trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) ni primeren za izkustveno zdravljenje cistitisa, kadar lokalna odpornost *Escherichia coli* presega 20 % *(2, 3)*. Prav tako sistemski fluorokinoloni niso primerni za izkustveno zdravljenje okužb zgornjih sečil, kadar lokalna odpornost *E. coli* presega 10 % *(3)*. Pomembno je tudi, ali antibiotik dosega ustrezne koncentracije v okuženih tkivih. Pri moških, pri katerih je okužbi sečil pogosto pridružen tudi akutni prostatitis, je tako potrebno predpisati antibiotik z dobrim prodiranjem v prostato, npr. TMP/SMX ali sistemski fluorokinolon (če je povzročitelj občutljiv) *(1)*. Pri izbiri izkustvenega antibiotika je pomembno tudi, če je bolnik antibiotike jemal v preteklosti (pomembno je tudi, katere). Obsežna ameriška raziskava podatkov o nakupih antibiotikov v splošni populaciji v povezavi z okužbami sečil je pokazala, da predhodna antibiotična raba lahko napove odpornost povzročitelja okužbe sečil *(4)*.

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Asimptomatske bakteriurije praviloma ne zdravimo. Izjema so nosečnice, pri katerih je nevarnost vnetja ledvic večja kot pri ženskah, ki niso noseče, in bolnikih, pri katerih so predvideni invazivni posegi na sečilih s prekinitvijo sluznice sečil *(1)*. Raziskave so pokazale, da v nekaterih primerih asimptomatska bakteriurija celo ščiti pred ponavljajočimi se okužbami sečil *(5)*. Nepotrebno zdravljenje pa predstavlja tudi veliko ekološko škodo za bolnika, saj pospešuje nastanek odpornosti in manjši nabor primernih antibiotikov, ko bo do okužbe res prišlo *(1)*.

NEZAPLETENE OKUŽBE SEČIL

Zdravljenje nezapletenih okužb sečil je praviloma izkustveno in kratkotrajno. Za nezapletene okužbe spodnjih sečil izberemo ozkospektralne peroralne antibiotike, ki dosegajo visoke koncentracije v seču, npr. nitrofurantoin, fosfomicin ali cefalosporine prve ali druge generacije (tabela 1). Sistemskim fluorokinolonom se zaradi velike ekološke škode in resnih neželenih učinkov praviloma izogibamo. Zdravljenje naj traja do pet dni, v primeru fosfomicina pa zadostuje en odmerek *(1)*. Za zdravljenje nezapletenega pielonefritisa izberemo antibiotik, ki dosega zadostne koncetracije tako v seču kot tudi v plazmi in s tem v ledvicah (tabela 2). Kadar bolnik ni prizadet in se odločimo za ambulantno zdravljenje v okoljih, kjer je visok odstotek odpornosti na fluorokinolone in amoksicilin s klavulansko kislino, svetujejo uporabo enega odmerka dolgodelujočega cefalosporina tretje generacije (npr. ceftriakson) ali aminoglikozida, nadaljujemo pa s peroralnim antibiotikom *(1, 3)*.

Kadar se odločimo za sistemski fluorokinolon, zadostuje sedemdnevno zdravljenje, kadar pa za ß-laktamski antibiotik, pa predvidoma desetdnevno. Ker peroralni fosfomicin in nitrofurantoin dosegata prenizke koncentracije v plazmi, ju za okužbe zgornjih sečil ne uporabljamo *(6, 7)*.

ZAPLETENE OKUŽBE SEČIL

Pri zapletenih okužbah sečil pričakujemo odpornejše povzročitelje in težavnejšo farmakokinetiko. Potrebno je dobro prodiranje antibiotika v tkiva ali absces. Prav tako ima lahko bolezen septičen potek, zaradi česar je ustrezno izkustveno zdravljenje ključno za dober izhod. Izberemo ß-laktame s širšim spektrom ali aminoglikozide (tabela 3). Pri huje bolnih pričnemo z intravenskim zdravljenjem. Po prejemu urinokulture nato zožimo spekter antibiotika in po kliničnem izboljšanju preidemo na peroralno zdravljenje, če je to mogoče. Pri moških je pogosto pridružen akutni prostatitis, takrat je potrebno najmanj 14-dnevno zdravljenje z antibiotikom, ki dobro prodira v prostato, npr. s sistemskim fluorokinolonom ali TMP/SMX, če je izolat občutljiv. Okužene ledvične ciste zdravimo najmanj šest tednov, v primeru cist, večjih od 5 cm, je potrebna drenaža *(1)*.

NOSEČNICE

Okužbe sečil pri nosečnicah sodijo v skupino zapletenih okužb. Zdravimo tudi asimptomatsko bakteriurijo, saj lahko vodi do prezgodnjega poroda in nizke porodne teže otroka *(1)*. Nabor antibiotikov, ki jih lahko uporabljamo, je ožji, saj moramo upoštevati morebiten škodljiv vpliv na plod. Izberemo ß-laktamske antibiotike, v drugem trimesečju pa lahko tudi TMP/SMX, ki ga v prvem in tretjem trimesečju ne uporabljamo. Nitrofurantoin je v zadnjem mesecu nosečnosti kontraindiciran. Trajanje zdravljenja je enako kot pri nezapletenih okužbah sečil *(1, 8)*.

Tabela 1. Zdravljenje nezapletenega cistitisa *(1)*.

Antibiotik	Trajanje
Fosfomicin 3 g po.	enkrat
Nitrofurantoin[a] 5 dni- monohidrat/makrokristalni 100 mg/12 ur po. - makrokristalni 50 mg/6 ur po.	5 dni
TMP/SMX 160/800 mg/12 ur po.	3 dni
Cefadroksil 1 g/12–24 ur po.	3 dni
Cefaleksin 500 mg/12 ur po.	3 dni
Cefuroksim 250 mg/12 ur po.	3 dni

[a] kontraindicirano pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Tabela 2. Zdravljenje nezapletenega pielonefritisa *(1, 9, 10)*.

Antibiotik	Odmerek	Trajanje
Cefuroksim	750–1500 mg/8 ur iv. ali 500 mg/12 ur po.	7–10 dni
Cefiksim	400 mg/24 ur po.	7–10 dni
Ciprofloksacin	500 mg/12 ur po.	5–7 dni
Levofloksacin	750 mg/24 ur iv. ali po.	5 dni
Gentamicin	5 mg/kg/24 ur iv.	5–7 dni
TMP/SMX	160/800 mg/12 ur po.	14 dni

Tabela 3. Zdravljenje zapletenih okužb sečil *(1, 9, 10)*.

Antibiotik	Odmerek	Trajanje[a]
Gentamicin	5 mg/kg/24 ur iv.	5–7 dni
Amikacin	15 mg/kg/24 ur iv.	5–7 dni
Cefuroksim	1,5 g/8 ur iv.	7–10 dni
Ceftriakson	2 g/24 ur iv.	7–10 dni
Cefotaksim	2 g/6–8 ur iv.	7–10 dni
Ceftazidim	2 g/8 ur iv.	7–10 dni
Cefepim	1–2 g/12 ur iv.	7–10 dni
Piperacilin/tazobaktam	4,5 g/8 ur iv.	7–10 dni
Imipenem	500 mg/6 ur iv.	7–10 dni
Meropenem	1 g/8 ur iv.	7–10 dni
Ciprofloksacin	400 mg/12 ur iv. ali 500 mg/12 ur po.	7 dni
Levofloksacin	500 mg/12 ur–750 mg/24 ur iv. ali po.	5 dni

[a] Pri moških običajno 14 dni; pri bolnikih z nepravilnostmi sečil je verjetno bolje zdraviti vsaj sedem dni *(10)*.

PRISTOPI K ZDRAVLJENJU PONAVLJAJOČIH SE OKUŽB SEČIL

Ponavljajoče se okužbe sečil predstavljajo precejšnje breme za bolnika in velik nevarnostni dejavnik za razvoj odpornosti zaradi pogostega jemanja antibiotika. Treba je izključiti vzroke v anatomiji in delovanju, še posebej pri moških. Ponavljajoče se okužbe sečil pri moških lahko kažejo na bakterijski prostatitis *(8)*. Dejavniki tveganja za ponavljajoče se okužbe sečil pri predmenopavznih bolnicah se razlikujejo od tistih pri pomenopavznih bolnicah. Pomemben dejavnik tveganja je anamneza okužb sečil v preteklosti, uporaba antibiotikov v preteklosti, pozitivna družinska anamneza in nepopolno praznjenje mehurja, pri pomenopavznih ženskah pa tudi pomanjkanje estrogena *(11)*. Kadar se zapletena ali nezapletena okužba sečil ponovi vsaj trikrat na leto ali dvakrat v zadnjih šestih mesecih, gre za ponavljajoče se okužbe, pri katerih je potrebna nadaljnja obravnava *(1)*. Bolnice je treba poučiti o ukrepih, ki jih zmanjšajo, kot so npr. ustrezna urogenitalna higiena in dobra hidracija ter izogibanje spermicidom *(1, 11)*. Pri pomenopavznih bolnicah je smiselno pretehtati koristi in tveganja lokalnega estrogenskega zdravljenja *(11)*. Pri bolnicah, ki dobro sodelujejo pri zdravljenju in znajo same prepoznati okužbo sečil, se včasih odločimo za možnost samozdravljenja. Predpišemo ozkospektralen antibiotik, npr. fosfomicin ali nitrofurantoin, ki ga bolnica vzame ob znakih okužbe sečil *(1)*. Še redkeje pa se odločimo za dolgotrajno profilakso zaradi razvoja odpornosti in pojava neželenih učinkov, ki bolnike lahko bolj ogrožajo kot okužbe sečil (npr. okvare pljuč in jeter pri dolgotrajnem jemanju nitrofurantoina, še posebej pri starejših) *(7)*. Če nefarmakološki načini preprečevanja ponavljanja okužb sečil niso učinkoviti, se odločimo za antibiotično profilakso. Takrat izberemo antibiotik ozkega spektra, izogibamo pa se širokospektralnim antibiotikom *(1)*. Po treh do šestih mesecih je potrebna ponovna ocena potrebe po profilaksi. Zavedati pa se moramo, da v primeru okužbe kljub profilaksi antibiotik verjetno ne bo več učinkovit zaradi razvoja odpornosti. V raziskavah so trenutno zelo obetavni D-manoza in cepiva, vendar je zaenkrat še premalo dokazov o klinični učinkovitosti za klinično priporočilo *(1, 11)*.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje okužb sečil, še posebej ponavljajočih, predstavlja precejšen izziv za zdravnika, ki se zaveda pomena razvoja odpornosti bakterij proti antibiotikom. Pomembni sta pravilna diagnoza in prepoznava okoliščin, v katerih bolniku antibiotično zdravljenje ne bo prineslo koristi (npr. zdravljenje asimptomatske bakteriurije pri bolniku s trajnim urinskim katetrom).

LITERATURA

1. Bonkat GC, Bartoletti R, Bruyère F, et al. Guidelines on urological infections 2019 [internet]. European Association of Urology; 2019 [citirano 2019 Jul 27]. Dostopno na: https://uroweb.org/guideline/urological-infections/
2. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012; 366 (11): 1028–37.
3. 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.
4. Yelin I, Snitser O, Novich G, et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. Nat Med. 2019; 25 (7): 1143–52.
5. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis. 2012; 55 (6): 771–7.
6. Fosfomycin 3 g granules for oral solution SPC [Internet]. [citirano 2017 Sep 9]. Dostopno na: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32030
7. Macrobid Capsules 100 mg B.P SPC [Internet]. [citirano 2017 Sep 9]. Dostopno na: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22543
8. Geerlings S, van Nieuwkoop C, van Haarst E, et al. SWAB guidelines for antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in adults. SWAB; 2013.
9. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: guidelines of the Spanish society of clinical microbiology and infectious diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 May; 35 (5): 314–20.
10. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection – 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2013; 68 (10): 2183–91.
11. Sihra N, Goodman A, Zakri R, et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2018; 15 (12): 750–76.

Nena Kopčavar Guček[1]

Družinski zdravnik in okužbe sečil

Family Practitioner and Urinary Tract Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, družinska medicina, zavzetost za zdravljenje

Okužbe sečil so poleg okužb dihal najpogostejše okužbe v družinski medicini. Najpogostejše so nezapletene bakterijske okužbe sečil pri ženskah v rodni dobi, saj naj bi jo polovica žensk prebolela vsaj enkrat v življenju. Poleg anamneze za natančno postavitev diagnoze zadošča osnovna preiskava pravilno odvzetega urina. V ambulantah družinske medicine je največkrat dosegljiva diagnostika s pomočjo testnih lističev, v večini primerov pa tudi laboratorijska diagnostika z osnovnimi urinskimi preiskavami. Že osnovne urinske preiskave s testnim lističem zvečajo možnost pravilne diagnoze. Pri 53,1 % preiskovank v slovenskih ambulantah družinske medicine je bila diagnoza postavljena na podlagi anamneze in preiskave urina brez urinokulture. Poleg antibiotičnega zdravljenja, usklajenega s smernicami, potrebuje bolnik tudi podporno zdravljenje in oceno zmožnosti dela. Na možnost zapletene okužbe največkrat opozori neučinkovito zdravljenje. Kateterizirani bolniki v bolnišnicah in negovalnih ustanovah predstavljajo 80 % bolnikov z zapletenimi okužbami sečil. Izzive v slovenskem okolju družinske medicine še vedno predstavljajo asimptomatska bakteriurija, zdravljenje okužb sečil pri moških, premajhna zavzetost za zdravljenje okužb sečil pri bolnikih, pojavi odpornih sevov bakterij zunaj bolnišničnega okolja in občasno slaba preskrbljenost z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužb sečil.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infections, family medicine, adherence to therapy

In addition to respiratory infections, urinary tract infections are the most frequent infections in family medicine. Noncomplicated urinary tract infections are most frequent in young women. Half of the female population experience at least one urinary tract infection episode in a lifetime. In addition to a precise history, a basic urinary lab panel is sufficient for the reliable diagnosis of a urinary tract infection. Most family medicine practices have access to either a dipstick or a basic urinary lab panel. In 53.1% of female patients in Slovene family medicine practices the diagnosis was made based on history and basic lab tests without the microbiologic panel. In addition to the guidelines-based antibiotic therapy, a lifestyle regime should be advised and sick leave should be considered. Complicated urinary tract infections are most frequently recognized in cases of ineffective treatment. Catheter-associated infections represent 80% of all complicated urinary

[1] Doc. dr. Nena Kopčavar Guček, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; nenagucek@gmail.com

tract infections in hospitals and nursing homes. Asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections in men, sub-optimal adherence to treatment, resistant strains of bacteria outside the hospitals and insufficient supply with antibiotics for the treatment of urinary tract infections still present challenges for family practitioners.

UVOD

Poleg okužb dihal so okužbe sečil najpogostejše obravnavane okužbe v okolju družinske medicine (DM) *(1)*. Najpogosteje zbolevajo ženske v rodni dobi, med vsemi mikrobiološkimi povzročitelji so najpogostejše bakterije, ki se zadržujejo v okolici sečnice *(2)*. Kljub številnim smernicam in širokemu naboru antibiotikov raziskave kažejo veliko raznolikost načina in trajanja zdravljenja okužb sečil *(3, 4)*. V našem okolju zdravljenje okužb sečil predstavlja 21,2 % vseh predpisanih antibiotičnih zdravljenj v ambulantah DM *(5)*.

EPIDEMIOLOGIJA OKUŽB SEČIL

Od delitve okužb sečil na zapletene in nezapletene je odvisna vsa nadaljnja obravnava bolnika, diagnostika, izbira terapije in čas zdravljenja *(2)*. Ob pojavu okužbe pogosto še ni mogoče predvideti, kako bo ta potekala.

V družinski medicini se najpogosteje srečujemo z nezapletenimi okužbami sečil, predvsem z akutnim nezapletenim vnetjem mehurja (cistitis). Polovica žensk naj bi ga prebolela vsaj enkrat v življenju, prizadel naj bi do 15 % žensk letno *(1)*. Pri 25 % žensk naj bi se okužba ponavljala *(6)*. Incidenca cistitisa pri mladih ženskah naj bi bila 0,5 epizode letno, po 55. letu pa naj bi se letna incidenca zmanjšala na 0,07 epizod letno *(2)*. Mladi moški praviloma redko zbolijo z okužbo sečil. S starostjo naraščajo simptomatska vnetja sečil pri obeh spolih *(6)*. Zlasti so pogosta pri kateteriziranih bolnikih, ki v bolnišnicah in negovalnih zdravstvenih ustanovah predstavljajo 80 % bolnikov z zapletenimi okužbami sečil *(2)*. Asimptomatsko bakteriurijo zelo redko diagnosticiramo pri mladih moških, pri mladih ženskah naj bi se pojavljala v 5 %, pri starostnikih obeh spolov pa v 50 % *(6)*.

Na možnost zapletene okužbe največkrat opozori neučinkovito zdravljenje. Največkrat nastanejo pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so anatomske in funkcionalne nepravilnosti sečil, sečni kamni, trajni urinski kateter, nedavna endoskopska urološka preiskava, nedavno zdravljenje z antibiotiki, bolnišnična oskrba. Skupine z večjim tveganjem za zapletene okužbe so nosečnice, moški, starostniki, bolniki s sladkorno boleznijo, z ledvično boleznijo, imunsko oslabljeni bolniki in tisti, pri katerih simptomi vnetja sečil vztrajajo več kot sedem dni *(2)*.

ZNAČILNOSTI OBRAVNAVE OKUŽB SEČIL V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

Anamneza

Pri opredelitvi so pomembne sočasne in predhodne bolezni, zato na skrbni in natančni anamnezi temelji vsa nadaljnja obravnava. Ključno je poznavanje bolnika v njegovem biopsihosocialnem okolju, pa tudi kontinuiteta, saj dolgotrajen odnos med bolnikom in zdravnikom pogojuje zaupanje, partnerstvo pri zdravljenju in večja možnost dobrih izidov zdravljenja. Poleg podatkov o vrsti, trajanju in jakosti simptomov so pomembni tudi podatki o delovnem mestu, nezaščitenih spolnih odnosih, predhodnih okužbah sečil, kroničnih boleznih, predhodnih operacijah in okužbah sečil.

Diagnostika

Pri kliničnem pregledu so pomembni podatki o telesni temperaturi, občutljivosti trebuha in ledvenega predela.

Verjetnost okužbe sečil se veča z značilnostjo simptomov. Pri zelo značilni klinični sliki je možno bolnika zdraviti izkustveno, skladno s smernicami. Poglobljena diagnostika pri mladih ženskah brez funkcionalnih nepravilnosti ali dejavnikov tveganja največkrat ni potrebna *(7)*. Kontrola je potrebna v primeru poslabšanja ali pri neučinkovitem zdravljenju. Na kontrolni pregled naročimo bolnike z zapletenimi okužbami sečil.

Pri neznačilnih simptomih in pri diagnostičnih dvomih je smiselna preiskava seča z izrazitim poudarkom na pravilno odvzetem vzorcu urina. V ambulantah DM je največkrat dosegljiva diagnostika s pomočjo testnih lističev, v večini primerov pa tudi laboratorijska diagnostika z osnovnimi urinskimi preiskavami (mikroskopska preiskava urina in sedimenta). Že osnovne urinske preiskave s testnim lističem zvečajo možnost pravilne diagnoze *(8)*. Urinokultura je smiselna pri ponavljajočih se okužbah in kadar je zdravljenje neuspešno *(2)*.

Pri izrazitih vaginalnih simptomih je možna spolno prenosljiva okužba. Smiselna je obravnava v tej smeri, pa tudi obravnava pri ginekologu *(2)*.

Zdravljenje

Zdravila za zdravljenje okužb sečil naj bi predpisovali skladno s trenutnimi smernicami. Ker se odpornost mikrobov in skladno z njo priporočila spreminjajo, je nujno spremljanje sprememb in novosti. Pri izbiri ustreznega antibiotika poleg trenutno veljavnih nacionalnih smernic upoštevamo še podatke o alergijah, predhodnih sopojavih, možnih interakcijah ob sočasnem jemanju drugih zdravil, kontraindikacijah (npr. nosečnost) in omejitve pri predpisovanju zdravil. Podatki lastnih raziskav kažejo na raznolikost v obravnavi nezapletenih okužb sečil v okolju DM, pri predpisovanju antibiotikov pa visok delež upoštevanja smernic *(9, 10)*.

Presečna raziskava v okolju slovenske DM je pokazala, da je povprečen obisk bolnice z okužbo sečil trajal 7,6 minut *(9)*. Pri 53,1 % preiskovank je bila diagnoza postavljena na podlagi anamneze in preiskave urina brez urinokulture. 60,9 % bolnic je bilo naročenih na kontrolo čez 7,7 dni. 20,3 % bolnic je zaradi nezapletene okužbe sečil koristilo bolniški stalež, ki je trajal povprečno 10,9 dni. 25 % bolnic je bilo ustrezno spremljanih brez staleža in kontrole.

Poleg predpisa zdravil potrebuje bolnik v okolju DM tudi nasvet glede podpornega zdravljenja. Svetovana je hidracija (dva do tri litre tekočine dnevno), primerno toplo okolje, analgetik v primeru bolečin, zavestno pogosto uriniranje, primerna postkoitalna higiena, možna uporaba rastlinskih pripravkov (ursi čaj, brusnice itd.) *(2)*.

Napotitve

Najpogostejše indikacije za napotitev oz. za konzultacijo s kliničnim specialistom so *(1, 2)*:

- nosečnost ali drug dejavnik zapletenega poteka (npr. kamni v sečilih, anatomska nenormalnost),
- ponavljajoče okužbe (več kot trikrat letno),
- slabo splošno stanje (npr. z izrazito povišano telesno temperaturo),
- nezmožnost ustrezne hidracije ter zaužitja zdravil (npr. zaradi disfagije, bruhanja itd.),
- polimorbidnost in
- neučinkovitost peroralnega zdravljenja.

Organizacija dela

Bolnic in bolnikov z nezapleteno okužbo sečil ob izzvenelih simptomih ne naročamo na kontrolni pregled, pri zapletenih okužbah je kontrola nujna.

Pri presoji nujnosti bolniškega staleža je razen splošnega stanja bolnika ključno upoštevanje načina dela in delovno mesto. Pri zapletenih okužbah je pričakovano trajanje staleža nujno prilagoditi splošnemu počutju bolnika in normalizaciji mikcij. Pri zapletenih okužbah je trajanje staleža približno dva tedna, pri nezapletenih okužbah je zmožnost dela večinoma ohranjena ali pa je potreben le kratek stalež *(11)*.

IZZIVI PRI OBRAVNAVI OKUŽB SEČIL V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

Uspeh zdravljenja okužb sečil je odvisen od zavzetosti bolnika za zdravljenje. Vzrok neuspešnega zdravljenja okužbe sečil je lahko neustrezna dolžina terapije, jemanje antibiotika v nepravilnih intervalih, na neustrezen način ali prenehanje jemanja antibiotika takoj po prenehanju simptomov *(2)*. Ustrezna komunikacija in preverjanje danih navodil izboljša izide zdravljenja in zmanjša možnost pojava sevov bakterij, odpornih proti antibiotikom.

Asimptomatska bakteriurija je za zdravnike DM še vedno izziv *(5)*. Pogosto je uvajanje antibiotikov, ki v tem primeru niso potrebni. Okužbe sečil pri moških, ki so praviloma zapletene, so pogosto spregledane in nezadostno zdravljene *(5)*.

Zanesljivi podatki o občutljivosti povzročiteljev nezapletenih okužb sečil, ki so v ambulantah DM najpogosteje obravnavane in zdravljene, niso vedno sproti na voljo. Smiselno bi bilo sprotno in ažurno objavljanje podatkov s strani mikrobioloških oz. javnozdravstvenih virov. Občasno nastajajo tudi težave pri preskrbi tržišča z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužb sečil. Narašča odpornost proti trimetoprimu s sulfametoksazolom, kinolonom, v zunajbolnišničnem okolju (tudi v negovalnih ustanovah) se pojavlja *Escherichia coli* – ESBL, odporna proti večini dostopnih antibiotikov *(5)*. Verjetne so velike razlike v občutljivosti glede na dejavnike tveganja (antibiotiki, posegi, hospitalizacije). Precejšnje težave povzroča vse večji delež bolnikov – starostnikov s trajnim urinskim katetrom in z njim povezane ponavljajoče se okužbe sečil, njihovo vrednotenje in odločanje za antibiotično terapijo.

ZAKLJUČEK

Osnovne preiskave za učinkovito diagnosticiranje okužb sečil so v ambulantah družinske medicine dobro dosegljive. Racionalna raba antibiotikov je glede na pogostost okužb sečil nujna in narekuje sprotno spremljanje priporočil in smernic. Staranje populacije, pojav odpornih bakterij in težave pri preskrbi tržišča z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužb sečil ostajajo izzivi pri zdravljenju okužb sečil v ambulantah družinske medicine.

LITERATURA

1. Tušek Bunc K, Bajc A. Nezapletene okužbe sečil. In: Švab I, Rotar Pavlič D, eds. Družinska medicina. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2012. p. 53–60.
2. Lindič J. Okužbe sečil. In: Košnik M et al. Interna medicina. Ljubljana: Littera Pictta: Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 1071–80.
3. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. Arch Int Med. 2002; 162 (1): 41–7.
4. Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. Arch Int Med. 2006; 166 (6): 635–9.
5. Logar M, Nadrah K, Lindič J, et al. Antibiotično zdravljenje okužbe sečil v Sloveniji. In: Infektološki simpozij 2017: stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2017. p. 169–179.
6. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol. 2000; 10 (8): 509–15.
7. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have anacute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002; 287 (20): 2701–10.
8. Deville WL, Yzermans JC, Van Duin NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol. 2004; 4: 4.
9. Bajc I, Petek Šter M, Živčec-Kalan G, et al. Obravnava bolnic z nezapleteno okužbo sečil v družinski medicini. Zdrav Var. 2008; 47 (4): 179–86.
10. Car J, Švab I, Kersnik J, et al. Management of lower urinary tract infection in women by Slovene GP'S. Fam Pract. 2003; 20 (4): 452–6.
11. Priročniki za izvajanje zdravstvenega zavarovanja, Priporočila za ocenjevanje začasne dela nezmožnosti, XIV – Bolezni sečil in spolovil. Ljubljana: ZZZS; 2002.

Mateja Logar[1]

Bolnišnične okužbe sečil v povezavi s katetri

Catheter-Associated Hospital Urinary Tract Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, urinski kateter, asimptomatska bakteriurija, zdravljenje

Urinski katetri so najpogosteje uporabljeni katetri, vstavljeni v človeško telo. Njihova uporaba pa pogosto ni v skladu s priporočili. Pri vseh osebah z vstavljenim urinskim katetrom pride že takoj po vstavitvi do nastanka biofilma, ki ga v kratkem poselijo tudi bakterije, kar privede do asimptomatske bakteriurije pri praktično vseh osebah z vstavljenim urinskim katetrom. Zato pri teh osebah ne iščemo asimptomatske bakteriurije in je ne zdravimo. Pred oddajo vzorcev seča za mikrobiološko kulturo moramo urinski kateter zamenjati. Zdravimo samo simptomatske okužbe. Praviloma pride do bakteriemije zelo redko. Okužbe zdravimo kratkotrajno, če pride do hitrega izboljšanja. Pomembno je, da upoštevamo indikacije za vstavitev urinskega katetra in kateter odstranimo takoj, ko ni več potreben. Z upoštevanjem veljavnih strokovnih priporočil za vstavitev in uporabo urinskih katetrov lahko pomembno zmanjšamo pojavnost okužb sečil ob urinskih katetrih.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infections, urinary catheters, asymptomatic bacteriuria, treatment

Urinary catheters are the most commonly used catheters inserted into the human body. However, their use is often inconsistent with recommendations. Immediately after insertion, a biofilm occurs in all subjects with an inserted urinary catheter and is soon populated with bacteria, resulting in asymptomatic bacteriuria in virtually all subjects with an inserted urinary catheter. Therefore, we do not seek and treat asymptomatic bacteriuria. The urinary catheter must be replaced before urine samples are collected for microbial culture. We treat only symptomatic infections. As a rule, bacteraemia occurs very rarely. Infections should be treated briefly, if there is rapid improvement. It is important to follow the indications for inserting urinary catheter and the catheter should be removed as soon as it is no longer needed. By considering current expert recommendations for the insertion and use of urinary catheters, we can significantly reduce the incidence of catheter-associated urinary tract infections.

[1] Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mateja.logar@kclj.si

UVOD

Okužbe sečil sodijo med najpogostejše z zdravstvom povezane okužbe. V zadnji vseevropski raziskavi so bile z 18,8 % po pogostosti na drugem mestu za okužbami dihal *(1)*. Približno 75 % okužb je povezanih z urinskim katetrom ali drenažnimi sistemi v sečilih. V evropskih bolnišnicah ima med bivanjem v bolnišnici 17,5 % bolnikov vsaj enkrat vstavljen urinski kateter, v ameriških bolnišnicah pa je ta delež kar 23,6 % *(2)*. Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek okužbe sečil ob urinskem katetru je, kako dolgo je urinski kateter vstavljen. Zato se moramo truditi, da jih odstranimo takoj, ko niso več potrebni *(3)*.

O kratkotrajni uporab urinskih katetrov govorimo, če so ti vstavljeni manj kot 30 dni, o dolgotrajni rabi oziroma o trajnih urinskih katetrih pa takrat, kadar so potrebni več kot 30 dni. Večina urinskih katetrov v akutnih bolnišnicah je vstavljenih kratkotrajno, medtem ko so trajni urinski katetri pogostejši pri oskrbovancih v negovalnih ustanovah *(4)*.

POJAVNOST IN PATOGENEZA

Prisotnost trajnega urinskega katetra ali opornic v sečilih posledično privede do bakteriurije v praktično 100 % primerov. Večinoma gre za asimptomatsko bakteriurijo. Verjetnost za nastanek bakteriurije je 3–7 % večji za vsak dan, ko je vstavljen urinski kateter. Večje tveganje je pri ženskah in starejših. Pojavnost asimptomatske bakteriurije je odvisna od spola in starosti. Tako je prevalenca pri mladih zdravih ženskah med 1 in 5 %, pri starostnicah v domačem okolju od 10,8 do 16 %, pri starostnikih v domačem okolju pa med 3,6 in 19 %. Pri starostnikih v negovalnih ustanovah je še višja in se pri ženskah giba od 25 do 50 %, pri moških pa od 15 do 40 %. Pri osebah z vstavljenim trajnim urinskim katetrom pa je praktično 100 % *(4)*. Pojavnost okužb sečil ob urinskem katetru v intenzivnih enotah je od 0,68 do 4,95/1000 katetrskih dni *(5)*. Do bakteriemije pride pri manj kot 3 % bolnikov z okužbami sečil ob urinskem katetru, vendar so zaradi pogoste uporabe urinskih katetrov okužbe sečil najpogostejši izvor bakteriemij v bolnišnicah. Pojavnost bakteriemij je 1,4/10.000 bolnišnično oskrbnih dni, 30-dnevna smrtnost pa dosega 15 % *(6)*.

Nastanek biofilma na zunanji in notranji površini katetra je najpomembnejši vzrok za nastanek bakteriurije. Tvorba biofilma se začne takoj po vstavitvi katetra, ko se mikrobi pritrdijo na beljakovinski film, ki nastane vzdolž notranje in zunanje površine katetra. Večina bakterij ima izvor v predelu okoli ustja sečnice, lahko pa potujejo iz zbiralne vrečke navzgor po cevju *(7)*. Mikrobi so v biofilmu relativno dobro zaščiteni pred gostiteljevimi obrambnimi mehanizmi in protimikrobnimi zdravili. V začetku poseljuje biofilm pretežno ena vrsta bakterij oz. v kulturi seča dokažemo praviloma samo eno vrsto bakterij. Če katetra ne odstranimo, pride do razvoja zrelega biofilma, v katerem je večje število različnih vrst bakterij, kar se odraža tudi z rastjo več vrst bakterij v kulturi seča. Če pred oddajo seča za kulturo urinskega katetra ne zamenjamo, dokažemo v seču od tri do pet različnih bakterijskih vrst *(8)*. Mikrobiologija v biofilmu je dinamičen proces, kar pomeni, da se bakterije razmnožujejo, dozorevajo in odmirajo. Nove vrste mikrobov poseljujejo biofilm s hitrostjo med 3 in 7 % dnevno *(9)*. Vzroki za nastanek okužbe ob urinskem katetru niso povsem pojasnjeni, vsekakor pa poškodba sluznice ob urinskem katetru ali zapora katetra pomembno vplivata na pojav okužb. Dejavniki, povezani z nastankom bakteriemije ob urinskem katetru, so nevtropenija, ledvične bolezni in moški spol *(10)*.

KLINIČNA SLIKA

Okužbe sečil ob urinskem katetru lahko potekajo s klinično sliko uretritisa, cistitisa ali pielonefritisa. Predvsem pri starostnikih je lahko klinična slika povsem nespecifična in

se okužbe kažejo samo z vročino ali pa s poslabšanjem demence, novo nastalo inkontinenco ali poslabšanjem že obstoječe inkontinence, nepokretnostjo, včasih tudi z delirijem oziroma z motnjo zavesti. Le redko pride do bakteriemije ali slike sepse oziroma septičnega šoka. V teku bolezni lahko pride tudi do zapore seča zaradi zamašitve urinskega katetra ali nekroze ledvičnih čašic *(8)*.

POVZROČITELJI

Iz seča najpogosteje osamimo bakterije vrste *Escherichia coli*. Sevi, ki porastejo iz seča pri asimptomatski bakteriuriji, imajo manj virulenčnih dejavnikov, kot tisti, ki jih osamimo iz seča simptomatskih bolnikov. Po pogostosti sledijo ostale enterobakterije (*Klebsiella pnuemoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Providentia stuartii* idr.). Poleg po Gramu negativnih povzročiteljev najdemo v seču tudi koagulazno negativne stafilokoke in enterokoke. Bolniki, ki imajo v sečilih različne vsadke ali trajne urinske katetre, imajo pogosteje polimkrobne okužbe, v teh primerih je pogosto osamljen tudi *Pseudomonas aeruginosa*. V seču bolnikov s trajnimi urinskimi katetri pogosteje dokažemo bakterije, odporne proti številnim antibiotikom. Dokažemo tako bakterije, ki izločajo β-laktamaze razširjenega spektra kot tudi tiste, ki so odporne proti karbapenemom. *E. coli* je tudi najpogosteje osamljena bakterija iz krvi pri bolnikih z okužbo sečil ob urinskem katetru in bakteriemijo. V ZDA sledijo po pogostosti enterokoki in kandide *(7, 11)*. *P. mirabilis* je bakterija, ki jo pogosto osamimo iz seča pri osebah s trajnim urinskim katetrom. Dalj časa, kot je kateter vstavljen, večja je verjetnost, da bo biofilm poseljen s *P. mirabilis*, kar se odraža tudi z dokazom teh bakterij v kulturi seča *(7, 9)*. Če pred oddajo vzorca seča trajni urinski kateter zamenjamo, v kulturi seča bistveno redkeje dokažemo *P. mirabilis (12)*.

Bakterijske vrste, ki tvorijo ureaze, hitreje tvorijo kristale v biofilmu. Kristali so po sestavi podobni struvitnim kamnom. Odkruški kristalov dokazano povzročajo zaporo trajnih urinskih katetrov. Do zapore pride pri vsaj polovici oseb, ki imajo vstavljen trajni urinski kateter, pri nekaterih pa prihaja do obstrukcij hitro in se pogosto ponavljajo. Ureaze, ki jih izloča *P. mirabilis*, hidrolizirajo sečnino bistveno hitreje kot ureaze, ki jih izločajo druge bakterije. *P. mirabilis* dokažejo v kar 80 % vzorcev katetrov, ki so se zamašili. Ostale bakterije, ki izločajo ureazo, so: *P. aeruginosa, K. pneumoniae, Morganella morganii*, druge vrste *Proteus* spp., nekatere vrste *Providentia* spp. ter nekatere vrste stafilokokov *(7)*.

DIAGNOSTIKA

Pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom, ki je bil vstavljen pred več kot dvema dnevoma, moramo najprej zamenjati urinski kateter in šele nato oddati vzorec seča, sicer bomo dokazali bakterije, ki so prisotne v biofilmu in niso nujno povzročitelj okužbe. Seč odvzamemo z aspiracijo iz odvzemnega mesta. Nikoli ne odvzamemo seča iz zbiralne vrečke. Seč zberemo v sterilne posodice ali epruvete *(12, 13)*.

PRESEJALNO TESTIRANJE S TESTNIM LISTIČEM

Najpogosteje uporabljena orientacijska laboratorijska preiskava pri sumu na okužbo sečil je preiskava seča s testnim lističem. Omogoča zaznavo nitritov, ki so tipični presnovni produkt več uropatogenih bakterij in običajno niso prisotni v urinu. Zazna tudi prisotnost levkocitne esteraze, beljakovin in krvi, ki so nespecifični kazalniki okužbe sečil *(14)*. Negativna rezultata prisotnosti nitritov in levkocitne esteraze v vzorcu seča pri starostnikih s skoraj 100-odstotno gotovostjo izključujeta, da so težave posledica okužbe sečil, zato nadaljnje preiskave niso potrebne *(15)*. Testni lističi imajo največjo uporabno vrednost, kadar jih uporabljamo skupaj s klinično oceno verjetnosti, da gre za okužbo sečil. Največjo verjetnost, da gre za okužbo sečil, dobimo, če so pri

testnih lističih pozitivni rezultati prisotnosti nitritov, levkocitne esteraze in krvi *(16)*. Rezultati testiranja so negativni, če gre za okužbo z bakterijami, ki ne razgrajujejo nitratov (enterokoki, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) *(17)*.

Na osnovnem nivoju lahko z mikroskopskim pregledom predhodno centrifugiranega ali necentrifugiranega seča opredelimo prisotnost rdečih krvničk, levkocitov, epitelijskih celic, cilindrov, bakterij, gliv in kristalov. Mikroskopski pregled seča opravimo pri vseh bolnikih s sumom na okužbo sečil ob urinskem katetru *(18)*.

OBPOSTELJNI TESTI ZA OPREDELITEV VRSTE BAKTERIJE

Gre za predhodno pripravljene teste, ki vsebujejo kromogeni agar. Na njem lahko po inokulaciji urina in inkubaciji preko noči zaznamo ter med seboj razlikujemo nekaj poglavitnih povzročiteljev okužb sečil (*E. coli*, druge enterobakterije, enterokoki, *Proteus* spp., *S. saprophyticus* in *P. aeruginosa*) *(18, 19)*. Različica testa vsebuje tudi agar z dodatkom antibiotikov. S tem dobimo tudi nekaj osnovnih podatkov o občutljivosti povzročitelja. Za zdaj ugotavljajo, da metoda ne more nadomestiti klasične mikrobiološke kulture seča, saj je nabor povzročiteljev omejen, prav tako pa je slaba tudi specifičnost testa *(19)*.

Mikrobiološka preiskava seča. Kultivacija seča na bakterioloških gojiščih (urinokultura) je zlati standard diagnostike okužb sečil. Omogoča identifikacijo povzročitelja, določitev števila mikroorganizmov v seču in ugotavljanje občutljivosti za antibiotike. O statistično pomembni bakteriuriji govorimo, če v 1 ml vzorca seča poraste 105 ali več CFU (angl. *colony-forming unit*) bakterij iste vrste *(14)*. Testiranje občutljivosti bakterij za različna protimikrobna sredstva izvajajo po smernicah Evropske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (angl. *European committee on antimicrobial susceptibility testing*, EUCAST). Nabor testiranih antibiotikov je odvisen predvsem od mikroorganizmov, lokalne epidemiološke situacije in vrste zdravstvene institucije *(20)*.

Pri bolnikih s sumom na okužbo zgornjih sečil ob urinskem katetru odvzamemo kri za osnovne krvne preiskave (hemogram z diferencialno belo krvno sliko, elektroliti z dušičnimi retenti in vnetni kazalci), te preiskave niso potrebne, če gre za okužbo spodnjih sečil. Hemokulture odvzamemo samo pri bolnikih s sumom na bakteriemijo ali sepso, imunsko oslabelih ali če diagnoza ni zanesljiva. Pozitivne hemokulture namreč ne vplivajo na potek bolezni ali spremenijo načina zdravljenja. Poleg tega je bakteriemija pri bolnikih z okužbo sečil ob urinskem katetru zelo redka *(6, 7, 21)*.

ZDRAVLJENJE

Protimikrobno zdravljenje

Zdravimo le simptomatske bolnike. V primeru blažjih simptomov brez sistemske prizadetosti zamenjamo urinski kateter, odvzamemo seč za urinokulturo in počakamo na izvid urinokulture in občutljivost povzročitelja. Pri bolnikih s sistemskimi znaki okužbe začnemo z antibiotičnim zdravljenjem takoj po opravljenih diagnostičnih postopkih. Če so bili bolniki v preteklih 3 mesecih že zdravljeni z antibiotiki, moramo izbrati antibiotik, ki deluje tudi na manj pogoste povzročitelje (enterokoki, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. in *Acinetobacter* spp.). Pri bolnikih, pri katerih pride do hitrega kliničnega izboljšanja, zadošča 7-dnevno zdravljenje. Če gre za blago okužbo, lahko zdravimo z levofloksacinom le 5 dni. Pri bolnikih z zakasnjenim kliničnim odgovorom zdravljenje podaljšamo na 10 dni. Zdravljenje pa lahko skrajšamo na 3 dni pri ženskah, mlajših od 65 let, ki imajo znake okužbe spodnjih sečil brez sistemskih znakov, pri katerih kateter tudi odstranimo *(22, 23)*. Nizozemske smernice za izkustveno zdravljenje tako priporočajo kombinacijo amoksicilina s klavulan-

sko kislino in gentamicina, ali pa cefalosporina 3. generacije z gentamicinom. Te smernice smo povzeli tudi na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani *(24)*. V okoljih z višjo prevalenco večkrat odpornih bakterij je za izkustveno zdravljenje smiselno predpisati širokospektralne antibiotike (aminoglikozidi in karbapenemi), po prejemu izvidov urinokulture pa sestopimo na ožje spektralno antibiotično terapijo, če je to mogoče *(23)*. Prehod na peroralno zdravljenje je možen po umiritvi znakov in simptomov okužbe. Pri večini bolnikov je to že po 48–72 urah, takrat imamo večinoma tudi že znane rezultate mikrobioloških preiskav *(22, 24)*.

Večino bolnikov lahko zdravimo v domačem okolju. Sprejem v bolnišnico je potreben ob težjem poteku bolezni, ob izrazitem bruhanju, če bolnik ne more zaužiti peroralnih antibiotikov ali če po 48–72 urah zdravljenje ni bilo učinkovito in je izolirana bakterija občutljiva na izbran antibiotik. Poleg antibiotičnega zdravljenja svetujemo bolnikom po potrebi še antipiretike in zadosten vnos tekočine peroralno ali parenteralno *(7, 22)*.

PREPREČEVANJE OKUŽBE SEČIL OB URINSKIH KATETRIH

Najpomembnejši ukrep pri preprečevanju okužb ob urinskem katetru je, da katetrov ne uporabljamo, če ti niso res nujno potrebni. Obstaja omejen nabor stanj, ko je urinski kateter res potreben: nadzor nad urnimi diurezami pri kritično bolnih, med operacijo pri izbranih kirurških posegih (urološke operacije, operacije v področju sečil in spolovil, če je predviden med operacijo velik volumen infuzije, potreba po spremljanju količine izločenega seča med operacijo), razreševanje akutnega zastoja seča ali zapore v sečilih, izboljšanje celjenja ran zaradi pritiska ali kožnih presadkov pri bolnikih z urinsko inkontinenco in v specialnih situacijah (oskrba ob koncu življenja za izboljšanje kvalitete življenja na željo bolnika). Namesto trajnih urinskih katetrov lahko uporabljamo intermitentne kateterizacije in zunanje kondomske katetre za moške, če je to možno.

Kadar je bila postavljena indikacija za vstavitev urinskega katetra, moramo le-tega čim prej odstraniti, ko ni več indikacije. V bolnišnicah in drugih zdravstveno-negovalnih ustanovah bi morali imeti protokole, ki spodbujajo zgodnjo odstranitev urinskega katetra.

Če je urinski kateter potreben, izberemo takšnega z najmanjšim premerom, da pride do čim manjše poškodbe sluznice. Tveganje za okužbo je podobno pri katetrih iz lateksa ali silikona, prav tako k zmanjšanju pojavnosti okužbe ne vplivajo različne prevleke in obloge katetrov (protimikrobna zdravila, hidrogel, srebrovi ioni idr.).

Pri vstavitvi urinskega katetra upoštevamo: pravila za ustrezno higieno rok, izberemo najustreznejši kateter, držimo se načel aseptičnega čiščenja ustja sečnice, aseptične vstavitve in uporabljamo sterilen material in pripomočke.

Pri vzdrževanju katetra moramo prav tako poskrbeti za ustrezno higieno rok, kateter moramo ustrezno zavarovati (napihnjen mehurček v mehurju, uporaba sistemov za pričvrstitev na stegno ipd.), uporabljamo zaprte drenažne sisteme, smiselna je tudi uporaba kapljičnih prekatov z nepovratno zaklopko. Skrbimo za dobro anogenitalno higieno. Bolniki, ki so samostojno pokretni, se lahko normalno tuširajo, posebej dobijo navodila za anogenitalno higieno. Pri nepokretnih bolnikih opravljamo anogenitalno nego z vodo in milom, saj se uporaba antiseptičnih sredstev ni pokazala za bolj učinkovito od standardnih načinov nege. Vzorce seča vedno vzamemo aseptično iz zato namenjenega sistema, nikoli iz zbiralne vrečke. Če je prišlo do odprtja sistema, moramo vedno zamenjati cel sistem (kateter in zbiralne cevi z vrečko). Izogibamo se prebrizgavanju katetra z namenom preprečevanja okužb. Urinske katetre

menjavamo po navodilih proizvajalca glede na material in vrsto katetra. Enako velja tudi za zbiralne cevi in vrečke. Vse vstavitve in menjave urinskih katetrov moramo zabeležiti v bolnikovo dokumentacijo. Napišemo indikacijo za vstavitev, datum in čas vstavitve, kdo je izvajalec, dnevne podatke o negi, datum in čas odstranitve ter razlog za odstranitev *(7)*.

ZAKLJUČEK

Okužbe sečil ob urinskem katetru so zelo pogoste okužbe, saj ima zelo veliko število ljudi vstavljene urinske katetre. Z upoštevanjem navodil za vstavitev in nego lahko pomembno vplivamo na zmanjševanje pojavnosti teh okužb. Prav tako moramo biti pozorni, da zdravimo samo simptomatske okužbe, saj z zdravljenjem asimptomatskih bakteriurij, ki so pri teh osebah pravzaprav prisotne v 100 % ne preprečimo simptomatskih okužb, ampak osebe po nepotrebnem izpostavljamo antibiotikom in s tem povečujemo tveganje za nastanek neželenih učinkov zdravil in razvoj odpornih sevov bakterij.

LITERATURA

1. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017 [internet]. 2017 [citirano 2019 Jul 30]. Dosegljivo na: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516
2. Zarb P, Coignard B, Griskevicienne J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill. 2012; 17 (46).
3. Catheter-associated Urinary Tract Infections (CAUTI) [internet]. Dallas: Center for disease control and prevention. 2015 [citirano 30. 7. 2019]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/hai/ca_uti/uti.html
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005; 40 (5): 643–54.
5. Burton DC, Edwards JR, Srinivasion A, et al. Trends in catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units – United States, 1990–2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32 (8): 748–56.
6. Fortin E, Rocher I, Frenette C, et al. Healthcare-associated bloodstream infections secondary to a urinary focus: the Quebec Provincial Surveillance results. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (5): 456–62.
7. Nicole LE. Catheter associated urinary tract infections. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2014; 3: 23.
8. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long term care facility residents. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001; 22 (5): 316–21.
9. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. J Infect Dis. 1982; 146 (6): 719–23.
10. Greene MT, Chang R, Kuhn L, et al. Predictors of hospital-acquired urinary tract-related bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (10): 1001–7.
11. Chang R, Greene MT, Chenoweth CE, et al. Epidemiology of hospital-acquired urinary-tract related blood stream infection at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32 (11): 1127–9.
12. Batura D, Gopal Rao G, Furan M, et al. Changes observed in urine microbiology following replacement of longterm urinary catheters: need to modify UTI guidelines in the UK? Int Urol Nephrol. 2018; 50 (1): 25–8.
13. Lindsay EN. Catheter associated urinary tract infections. Antimicrobal Resistence & Infection Control [internet]. 2014 [citirano 2019 Aug 22]. Dosegljivo na: http://www.aricjournal.com/content/pdf/2047-2994-3-23.pdf
14. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, et al. The Diagnosis of Urinary Tract Infection. A Systematic Review. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107 (21): 361–7.
15. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, et al. Role of dipstick testing in the evaluation of urinary tract infection in nursing home residents. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28 (7): 889–91.
16. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. Health Technol Assess. 2009; 13 (19): 1–73.
17. Cavallo JD, Tenke P. Urinary Tract Infections. In: Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, et al. (eds). European Manual of Clinical Microbiology. Epernay: Le Reveil de la Marne; 2012; p. 133–43.
18. Aspevall O, Hallander H, Gant V, et al. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect. 2001; 7 (4): 173–8.
19. Holm A, Cordoba G, Sørensen TM, et al. Clinical accuracy of point-of-care urine culture in general practice. Scand J Prim Health Care. 2017; 35 (2): 170–7.
20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, January 2017 [internet]. 2019 [citirano 2019 Sep 10]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org
21. Buonaiuto VA, Marquez I, De Toro I, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: a prospective observational single hospital-based study. BMC Infect Dis. 2014; 14: 639.
22. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R. EAU guidelines on urological infections. Eur Urol [internet]. 2018 [citirano 2019 Sep 21]. Dosegljivo na: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf

23. Logar M, Nadrah K, Lindič J, et al. Antibiotično zdravljenje okužbe sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD. 2017. p. 169–79.

24. Geerlings S, van Nieuwkoop C, van Haarst E, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB [internet]. 2013 [citirano 2019 Sep 21]. Dosegljivo na: https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/41949F6BD9ED10EDC1257B7F00212560/$FILE/revised%20uti%20guideline%20FINAL%20010413.pdf

Anja Becner[1], Nina Gorišek Miksić[2], Zvonko Baklan[3]

Okužbe sečil pri starostnikih

Urinary Tract Infections in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe sečil, starostniki, urinski kateter, brezsimptomna bakteriurija

Okužbe sečil (OS) so na drugem mestu najpogostejših okužb pri starostnikih, ki so zanje bolj dovzetni zaradi imunosenescence, fizioloških in anatomskih sprememb v sečilih, prisotnosti trajnega urinskega katetra, pridruženih kroničnih bolezni itd. Postavitev diagnoze OS je lahko zahtevna in velikokrat napačna zaradi otežene anamneze in odsotnosti značilnih kliničnih znakov. Brezsimptomna bakteriurija je pri starostnikih pogosta, praviloma pa sovpada s prisotnostjo trajnega urinskega katetra in ni indikacija za antibiotično zdravljenje. Okužbe spodnjih sečil pri starostnikih zdravimo ambulantno, okužbe zgornjih sečil pa pogosto bolnišnično. Ob predpisu izkustvene terapije upoštevamo lokalno občutljivost mikroorganizmov za antibiotike. Pri starostnikih s ponavljajočimi se OS in tistih s trajnim urinskim katetrom lahko pričakujemo bolj odporne povzročitelje OS.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary tract infections, elderly, urinary catheter, asymptomatic bacteriuria

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections in the elderly due to immunosenescence, physiologic and anatomic changes of the urinary tract, presence of a urethral catheter, comorbidities etc. The diagnostics of UTIs is challenging and often results in overtreatment. Asymptomatic bacteriuria is common in older adults and is associated with long-term urinary catheterization. Distinguishing UTIs from asymptomatic bacteriuria is particularly important, as antibiotics are necessary for the treatment of symptomatic UTIs, but not for asymptomatic bacteriuria. The treatment of uncomplicated UTIs in older adults is based on oral antibiotic therapy, whereas complicated UTIs usually require hospitalization and intravenous empirical antibiotic treatment, based on the local antimicrobial resistance. More resistant pathogens are expected to be found in older adults with recurrent UTIs and those with an indwelling urinary catheter.

[1] Anja Becner, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[2] Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; ninamiksic@gmail.com

[3] Asist. mag. Zvonko Baklan, dr. med., Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

UVOD

Okužbe sečil (OS) so poleg okužb dihal najpogostejše bakterijske okužbe in predstavljajo velik javnozdravstveni problem pri obravnavi bolnikov v domovih starejših občanov (DSO), bolnišnicah oz. na primarni ravni. OS so pogostejše pri ženskah, njihova pogostost pa s starostjo narašča. Klinična slika je pestra, lahko gre za brezsimptomno bakteriurijo ali pa okužbo s septičnim potekom. Glede na podatke iz ZDA so OS razlog za 0,9 % vseh ambulantnih pregledov in predstavljajo 10,3 % vseh sprejemov zaradi okužb v bolnišnico. Delež sprejemov je najvišji pri bolnikih, starejših od 85 let *(1, 2)*. OS spadajo tudi med najpogostejše bolnišnične okužbe in se pogosto ponavljajo, večinoma kot reinfekcija (75 %) ali pa kot relaps okužbe (25 %) *(2)*. So najpogostejše okužbe v DSO.

STAROSTNIKI IN DOVZETNOST ZA OKUŽBE

Med starejše osebe prištevamo osebe, ki so starejše od 65 let. Starostniki so bolj dovzetni za okužbe zaradi starostnega upada imunske zmožnosti (imunosenescenca) ter anatomskih in fizioloških sprememb sečil. Pomemben dejavnik tveganja je prisotnost urinskega katetra (UK) in predhodna OS, pri ženskah pa še spremembe v nožnični flori, uhajanje seča, prisotnost cistokele in sladkorna bolezen *(3)*. V manjši meri vpliva na pojav OS pri starostnikih v primerjavi z mlajšimi tudi spolna aktivnost. OS so pogostejše pri ženskah, ne glede na starost. Pri moških predstavlja pomemben dejavnik tveganja povečana prostata s posledičnimi motnjami odtekanja seča ter zastojem seča *(4)*. Med dejavnike tveganja štejemo še prebolelo možgansko kap, zmanjšano pokretnost, demenco, Parkinsonovo bolezen, uhajanje blata in slabšo osebno higieno. Našteta stanja so pogosta pri oskrbovancih v DSO, zato so OS med oskrbovanci DSO pogostejše kot med starostniki, živečimi v domačem okolju *(5)*.

URINSKI KATETER IN OKUŽBE SEČIL

Uporaba UK je pri starostnikih pogosta, še posebej med oskrbovanci DSO. Glede na podatke iz literature ima UK 5–10 % oskrbovancev DSO *(6)*. Tekom hospitalizacije vstavijo UK 10–29 % starostnikom *(2)*.

Verjetnost bakteriurije po vstavitvi UK je 3–8 % na dan vstavitve, po enem tednu 25 %, po enem mesecu pa je bakteriurija prisotna pri vseh osebah z UK *(2)*. Z bolj racionalnim odločanjem za vstavitev UK po kirurških posegih bi lahko zmanjšali uporabo UK za 53 %, posledično bi se zmanjšal tudi delež perioperativnih okužb sečil za 64 % *(16)*. Vstavljen UK omogoči razvoj biofilma med katetrom in sluznico sečil, kar predstavlja primerno okolje za razrast mikroorganizmov in zmanjšano učinkovitost delovanja imunskega sistema bolnika ter protimikrobnih učinkovin. Kljub praviloma prisotni bakteriuriji ob vstavljenem trajnem UK je večina oseb brez kliničnih znakov okužbe in ne potrebuje antibiotičnega zdravljenja. Redna oz. pogosta menjava UK ni priporočljiva. Zamenjati ga je potrebno ob zapori UK oz. drugih znakih slabšega delovanja (zatekanje seča, bolečina), pred odvzemom urina za laboratorijske ali mikrobiološke preiskave in uvedbo protimikrobnega zdravljenja ob jasnih znakih OS *(7)*. UK je dejavnik tveganja za težje potekajočo okužbo sečil, verjetnost bakteriemije pri osebah z vstavljenim UK je 3- do 30-krat večja kot pri osebah brez UK. Najpomembnejši ukrep za preprečevanje OS je racionalna uporaba UK – vstavitev UK le, kadar je nujno potreben in čimprejšnja odstranitev, ko UK ni več potreben. Uporaba UK, prevlečenih s protimikrobnimi sredstvi, se ni izkazala kot učinkovita metoda za preprečevanje OS *(6, 7)*.

OKUŽBA SEČIL

O OS govorimo, ko ima oseba znake in simptome OS in ob tem ugotavljamo prisotnost bakterij v pomembnem številu *(4)*. Pri starostnikih, ki lahko jasno opišejo svo-

je težave, postavitev diagnoze praviloma ni težavna. Komunikacija s starostniki je lahko otežena, starostniki imajo pogosto pridružene kronične bolezni, kar ob odsotnosti tipičnih znakov OS in pomanjkljivi anamnezi oteži postavitev diagnoze OS, po nekaterih raziskavah pa privede do napačne diagnoze v kar 40 % *(8, 15)*.

V zadnjih letih je bilo izdanih več priporočil za obravnavo in definicijo OS pri starostnikih. Leta 2012 je ameriško epidemiološko združenje SHEA (*Society for healthcare epidemiology of America*) izdalo navodila za zdravljenje OS, ki poleg kliničnih vključuje tudi mikrobiološke kriterije, na osnovi katerih postavimo diagnozo OS pri starostnikih *(9)*. Svetujejo, naj diagnoza simptomatske okužbe sečil pri starostniku temelji na dobri klinični presoji ob odsotnosti drugih razlogov za poslabšanje stanja in ob novonastalih simptomih oz. znakih okužbe sečil *(6)*. Pomemben je ustrezen odvzem seča tako za mikrobiološke kot osnovne preiskave; vzorca urina nikdar ne odvzamemo iz zbiralne vrečke, urinski kateter, ki je bil vstavljen pred več kot 48 urami je treba zamenjati in šele nato oddati vzorec urina.

Kriterij za postavitev diagnoze OS pri starostniku *(9)*:

- akutna bolečina pri mokrenju, oteklina ali bolečina mod, obmodka ali prostate ali
- vročina ali levkocitoza v krvni sliki in vsaj eden od naslednjih dejavnikov (ob odsotnosti vročine in levkocitoze sta potrebna dva od naštetih dejavnikov):
  - akutna bolečina v ledvenem predelu,
  - bolečina suprapubično,
  - obilno odvajanje seča s primesjo krvi,
  - nov pojav ali izrazito poslabšanje uhajanja urina,
  - nov pojav ali izrazito poslabšanje možnosti zadrževanja mokrenja ali
  - nov pojav ali izrazito poslabšanje možnosti pogostosti mokrenja.

Potreben je eden od mikrobioloških kriterijev:

- več kot 10^5 bakterijskih kolonij v mililitru seča, največ dve različni bakteriji ali
- več kot 10^2 bakterijskih kolonij v mililitru seča, odvzetega s katetrom.

BREZSIMPTOMNA BAKTERIURIJA

O brezsimptomni bakteriuriji (BB) govorimo, kadar ima oseba brez znakov in simptomov okužbe prisotne bakterije v seču v pomembnem številu v dveh zaporednih vzorcih *(4)*. Incidenca BB narašča s starostjo pri obeh spolih. Pri mladih ženskah je incidenca BB 1–5 %, pri ženskah, starejših od 65 let, 6–16 %, pri ženskah, starejših od 80 let, ki živijo v domačem okolju, je okoli 20 %, pri tistih, ki živijo v DSO pa 20–50 %. Pri oskrbovancih DSO moškega spola je incidenca BB 15–40 % *(8)*. Pri starostnikih je BB veliko bolj pogosta kot simptomatska okužba. Ob tem je pogosto prisotna tudi levkociturija – ne gre zgolj za kolonizacijo sečil, temveč tudi za imunski odziv, ki pa ne terja antibiotičnega zdravljenja. Iskanje in zdravljenje BB pri starostnikih ni smiselno in vodi v prekomerno rabo antibiotikov in posledično večjo odpornost mikroorganizmov proti protimikrobnim zdravilom. Raziskave niso potrdile, da bi zdravljenje BB zmanjšalo število simptomatskih okužb sečil pri starostnikih. Redni diagnostični postopki (pregled seča in urinokultura) in zdravljenje BB je potrebno le pri osebah, pri katerih so predvideni posegi v področju sečil s pričakovano poškodbo sluznice s krvavitvijo *(5)*.

ZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL

Escherichia coli je najpogostejši povzročitelj OS pri starostnikih, njen delež je nekoliko manjši kot pri mlajših osebah, pogostost ostalih po Gramu negativnih bakterij (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., itd.) in po Gramu pozitivnih bakterij (*Enterococcus* spp.) pa se pri starostnikih poveča *(3)*. Izbira ustreznega antibiotika za zdravljenje OS postaja izziv zaradi naraščanja odpornosti bakterij proti

antibiotikom. Ob predpisu antibiotika je treba upoštevati pričakovano občutljivost in odpornost povzročiteljev proti antibiotikom v lokalnem okolju. Antibiotik, proti kateremu je odpornih več kot 20 % bakterij, ni primeren za izkustveno zdravljenje *(4)*. Ob tem ne smemo zanemariti možnih neželenih učinkov antibiotika, pridruženih bolezni starostnika in morebitnih interakcij z drugimi zdravili. Okužbe spodnjih sečil lahko tudi pri starostnikih zdravimo ambulantno, okužbe zgornjih sečil pa običajno potekajo težje in z večjo verjetnostjo zapletov ter praviloma terjajo vsaj uvodoma bolnišnično zdravljenje *(5)*. Bakteriemija ob OS pri starostnikih ne vpliva na izid zdravljenja in trajanje bolnišničnega zdravljenja *(15)*. Leta 2010 je ameriško združenje infektologov in evropsko združenje mikrobiologov in infektologov izdalo klinična priporočila za zdravljenje OS pri ženskah, ki jih lahko uporabimo tudi pri zdravljenju starostnikov *(10)*. Za izkustveno zdravljenje okužb spodnjih sečil se priporočajo nitrofurantoin, trimetoprim s sulfametoksazolom in fosfomicin *(11, 14)*. Za okužbe zgornjih sečil je priporočeno izkustveno parenteralno zdravljenje z aminoglikozidi, cefalosporini in kinoloni, ki pa niso primerna izbira, če je lokalna odpornost *E. coli* večja kot 10 % *(2, 5, 10)*. OS z zapleti izkustveno zdravimo z amoksicilinom s klavulansko kislino, kinoloni, cefalosporini in piperacilinom s tazobaktamom – samostojno ali v kombinaciji z aminoglikozidi. Možna izbira so karbapenemi, predvsem kadar gre za znano kolonizacijo z enterobakterijami, ki izločajo β-laktamaze z razširjenim spektrom (angl. *extended-spectrum β-lactamases*, ESBL) *(5)*. Za izkustveno ciljano zdravljenje OS, povzročeno z enterokoki, se navadno ne odločamo pred prejemom izvidov kužnin in zdravljenje prilagodimo glede na mikrobiološki izvid in antibiogram.

Zaradi večje raznolikosti povzročiteljev OS pri starostnikih pred uvedbo terapije odvzamemo urin za urinokulturo. Terapijo uvedemo nato usmerjeno ob prejemu antibiograma. Če je bolnik prizadet, predpišemo izkustveno antibiotično terapijo, ki jo nato prilagodimo glede na antibiogram urinokulture *(14)*.

Ustrezna izbira antibiotika pogosto ni enostavna. Glede na literaturo starostniki z OS in bakteriemijo ob sprejemu v bolnišnico prejmejo neustrezen antibiotik v 13–31 %. Napačna izbira antibiotika je pogosta pri starostnikih, ki so bili predhodno zdravljeni v bolnišnici, po predhodnem antibiotičnem zdravljenju in s prisotnim trajnim UK *(12)*. Zaradi neustreznega zdravljenja je bil čas hospitalizacije daljši, smrtnost starostnikov z OS pa pomembno višja *(12, 13)*.

ZNAČILNOSTI BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH NA ODDELKU ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA MARIBOR

Pregledali smo dokumentacijo bolnikov, starejših od 65 let, ki so bili v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2014 zdravljeni na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja zaradi OS. Zdravili smo 303 bolnike, ki so zaradi ponovnih okužb skupno predstavljali 330 bolnišničnih primerov. 20 bolnikov (7 %) je bilo zaradi ponovnih OS zdravljenih večkrat. Med bolniki s ponovno okužbo se jih je 14 zdravilo dvakrat, pet bolnikov trikrat in en bolnik štirikrat. Starejših od 85 let je bilo 93 bolnikov (31 %). Prevladovale so ženske (215 bolnic oz. 71 %), večina, tj. 211 ali 70 % bolnikov, je prihajala iz domačega okolja, preostali so bivali v DSO. UK je imelo vstavljenih 46 bolnikov (15 %). Pred sprejemom v bolnišnico je protimikrobno terapijo že prejemalo 66 bolnikov (22 %). Pogosto je bila pridružena še dodatna okužba (102 bolnika oz. 31 %), prisotna so bila internistična obolenja. Pri 79 bolnikih (24 %) so bile hemokulture pozitivne. Umrlo je 46 bolnikov (14 %).

Mikrobiološke preiskave za bolnike so bile opravljene na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano v Mariboru. Pozitivna urinokultura je bila dokazana pri 337 vzorcih urina. Po Gramu negativne bakterije so bile dokazane v 282 primerih (83 %), manjši del so predstavljale po Gramu pozitivne bakterije.

Najpogosteje izolirana bakterija je bila *E. coli*, ki je predstavljala več kot polovico izolatov. Delež ESBL *E. coli* med osamljenimi *E. coli* je predstavljal 23 %. Druga najpogostejša po Gramu negativna bakterija je bila *Klebsiella pneumoniae*, ki je predstavljala 12 % vseh izolatov. Delež ESBL med izoliranimi *K. pneumoniae* je bil 31 %. Med po Gramu pozitivnimi bakterijami so prevladovali enterokoki (13 %), skoraj enakovredno zastopana sta bila *E. faecalis* (23 izolatov) in *E. faecium* (20 izolatov).

Rezultati testiranja občutljivosti *E. coli* za antibiotike so pokazali, da je v več kot 20 % odporna proti gentamicinu, cefuroksimu in amoksicilinu s klavulansko kislino ter v več kot 30 % proti ciprofloksacinu in trimetoprimu s sulfametoksazolom. *K. pneumoniae* je slabše občutljiva, delež odpornosti proti gentamicinu je 24 %, proti amoksicilinu s klavulansko kislino 26 % in ciprofloksacinu 40 %. *E. faecalis* je proti ampicilinu odporen v 22 %, proti ciprofloksacinu v 48 %, občutljivost za nitrofurantoin pa je 96 %. *E. faecium* je 100 % odporen proti ampicilinu in ciprofloksacinu.

Pri bolnikih smo po sprejemu na oddelek, kliničnem pregledu, opravljenih laboratorijskih preiskavah in odvzemu kužnin praviloma izkustveno uvedli antibiotično zdravljenje. Na izbiro antibiotika je vplivala tudi dodatna okužba, največkrat okužba dihal in znana kolonizacija z ESBL. Največkrat so bili uvedeni amoksicilin s klavulansko kislino, cefuroksim in ertapenem. Gentamicin zaradi ledvičnega popuščanja ni vedno ustrezna izbira, pri predpisu ciprofloksacina pa je potrebno upoštevati velik delež odpornosti mikroorganizmov v našem okolju ter neželene učinke. Podatki naše raziskave potrjujejo, da je izbira ustreznega antibiotika za OS pri starostnikih težavna. Ob znakih okužbe spodnjih sečil in dobrem delovanju ledvic je smiselno zdravljenje z nitrofurantoinom, pri okužbah s težjim potekom pa glede na priporočila in podatke o lokalni občutljivosti mikroorganizmov za antibiotike v UKC Maribor zdravljenje z amoksicilinom s klavulansko kislino ali cefalosporinom, z gentamicinom ali v izbranih primerih s karbapenemi.

ZAKLJUČEK

OS pri starostnikih so pogoste in predstavljajo pomemben zdravstveni problem. Anamnestični podatki, klinična slika, povzročitelji in zdravljenje se lahko pomembno razlikujejo od okužb pri mlajših osebah. Pogosto gre za BB, ki ne potrebuje antibiotičnega zdravljenja. Izbira antibiotika pri simptomatskih okužbah je težavna. Pri starostnikih s ponavljajočimi se OS in tistih s trajnim UK lahko pričakujemo povzročitelje, ki so bolj odporni proti antibiotikom.

LITERATURA

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurence, recurrence, bacteriology, risk factors and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28 (1): 1–13.
2. Matthews JS, Lancaster JW. Urinary tract infections in elderly population. Am J Geriatr Pharmacother. 2011; 9 (5): 286–309.
3. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older adults. Aging health. 2013; 9 (5): 519–28.
4. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and managment of urinary tract infection in older adults. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28: 75–89.
5. Kaye D. Complicated urinary tract infection in the geriatric population. Curr Geri Rep. 2015; 4 (1): 79–86.
6. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infections: practical management in the elderly. Drugs Aging. 2014; 31 (1): 1–10.
7. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management and prevention of catheter- associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28 (1): 105–19.
8. Beveridge IA, Davey P, Phillips G, et al. Optimal managment of urinary tract infections in older people. Clin Intervent Aging. 2011; 6: 173–80.
9. Stone ND, Ashraf MS, Colder J et al. Surveliance of infections in long-term care facilities – revisitin the McGeer criteria. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (10); 965–77.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG. International clinical practice guideliness 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): 103–20.
11. Mody I, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women. A clinical review. JAMA. 2014; 311 (8): 844–54.
12. Esparcia A, Artero A, Eitos JM, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. Eur J Intern Med. 2014; 25 (6): 523–7.
13. Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, et al. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces lenght of hospital stay. Clin Infect Dis. 2014; 58 (2):164–9.
14. Okužbe sečil in rodil. In: Beović B, Čižman M. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 81–8.
15. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, et al. Effect of bacteremia in elderly patients with urinary tract infection. Am J Med Sci. 2016; 352 (3): 267–71.
16. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, et al. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: a controlled, prospective, before-after intervention study. Clin Inf Dis. 2006; 42 (11): 1544–51.

Gregor Novljan[1]

Peritonitis pri otrocih na peritonealni dializi

Peritonitis in Children on Peritoneal Dialysis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: peritonealna dializa, peritonitis, zdravljenje, otroci

Kronična peritonealna dializa je najpogostejši način zdravljenja majhnih otrok s končno ledvično odpovedjo. Peritonitis je najpomembnejši zaplet in pomembno vpliva na obolevnost teh otrok ter na učinkovitost zdravljenja. Pravočasna prepoznava in pravilno zdravljenje sta ključnega pomena. V prispevku predstavljamo pediatrične smernice za zdravljenje peritonitisa, kot jih predlaga Mednarodno združenje za peritonealno dializo (angl. *International Society for Peritoneal Dialysis*). Prikazane so tudi slovenske izkušnje zdravljenja otrok in mladostnikov s peritonitisom ob peritonealni dializi. Pomembno je, da se trudimo preprečiti pojav okužb, povezanih s peritonealno dializo pri otrocih. To lahko dosežemo z doslednim upoštevanjem uveljavljenih in standardiziranih postopkov za vstavitev in nego peritonealnega katetra.

ABSTRACT

KEY WORDS: peritoneal dialysis, peritonitis, treatment, children

Chronic peritoneal dialysis is the most commonly used treatment modality in small children with end-stage renal failure. Peritonitis is the most significant complication, which can result in substantial morbidity and permanent technique failure. Timely recognition and treatment of each peritonitis episode is of utmost importance. Pediatric peritonitis treatment guidelines as proposed by the International Society for Peritoneal Dialysis are presented in the manuscript. The author also provides Slovenian experience with peritoneal dialysis-related peritonitis in children and adolescents. Every effort should be taken to prevent peritoneal dialysis-associated infections in children by strictly complying with standardized practices for peritoneal catheter insertion and catheter care.

[1] Doc. dr. Gregor Novljan, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; gregor.novljan@mf.uni-lj.si

UVOD

Čeprav se končna ledvična odpoved (KLO) pojavlja izrazito redkeje kot pri odraslih, je pomembna zdravstvena težava otrok in mladostnikov. Ker presaditev ledvice ni vedno takoj izvedljiva, večina otrok potrebuje prehodno obdobje dializnega zdravljenja. Kronična peritonealna dializa (PD) je najpogosteje prvi način kroničnega nadomestnega zdravljenja, še posebej pri otrocih, mlajših od 5 let *(1–4)*. Ker je pojavnost KLO pri otrocih dokaj redka, je za uspešno in varno zdravljenje teh maloštevilnih otrok pomembno, da se obravnavajo v specializiranih centrih s posebnimi znanji in izkušnjami *(5)*. V Sloveniji vse otroke s KLO obravnavamo in zdravimo na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

V primerjavi s hemodializo je kronična PD tehnično lažje izvedljiva, ne potrebujemo žilnega pristopa ali zunajtelesnega krvnega pretoka in ne potrebujemo sistemske antikoagulacije. Metoda je dokaj preprosta in jo je mogoče izvajati doma. Za pristop do peritonealne votline moramo otroku kirurško vstaviti peritonealni kateter skozi kožo. V Sloveniji uporabljamo predukrivljene (angl. *swan-neck*) katetre s polžasto konico in dvema podkožnima objemkama. Vstavitev poteka v splošni anesteziji, saj z laparoskopsko tehniko vstavitve v tej starostni skupini zaenkrat ni veliko izkušenj. Za uspešno in učinkovito dializiranje je zelo pomembno, da je kateter pravilno vstavljen s konico v najnižji točki trebušne votline, z izstopiščem usmerjenim navzdol in da zatesni trebušno votlino.

Zapleti kronične PD so lahko neinfekcijske (npr. motnje drenaže dializne raztopine, iztekanje dializne raztopine ob katetru, izguba ultrafiltracije) ali infekcijske narave. Najpogostejši okužbi sta okužba izstopišča PD-katetra in okužba peritonealne votline (tj. peritonitis). Peritonitis je najpomembnejši zaplet peritonealne dializе. Zato smo pozorni na pojav kliničnih težav in ob vsakem najmanjšem sumu na peritonitis takoj ustrezno ukrepamo. Peritonitis je pogostejši pri otrocih kot pri odraslih *(6)*. Razlogov za to je več: vedenjske posebnosti majhnih otrok, majhna razdalja med izstopiščem PD-katetra in plenicami, kratek podkožni potek PD-katetra, sočasna gastrostoma, nefrostoma ali kolonostoma in nedozorel imunski sistem *(7)*. Poleg starosti poznamo tudi druge dejavnike tveganja: okužba izstopišča PD-katetra, navzgor usmerjeno izstopišče PD-katetra, PD-kateter z eno objemko, menjave dializne raztopine brez dvojnih vrečk (angl. *twin-bag*), nezadostna izobrazba izvajalcev PD in slaba prehranjenost *(7, 8)*.

INCIDENCA PERITONITISA

Incidenco peritonitisa izračunamo iz skupnega števila epizod peritonitisa v opazovani populaciji (kohorti) in vsote časovnih enot zdravljenja (npr. meseci, leto). Navedemo jo kot število epizod na eno leto skupnega zdravljenja (N/leto) ali kot recipročno vrednost prejšnjega razmerja: ena epizoda na število mesecev zdravljenja (1/N mesecev).

Leta 2013 je bila incidenca peritonitisa pri slovenskih otrocih 0,29 epizod na leto zdravljenja, oziroma ena epizoda na 42 mesecev zdravljenja *(9)*. Iniciativa za standardizacijo in izboljšanje oskrbe otrok, zdravljenih s kronično peritonealno dializo (angl. *Standardizing care to improve outcomes in pediatric ESRD*, SCOPE), je nedavno objavila pogostost 0,46 epizod na leto zdravljenja. Pri otrocih, mlajših od dveh let, je bila pogostost celo 0,62 epizod na leto zdravljenja *(8)*. Zadnja analiza naših podatkov (konec leta 2018) je pokazala, da pogostost peritonitisov, povezanih s peritonealno dializo, pri otrocih v Sloveniji narašča in znaša trenutno 0,4 epizode na leto zdravljenja (1/32 mesecev). To je verjetno posledica vključevanja vedno mlajših otrok s številnimi spremljajočimi težavami v program kronične peritonealne dializе.

Znano je tudi, da kohortna pojavnost peritonitisa ne odraža vedno dejanskega tveganja posameznika. Peritonitisi se namreč pogosto ponavljajo pri istih bolnikih. Pojav takšnega bolnika lahko pomembno vpliva na statistične podatke, še posebej če je skupno število bolnikov majhno. Hkrati imamo lahko večje število bolnikov, ki nikoli nima peritonitisa, prav tako je tudi več kot polovica bolnikov lahko brez peritonitisa po prvem letu zdravljenja *(10)*.

DIAGNOZA PERITONITISA

Najpogostejši klinični znaki in simptomi so moten izpirek peritonealne votline, povišana telesna temperatura in bolečine v trebuhu. Diagnozo postavimo empirično, če je:

- izpirek peritonealne votline moten,
- število levkocitov v peritonealnem izpirku > 100/mm^3 in
- vsaj 50 % levkocitov polimorfonuklearnih.

Bolečina v trebuhu in povišana telesna temperatura sta nespecifična klinična znaka, še posebej pri otrocih. Izpirek peritonealne votline je lahko »lažno« bister v primeru kratkega časa kopeli (angl. *dwell time*), predvsem pri otrocih, zdravljenih z avtomatizirano peritonealno dializo (APD). V dvomljivih primerih zato pregled izpirka ponovimo po dodatni kopeli, ki traja vsaj 1–2 uri. Pri bolnikih, ki jih zdravimo z APD, bo najverjetneje moten prvi iztok ob večerni priključitvi na APD (angl. *first drain*) ali ob morebitni dodatni ročni menjavi dializne raztopine sredi dneva. Približno 6 % odraslih bolnikov ima bister izpirek kljub pozitivni kulturi peritonealnega izpirka in bolečinam v trebuhu *(11)*. Izpirek peritonealne votline je med drugim lahko moten tudi pri eozinofilnem peritonitisu, uporabi ikodekstrina, zdravljenju z zaviralci Ca^{2+}-kanalčkov, pri pankreatitisu in drugih intraperitonealnih ali retroperitonealnih boleznih ter pri hiloperitoneju *(12)*.

ZAČETNA OBRAVNAVA BOLNIKA

Obravnavo bolnika izpeljemo po sledeči shemi:

- anamneza,
- klinični status:
  - lokalni status izstopišča PD-katetra,
- laboratorijske preiskave:
  - CRP, prokalcitonin,
  - Hemogram + DKS,
  - ionogram, celokupne beljakovine, albumin, sečnina, kreatinin, plinska analiza, IgG,
  - urin (če ima bolnik ohranjeno diurezo diurezo),
  - CAPD-izpirek: štetje in diferenciacija celic (vzorec pošljemo v laboratorij Pediatrične klinike in naredimo elektronsko naročilo: »Likvor, punktati, DS → CAPDi-Levkociti + Eritrociti + Bakterije → CAPDi-diferenciacija celic«. Če pošljemo vzorec na Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo (KIKKB) ali v dežurni laboratorij v času dežurne službe naredimo elektronsko naročilo: »KIKKB-Urin → U-Osnovna analiza → U-Sediment«, v pa komentar dopišemo, da gre za CAPD-izpirek in da obvezno potrebujemo sediment)*,
- mikrobiološke preiskave (vzorce pošljemo na Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo (IMI))**:
  - CAPD-izpirek: barvanje po Gramu,
  - CAPD-izpirek na patogene bakterije (aerobi, anaerobi in glive). Svež vzorec izpirka pošljemo čim prej v mikrobiološki laboratorij, kjer naj bi z mikrobiološko diagnostiko začeli v manj kot 6 urah. Če vzorca ne moremo poslati takoj, ga hranimo v hladilniku (4 °C), oziroma pri 37 °C, če smo vzorec že dodali v stekleničko s hranilno tekočino (kot za hemokulturo). Vzorec, ki čaka na mikrobiološko diagnostiko več kot 12 ur, ni uporaben,

*Navedbe laboratorijev veljajo za Univerzitetni klinični center v Ljubljani.

- bris izstopišča PD-katetra na patogene bakterije,
- hemokultura (ob sumu na hudo okužbo in otroci mlajši od 2 let) in
- urinokultura (v primeru da ima bolnik ohranjeno diurezo diurezo).

Izvida mikrobioloških preiskav izpirka peritonealne votline ne dobimo takoj. Večinoma traja 1–3 dni, da postane kultura pozitivna in dodatna 2 dneva, da dobimo identifikacijo bakterije in antibiogram. Izvid kulture potrdi empirično diagnozo, vendar ne vpliva na prvotne ukrepe ob sumu na peritonitis. Z zdravljenjem začnemo že pred prejetjem mikrobiološkega izvida (izkustveno zdravljenje) in ga kasneje prilagodimo. Izvid barvanja vzorca izpirka po Gramu lahko dobimo dokaj hitro, še posebej če ob napotitvi na mikrobiologijo osebje opozorimo na nujnost izvida. Novejše mikrobiološke metode, kot je npr. identifikacija bakterij s PCR neposredno v kliničnem vzorcu ali v pozitivni kulturi, bodo v prihodnje pomembno skrajšale čas do končnega mikrobiološkega izvida *(13)*.

Negativna kultura ne izključuje peritonitisa. Pri približno 20 % bolnikov ostane kultura kljub peritonitisu negativna *(14)*. Najpogostejši vzroki so: premajhen vzorec izpirka, neustrezno rokovanje in transport vzorca ter napake pri mikrobiološki analizi. Pomemben vzrok je tudi neprepoznano antibiotično zdravljenje pred odvzemom kulture *(15)*. Odstotek peritonitisov z negativno kulturo je kazalec kvalitete dela in naj ne bi presegel 20 % *(16, 17)*.

OSNOVNA NAČELA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Pri obravnavi otrok s peritonitisom se držimo pediatričnih smernic mednarodnega združenja za peritonealno dializo (angl. *International Society for Peritoneal Dialysis*, ISPD), ki so bile doslej zadnjič posodobljene leta 2012 *(16, 17)*. Smernice svetujejo intraperitonealno aplikacijo antibiotika, pri majhnih otrocih (mlajših od 2 let) ali ob hudi okužbi in sumu na sepso (dokler ne dobimo rezultata hemokulture), lahko tudi intravensko. Ker je pomembno ohranjanje še tako majhnega rezidualnega ledvičnega delovanja (najpogosteje pri otrocih z displastično ledvično okvaro), se po možnosti izogibamo uporabi aminoglikozidov zaradi njihovega nefrotoksičnega učinka.

Intraperitonealno antibiotično zdravljenje je lahko kontinuirano ali intermitentno. Oba načina zdravljenja sta enakovredna, vendar pri hujšem kliničnem poteku večinoma izberemo kontinuiran način zdravljenja *(18)*. Glede na farmakodinamične lastnosti β-laktamski antibiotiki niso najprimernejši za intermitentno zdravljenje, zato jih odsvetujemo *(19)*. Običajni odmerki posameznih antibiotikov ter časovni intervali pri intermitentnem zdravljenju so navedeni v tabeli 1.

Pri kontinuiranem zdravljenju dodamo antibiotik v vsako vrečko dializne raztopine. V dializno raztopino za prvo kopel (angl. *dwell time*), ki naj traja vsaj 3–6 ur, dodamo polnitveni odmerek (angl. *loading dose*), v vse naslednje vrečke pa vzdrževalni odmerek (angl. *maintenance dose*). Odmerek določimo v mg/l dializne raztopine (tabela 1). Odmerka ne prilagajamo, tudi če prehodno zmanjšamo vtočni volumen zaradi bolečin v trebuhu (glej spodaj) *(17)*.

Pri intermitentnem zdravljenju dodamo antibiotik v eno vrečko po določenem časovnem vzorcu, ki je odvisen od razpolovne dobe zdravila in njegovega očistka skozi ledvici. Tako glikopeptide načeloma dodajamo na 5–7 dni. Odmerek antibiotika določimo v mg/kg telesne teže (tabela 1). Priporočeno je, da je čas kopeli z dodanim antibiotikom vsaj 6 ur. Pri APD antibiotik zato dodamo v vrečko za dnevno kopel. Pri bolniku z rezidualnim ledvičnim delovanjem (pri oceni se običajno ravnamo po diurezi) moramo preveriti serumsko koncentracijo antibiotika (še posebej glikopeptidov) in presledek med odmerki ustrezno prilagoditi, saj je

Tabela 1. Priporočila za odmerjanje antibiotikov pri zdravljenju peritonitisa (*16, 17*). ip – intraperitonealno, iv – intravensko, po – *per os*, CAPD – kontinuirana avtomatizirana peritonealna dializa (angl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*), APD – avtomatizirana peritonealna dializa.

	Kontinuirano[a]		**Intermitentno**[b]
Zdravilo	Polnitveni odmerek	Vzdrževalni odmerek	
Cefalosporini (ip)			
Cefazolin	500 mg/l	125 mg/l	20 mg/kg
Cefepim	500 mg/l	125 mg/l	15 mg/kg
Cefotaksim	500 mg/l	250 mg/l	30 mg/kg
Ceftazidim	500 mg/l	125 mg/l	20 mg/kg
Glikopeptidi (ip)[c]			
Vankomicin	1000 mg/l	25 mg/l	30 mg/kg Ponoviti odmerekc: 15 mg/kg vsakih 3–5 dni
Teikoplanin	400 mg/l	20 mg/l	15 mg/kg vsakih 5–7 dni
Aminoglikozidi (ip)[d]			
Gentamicin	8 mg/l	4 mg/l	
Netilmicin	8 mg/l	4 mg/l	Anurija: 0,6 mg/kg
Tobramicin	8 mg/	4 mg/l	Brez anurije: 0,75 mg/kg
Amikacin	25 mg/l	12 mg/l	
Penicilini (ip)[d]			
Piperacilin (ip/iv)	–	250 mg/l (ip)	150 mg/l na 12 ur (iv)
Ampicilin	–	125 mg/l	–
Oksacilin	–	125 mg/l	–
Amoksicilin	250–500 mg/l	50 mg/l	–
Kinoloni (ip)			
Ciprofloksacin	50 mg/l	25 mg/l	–
Kombinirana zdravila (ip)			
Ampicilin/Sulbaktam	1000 mg/l	100 mg/l	–
Imipenem/Cilastatin	250 mg/l	50 mg/l	–
Trimetoprim/Sulfametoksazol	320/1600 mg/l	80/400 mg/l	–
Drugo (ip/po)			
Aztreonam (ip)	1000 mg/l	250 mg/l	–
Klindamicin (ip)	300 mg/l	150 mg/l	–
Metronidazol (po)	–	–	30 mg/kg/dan : 3
Rifampin (po)	–	–	10–20 mg/kg/dan : 2
Linezolid (po)	–	–	< 5 let: 30 mg/kg/dan : 3 5–11 let: 20 mg/kg/dan : 2 > 12 let: 2 × 600 mg/dan
Antimikotiki			
Flukonazol (ip, iv, po)	6–12 mg/kg vsakih 24–48 ur (največ 400 mg/dan)		
Kaspofungin (iv)			prvi dan: 70 mg/m2/dan nato: 50 mg/m2/dan

[a] Pri kontinuiranem zdravljenju damo polnitveni odmerek v prvo vrečko dializne raztopine, v vse ostale vrečke damo vzdrževalni odmerek. Čas kopeli naj traja 3–6 ur.

[b] Pri intermitentnem zdravljenju damo antibiotik enkrat dnevno, razen če ni drugače opredeljeno. Antibiotik damo v eno vrečko za vsaj 6 ur (pri CAPD v vrečko za nočno kopel, pri APD v vrečko za dnevno kopel).

[c] Pri bolnikih z ohranjeno diurezo (rezidualno ledvično delovanje) je izločanje glikopeptidov lahko hitrejše kot pri anuričnih otrocih. V tem primeru je interval med posameznimi odmerki odvisen od serumske koncentracije zdravila, ki jo prvič preverimo 2–4 dni po prvem odmerku.

[d] Aminoglikozidov in penicilinov ne smemo mešati v isti vrečki dializne raztopine zaradi možne inaktivacije

izločanje antibiotika lahko hitrejše, časovni interval med odmerki pa krajši. Antibiotik po resorpciji v sistemski krvni obtok iz njega postopno prehaja nazaj v pritonealno votlino (angl. *re-entry*), kar zahteva določen čas *(20)*. APD s kratkimi kopeli v tem primeru ni primerna *(17)*.

ZAČETNO (IZKUSTVENO) ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Smernice ISPD za prvi izbor antibiotika priporočajo kombinacijo cefalosporina prve generacije (npr. cefazolin) in ceftazidima *(16)*. V primeru hujšega kliničnega poteka ali v prisotnosti dejavnika tveganja za hudo okužbo (tj. prebolela okužba s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), okužba izstopišča PD-katetra, kolonizacija nosne sluznice ali izstopišča PD-katetra s *S. aureus*, starost < 2 leti) svetujejo kombinacijo glikopeptida (vankomicin ali teikoplanin) in ceftazidima *(16)*. Zamenjavo cefalosporina prve generacije z glikopeptidom svetujejo tudi v primeru, če odstotek MRSA presega 10 % vseh izolatov v določenem centru ali če je bolnik alergičen na cefalosporine *(17)*. Glede na letno poročilo službe za spremljanje odpornosti bakterij in gliv v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana za leto 2018 je bilo takšnih izolatov 8–14 % (odvisno od klinične kužnine), njihova občutljivost na vankomicin je bila 100 %. Zadnje smernice svetujejo tudi monotrapijo s cefepimom, če je ta dosegljiv in si ga center lahko privošči *(17)*.

Naš pristop

Ne glede na smernice upoštevamo lokalno mikrobiološko situacijo, saj se občutljivost bakterij na antibiotike v različnih področjih lahko močno razlikuje *(21)*. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je bil prvi izbor izkustvenega zdravljenja po letu 2000 (izid prvih pediatričnih smernic za zdravljenje otrok s peritonitisom) večinoma kombinacija vankomicina in ceftazidima *(16)*. Pred tem smo po vzoru odraslih bolnikov uporabljali kombinacijo cefalosporina prve generacije in aminoglikozida. najpogosteje smo se doslej odločili za kontinuirano intraperitonealno zdravljenje (ceftazidim), kombinirano z intravenskim zdravljenjem (vankomicin). Takšen način zdravljenja nekoliko odstopa od smernic ISPD, rezultati pa so ugodni. Za intravensko aplikacijo antibiotika se odločimo predvsem ob hudi klinični sliki ali pri majhnih otrocih. Odmerjanje za intraperitonealno zdravljenje je prikazano v tabeli 1. Pri intavenskem zdravljenju z vankomicinom je začetni odmerek 10 mg/kg telesne teže (enkrat), nato se ravnamo po serumski koncentraciji pred naslednjo aplikacijo (angl. *trough level*).

PRILAGODITEV ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Po prejetju mikrobiološkega izvida zdravljenje prilagodimo izolirani klici. Trajanje zdravljenja je odvisno od izolirane klice, večinoma traja 2–3 tedne *(17)*. Pri otrocih z negativno kulturo zdravljenja ne moremo prilagoditi. Če je v teh primerih klinični potek ugoden, nadaljujemo z začetnim (izkustvenim) zdravljenjem polnih 14 dni. Peritonitisi z negativno kulturo imajo načeloma ugoden potek. Peritonitis, ki ga povzročajo koagulazno negativni stafilokoki (KNS), je pravilom posledica kontaminacije dializnega cevja z dotikom (pri priklopu ali menjavi vrečk). *S. aureus* je pogosto povezan z okužbo izstopišča PD-katetra.

Pri otrocih z vztrajno negativno kulturo in vztrajanjem kliničnih znakov peritonitisa (predvsem moten ali citološko spremenjen izpirek peritonealne votline, ki kljub zdravljenju traja več kot 48–72 ur), je treba pomisliti na neobičajne mikroorganizme (glive, mikobakterije) in na neinfektivne vzroke motnega izpirka *(12)*. V tem primeru mikrobiološke preiskave ponovimo in prilagodimo.

DODATNI UKREPI

Poleg antibiotičnega zdravljenja prilagodimo tudi dializni režim, predvsem pri otrocih, ki jih zdravimo z APD. Pri zdravljenju z APD je čas kopeli dokaj kratek (približno 60–90 minut), menjave raztopine pa si sledijo dokaj hitro. Učinki lokalnih celičnih in humoralnih obrambnih mehanizmov so zato oslabljeni *(22)*. V prvih dveh dneh oz. vsaj do zbistritve izpirka (običajno v 48–72 urah), zato izvajamo ročne menjave na 3–6 ur *(16)*. Še pred dodatkom antibiotika v dializno raztopino opravimo 2–3 hitre zaporedne ročne menjave dializne raztopine, s čemer želimo zmanjšati bolečine v trebuhu. Ob hudih bolečinah prehodno zmanjšamo tudi vtočni volumen (angl. *fill volumen*) za 20–30 %. Vsaj do zbistritve izpirka v dializno raztopino dodamo tudi heparin v odmerku 500 enot na liter dializne raztopine *(23)*. V primeru intermitentnega intraperitonealnega zdravljenja ob vztrajanju pri APD ali ob vrnitvi na APD po zbistritvi izpirka dializni program prilagodimo tako, da podaljšamo čas kopeli in tako zagotovimo dovolj časa za »re-entry« antibiotika v trebušno votlino *(17)*.

Ker ob širokospektralni antibiotični terapiji lahko pride do glivnega peritonitisa, smernice priporočajo preventivno protiglivno zaščito z nistatinom ali ketokonazolom (lahko peroralno) *(17)*. Če se za to odločimo, antimikotično terapijo nadaljujemo še nekaj dni po ukinitvi antibiotika. Pri otrocih s hipogamaglobulinemijo in s hudim potekom peritonitisa in/ali sepso pomislimo tudi na intravensko aplikacijo imunoglobulinov (IVIG) *(24)*.

Čeprav tega v smernicah izrecno ne navajajo, po prejetju negativne kontrolne kulture vedno zamenjamo povezovalni sistem med peritonealnim katetrom in cevko za dovod dializne raztopine (angl. *transfer set*). Tako zmanjšamo možnost ponovitve peritonitisa zaradi kolonizacije PD-katetra. Po vsakem peritonitisu z otrokom in njegovimi starši opravimo tudi natančno analizo dogodka in z njimi ponovimo navodila glede pravilne in varne izvedbe PD na domu.

ODSTRANITEV PD-KATETRA

V določenih primerih moramo v sklopu zdravljenja odstraniti ali zamenjati PD-kateter. V tem primeru otroka prehodno preusmerimo na hemodializo, nov PD-kateter vstavimo 2–3 tednov po odstranitvi okuženega katetra. Smernice svetujejo menjavo katetra v naslednjih primerih *(17)*:

- trdovraten (angl. *refractory*) peritonitis z neodzivnostjo na zdravljenje > 5 dni ne glede na povzročitelja (tudi v primeru negativne kulture),
- glivični peritonitis,
- okužba izstopišča PD-katetra ali podkožnega kanala in sočasni peritonitis, povzročen z enako klico (še posebej, če je izoliran *S. aureus* ali *Pseudomonas aeruginosa*), razen če je izoliran KNS,
- trdovratna okužba izstopišča katetra ali podkožnega kanala (neodzivnost na zdravljenje več kot 2–3 tedne) – lahko sočasna menjava in
- ponavljajoči (angl. *relapsing*) peritonitisi – lahko sočasna menjava po zbistritvi izpirka (število levkocitov < 100/mm^3).

NAŠE IZKUŠNJE 1995–2018

Od ustanovitve programa kroničnega nadomestnega zdravljenja na Pediatrični kliniki v Ljubljani leta 1995 in do konca leta 2018 smo s kronično PD zdravili 23 različnih otrok. Dečkov je bilo 68 %, deklic 32 %. Najpogostejši vzrok za končno ledvično odpoved so bile prirojene nepravilnosti v razvoju sečil (angl. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, CAKUT), in sicer v 44 %. V dodatnih 35 % so bile vzrok dedne bolezni sečil (tj. policistična bolezen ledvic, nefronoftiza, cistinoza, Alportov sindrom ter genetsko pogojeni kongenitalni ali infantilni nefrotski sindrom). Mediana starost je bila 5.0 let (razpon: 0–16.8 let). Dvaindvajset otrok (22/23, 96 %) smo zdravili z APD.

V tem času smo zabeležili 30 epizod peritonitisa pri 11 bolnikih (11/23, 47,8 %). Dvanajst otrok nikoli ni imelo peritonitisa (12/23, 52,2 %). Podobno kot drugi smo tudi mi imeli skupino otrok, pri katerih je prišlo pogosteje do peritonitisa, pri enem bolniku celo 8-krat. Le trije otroci so skupaj preboleli 18 peritonitisov (18/30, 60 %).

Pojav peritonitisa v prvih 60 dneh po vstavitvi PD-katetra štejemo za zgodnji pojav (angl. *early onset peritonitis*) in naj bi bil povezan z večjo verjetnostjo dodatnih peritonitisov in z neuspešnostjo zdravljenja. Zgodnji pojav peritonitisa smo zabeležili v dveh primerih (2/18, 8,9 %), kar je povsem skladno z izsledki iz literature *(25)*. Dejavniki tveganja za pojav zgodnjega peritonitisa so začetek kronične PD v prvem letu starosti, postavitev šiva na mestu izstopišča PD-katetra ob njegovi vstavitvi, menjava preveze prej kot 7 dni po vstavitvi katetra ter plastični namesto titanijski vmestnik za povezavo s transfer setom. Zanimivo je tudi dejstvo, da je v vseh primerih do prvega peritonitisa prišlo v prvih 25 mesecih po vstavitvi katetra. Bolnik, ki v prvih dveh letih niso preboleli peritonitisa, ga tudi kasneje niso imeli.

V treh primerih (3/30, 10 %) smo izolirali več kot eno klico. Peritonitisov z negativno kulturo je bilo 4/30 (11,8 %), kar je zadovoljivo. Najpogosteje smo izolirali po Gramu pozitivne bakterije (18/30, 52,9 %). Po Gramu negativne bakterije smo izolirali v 11/30 primerov (32,4 %). Tudi v naši skupini otrok je bil pojav glivnega peritonitisa redek (1/13, 2,9 %). V enem primeru smo izolirali *Candido albicans*.

Najpogosteje izolirani po Gramu pozitivni bakteriji sta bili *S. aureus* (4/18, 22,2 %) in *Staphylococcus epidermidis* – KNS (4/18, 22,2 %). Podatek je ponovno skladen z izsledki iz literature, po kateri sta bili navedeni klici izolirani v 43–44 % *(6, 21)*. Najpogosteje izolirana po Gamu negativna bakterija je bila *Escherichia coli* (4/11, 36,4 %). Na drugem mestu je bil *Pseudomonas stutzeri* (2/11, 18,2 %). To je posebnost našega centra v primerjavi z objavljenimi podatki, glede na katere naj bi bili najpogosteje izolirani po Gramu negativni bakteriji *Pseudomonas sp.* in *Klebsiella sp. (6)*. *E. coli* je bila vsakič izolirana pri istem bolniku, ki je imel številne peritonitise. Leta 2013 smo kot prvi objavili primer deklice s fulminantno potekajočim peritonitisom, povzročenim s Panton-Valentinov levkocidin (PVL) pozitivnim *S. aureus (9)*.

Po letu 2005 je bil izbor začetne kombinacije vankomicin-ceftazidim glede na antibiogram uspešen v 89,5 %, od tega vankomicin v 73,7 % in ceftazidim v 15,8 %. Le v dveh primerih (2/19, 10,5 %), pri katerih smo izoirali *Enterococcus gallinarum* in *Acinetobacter pittii*, izolirani bakteriji nista bili občutljivi na oba antibiotika. Prvi je bil med drugim občutljiv na ampicilin, drugi na ciprofloksacin in gentamicin. Po prilagoditvi antibiotika je bil končni izid zdravljenja v obeh primerih ugoden, kar je skladno z izkušnjami drugih avtorjev *(26)*. Le pri dveh otrocih (2/23, 8,7 %) je bil peritonitis vzrok za dokončno prekinitev kronične PD. V enem primeru je šlo za glivni peritonitis, v drugem pa za refraktarni peritonitis.

ZAKLJUČEK

Kronična PD je najpogostejši način kroničnega nadomestnega zdravljenja majhnih otrok. Peritonitis sodi med najpomembnejše zaplete, je pogostejši pri otrocih kot pri odraslih in ima lahko dolgoročne posledice. Zgodnje prepoznavanje znakov in simptomov peritonitisa in takojšnje pravilno ukrepanje že na domu, so pomembne naloge usposabljanja bolnikov in njihovih staršev za izvedbo PD. Zdravljenje peritonitisa je najpogosteje uspešno. Pri zdravljenju upoštevamo lokalno mikrobiološko situacijo in občutljivost najpogosteje izoliranih bakterij na antibiotike. Najbolje je, če peritonitis lahko preprečimo. k temu pripomoremo s pravilno izbiro in pravilno vstavitvijo PD-katetra, z uporabo naprednih

sistemov za priklop vrečk z dializno raztopino ter z doslednim upoštevanjem navodil glede asepse pri rokovanju z dializnimi raztopinami in pri negi izstopišča PD-katetra.

LITERATURA

1. Verrina E, Edefonti A, Gianoglio B, et al. A multicenter experience on patient and technique survival in children on chronic dialysis. Pediatr Nephrol. 2004; 19 (1): 82–90.
2. Fadrowski JJ, Frankenfield D, Amaral S, et al. Children on long-term dialysis in the United States: findings from the 2005 ESRD clinical performance measures project. Am J Kidney Dis. 2007; 50 (6): 958–66.
3. Van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, et al. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. Pediatr Nephrol. 2004;19 (2): 213–21.
4. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, et al. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). Pediatr Nephrol. 2013; 28 (9): 1739–48.
5. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol. 2014; 29 (12): 2403–10.
6. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, et al. Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (7): 2172–9.
7. Warady BA, Scaefer FS. Peritonitis. In: Warady BA, Scaefer FS, Fine R, Alexander SR, et al. Pediatric Dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 393–414.
8. Sethna CB, Bryant K, Munshi R, et al. Risk Factors for and Outcomes of Catheter-Associated Peritonitis in Children: The SCOPE Collaborative. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11 (9): 1590–6.
9. Battelino N, Pokorn M, Svent-Kucina N, et al. Fulminant peritonitis presumably caused by Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus in a girl on peritoneal dialysis. Ther Apher Dial. 2013; 17 (4): 431–7.
10. Chadha V, Schaefer FS, Warady BA. Dialysis-associated peritonitis in children. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (3): 425–40.
11. Friedl L, Piraino B. Peritonitis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, eds. Textbook of peritoneal dialysis. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 545–64.
12. Dossin T, Goffin E. When the color of peritoneal dialysis effluent can be used as a diagnostic tool. Semin Dial. 2019; 32 (1): 72–9.
13. Bieber SD, Anderson AE, Mehrotra R. Diagnostic testing for peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. Semin Dial. 2014; 27 (6): 602–6.
14. De Freitas DG, Gokal R. Sterile peritonitis in the peritoneal dialysis patient. Perit Dial Int. 2005; 25 (2): 146–51.
15. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. The clinical course of culture-negative peritonitis complicating peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 2003; 42 (3): 567–74.
16. Warady BA, Schaefer F, Holloway M, et al. Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2000; 20 (6): 610–24.
17. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. Perit Dial Int. 2012; 32 (Suppl 2): S32–86.
18. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, et al. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). J Am Soc Nephrol. 1999; 10 (1): 136–45.
19. Sisterhen LL, Stowe CD, Farrar HC, et al. Disposition of ceftazidime after intraperitoneal administration in adolescent patients receiving continuous cycling peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 2006; 47 (3): 503–8.

20. Blowey DL, Warady BA, Abdel-Rahman S, et al. Vancomycin disposition following intraperitoneal administration in children receiving peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2007; 27 (1): 79–85.
21. Schaefer F, Feneberg R, Aksu N, et al. Worldwide variation of dialysis-associated peritonitis in children. Kidney Int. 2007; 72 (11): 1374–9.
22. Cameron JS. Host defences in continuous ambulatory peritoneal dialysis and the genesis of peritonitis. Pediatr Nephrol. 1995; 9 (5): 647–62.
23. De Boer AW, Levi M, Reddingius RE, et al. Intraperitoneal hypercoagulation and hypofibrinolysis is present in childhood peritonitis. PediatrNephrol. 1999; 13 (4): 284–7.
24. Lalan S, Dai H, Warady BA. Hypogammaglobulinemia in infants receiving chronic peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol. 2017; 32 (3): 503–9.
25. Keswani M, Redpath Mahon AC, et al. Risk factors for early onset peritonitis: the SCOPE collaborative. Pediatr Nephrol. 2019; 34 (8): 1387–94.
26. Sutherland SM, Alexander SR, Feneberg R, et al. Enterococcal peritonitis in children receiving chronic peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25 (12): 4048–54.

Tomaž Smrkolj[1]

Okužbe semenskega mešička

Infective Conditions of Seminal Vesicles

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: semenski mešiček, okužba moških spolnih organov, okužba sečil, motnje plodnosti

Prispevek obravnava okužbe semenskih mešičkov, ki so običajno slabo prepoznane bolezni moških notranjih spolnih organov. Na kratko so opisane anatomija in fiziologija semenskih mešičkov ter najpogostejše okužbe tega organa.

ABSTRACT

KEY WORDS: seminal vesicle, male accessory gland infection, urinary tract infection, infertility

The present article describes infective conditions of seminal vesicles, which are rarely recognised conditions of male internal genitalia in clinical practice. The anatomy and physiology of seminal vesicles are briefly presented and most common infective conditions of the organ are described.

[1] Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tomaz.smrkolj@kclj.si

UVOD

Zaradi svoje lege in težke kirurške dostopnosti sta semenska mešička pogosto prezrta pri obravnavi moškega s težavami na urogenitalnem področju. Namen prispevka je podati pregled obravnave najpogostejših okužb semenskih mešičkov.

ANATOMIJA SEMENSKIH MEŠIČKOV

Semenska mešička sta parni organ in spadata med pomožne spolne žleze moškega. Zaradi anatomske in funkcionalne prepletenosti s sečili sta sestavni del urogenitalnega trakta pri moškem. Dolga sta od 5 do 6 cm in merita od 3 do 5 cm v premeru *(1)*. V anteriorno-posteriornem (AP) premeru normalno ne presegata 15 mm. Če AP premer presega 15 mm, sta razširjena. Ležita pod rektovezikalno (*Denonvilliersovo*) ovojnico, v prostoru, ki ga omejujejo spredaj sečni mehur, zadaj rektum in spodaj prostata. Končni del semenovoda se v prostati združi z glavnim vodom semenskega mešička v ejakulatorni duktus *(2)*.

FIZIOLOGIJA SEMENSKEGA MEŠIČKA

Semenska mešička prispevata približno 80 % količine semenske tekočine. Izločki so alkalni in vsebujejo fruktozo, sluz, vitamin C, flavine, fosforilholin in prostaglandine. Visoka vsebnost fruktoze je pomembna za preskrbo spermijev z energijo. Ena izmed pomembnih sestavin semena, ki nastaja v semenskih mešičkih, je semenogelin I, ki povzorči koagulacijo semena, s čimer omogoča premikanje spermijev, zmanjšuje imunski odziv ženskih reproduktivnih organov ter poveča stabilnost kromatina v spermijih *(3)*. Velikost in delovanje žleznih celic semenskih mešičkov sta odvisna od koncentracije testosterona.

BOLEZNI SEMENSKIH MEŠIČKOV

Zaradi anatomske lege ter težke dostopnosti pri kirurških posegih so bolezni semenskih mešičkov najbrž pogostejše, vendar nanje pomislimo redko. Tabela 1 prikazuje najpogostejše bolezni semenskih mešičkov.

Simptomi in stanja, povezani z okužbami semenskih mešičkov, so:

- boleč izliv,
- hiperviskoznost semenske tekočine,
- krči v zadnjiku (tenezmi),
- hematospermija,
- azoospermija,
- proktalgija fugax,
- zmanjšana količina izliva,
- pelvična bolečina,
- vnetje obmodka,
- kri v urinu,
- bolečina v trebuhu,
- bolečina v dimljah,
- oligospermija in
- ledvena bolečina *(4)*.

ABSCES SEMENSKIH MEŠIČKOV

Absces semenskega mešička je redka bolezen. Povzročitelj je večinoma bakterijski (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus*), možne so tudi virusne okužbe, redko bacil tuberkuloze. Sekundarno najpogosteje nastane po vazektomiji ali biopsiji prostate *(5, 6)*. Bolnik v anamnezi navaja dražeče simptome urini-

Tabela 1. Najpogostejše bolezni semenskih mešičkov.

Prirojene bolezni	agenezija, Zinnerjev sindrom, hipoplazija
Cistične bolezni	megavezikuli, hidatidna cista, krvavitev v semenska mešička, hipotonična semenska mešička pri sladkorni bolezni
Okužbe	absces, vezikulitis, okužena cista
Tumorji	benigni, maligni
Fistule	fistula z rektumom

ranja, povišano telesno temperaturo, zmanjšano količino izliva, prisotnost krvi v urinu in bolečine v testisu *(7)*. Bolečine se lahko projicirajo tudi v presredek, trebuh ali ingvinalno. Pri kliničnem pregledu rektalno zatipamo bolečo maso nad prostato, prisotna je tudi občutljivost v predelu presredka. V sklopu iskanja diferencialne diagnoze moramo na absces semenskih mešičkov pomisliti pri vseh bolnikih s simptomi kroničnega vnetja prostate, ponavljajočih se vnetij obmodkov in drugih okužb sečil. Najpomembnejša slikovna diagnostična metoda je transrektalni UZ, ki ga v dvomljivih primerih dopolnimo še s CT ali MRI *(4)*. Antibiotično zdravljenje pričnemo empirično s širokospektralnimi penicilini, fluorokinoloni ali cefalosporini tretje generacije *(8)*. Usmerjeno zdravljenje prilagodimo po prejemu izvida urinokulture po Sanfordu ali kulture abscesne vsebine, ki jo pridobimo pri transrektalni izpraznitvi, ki je hkrati tudi metoda zdravljenja. Možna je še perkutana aspiracija abscesa skozi presredek, v primeru večjega obsega ali goste vsebine pa je potrebna kirurška drenaža, ki je lahko endoskopska z incizijo semenskega mešička skozi steno mehurja ali pa laparoskopska oz. odprta *(1)*.

VNETJE OB OKUŽBI SEMENSKIH MEŠIČKOV

Vnetje ob okužbi semenskih mešičkov brez abscesa je pogosta bolezen moškega urogenitalnega trakta. Je posledica lokalne razširitve bakterijskih povzročiteljev pri akutnem in kroničnem vnetju prostate. Pomembno vlogo pri nastanku vnetja semenskih mešičkov pripisujejo pomanjkanju semenogelina I, ki ima protibakterijske lastnosti *(9)*. Težave bolnikov so podobne kot pri abscesu semenskih mešičkov, so pa manj izražene. Prisotni so lahko hematospermija, bolečine lumbosakralno in perinealno, dražeči in obstruktivni simptomi uriniranja, zmanjšana količina semena in azoospermija *(10)*. Furuya in sodelavci so poudarili možno povezanost vnetja ob okužbi semenskih mešičkov z vnetjem sečnice, saj so imeli bolniki s simptomi vnetja sečnice pri transrektalnem UZ semenskih mešičkov ugotovljene znake vnetja (večji premer AP, razširitev in hipoehogeno področje s korono) *(11)*. Kronično bakterijsko vnetje semenskih mešičkov je pogosto pridruženo tudi kroničnemu vnetju prostate, vendar pa klinični pomen še ni pojasnjen *(12)*. Vnetje ob okužbi semenskih mešičkov je povezano še s prezgodnjim izlivom in motnjami plodnosti *(13, 14)*.

Zdravljenje je konzervativno z antibiotiki, v kroničnih in ponavljajočih primerih pa je opisana transuretralna vezikuloskopija s tankim (otroškim) ureterorenoskopom, pri kateri se razširi ejakulatorni vod, izpira lumen semenskih mešičkov s fiziološko raztopino in vbrizga levofloksacin *(15)*.

OKUŽBA CISTE SEMENSKIH MEŠIČKOV

Cistične spremembe semenskih mešičkov so večinoma prirojene. Najpogosteje jih najdemo pri bolnikih z enostransko agenezijo ledvice in pri avtosomni dominatni policistični bolezni ledvic. Okužba je lahko hematogena, povzročitelj pa je najpogostejše bakterijski *(4)*. Simptomi so podobni kot pri ostalih okužbah semenskih mešičkov: povišana telesna temperatura, bolečina v presredku, zmanjšana količina seča, ponavljajoča se vnetja obmodkov in vnetja prostate ter nočno uriniranje. Diagnozo potrdimo z MRI male medenice ali CT. Zdravljenje je kirurško s perkutano drenažo, transuretralno odstranitvijo ali odprto z odstranitvijo ciste skozi sečni mehur *(16)*.

ZAKLJUČEK

Okužbe semenskih mešičkov so slabo prepoznane bolezni, ki nekaterim bolnikom povzročajo številne moteče težave z uriniranjem, kronične sevajoče bolečine ter trdovratne motnje spolne zmožnosti in plodnosti. V okviru diagnostike navedenih simptomov je prav, da pri iskanju diferencialne diagnoze pomislimo nanje in jih zdravimo.

LITERATURA

1. Kavoussi PK, Costabile RA. Surgery of the scrotum and seminal vesicles. In: Campbell-Walsh urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1001-24.
2. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. J Urol. 1996; 155 (5): 1639-42.
3. Turek PJ. Male reproductive physiology. In: Campbell-Walsh urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 591-615.
4. Dagur G, Warren K, Suh Y, et al. Detecting diseases of neglected seminal vesicles using imaging modalities: a review of current literature. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2016; 14 (5): 293-302.
5. Zagoria RJ, Papanicolaou N, Pfister RC, et al. Seminal vesicle abscess after vasectomy: evaluation by transrectal sonography and CT. AJR Am J Roentgenol. 1987; 149 (1): 137-8.
6. Bayne CE, Davis WA, Rothstein CP, et al. Seminal vesicle abscess following prostate biopsy requiring transgluteal percutaneous drainage. Can J Urol. 2013; 20 (3): 6811-4.
7. Madrid Garcia FJ, Madronero Cuevas C, Rivas Escudero JA, et al. Conservative treatment of a seminal vesicle abscess. Report of one case. Arch Esp Urol. 2004; 57 (4): 438-40.
8. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. EAU guidelines on urological infections 2018. European Association of Urology guidelines 2018 edition presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 2018 Mar 16-20; Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
9. Liu B, Song Z, Xu A, et al. Is abnormal expression of semenogelin I involved with seminal vesiculitis? Med Hypotheses. 2014; 82 (3): 338-40.
10. Li YF, Liang PH, Sun ZY, et al. Imaging diagnosis, transurethral endoscopic observation, and management of 43 cases of persistent and refractory hematospermia. J Androl. 2012; 33 (5): 906-16.
11. Furuya R, Takahashi S, Furuya S, et al. Is urethritis accompanied by seminal vesiculitis? Int J Urol. 2009; 16 (7): 628-31.
12. Park SH, Ryu JK, Choo GY, et al. Chronic bacterial seminal vesiculitis as a potential disease entity in men with chronic prostatitis. Int J Urol. 2015; 22 (5): 508-12.
13. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, et al. Acquired premature ejaculation and male accessory gland infection: relevance of ultrasound examination. Asian J Androl. 2016; 18 (5): 769-72.
14. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). Int J Androl. 2011; 34 (5 Pt 2): e330-47.
15. Liu B, Li J, Li P, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of intractable seminal vesiculitis. J Int Med Res. 2014; 42 (1): 236-42.
16. Palmer WC, Patel NC, Renew JR, et al. Acute infection of a documented seminal vesicle cyst via hematogenous seeding. Urol J. 2014; 10 (4): 1157-9.

Ksenja Maršič[1], Ana Jurišević Dodič[2], Helena Ribič[3], Daša Kavka[4], Mitja Rak[5], Marica Lugovski[6]

Pomen koagulazno negativnih stafilokokov pri okužbah sečil

The Importance of Coagulase-Negative Staphylococci in Urinary Tract Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Koagulazno negativni stafilokoki, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, okužbe sečil

Koagulazno negativni stafilokoki so del normalne mikrobiote kože in sluznice. Številne med njimi izoliramo tudi iz vzorcev sečil. Najpogosteje gre za kontaminante, izjema je *S. saprophyticus*, ki je pogost povzročitelj nezapletenega vnetja sečnega mehurja. Druge vrste koagulazno negativnih stafilokokov lahko povzročajo zapletene okužbe sečil, predvsem pri bolnišničnih bolnikih z zmanjšano odpornostjo, strukturnimi ali funkcionalnimi motnjami na sečilih, z vstavljenim trajnim sečnim katetrom in pri bolnikih s prostatičnimi kamni. Zato njihova osamitev večkrat predstavlja izziv pri razlagi rezultatov. V prispevku prikazujemo rezultate retrospektivne analize koagulazno negativnih stafilokokov iz vzorcev seča, obravnavnih pri vsakodnevnem delu treh mikrobioloških laboratorijev Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano v obdobju od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018. *S. saprophyticus* smo izolirali predvsem iz vzorcev seča žensk v rodni dobi, občutljivost za antibiotike je bila dobra. *S. epidermidis* pa smo ugotovili približno enako pogosto pri obeh spolih in v vseh starostnih skupinah. Zaradi možnosti, da gre za kontaminante, je treba te rezultate razlagati z veliko skrbnostjo. Delež odpornih sevov je bil pri *S. epidermidis* velik, te bakterije pa predstavljajo skriti rezervoar odpornosti v bolnišnicah.

ABSTRACT

KEY WORDS: coagulase negative staphylococci, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, urinary tract infection

Coagulase negative staphylococci are part of the normal microbiota of the skin and mucous membranes. Many of them are also isolated from urinary samples. Most commonly, they are contaminants, the exception being *S. saprophyticus*, which is a common cause

[1] Ksenja Maršič, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper; ksenjam@gmail.com

[2] Ana Jurišević Dodič, univ. dipl. biol, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper

[3] Helena Ribič, dr. med, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

[4] Daša Kavka, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

[5] Dr. Mitja Rak, univ. dipl. biol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper

[6] Marica Lugovski, dr. med, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

of unexplained inflammation of the urinary bladder. Other types of coagulase negative staphylococci can cause complicated urinary tract infections, particularly in hospitalized patients with reduced resistance, structural or functional urinary disorders, with an inserted permanent urine catheter, and in patients with prostatic stones. Therefore, their finding is often a challenge when interpreting results. The paper presents the retrospective analysis results of the coagulase of negative staphylococci from urine samples discussed in the daily work of three microbiological laboratories of the National Laboratory of Health, Environment and Food in the period from 1. 1. 2016 to 31. 12. 2018. S. saprophyticus was isolated primarily from samples of women in reproductive age, where antibiotic susceptibility was good. *S. epidermidis* was found approximately the same amount of times for both genders and in all age groups. Due to the possibility of contaminants, these results must be interpreted with great care. The proportion of resistant strains was high in *S. epidermidis*, and these bacteria represent a hidden reservoir of resistance in hospitals.

IZHODIŠČA

Koagulazno negativni stafilokoki (KNS) so del normalne mikrobiote kože in sluznice, njihova vloga je predvsem zaščitna. V zadnjih desetletjih se je z razvojem medicine zelo povečalo število imunsko oslabljenih bolnikov, s tem pa se je povečalo tudi število oportunističnih okužb, pri katerih imajo KNS zelo pomembno vlogo *(1)*. Med dejavniki, ki vplivajo na pojav oportunistične okužbe, so predvsem osnovna bolezen, dolgotrajno bolnišnično zdravljenje in tujek, npr. kateter *(1)*. S sodobnimi tehnikami, predvsem s sekvenciranjem celotnega genoma, so dokazali številne virulenčne dejavnike predvsem pri vrstah *S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. capitis in S. lugdunensis (2)*.

Medtem ko je vrsta *S. saprophyticus* že dolgo znana kot povzročiteljica okužb sečil (predvsem nezapletenega cistitisa), pa vloga ostalih KNS pri okužbah sečil ni povsem jasna *(3)*. Strokovne smernice KNS uvrščajo različno. Evropska zveza za laboratorijsko medicino uvršča *S. saprophyticus* med primarne povzročitelje okužb sečil, ostale KNS *(S. epidermidis, S. haemolyticus, S. simulans, S. sciuri, S. capitis, S. xylosus, S. warneri, S. cohnii, S. lentus in S. hominis)* pa v skupino vprašljivih povzročiteljev, Belgijske smernice pa ostale KNS uvrščajo med saprofitno mikrobioto sečil *(4, 5)*. V literaturi so opisani primeri okužb sečil, ki so jih povzročili KNS (razen *S. saprophyticus*), vendar so zelo redki. V mikrobioloških laboratorijih iz vzorcev seča KNS ugotovimo v številnih primerih (z izjemo *S. saprophyticus*). KNS večinoma obravnavamo kot kontaminante. V določenih primerih pa razlaga ugotovitve KNS ni tako enostavna. To se zgodi predvsem v primerih, ko bakterijo ugotovimo v občutnem številu v čisti kulturi. Znano je namreč, da KNS lahko povzročijo okužbe sečil predvsem pri bolnišničnih bolnikih, ki so imunsko oslabljeni in imajo sečni kateter *(6, 7)*. Problem pri razlagi predstavljajo tudi primeri, pri katerih so KNS prevladujoč izolat ali porastejo v čisti kulturi iz vzorcev, odvzetih z enkratno katetrizacijo. Nekatere vrste KNS so namreč sposobne tvoriti biofilm na umetnih materialih, kot so opornice in katetri v sečilih *(6)*. V biofilmu se lahko nemoteno razmnožujejo in dosežejo prag za okužbo.

V pričujočem prispevku prikazujemo ugotovitve pregleda literature o vlogi KNS pri okužbah sečil in rezultate ugotovitve KNS iz rutinsko preiskovanih vzorcev seča treh laboratorijev.

Staphylococcus saprophyticus

S. saprophyticus je po pogostosti na drugem mestu med povzročitelji nezapletenega ci-

stitisa, takoj za *E. coli (3)*. Okužbe so najpogostejše pri mladih, spolno aktivnih ženskah. Čeprav zelo redko, lahko povzroči tudi pielonefritis, bakteriemijo, urosepso in endokarditis *(7, 8)*. Najpomembnejša virulenčna dejavnika *S. saprophyticus* sta hemolizin, ki povzroča neposredno hemaglutinacijo in adhezin, s katerim se *S. saprophyticus* učinkovito veže na uroepitelne celice, in sicer bolje kot druge stafilokokne vrste. *S. saprophyticus* proizvaja tudi zunajcelični encimski kompleks, ki lahko zavira razmnoževanje drugih po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih bakterij *(9)*.

Koagulazno negativni stafilokoki razen *S. saprophyticus*

Ostali KNS (razen *S. saprophyticus*) so v vzorcih, poslanih v mikrobiološko preiskavo, pogosto kontaminanti. Tako jih obravnavamo tudi v vzorcih seča pri bolnikih, ki nimajo dejavnikov tveganja za težji potek okužbe in nimajo vstavljenega urinskega katetra. Redko povzročijo okužbe sečil, najpogosteje v bolnišnicah, pri starejših, bolnikih z resno osnovno boleznijo (predvsem imunsko oslabljeni, zelo bolni, sladkorni bolniki), pri bolnikih s sečnimi kamni in pri bolnikih z vstavljenim sečnim katetrom ali opornico v sečnih poteh *(6, 7, 9, 10)*. Kot povzročitelja avtorji navajajo predvsem vrsto *S. epidermidis*, ki je poleg nekaterih drugih vrst KNS sposobna tvorbe biofilma na umetnih materialih *(6)*.

S. haemolyticus je del normalne mikrobiote kože, presredka in sečnice pri obeh spolih. Je izjemno redek povzročitelj okužbe sečil, v nam dostopni literaturi je opisanih le nekaj primerov *(11–13)*. Virulenčni dejavniki *S. haemolyticus* so hemolizin, citolizin in enterotoksin. Tudi *S. haemolyticus* ima sposobnost, da pridobi večkratno odpornost, ki predstavlja resno grožnjo za zdravljenje okužb.

METODE

V prispevku prikazujemo rezultate retrospektivne raziskave mikrobiološki preiskav vzorcev seča, ki smo jih opravili v okviru rednega dela treh oddelkov Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Celje, Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Kranj in Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Koper. Vzorce smo prejeli iz ambulant zdravstvenih domov in drugih ambulant na primarni ravni in iz bolnišnic v Primorski, Gorenjski ter Celjski regiji. Zajeli smo obdobje od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018. Vzorce smo preiskovali po standardnem postopku in rezultate razlagali v skladu s smernicami Evropske zveze za laboratorijsko medicino (angl. *European Confederation of Laboratory Medicine*, ECLM) ter Hootona in sodelavcev *(4, 14)*. KNS, ki niso bili *S. saprophyticus*, smo vključili v raziskavo le, če so porasli v čisti kulturi v občutnem številu. Mikrobiološko prepoznavanje je potekalo predvsem z metodo masne spektrometrije (angl. *matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*, MALDI-TOF MS), v letih 2016 in 2017 tudi z uporabo testa za indentifikacijo RapiDEC Staph (bioMerieux, Francija). Antibiograme smo izvedli po standardu Evropske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (angl. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) *(15–17)*.

REZULTATI

V obdobju od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018 smo analizirali 58.578 vzorcev urina. Pozitivnih je bilo 59 % (34.142) vzorcev, negativnih 35 % in kontaminiranih 6 % vzorcev. Prevladovali so vzorci srednjega curka seča (54 %). Število posameznih vrst vzorcev in najpogosteje ugotovljenih KNS prikazujemo v tabeli 1. Najpogosteje smo izolirali *S. epidermidis* (204 izolatov v 0,6 % pozitivnih vzorcev), sledili so izolati *S. saprophyticus* (174 v 0,5 % pozitivnih vzorcev) in *S. haemolyticus* (105). Ostalih vrst KNS je manj, le 59 izolatov.

S. saprophyticus

Med 174 izolati *S. saprophyticus* smo jih 158 izolirali pri ženskah in le 16 pri moških. Povprečna starost žensk s *S. saprophyticus* je bila 37,4 let, moških pa 47 let. Najmlajši moški bolnik je bil star 1 leto, najstarejši pa 81 let. Delež *S. saprophyticus* pri ženskah po starosti prikazujemo na sliki 1.

Občutljivosti *S. saprophyticus* za antibiotike je bila razmeroma dobra, rezultate prikazujemo na sliki 2. Proti ampicilinu odporne seve smo zasledili v Celjski in v Gorenjski regiji, v Celjski regiji tudi dva izolata (1,1 %) odporna proti oksacilinu, v Primorski regiji pa tri izolate (1,7 %), odporne proti nitrofurantoinu.

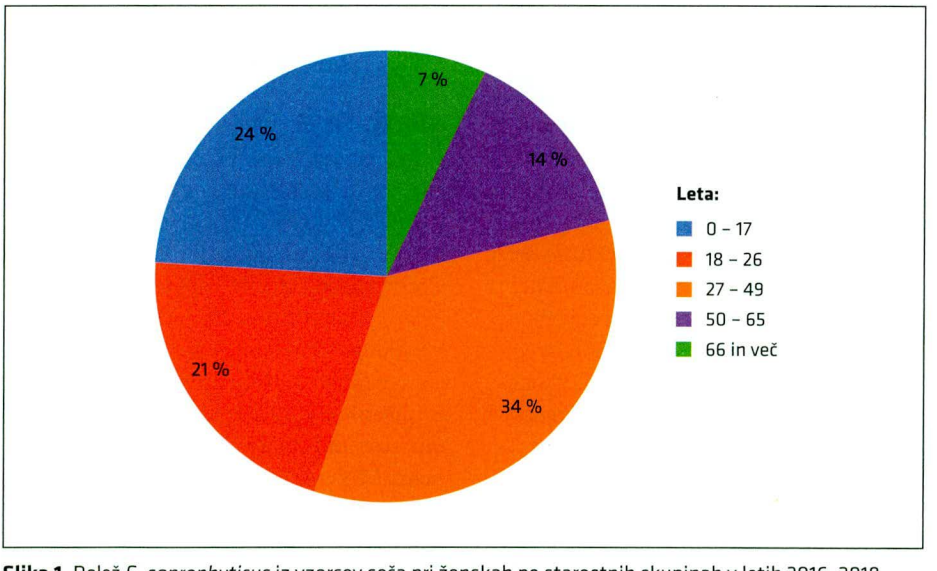
S. epidermidis

S. epidermidis smo izolirali iz 204 vzorcev: 89 pri ženskah in 115 pri moških. Število izolatov po starostnih skupinah prikazujemo v tabeli 2.

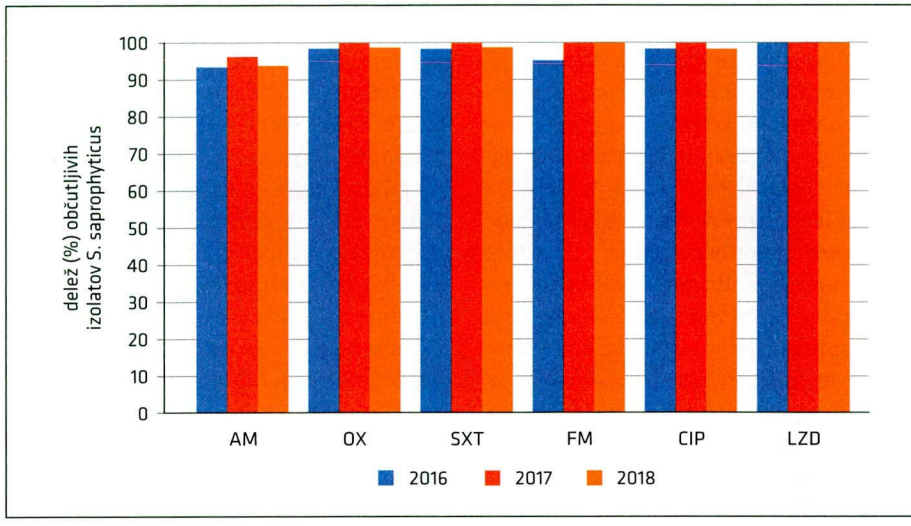
V vseh treh regijah smo pri *S. epidermidis* zasledili velik delež sevov, odpornih proti oksacilinu, trimetoprimu s sulfametoksazolom in proti ciprofloksacinu (slika 3). Vsi sevi so bili občutljivi za linezolid.

Tabela 1. Število najpogosteje izoliranih KNS glede na vrsto vzorca v obdobju 2016–2018. KNS – koagulazno negativni stafilokoki.

Vrsta vzorca	Število vseh vzorcev	Število pozitivnih vzorcev	*Staphylococcus saprophyticus*	*Staphylococcus epidermidis*	*Staphylococcus haemolyticus*	Ostali KNS
Seč na komercialnem gojišču	14.498	11.770	94 (0,8 %)	61 (0,5 %)	56 (0,5 %)	25 (0,2 %)
Seč iz cisto-/nefro-/uretrostome	441	269	0	5 (1,9 %)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)
Seč, odvzet s katetrom	9.721	6.261	4 (0,1 %)	40 (0,6 %)	9 (0,1 %)	15 (0,2 %)
Seč, odvzet v vrečko	2.035	1.085	3 (0,3 %)	7 (0,6 %)	4 (0,4 %)	0
Seč – srednji curek	31.883	14.757	73 (0,5 %)	91 (0,6 %)	33 (0,2 %)	17 (0,1 %)
Skupaj	58.578	34.142	174 (0,5 %)	204 (0,6 %)	105 (0,3 %)	59 (0,2 %)



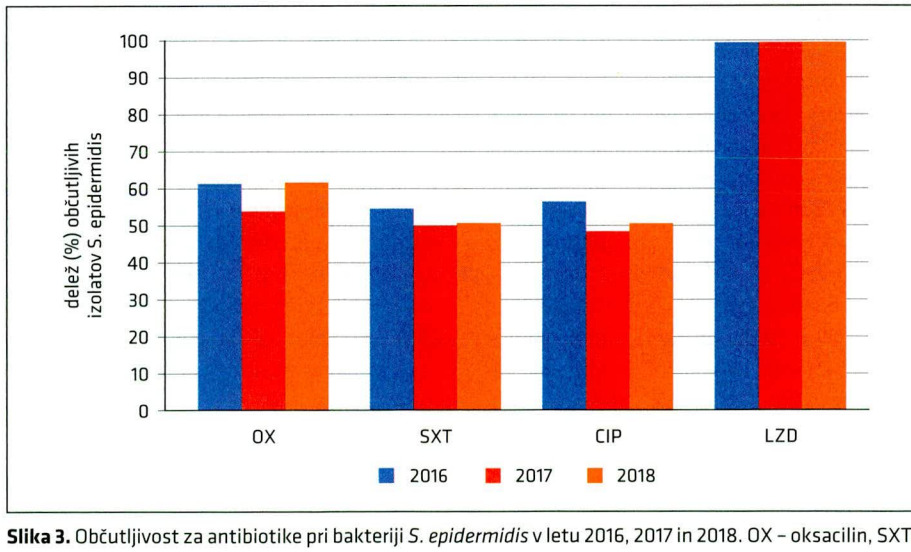
Slika 1. Delež *S. saprophyticus* iz vzorcev seča pri ženskah po starostnih skupinah v letih 2016–2018.



Slika 2. Občutljivost za antibiotike pri bakteriji *S. saprophyticus* v letih 2016, 2017 in 2018. AM – ampicilin, OX – oksacilin, SXT – trimetoprim-sulfametoksazol, FM – nitrofurantoin, CIP – ciprofloksacin, LZD – linezolid.

Tabela 2. Število (delež) izolatov *S. epidermidis* po starostnih skupinah pri moških in ženskah, ugotovljenih iz vzorcev seča v letih 2016–2018.

Starostna skupina (leta)	**0–17**	**18–26**	**27–49**	**50–59**	**60–69**	**70–79**	**80 in več**	**Skupaj**
Št. (delež) pri ženskah	13 (14,6)	8 (9,0)	13 (14,6)	11 (12,2)	8 (9,0)	13 (14,6)	24 (26,0)	89 (100)
Št. (delež) pri moških	7 (6,1)	0 (0,0)	9 (7,8)	7 (6,1)	24 (20,9)	33 (28,7)	35 (30,4)	115 (100)



Slika 3. Občutljivost za antibiotike pri bakteriji *S. epidermidis* v letu 2016, 2017 in 2018. OX – oksacilin, SXT – trimetoprim-sulfametoksazol, CIP – ciprofloksacin, LZD – linezolid.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Med KNS sta bila iz vzorcev seča najpogosteje ugotovljena *S. epidermidis* in *S. saprophyticus*. Medtem ko smo *S. saprophyticus* (pričakovano) izolirali iz vzorcev seča predvsem pri ženskah v rodni dobi (le 10 % izolatov smo ugotovili pri moških), smo *S. epidermidis* ugotovili približno enako pogosto pri obeh spolih, pogosteje pa pri starejši populaciji. Pri ženskah so okužbe sečil že na splošno pogostejše zaradi krajše sečnice in hormonskih sprememb, *S. saprophyticus* pa pogosto naseljuje spolovila, rodila in spodnji del prebavne cevi ter predstavlja vir za ponovno okužbo sečil. Večina izolatov *S. saprophyticus* je bila dobro občutljiva za antibiotike.

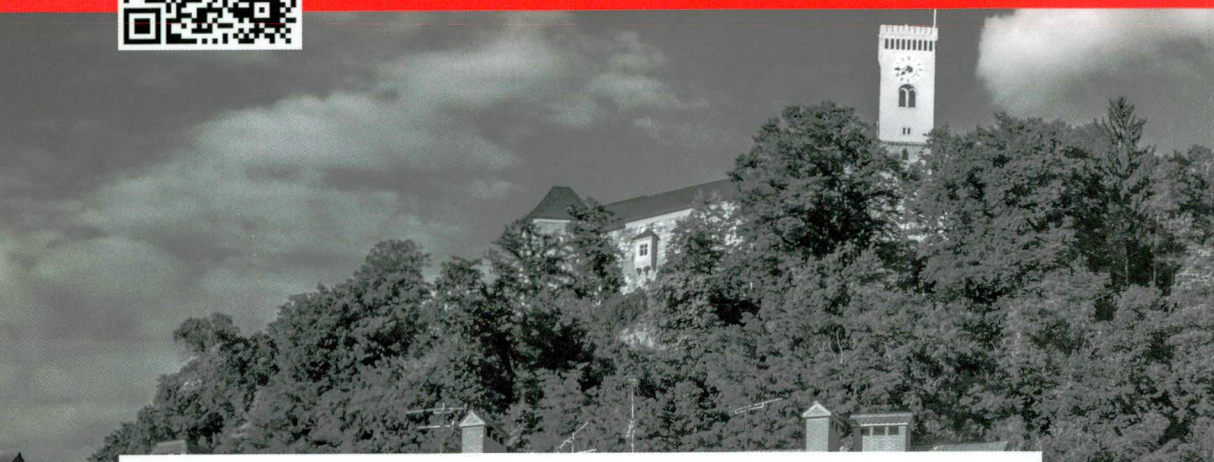
Pri *S. epidermidis* in drugih KNS smo upoštevali le rezultate preiskav, pri katerih je bakterija porasla v občutnem številu v čisti kulturi, v ostalih primerih smo jih obravnavali kot kontaminante. KNS (razen *S. saprophyticus*) smo ugotovili v 1 % pozitivnih vzorcev. Delež KNS iz vzorcev, odvzetih z enkratno katetrizacijo, je bil razmeroma majhen. Kontaminacija vzorca lahko vodi v neustrezno zdravljenje, podaljša čas do ozdravitve, lahko je razlog za višje stroške, nenazadnje pa vpliva tudi na zaupanje bolnikov v zdravnike in zdravstveni sistem. Ker na kontaminacijo vplivajo pravilen odvzem, hranjenje in prenos vzorcev, je zelo pomembno, da zdravstveno osebje pouči bolnika o pravilnem odvzemu, vzorce pa hrani in pošilja na način, ki je dogovorjen z mikrobiološkim laboratorijem.

Vloga KNS razen *S. saprophyticus* pri okužbah sečil ni vedno povsem jasna. Pri razlagi rezultatov je treba upoštevati, da so KNS oportunisti in da na nastanek okužbe vplivajo številni dejavniki, predvsem bolnišnična oskrba, imunska oslabljenost in sečni kateter *(1)*. Tako moramo v številnih primerih upoštevati tudi možnost, da lahko KNS, predvsem *S. epidermidis*, povzroča okužbe sečil. Shankar U. je s sodelavci opisal primer, ko je *S. epidermidis* povzročil pomembno okužbo sečil pri sicer zdravem 7-mesečnem dojenčku. V presledku nekaj dni so v dveh zaporednih vzorcih seča mikrobiološko izolirali več kot 10^4 ugotovljenih mikroorganizmov v urinu (angl. *colony forming unit*, CFU)/ml *S. epidermidis*. Zato je v številnih primerih, ko izoliramo KNS, potrebno dobro sodelovanje med mikrobiologom in lečečim zdravnikom. Lečeči zdravnik mora poleg osnovnih podatkov na napotnici posredovati podatke o načinu odvzema vzorca (predvsem o odvzemu z enkratno katetrizacijo ali odvzemu iz stalnega katetra), o znakih in simptomih, osnovnih boleznih in drugih dejavnikih, ki lahko vplivajo na težji potek okužbe. V nejasnih primerih je smiseln ponovni odvzem vzorca, če bolnik še ni prejel antibiotika ali pa antibiotik ni bil učinkovit.

Sposobnost KNS (predvsem *S. epidermidis* in *S. haemolyticus*) da tvori biofilm, je pomemben dejavnik za nastanek okužb sečil ob sečnem katetru. Biofilm je mesto, kjer so bakterije zaščitene pred imunskim sistemom bolnika in vplivi iz okolja, tudi pred antibiotiki. V biofilmu se lahko mirno razmnožujejo. Delež proti antibiotikom odpornih sevov *S. epidermidis* je zelo velik, kar je dodaten razlog, da je treba morebitno vlogo te bakterije pri okužbi dobro pretehtati, sicer lahko pride do neustrezne uporabe antibiotikov, predvsem pretirane rabe širokospektralnih vrst. Številne mehanizme odpornosti lahko pridobijo tudi druge vrste KNS, na primer *S. haemolyticus* in predstavljajo skriti rezervoar za odpornost v bolnišnicah *(1, 6)*.

LITERATURA

1. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? Clin Microbiol Infect. 2018; 18: 30739-0.
2. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, et al. Coagulase-negative *Staphylococci* pathogenomics. International journal of Molecular Sciences, 2019; 20: 1215.
3. Becker K, Skov RI, Von Eiff C. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci. Chapter 21. In: Jorgensen JH, Pfaller M A, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, eds. Manual of Clinical microbiology. 11th edition. ASM Press, 2015: p. 354-82.
4. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.
5. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. Journal of Microbiological Methods. 2018; 146: 92-9.
6. Shrestha LB, Baral R, Khanal B. Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections, Infection and Drug Resistance 2019; 12: 957-63.
7. Ishihara S, Yokoi S, Ito M, et al. Pathologic significance of *Staphylococcus saprophyticus* in complicated urinary tract infections. Urology. 2001; 57: 17-20.
8. Ferreira AM, Bonesso MF, Mondelli AL, et al. Identification of *S. saprophyticus* isolated from patients with urinary tract infection using a simple set of biochemical tests correlating with 16S-23S interspace region molecular weight patterns. Journal of Microbiological Methods. 2012; 91 3: 406-11.
9. Shankar U, Mamatha K, Basim IA. *Staphylococcus epidermidis* urinary tract infection in an infant. Hindawi Publishing Corporation. 2012; Article ID 983153: 2.
10. Lozano V, Fernandez G, Spencer PL, et al. *Staphylococcus epidermidis* in urine is not always benign: a case report of pyelonephritis in a child. J Am Board Fam Med. 2015 [citirano 2019 Jun 11]. Dosegljivo na: http://www.jabfm.org/.
11. Czekaj T, Ciszewski M, Szewczyk EM. *Staphylococcus haemolyticus* - an emerging threat in the twilight of the antibiotics ag, Microbiology, 2015; 161: 2061-8.
12. Sanchis-Bayarry Vaillant, et al. A *Staphylococcus haemoliticus* study in urinary infections. An analysis of 8 cases. Rev Clin Esp. 1992; 190 9: 443-6.
13. Bruce AG, Charles ED. *Staphylococcus haemolyticus* urinary tract infection in a male patient, Journal of Clinical Microbiology. 1988; 1055-7.
14. Hooton TM, Roberts PL, Marsha EC, et al. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women [internet]. N Engl J Med 2013; 369: 1883-91. [citirano 2019 junij 6]. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041367/
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [internet]. Version 7.1, EUCAST; 2017. [citirano 2019 junij 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [internet]. Version 8.0, EUCAST; 2018. [citirano 2019 junij 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org.
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [internet]. Version 6.0, EUCAST; 2016. [citirano 2019 junij 6]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org.



9. LIKARJEV SIMPOZIJ:

Okužbe sečil

3 Odvzem kužnin pri bolnikih s sumom na okužbo sečil – *Urška Kramar, Ingrid Berce, Urška Dermota, Jerneja Fišer, Tatjana Harlander, Daša Kavka, Veronika Križan Hergouth, Irena Piltaver Vajdec, Mitja Rak, Iztok Štrumbelj, Viktorija Tomič, Jasna Dragičević*

13 Novejši pristopi v mikrobiološki diagnostiki okužb sečil – predstavitev avtomatizirane bakteriološke linije – *Veronika Križan-Hergouth*

19 Predstavitev sistema za hitro diagnostiko okužb sečil in njegova uporaba v mikrobiološkem laboratoriju – *Marica Lugovski, Alenka Štorman, Ksenja Maršič, Eva Bandelj*

31 Vrednotenje rezultatov mikrobiološke preiskave vzorca seča – *Urška Dermota, Ivana Velimirović, Helena Ribič*

39 Nezapletene okužbe sečil v Sloveniji – *Helena Ribič, Urška Dermota, Iztok Štrumbelj, Irena Grmek Košnik, Ingrid Berce, Tatjana Harlander, Marica Lugovski, Tjaša Žohar Čretnik*

47 Pregled odpornosti povzročiteljev okužb sečil na antibiotike – *Mateja Pirš*

55 Antibiotično zdravljenje okužb sečil – *Kristina Nadrah*

61 Družinski zdravnik in okužbe sečil – *Nena Kopčavar Guček*

67 Bolnišnične okužbe sečil v povezavi s katetri – *Mateja Logar*

75 Okužbe sečil pri starostnikih – *Anja Becner, Nina Gorišek Miksić, Zvonko Baklan*

81 Peritonitis pri otrocih na peritonealni dializi – *Gregor Novljan*

91 Okužbe semenskega mešička – *Tomaž Smrkolj*

95 Pomen koagulazno negativnih stafilokokov pri okužbah sečil – *Ksenja Maršič, Ana Juriševič Dodič, Helena Ribič, Daša Kavka, Mitja Rak, Marica Lugovski*