

TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE ASOCIATE LA PACIENȚII CU ENTEROCOLITĂ CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE - O PROVOCARE?*

TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS ASSOCIATED TO PATIENTS WITH CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS – A CHALLENGE?

Cocuz Maria-Elena¹, Cocuz Iuliu-Gabriel²

¹Universitatea Transilvania din Brașov

²Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie Târgu-Mureș

Autor corespondent: Cocuz Maria-Elena, email maria.cocuz@unitbv.ro

*Rezultatele studiului fac parte din prezentarea orală susținută de primul autor în cadrul Conferinței „Auditul clinic și îngrijirea pacientului – parte a managementului calității în sănătate”, eveniment realizat de Fundația Amfiteatru în parteneriat instituțional cu Autoritatea Națională de Management al Calității în Sănătate și desfășurată la București în data de 12 decembrie 2018.

Abstract:

Clostridium difficile infection (ICD) represents a major public health problem because of increased incidence, high risk of relapse and severe complications, increased hospitalization costs. An important factor in the development of colitis is the previous exposure to antibiotics (especially cephalosporins, fluoroquinolones and ampicillin/amoxicillin). Urinary tract infections (UTI) are very common, produced most often by Escherichia coli and other bacteria (Proteus spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp. etc.), frequently presenting varied sensitivity to antibiotics. Concomitant treatment of the two infections requires the correct choice, to not worsen the evolution of colitis. The objective of this study was to evaluate the etiology of UTI identified in hospitalized patients with Clostridium difficile colitis in the Clinical Infectious Diseases Hospital of Brasov during Jan.-Nov. 2018 and treatment possibilities based on sensitivity testing, without exacerbation of colitis. Of 187 patients admitted with ICD in 33.69% cases a UTI was also diagnosed, determined in particular by Klebsiella pneumoniae – 34.92% cases and Escherichia coli – 23.81% cases. In the context of the two concomitant infections treatment of UTI can be difficult. Based on resistance and sensitivity tests to Meropenem (15/15 cases for Escherichia coli and 17/22 cases for Klebsiella pneumoniae) treatment with carbapenem may be the choice for UTI therapy.

Key-words: *Clostridium difficile infection, urinary tract infection, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*

Introducere:

Infecția cu Clostridium difficile (ICD), bacil Gram pozitiv, anaerob, formator de spori, este responsabilă de producerea bolii diareice acute asociată de obicei consumului de antibiotice și având cel mai frecvent caracter nosocomial. Printre factorii de risc pentru apariția ICD se notează expunerea anterioară la antibiotice (în special cefalosporine, fluorochinolone, Ampicilină, Amoxicilină, Clindamicină și mai rar Trimetoprim-Sulfametoxazol, Imipenem, Meropenem). O cură prelungită de antibiotice sau utilizarea a 2 sau mai multe antibiotice crește riscul de boală [1, 9, 11]. Evoluția enterocolitei cu Clostridium difficile este influențată și de anumite caracteristici ale pacientului (vârstnic, cu diferite imunodepresii sau boli cronice asociate) și de prezența unei alte infecții bacteriene

concomitente [9, 11]. Managementul ICD asociază pe lângă tratamentul medicamentos (Vancomicină, Metronidazol, Fidaxomicină) și întreruperea oricărei alte terapii antimicrobiene inutile [1, 9, 11].

Infecțiile de tract urinar (ITU) sunt printre cele mai răspândite boli infecțioase în rândul populației generale. Sensibilitatea la antibiotice a germenilor ce produc ITU prezintă mare variabilitate geografică, astfel încât tratamentul ar trebui să se bazeze pe rezultatele investigațiilor specifice, pe modelele de rezistență locală și pe factori specifici pacientului. Se recomandă utilizarea antibioticelor cu cel mai îngust spectru care păstrează susceptibilitatea adecvată. Datorită rezistenței antimicrobiene, constatată frecvent, tratamentul unei ITU poate fi o provocare pentru medici [3,7].

Escherichia coli se găsește cel mai

frecvent la nivelul tractului urinar, determinând mai mult de 90% dintre infecțiile urinare necomplicate. Începând din anii 1990 au început să se izoleze în Europa și în alte zone din lume tulpini de *Escherichia coli* multirezistente la antibiotice, care produc beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și care sunt rezistente la peniciline, cefalosporine, fluorochinolone, Gentamicină. Această situație limitează posibilitățile de tratament și crește severitatea și mortalitatea infecțiilor sistemice cu *Escherichia coli* [2, 5, 6]. Carbapenemele sunt considerate tratamentul de elecție în infecțiile severe produse de *Escherichia coli* producătoare de ESBL [2, 8].

Klebsiella pneumoniae poate produce o varietate de infecții la om, printre care și infecții de tract urinar. Tratamentul acestora se poate face cu cefalosporine de generația 3 (Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxonă), carbapeneme (Imipenem, Meropenem), aminoglicozide (Gentamicină, Amikacină) și chinolone. Se descriu și tulpini producătoare de ESBL, pentru care tratamentul este reprezentat de carbapeneme. Unele tulpini de *Klebsiella* produc și carbapenemaze, situație ce limitează și mai mult posibilitățile de tratament etiologic. Astfel încât alegerea unui antibiotic necesită cunoașterea modelelor locale de susceptibilitate și efectuarea uroculturilor [10].

Obiective

Evaluarea etiologiei infecțiilor urinare

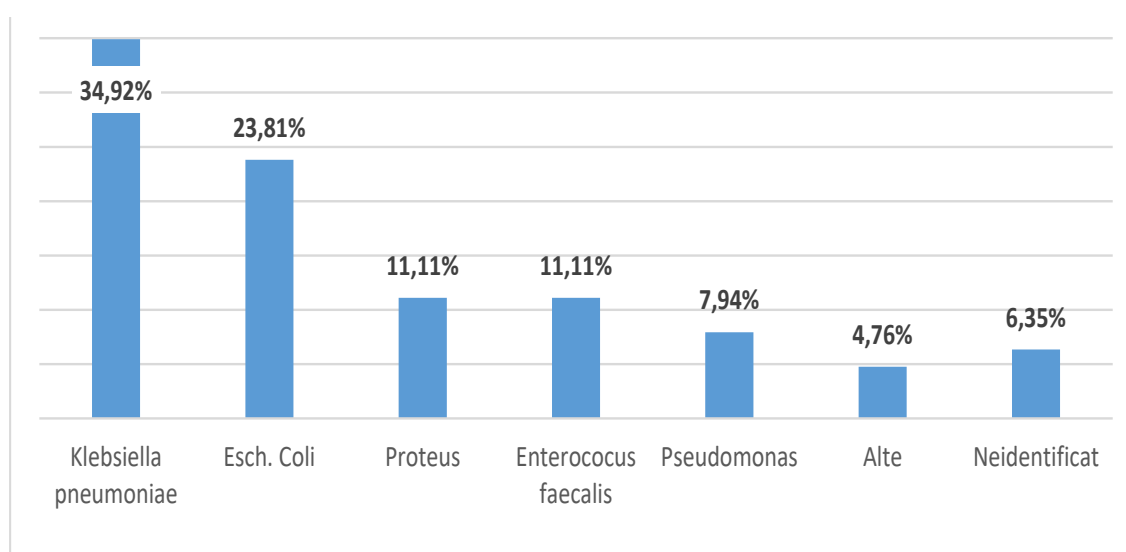


Fig.1 – Etiologia ITU la pacienții cu ICD și ITU

diagnosticate concomitent la pacienții spitalizați pentru enterocolită cu *Clostridium difficile* (ICD) și a posibilităților de tratament etiologic, în vederea evidențierii dificultăților de alegere a terapiei antibiotice care să nu agraveze procesul infecțios intestinal.

Material și metodă

Studiu retrospectiv, observațional și descriptiv, efectuat pe cazurile de enterocolită cu *Clostridium difficile* – pacienți adulți, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Brașov în perioada ianuarie – noiembrie 2018 și care au prezentat concomitent și infecții urinare, ce au necesitat tratament specific. Au fost analizate etiologia infecțiilor urinare și sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor bacteriene identificate, pe baza rezultatelor uroculturilor și a antibiogramelor realizate prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer.

Studiul a fost efectuat în baza consimțământului scris al pacienților pentru participarea la activități didactice și de cercetare.

Rezultate și discuții

În perioada ianuarie – noiembrie 2018 au fost internați 187 de pacienți cu enterocolită cu *Clostridium difficile*; dintre aceștia 63 de bolnavi – 33,69% au fost diagnosticați și cu infecție de tract urinar (ITU).

Etiologia infecțiilor urinare la pacienții cu ICD este prezentată în figura 1:

Etiologia infecțiilor urinare a fost determinată la majoritatea pacienților (93,65% din cazuri), pe baza rezultatelor pozitive ale uroculturilor. Pe prim plan s-a situat *Klebsiella pneumoniae* – 34,92% (22) cazuri, urmată de *Escherichia coli*, identificată la 23,81% (15) dintre pacienți. Cu frecvențe mai mici au fost implicați *Proteus spp.* și *Enterococcus faecalis* - câte 11,11% (7) cazuri, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,94% (5) cazuri; la o proporție

redușă de pacienți s-au identificat *Providencia stuartii* (1 caz), *Acinetobacter* (1 caz) și *Serratia* (1 caz). Multitudinea germeilor etiologici izolați evidențiază necesitatea efectuării de uroculturi la pacienții cu suspiciune de ITU și alegerea tratamentului adecvat pe baza antibiogramelor.

Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* izolate este prezentată în figura 2:

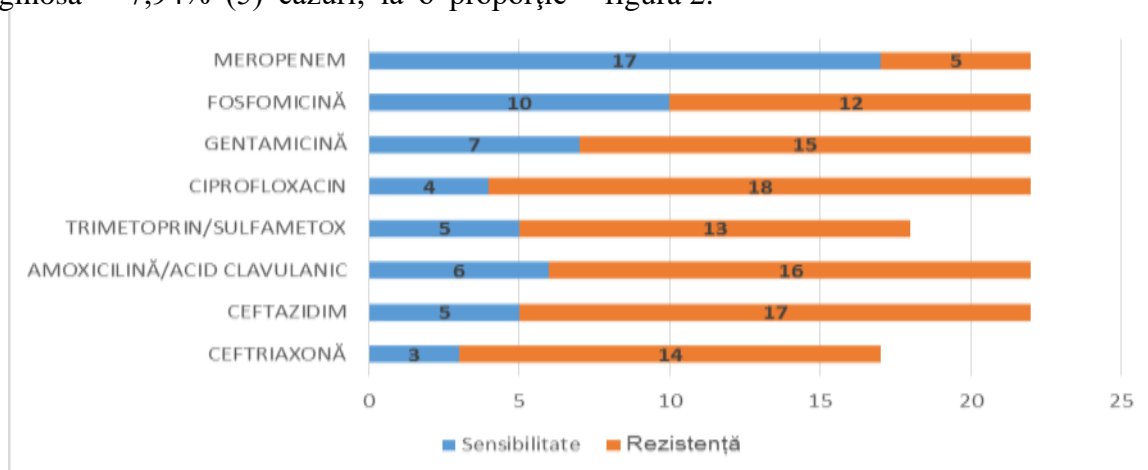


Fig. 2 – Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae*

Am constatat nivele înalte de rezistență la cefalosporine - 17/22 tulpini testate la Ceftazidim și 14/17 tulpini testate la Ceftriaxonă, Amoxicilină/Acid clavulanic – 16/22 tulpini testate, Trimetoprim/Sulfametoxazol – 13/18 tulpini testate, Ciprofloxacină – 18/22 tulpini testate și Gentamicină – 15/22 tulpini testate. La Fosfomicină numărul de tulpini sensibile este apropiat de cel al tulpinilor rezistente – 10/22 tulpini studiate. La Meropenem tulpinile de

Klebsiella izolate au fost sensibile în mare măsură – 17/22 tulpini testate.

Se remarcă izolarea unor tulpini de *Klebsiella pneumoniae* cu rezistență crescută la numeroase antibiotice, inclusiv la carbapeneme, situație ce limitează posibilitățile de tratament etiologic, menționată și în literatura de specialitate [10].

Am analizat sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Escherichia coli* izolate în uroculturi (fig.3):

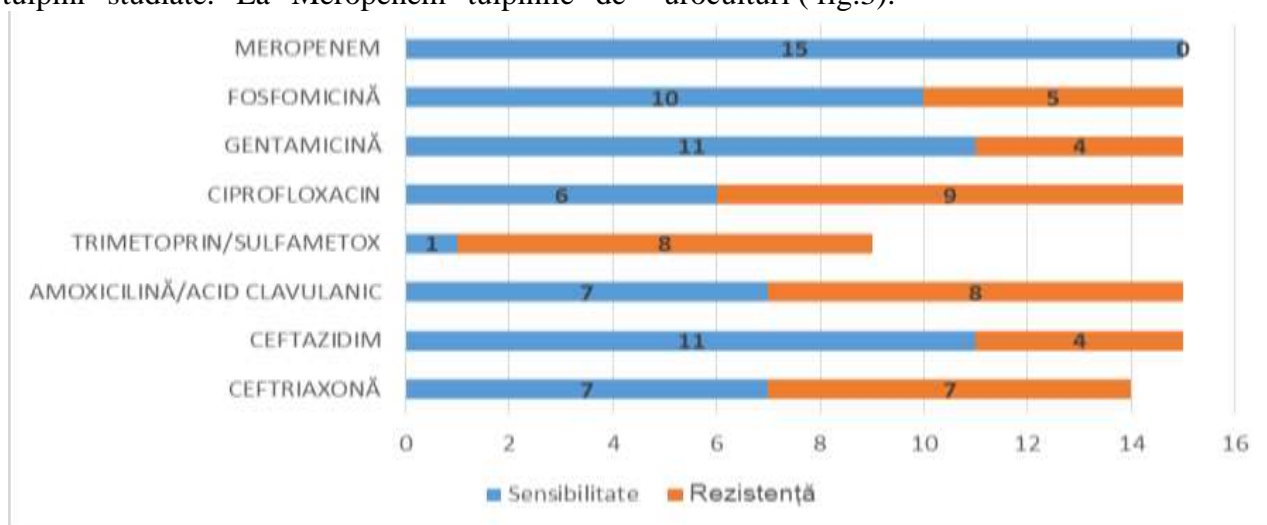


Fig. 3 – Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Escherichia coli*

Se observă o sensibilitate foarte bună la Meropenem – 15/15 tulpini testate. Am constatat de asemenea un nivel crescut de sensibilitate la Fosfomicină – 10/15 tulpini testate, Gentamicină – 11/15 tulpini testate și Ceftazidim – 11/15 tulpini testate. În schimb sensibilitatea este redusă la Ciprofloxacina – 6/15 tulpini testate și Trimetoprim /Sulfametoxazol – 1/9 tulpini testate. La Amoxicilină/acid clavulanic și la Ceftriaxonă proporția de tulpini sensibile este egală cu cea a celor rezistente. Un studiu efectuat în Canada în anii 2010-2013 evidențiază o sensibilitate de 99,4% la Fosfomicină a tulpinilor de *Escherichia coli* izolate la 868 de pacienți cu infecții urinare [4].

Constatăm și în cazul izolatelor de *Escherichia coli* rezistențe mari la antibiotice utilizate frecvent empiric în tratamentul ITU și anume Ciprofloxacina, Trimetoprim și Amoxicilină/Acid clavulanic, situație de asemenea menționată și în literatura de specialitate [5, 6, 7]. Remarcăm sensibilitatea foarte bună la Meropenem, ce permite utilizarea acestuia în tratament.

La 6 dintre pacienții cu ITU cu *Enterococcus faecalis* au fost efectuate antibiograme, care au evidențiat sensibilitate la Vancomicină și Teicoplanin de câte 6/6 tulpini testate, la Meropenem de 3/6 tulpini testate, de 4/6 cazuri la Amoxicilină / acid clavulanic și 2/6 tulpini testate la Gentamicină.

La 4 dintre pacienții cu ITU produse de *Proteus* au fost identificate antibiogramele, care evidențiau sensibilitate de 4/4 tulpini testate la Meropenem, Gentamicină și Fosfomicină, 3/4 tulpini testate la Ciprofloxacina, Ceftazidim și Amoxicilină/acid clavulanic.

Alegerea tratamentului potrivit pentru ITU la pacienții cu ICD trebuie să țină cont de riscul de agravare al evoluției colitei sub acțiunea anumitor clase de antibiotice, menționate în numeroase referințe bibliografice [1,9,11]. Astfel, chiar dacă s-au identificat tulpini sensibile de *Escherichia coli* sensibile la fluorochinolone, cefalosporine sau Amoxicilină/clavulanat, acestea nu pot fi alese deoarece sunt implicate în apariția/gravarea ICD. O alternativă ar fi Trimetoprim/ Sulfametoxazol, dar la acesta nivelul de rezistență identificat este foarte mare. Variante corecte de tratament

antibiotic, fără risc major de agravare a ICD, rămân Fosfomicina, cu un procent bun de sensibilitate și Meropenem, la care toate tulpinile izolate au fost sensibile.

În ceea ce privește izolatele de *Klebsiella pneumoniae* constatăm că riscul de eșec terapeutic prin nivel înalt de rezistență se suprapune peste riscul de agravare a evoluției ICD în cazul alegerii pentru tratament a unei fluorochinolone, cefalosporine, aminopeniciline. Astfel și în cazul ITU cu *Klebsiella* la pacienții cu ICD varianta corectă rămâne tot Meropenem. La Fosfomicină, o altă alegere corectă, rezistența a fost medie, de 12/22 cazuri testate.

Concluzii:

Pacienții internați cu enterocolită cu *Clostridium difficile* au asociat într-o proporție importantă de cazuri (o treime) și infecții de tract urinar. Etiologia acestora a fost variată, situație ce subliniază necesitatea efectuării uroculturilor și stabilirii tratamentului etiologic după sensibilitatea la antibiotice evidențiată pe antibiograme. Tratamentul concomitent al ICD și ITU poate fi dificil, fiind necesară alegerea unui antibiotic cu cel mai mic impact asupra evoluției colitei. În acest context Meropenem poate fi decizia corectă pentru tratamentul infecțiilor de tract urinar la pacienții cu enterocolită cu *Clostridium difficile*.

Bibliografie:

1. Aberra NF, Curry AJ. *Clostridium difficile* colitis. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>
2. Doi Y; ParkYS; Rivera JI et al. Community-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(5): 641-8. ISSN:1537-6591
3. Hsueh PR; Hoban DJ; Carmeli Y et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect*. 2011; 63(2):114-23. ISSN:1532-2742
4. Karlowsky JA; Denisuk AJ et al. In vitro activity of fosfomicin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD Surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(2): 1252-6. ISSN: 1098-6596

5. Madappa T, Go CHU. Escherichia coli (E coli) infections. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/217485-overview>
6. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing E.coli compared to non-ESBL producing E.coli. *J Infect.* 2007; 55(3): 254-9. ISSN: 1532-2742
7. Patel N. Urinary Tract Infection Organism-Specific Therapy. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/1976516-overview>
8. Pitout JD; Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3): 159-66. ISSN: 1473-3099.
9. Popescu GA, Szekely Edit, Codiță Irina, Tălăpan Daniela, Șerban Roxana, Ruja Gabriela. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a infecțiilor determinate de Clostridium difficile (Ediția a 2-a), București, 2016. Available at http://www.dspct.ro/imagini/upload/ghiddeprevenntiediagnosticstratamentclostridiumdifficile_12948_12853.pdf
10. Qureshi S. Klebsiella Infections Treatment & Management. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/219907-overview>
11. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection in adult:2010. IDSA Practice Guidelines. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/Clostridium-difficile>.