



Občutljivost za antibiotike pri povzročiteljih nezapletenega cistitisa v Sloveniji

Antimicrobial susceptibility of bacteria causing uncomplicated cystitis in Slovenia

Helena Ribič,¹ Ingrid Berce,² Tjaša Žohar Čretnik,³ Urška Dermota,⁴ Marica Lugovski,³ Tatjana Harlander⁵

Izvleček

Izhodišče: Akutni nezapleteni cistitis pri ženskah je pogost razlog za zdravljenje z antibiotiki v ambulantni družinski zdravnikov. Mikrobiološke preiskave niso indicirane, zdravljenje je praviloma izkustveno in temelji na smernicah in priporočilih. Zato reprezentativnih podatkov o pojavnosti in občutljivosti povzročiteljev iz rednega dela laboratorijev nimamo. Potrebne so posebne usmerjene raziskave.

Metode: V prispevku obravnavamo rezultate prospektivne raziskave, ki smo jo v štirih regionalnih laboratorijih Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH izvedli v času od 15. 9. 2017 do 31. 12. 2019. V raziskavo smo vključili 110 bolnic s sumom na akutni nezapleteni cistitis, ki so izpolnile vprašalnik in oddale vzorec seča za urinkulturo.

Rezultati: Rezultat preiskave seča je bil pozitiven pri 79 bolnicah (71,8 %). Med vsemi izolati je bila najpogostejša bakterija *Escherichia coli* (74 %), sledila je bakterija *Staphylococcus saprophyticus* (10 %) in druge. Občutljivost *E. coli* za trimetoprim s sulfametoksazolom je bila 85,5 %, za nitrofurantoin 98,4 % in za fosfomicin 100 %. Izolati *S. saprophyticus* so bili dobro občutljivi za vse testirane antibiotike razen za fosfomicin, proti kateremu je bakterija naravno odporna. Skupna občutljivost vseh izolatov je bila za trimetoprim s sulfametoksazolom 85,8–88,2 %, za nitrofurantoin 88,1–95,2 %, za fosfomicin 73,8–80,8 %, za ampicilin in amoksisicilin 72,6 %, za cefadroksil 97,7 % in za amoksisicilin s klavulansko kislino 98,9 %. Primerjava z rezultati spremljanja odpornosti bakterij v okviru rednega dela mikrobioloških laboratorijev kaže velike razlike pri večini testiranih antibiotikov.

Zaključek: Rezultati raziskave kažejo razmeroma dobro občutljivost povzročiteljev akutnega nezapletenega cistitisa za peroralne antibiotike, izjema je le amoksisicilin.

¹ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Kranj, Slovenija

² Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Nova Gorica, Slovenija

³ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Celje, Slovenija

⁴ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁵ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Novo mesto, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Helena Ribič, e: helena.ribic@nlzoh.si

Ključne besede: *Escherichia coli*; *Staphylococcus saprophyticus*; trimetoprim sulfametoksazol; nitrofurantoin; fosfomicin

Key words: *Escherichia coli*; *Staphylococcus saprophyticus*; trimethoprim sulfamethoxazole; nitrofurantoin; fosfomicin

Prispelo / Received: 5. 5. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 26. 9. 2023

Citirajte kot/Cite as: Ribič H, Berce I, Žohar Čretnik T, Dermota U, Lugovski M, Harlander T. Občutljivost za antibiotike pri povzročiteljih nezapletenega cistitisa v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2024;93(1–2):72–80. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3448>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Background: Acute uncomplicated cystitis in women is a common reason for antibiotic treatment in the outpatient clinic of family doctors. Microbiological diagnostics is not indicated, treatment is generally empirical and based on guidelines and recommendations. Therefore, we do not have representative data on the incidence and sensitivity of pathogens from regular laboratory work. Special targeted research is needed.

Methods: We present the results of a prospective study conducted in four regional laboratories of the Centre for Medical Microbiology NLZOH between 15 September 2017 and 31 December 2019. We included 110 female patients with suspected acute uncomplicated cystitis who completed a questionnaire and submitted urine samples for microbiological examination.

Results: The result of urine examination was positive in 79 patients (71.8%). Among all isolates, the most common bacterium was *Escherichia coli* (74%), followed by *Staphylococcus saprophyticus* (10%), and others. The susceptibility of *E. coli* to trimethoprim with sulfamethoxazole was 85.5%, to nitrofurantoin 98.4%, and to fosfomicin 100%. *S. saprophyticus* isolates were susceptible to the tested antibiotics except for fosfomicin, against which the bacterium is intrinsically resistant. The total susceptibility of all isolates was 85.8% - 88.2% for trimethoprim with sulfamethoxazole, 88.1% - 95.2% for nitrofurantoin, 73.8% - 80.8% for fosfomicin, 72.6% for ampicillin and amoxicillin, 97.7% for cefadroxil and 98.9% for amoxicillin with clavulanate acid. A comparison with the results of monitoring bacterial resistance as part of the regular work of microbiological laboratories shows significant differences for most of the tested antibiotics.

Conclusion: The research results show a relatively good susceptibility of the causative agents of acute uncomplicated cystitis to oral antibiotics, the only exception being amoxicillin.

1 Uvod

Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja (akutni nezapleteni cistitis, ANC) je okužba pri ženskah, starih 18 – 65 let, ki nimajo dejavnikov tveganja za težji potek oziroma za zapleteno okužbo, kot so anatomske ali funkcionalne nepravilnosti sečil, nosečnost, kronične bolezni (npr. sladkorna bolezen) ali zdravljenje, ki zmanjšuje obrambno sposobnost organizma, predhodni poseg v sečila, urinski kateter in drugo (1). Je eden najpogostejših vzrokov za obisk žensk v ambulanti družinskega zdravnika (1,2).

ANC običajno zdravimo izkustveno, v Sloveniji sta priporočeni zdravili nitrofurantoin in fosfomicin, enako kot v evropskih smernicah (3,4). Za zdravljenje lahko uporabimo tudi trimetoprim s sulfametoksazolom (TMP/SXT) pod pogojem, da je delež odpornih izolatov bakterije *Escherichia coli* manjši od 20 %; amoksicilin s klavulansko kislino ali cefalosporine (1,3-5). Amoksicilin brez klavulanske kisline evropske smernice odsvetujejo zaradi velikega deleža odpornih *E. coli*, uporaba fluorokinolonov pa je zelo omejena zaradi možnih resnih neželenih učinkov (3,6).

Mikrobiološke preiskave pri ANC niso potrebne, zato je zdravljenje okužbe izkustveno in temelji na nacionalnih priporočilih. Izjema so bolnice z atipičnimi simptomi ali če začetni antibiotik ni bil učinkovit (3). Zato reprezentativnih podatkov o povzročiteljih, njihovi občutljivosti za antibiotike in ustreznosti priporočil za

izkustveno zdravljenje iz rednega dela mikrobioloških laboratorijev nimamo. V številnih državah so zato izvedli raziskave, ki so vključevale bolnice z ANC (5,7-9). Rezultati so pokazali velike razlike med državami, predvsem v deležih proti antibiotikom odpornih izolatov. Raziskava ANC je tako potrebna v vsaki državi, v Sloveniji pa po našem vedenju še ni bila izvedena. Slovenska priporočila pri TMP/SXT temeljijo na podatkih rednega dela mikrobioloških laboratorijev, ki vključuje diagnosticiranje vseh kliničnih kužnin; podatki so dosegljivi na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti protimikrobnih zdravil (SKUOPZ) (10).

V septembru 2017 smo v Centru za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) ob sodelovanju zdravnikov iz splošnih in družinskih ambulant novogoriške in gorenjske regije začeli usmerjeno prospektivno raziskavo, v katero smo vključili bolnice s klinično sliko, ki je ustrezala definiciji ANC. Pri načrtovanju in izvedbi raziskave smo sledili vzoru raziskav v drugih evropskih državah (7-9). V aprilu 2018 smo raziskavo razširili še na novomeško regijo in dva meseca kasneje na celjsko regijo (11). V prispevku prikazujemo rezultate preiskav, opravljenih do zaključka raziskave, to je v obdobju od 15. 9. 2017 do 31.12. 2019. Rezultate raziskave smo primerjali z rezultati spremljanja odpornosti pri vzorcih iz rednega dela mikrobioloških laboratorijev.

2 Material in metode

V prispevku prikazujemo rezultate mikrobioloških preiskav vzorcev seča bolnic, ki smo jih v štirih oddelkih Centra za medicinsko mikrobiologijo NLZOH v Novi Gorici, Kranju, Novem mestu in Celju opravili v obdobju od 15. 9. 2017 do 31.12. 2019.

Bolnice, stare od 18 do izpolnjenih 65 let, z znaki ANC brez dejavnikov za zapleteno okužbo, so bile povabljeni v raziskavo ob pregledu v ambulantni družinske medicine. Sodelovalo je 8 zdravstvenih zavodov: 6 zdravstvenih domov (ZD Nova Gorica, ZD Radovljica, ZD Tržič, ZD Kranj, ZD Trebnje, ZD Celje), Ambulanta splošne medicine Vitalija in Zasebni zdravstveni zavod RR. Za sodelovanje se je odločilo 115 bolnic. Pogojev za sodelovanje ni izpolnjevalo 5 bolnic, v raziskavo pa smo jih vključili 110. Ob pregledu so bolnice podpisale soglasje, izpolnile vprašalnik z demografskimi podatki, podatki o znakih in simptomih okužbe ter o izključitvenih merilih za ANC. Zdravnik je izključil zapleteno okužbo in okužbo zgornjih sečil ter vprašalnik dopolnil z antibiotikom, ki ga je predpisal ob pregledu (12).

Pred začetkom zdravljenja so bolnice oddale vzorec srednjega curka seča po metodi čistega mokrenja. Vzorce smo preiskovali z metodo semikvantitativne urinkulture po standardnem postopku, rezultate smo obravnavali v skladu z evropskimi smernicami (13,14).

V raziskavi smo obravnavali 110 bolnic, ki so izpolnjevale vključitvene pogoje. Bolnice so bile stare 18 – 65 let, povprečna starost je bila 42,6 leta. V laboratoriju v Kranju smo obravnavali 76 bolnic (69,1 %), v Novi Gorici 19 (17,3 %), v Celju 11 (10 %) in v Novem mestu 4 bolnice (3,6 %). V nadaljnjo analizo povzročiteljev in njihove občutljivosti za antibiotike smo vključili le izolate 79 bolnic s pozitivnim rezultatom preiskave seča.

Občutljivost za antibiotike smo ugotavljali z metodo disk-difuzije in rezultate interpretirali po smernicah EUCAST (*angl.* The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (15-17). Po smernicah EUCAST rezultat za nitrofurantoin velja le za nezapletene okužbe sečil, pri enterobakterijah interpretacija velja le za vrsto *E. coli*, pri enterokokih le za vrsto *Enterococcus faecalis*, pri stafilokokih le za *Staphylococcus saprophyticus* in pri betahemolitičnih streptokokih le za *Streptococcus agalactiae* (15-17). Interpretacija za oralni fosfomicin (fosfomicin trometamol) po EUCAST velja le za nezapletene okužbe sečil, za druge okužbe interpretacije ni; do vključno leta 2020 je obstajala interpretacija za vse enterobakterije, od 2021 dalje pa zaradi strožjih meril le za vrsto *E. coli* (15-18). Za druge bakterije (*E. faecalis*, *S. agalactiae*, idr.) interpretacije za fosfomicin

ni, *S. saprophyticus* pa je proti fosfomicinu naravno (prirojeno, intrinzično) odporen (15-19).

V določenih primerih klinična učinkovitost antibiotika ni dovolj poznana in interpretacije rezultata po smernicah EUCAST ni, teh kombinacij bakterija/antibiotik nismo testirali: pri *E. faecalis* ni znana učinkovitost TMP/SXT; pri *Klebsiella* spp. in *Citrobacter* spp. ni dovolj podatkov za učinkovitost nitrofurantoina, pri enterobakterijah, ki niso *E. coli*, ni dovolj podatkov o učinkovitosti oralnega fosfomicina.

Da bi ugotovili, kako učinkovit je posamezen antibiotik (izraženo kot razmerje števila izolatov, občutljivih za določen antibiotik, in števila vseh izolatov), smo upoštevali prevalenco posamezne bakterijske vrste ali skupine med vsemi izolati in delež občutljivosti posamezne vrste ali skupine za določen antibiotik. Delež, ki ga k občutljivosti prispeva posamezna bakterijska vrsta, je zmnožek prevalence in deleža občutljivosti za antibiotik pri izolatih te vrste. Primer: delež *E. coli* med vsemi izolati v raziskavi je bil 0,738; občutljivost za nitrofurantoin je bila 100 %, tako *E. coli* k občutljivosti za nitrofurantoin prispeva zmnožek števil 0,738 in 100 %, torej 73,8 %. Pri kombinacijah bakterija/antibiotik, pri katerih klinična učinkovitost ni dovolj poznana in ni interpretacije, je pa učinkovitost antibiotika glede na dokumente EUCAST možna, smo delež občutljivosti navedli v intervalu, ki obsega občutljivost od 0 % do 100 % (20-22).

Za raziskavo smo pridobili pozitivno mnenje Komisije za medicinsko etiko RS (št. 0120-455/2016-2, KME 40/09/16).

3 Rezultati

Rezultat mikrobiološke preiskave seča je bil pri 79 bolnicah (71,8 %) pozitiven, pri 4 bolnicah (21,8 %)

Tabela 1: Število in prevalenca izolatov iz vzorcev seča pri ženskah z akutnim nezapletenim cistitisom.

Bakterija	Število	Prevalenca
<i>Escherichia coli</i>	62	0,74
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	0,10
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0,05
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,04
<i>Klebsiella</i> spp.	3	0,04
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,02
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,02
Skupaj	84	

Tabela 2: Število in delež izolatov iz vzorcev seča pri ženskah z akutnim nezapletenim cistitisom po starostnih skupinah.

Starostna skupina	Število preiskovanih	Število in delež (%) bolnic s pozitivno urinokulturo	Število izolatov skupaj	Število (N) in delež izolatov glede na vrsto				
				<i>E. coli</i> N (%)*	<i>S. saprophyticus</i> N (%)*	<i>S. agalactiae</i> N (%)*	<i>P. mirabilis</i> N (%)*	drugi N (%)*
18–30 let	25	21 (84,0)	22	12 (57,1)	6 (28,6)	0	2 (9,5)	2 (9,5)
31–40 let	27	19 (70,4)	20	16 (84,2)	1 (5,3)	1 (5,3)	0	2 (10,5)
41–50 let	22	12 (54,5)	13	12 (100,0)	0	0	1 (8,3)	0
51–65 let	36	27 (75,0)	29	22 (81,5)	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (3,7)	3 (11,1)
Skupaj	110	79 (71,8)	84	62 (78,5)	8 (10,1)	3 (3,8)	4 (5,1)	7 (8,9)

Legenda: *Delež izolatov glede na število bolnic s pozitivno urinokulturo v odstotkih. Število izolatov je majhno, zato je potrebno deleže obravnavati previdno.

negativen, pri 7 (6,4 %) pa so porasle tri ali več različnih vrst bakterij, kar smo opredelili kot verjetno kontaminacija vzorca ob odvzemu. Preiskavo smo zaključili brez antibiograma. Med pozitivnimi vzorci je bila v 74 primerih (93,7 %) ugotovljena ena vrsta bakterij in v 5 primerih (6,3 %) po 2 vrsti.

Število in prevalenco ugotovljenih povzročiteljev ANC prikazujemo v Tabeli 1, število in delež izolatov po starostnih skupinah pa v Tabeli 2. Med izolati je prevladovala *E. coli* (62 izolatov, 74 %), na drugem mestu je bila bakterija *S. saprophyticus* (8 izolatov, 10 %) in na tretjem *P. mirabilis* (4 izolati, 5 %). Delež ostalih bakterij

Tabela 3: Občutljivost in odpornost izolatov *E. coli* za antibiotike iz vzorcev seča pri ženskah z akutnim nezapletenim cistitisom.

Antibiotik	Število testiranih izolatov <i>E. coli</i>	Delež <i>E. coli</i> , občutljivih za antibiotik v %	Delež <i>E. coli</i> , odpornih proti antibiotiku v %
trimetoprim s sulfametoksazolom	62	85,5	14,5
nitrofurantoin	62	98,4	1,6
fosfomicin trometamol	58	100	0
norfloksacin	53	98,1	1,9
ciprofloksacin	62	98,4	1,6
ampicilin (in amoksicilin)*	62	72,6	27,4
amoksicilin s klavulansko kislino – interpretacija za nezapleteni cistitis	62	98,4	1,6
amoksicilin s klavulansko kislino - interpretacija za sistemske okužbe	62	95,2	4,8
cefadroksil	58	100	0
cefuroksim aksetil	62	100	0
cefiksim	58	100	0

Legenda: * Po smernicah EUCAST rezultat za ampicilin velja tudi za amoksicilin.

je bil manjši od 5 %. V vseh starostnih skupinah je prevladovala vrsta *E. coli*, v starostni skupini 18 do 30 let je bil delež *E. coli* najmanjši, 57,1 %, delež *S. saprophyticus* pa največji, 28,6 %. V ostalih starostnih skupinah je bil delež *E. coli* večji od 80 %, delež *S. saprophyticus* pa 5 % ali manj. Povprečna starost bolnic z *E. coli* je bila 44 let, bolnic s *S. saprophyticus* pa 30 let.

Občutljivost za antibiotike prikazujemo v **Tabelah 3 in 4**. Občutljivost sevov *E. coli* za TMP/SXT je bila 85,5 %, za nitrofurantoin 98,4 %, za fosfomicin trometamol 100 %. Sevov *E. coli* in drugih enterobakterij z encimi beta-laktamazami razširjenega spektra (*angl.* Extended Spectrum Beta – Lactamases, ESBL) nismo ugotovili.

Pri *E. coli* je bilo 42 izolatov (67,7 %), občutljivih za vse testirane antibiotike. Odpornost proti enemu antibiotiku smo ugotovili pri 12 izolatih (19,4 %), odpornost

proti dvema antibiotikoma ali več pa pri 8 izolatih (12,9 %): proti ampicilinu in hkrati proti TMP/SXT je bilo odpornih 6 izolatov (9,7 %), proti ampicilinu in hkrati proti amoksicilinu s klavulansko kislino (interpretacija za nezapleteni cistitis) 1 izolat (1,6 %) in proti TMP/SXT, ciprofloksacinu ter norfloksacinu tudi 1 izolat (1,6 %).

Vsi izolati *S. saprophyticus* (skupaj 8 izolatov) so bili občutljivi za vse testirane antibiotike: TMP/SXT, nitrofurantoin, ciprofloksacin, oksacilin, ampicilin in tetraciklin. Rezultat za ampicilin velja tudi za amoksicilin in amoksicilin s klavulansko kislino (17). Vsi 3 izolati *Streptococcus agalactiae* so bili občutljivi za: TMP/SXT, nitrofurantoin, ampicilin, amoksicilin, tetraciklin in vankomicin. Za fosfomicin in ciprofloksacin pri *S. agalactiae* ni interpretacije, antibiotika pri tej vrsti namreč nista učinkovita (15-17). Izolata *E. faecalis* sta bila občutljiva za nitrofurantoin, ciprofloksacin, ampicilin,

Tabela 4: Občutljivost izolatov za antibiotike iz vzorcev seča pri ženskah z akutnim nezapletenim cistitisom.

Bakterija/ antibiotik	Število izolatov	Prevalenca bakterijske vrste ali skupine	Delež občutljivih sevov med vsemi izolati v odstotkih								
			nitrofurantoin	trimetoprim/sulfametoksazol	ampicilin in amoksicilin	amoksicilin s klavulansko kislino	fosfomicin trometamol	cefadroksil	cefuroksim aksetil	cefiksime	ciprofloksacin
<i>Escherichia coli</i>	62	0,738	72,6	63,1	53,6	72,6 ⁽¹⁾	73,8	73,8	73,8	73,8	72,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	0,095	9,5	9,5	9,5	9,5 ⁽⁵⁾	0 ⁽²⁾	9,5	9,5	9,5	9,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,036	3,6	3,6	3,6 ⁽⁴⁾	3,6 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁶⁾	3,6	3,6	3,6	0 ⁽⁶⁾
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0,048	0 ⁽²⁾	3,6	3,6	4,8	0-4,6 ⁽³⁾	4,8	4,8	4,8	2,4
<i>Klebsiella spp.</i>	3	0,036	0-3,6 ⁽³⁾	3,6	0	3,6	0(6)	3,6	3,6	3,6	3,6
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,024	0-2,4 ⁽³⁾	2,4	0	2,4	0-2,4 ⁽³⁾	2,4	0 ⁽⁶⁾	2,4	2,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,024	2,4	0-2,4 ⁽³⁾	2,4	2,4 ⁽⁵⁾	0(6)	0(6)	0 ⁽⁶⁾	0 ⁽⁶⁾	2,4
Skupaj	84	1	88,1-95,2	85,8-88,2	72,6	98,9	73,8-80,8	97,7	95,3	97,7	92,9

Legenda:

⁽¹⁾ Interpretacija za nezapleteni cistitis.

⁽²⁾ Izolat je proti antibiotiku naravno odporen.

⁽³⁾ V smernicah EUCAST ni meril za interpretacijo rezultata antibiograma, učinkovitost antibiotika pri bakteriji ni dovolj znana, izida zdravljenja ni mogoče predvideti, je pa učinek glede na dokumente EUCAST možen, občutljivost navajamo v intervalu (20,21,22).

⁽⁴⁾ Rezultati za ampicilin, amoksicilin in amoksicilin s klavulansko kislino izhajajo iz rezultata za benzilpenicilin.

⁽⁵⁾ Rezultat za ampicilin velja tudi za amoksicilin in amoksicilin s klavulansko kislino.

⁽⁶⁾ V smernicah EUCAST ni meril za interpretiranje rezultata antibiograma, učinkovitost antibiotika pri bakteriji ni zadostna, EUCAST ga odsvetuje za zdravljenje (22).

amoksicilin in vankomicin.

Med izolati *Klebsiella* spp., *Citrobacter koseri* in *P. mirabilis* (skupaj 9 izolatov) je bil delež občutljivih sevov za TMP/SXT 88,9 %, za ciprofloksacin 85,7 %, za norfloksacin 77,8 %, za ampicilin in amoksicilin 33,3 %, za ostale antibiotike: amoksicilin s klavulansko kislino in oralne cefalosporine (cefadroksil, cefuroksim aksetil in cefiksim) so bili vsi testirani sevi občutljivi. Vrsta *P. mirabilis* je proti nitrofurantoinu naravno odporna, pri *Klebsiella* spp. in *Citrobacter* spp. pa interpretacije ni (15-18).

V **Tabeli 4** prikazujemo skupno občutljivost vseh izolatov za določen antibiotik. Pri tem smo upoštevali prevalenco posamezne bakterijske vrste ali skupine med vsemi izolati in delež občutljivosti posamezne vrste ali skupine za določeni antibiotik. Pri bakterijah, ki so naravno odporne proti določenemu antibiotiku (*P. mirabilis* proti nitrofurantoinu in *S. saprophyticus* proti fosfomicinu), smo pri deležu občutljivih sevov navedli 0 %.

Skupna občutljivost vseh izolatov je bila za TMP/SXT 85,8–88,2 %, za nitrofurantoin 88,1–95,2 %, za fosfomicin 73,8–80,8 %, za ampicilin in amoksicilin 72,6 %, za cefadroksil 97,7 % in za amoksicilin s klavulansko kislino 98,9 %.

V **Tabeli 5** prikazujemo primerjavo rezultatov občutljivosti *E. coli* pričujoče raziskave z rezultati spremljanja občutljivosti SKUOPZ za leto 2017 in rezultati

raziskave rednega dela NLZOH (preiskave seča bolnikov obeh spolov, starih 15 – 65 let) v letu 2016 (10,23). Spremljanje SKUOPZ vključuje rezultate občutljivosti bakterij iz rednega dela mikrobioloških laboratorijev in vključuje vse klinične kužnine, ločevanje rezultatov iz posameznih vrst kužnin (na primer iz seča) ni mogoče (10).

4 Razprava

Za ANC najmanj enkrat v življenju v povprečju zbolijo vsaka druga ženska, nemalokrat se okužbe ponavljajo (24-26). Tako je ANC pogost razlog za zdravljenje z antibiotikom v primarnem zdravstvu (26). Okužbo običajno zdravimo izkustveno z antibiotikom čim ožjega spektra, ki deluje na najpogostejše povzročitelje ANC. Zdravili izbire sta nitrofurantoin in fosfomicin trometamol. Alternativno zdravilo je TMP/SXT pod pogojem, da je delež odpornih sevov bakterije *E. coli* manjši od 20 % (1,3-5). V primeru, da navedenih antibiotikov pri bolnici ne smemo predpisati ali da jih bolnica slabo prenaša, lahko ANC zdravimo z betalaktamskimi antibiotiki: amoksicilinom s klavulansko kislino ali cefalosporini. Ti antibiotiki so širokega spektra in imajo neugoden ekološki vpliv (3). Amoksicilin brez klavulanske kisline evropske smernice odsvetujejo zaradi velikega deleža odpornih *E. coli* (3). Uporabo fluorokinolonov je Evropska agencija

Tabela 5: Primerjava deležev za antibiotike občutljivih *E. coli* v treh raziskavah.

Raziskava	SKUOPZ 2017	Vzorci seča obeh spolov (2016)	Akutni nezapleteni cistitis (2017–2019)
število izolatov <i>E. coli</i>	17.990–24.272	565	62
antibiotik	delež občutljivih sevov v %		
nitrofurantoin	99	99,6	98,4
fosfomicin trometamol	NP	NP	100
trimetoprim s sulfametoksazolom	70,2	62,7	85,5
ciprofloksacin	78,1	86,2	98,4
amoksicilin s klavulansko kislino - Interpretacija za nezapleteni cistitis	89,4	92,4	98,4
amoksicilin s klavulansko kislino - Interpretacija za sistemske okužbe	79,9	82,3	95,2
delež sevov ESBL v odstotkih	8,3	3,5	0

Tri raziskave: 1) spremljanje občutljivosti izolatov iz vseh kliničnih kužnin v 2017 v okviru Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti protimikrobnih zdravil (SKUOPZ) (10), 2) podatki izolatov iz seča bolnikov obeh spolov, starih 15 – 65 let, iz rednega dela dveh mikrobioloških laboratorijev NLZOH v letu 2016 (23) ter 3) rezultati raziskave nezapletenega cistitisa (ženske, stare 18 – 65 let; 15. 9. 2017–31. 12. 2019). Legenda: NP – ni podatka; ESBL – laktamaze beta razširjenega spektra.

za zdravila zaradi ugotovljenih resnih neželenih učinkov v preteklih letih zelo omejila, za zdravljenje ANC se lahko uporabljajo le izjemoma, kadar zdravljenje z drugim učinkovitim antibiotikom ni mogoče (6).

Ker mikrobiološka preiskava z nekaj izjemami pri bolnicah z ANC ni potrebna, nam pri načrtovanju izkustvenega zdravljenja in spremljanju ustreznosti priporočil za zdravljenje ANC podatki rednega dela mikrobioloških laboratorijev niso v pomoč. Potrebne so občasne usmerjene preiskave bolnic z ANC. Po našem vedenju je pričujoča raziskava, ki je od 15. 9. 2017 do 31. 12. 2019 potekala v NLZOH, prva raziskava ANC v Sloveniji. Pred tem so se občasno zbirali rezultati preiskovanja vzorcev seča za diagnosticiranje okužb sečil iz rednega dela laboratorijev. Rezultati rednega dela vključujejo predvsem vzorce bolnikov z zapletenimi okužbami zgornjih in spodnjih sečil, vzorce bolnikov s ponavljajočimi se okužbami ali pa vzorce bolnikov, pri katerih začetno zdravljenje okužbe sečil ni bilo učinkovito (23,27-29). Vzorci seča bolnic z ANC so pri rednem delu mikrobioloških laboratorijev zelo redki in jih ni mogoče ločiti od drugih vzorcev.

V raziskavi smo pri 79 (71,8 %) bolnicah s pozitivnim rezultatom urinokulture ugotovili 84 bakterijskih izolatov. Najpogosteje je bila ugotovljena bakterija *E. coli* (62 izolatov; prevalenca med vsemi izolati je bila 0,74), sledila je bakterija *S. saprophyticus* (8 izolatov; prevalenca 0,10). Druge bakterije so bile ugotovljene v manjšem številu. Rezultati so podobni rezultatom raziskav, ki so bile opravljene v drugih državah (7-9). V raziskavi ARESC, v kateri je sodelovalo 9 evropskih držav in Brazilija, je bil v letu 2009 delež *E. coli* v Avstriji 68,1 %, v Italiji 72,6 %, na Madžarskem 78,8 %, v ostalih sodelujočih državah pa 72,6–83,8 %; v povprečju 76,7 %. Delež *S. saprophyticus* je bil v Avstriji 2,2 %; v Italiji in na Madžarskem 0 %, v ostalih državah pa od 0–5,6 %, v povprečju 3,6 % (9). Razlike med državami so razmeroma velike in so verjetno predvsem posledica razlik v starosti bolnic.

Občutljivost za antibiotike je bila razmeroma dobra: pri *E. coli* je bila za nitrofurantoin 98,4 %, za TMP/SXT 85,5 %, za oralni fosfomicin in testirane oralne cefalosporine (cefadroksil, cefiksim in cefuroksim-aksetil) 100 %, za amoksicilin s klavulansko kislino po interpretaciji za nezapletene okužbe sečil in za ciprofloksacin 98,4 %. Cefadroksil, cefiksim in oralni cefuroksim so po smernicah EUCAST primerni samo za zdravljenje nezapletenih okužb sečil (15-18). Zelo podobni so bili rezultati raziskave, ki so jo v letih 2007 in 2008 opravili v Avstriji: odpornost sevov *E. coli* proti nitrofurantoinu je bila 0,7 %, proti fosfomicinu 0,7 %, proti TMP/SXT 14,4 % in proti ciprofloksacinu 4,1 % (8). V primerjavi

z obsežno mednarodno raziskavo ARESC pa je bil delež občutljivosti v Sloveniji večji. V raziskavo ARESC so vključili 2315 sevov *E. coli*, delež za TMP/SXT občutljivih je bil 70,5 %, za nitrofurantoin 95,2 %, za fosfomicin 98,1 %, za ciprofloksacin 91,8 %, za ampicilin 45,1 % in za amoksicilin s klavulansko kislino 82,1 % (9).

ANC je okužba, ki se pojavlja v domačem okolju pri sicer zdravih ženskah. Zato se pričakuje, da je občutljivost povzročiteljev večja kot pri bolnikih, ki so bili obravnavani v okviru rednega dela mikrobioloških laboratorijev. To potrjuje primerjava rezultatov občutljivosti *E. coli* pričujoče raziskave z rezultati spremljanja občutljivosti SKUOPZ za leto 2017 in rezultati raziskave rednega dela NLZOH v letu 2016 (Tabela 5). Razmeroma velike razlike v občutljivosti smo ugotovili pri TMP/SXT, ciprofloksacinu, amoksicilinu s klavulansko kislino in pri deležu sevov *E. coli* z encimi ESBL. Podatkov iz rednega dela laboratorijev za fosfomicin ni, občutljivost *E. coli* v pričujoči raziskavi ANC je bila 100 % (10,23).

Izolati *S. saprophyticus* so bili občutljivi za vse v raziskavo vključene antibiotike, razen za fosfomicin trometamol, na katerega je ta bakterijska vrsta naravno odporna (18). Število izolatov (8) je bilo majhno, zato smo pri interpretaciji previdni. Ker bakterija *S. saprophyticus* povzroča predvsem ANC, druge okužbe sečil pa zelo redko, so za ugotavljanje občutljivosti primerni tudi rezultati rednega dela mikrobioloških laboratorijev. V raziskavi, v kateri so v treh mikrobioloških laboratorijih NLZOH od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018 iz vzorcev sečil preiskovali 174 izolatov *S. saprophyticus*, so ugotovili občutljivost za TMP/SXT od 98–100 %, za nitrofurantoin od 96–100 % in za ampicilin od 93–96 %; rezultati za ampicilin veljajo tudi za amoksicilin (29).

Da bi ugotovili, kako primeren je za izkustveno zdravljenje ANC posamezen antibiotik, smo ugotavljali skupno občutljivost vseh izolatov za peroralne antibiotike. Skupna občutljivost vseh izolatov je bila za TMP/SXT 85,8–88,2 %, za nitrofurantoin 88,1–95,2 %, za oralni fosfomicin 73,8–80,8 %, za ampicilin in amoksicilin 72,6 %, za amoksicilin s klavulansko kislino (interpretacija za nezapletene okužbe sečil) 98,9 %, za cefadroksil in cefiksim 97,7 %, za cefuroksim aksetil 95,3 % in za ciprofloksacin 92,9 %. Zaradi ozkega spektra delovanja in manjšega vpliva na mikrobno ekologijo kot drugi antibiotiki, imajo nitrofurantoin, fosfomicin trometamol in TMP/SXT pomembno prednost pred cefadroksilom, amoksicilinom s klavulansko kislino, cefuroksim aksetilom in cefiksimom.

Fosfomicin je antibiotik širokega spektra za intravenosko zdravljenje, ki so ga v preteklosti uporabljali v kombinaciji z drugimi antibiotiki za zdravljenje pljučnice,

drugih okužb spodnjih dihal, okužb zgornjih dihal, osteomielitisa in številnih drugih okužb. Derivat fosfomicina, fosfomicin trometamol, je primeren za peroralno zdravljenje ANC, povzročena z *E. coli*. Interpretacija rezultatov za fosfomicin trometamol je bila v smernicah EUCAST za vse enterobakterije na voljo do vključno leta 2020, z letom 2021 pa so jo zaradi strožjih zahtev glede dokazov za učinkovitost ukinili. Kot kaže, oralni fosfomicin za druge bakterije ni dovolj učinkovit ali pa o klinični učinkovitosti ni dovolj dokazov (22). Občutljivost za fosfomicin trometamol je bila v tej raziskavi sorazmerno dobra. Izjema je starostna skupina 18–30 let, v kateri je bil delež *S. saprophyticus* razmeroma velik (28,6 %). Zato je v tej starostni skupini fosfomicin trometamol manj primeren za zdravljenje ANC.

Ampicilin in amoksicilin za izkustveno zdravljenje okužb sečil EUCAST zaradi velikih deležev odpornih *E. coli* odsvetuje. Fluorokinoloni (ciprofloksacin in drugi) so zelo učinkoviti, vendar je zaradi resnih in lahko trajnih neželenih učinkov Evropska agencija za zdravila njihovo uporabo zelo omejila; pri ANC je zdravljenje s fluorokinoloni omejeno le na primere, kadar ni na voljo drugega učinkovitega antibiotika (6). Zdravljenje s fluorokinoloni tudi zelo vpliva na človekovo mikrobioto in povzroči selekcijo odpornih bakterij. Znanstveniki so dokazali, da zdravljenje s ciprofloksacinom zmanjša absolutno število enterobakterij v črevesni mikrobioti in poveča delež proti ciprofloksacinu odpornih enterobakterij. Kolonizacijo s proti ciprofloksacinu odpornimi enterobakterijami so raziskovalci ugotovili tudi pri osebah, ki so bile v istem gospodinjstvu kot s ciprofloksacinom zdravljenе bolnice. Pri bolnicah, ki so bile zdravljenе z nitrofurantoinom, povečanja pogostosti proti ciprofloksacinu ali proti nitrofurantoinu odpornih sevov niso zaznali (30).

Pomanjkljivost pričujoče raziskave je majhno število obravnavanih bolnic in zato dolgo obdobje raziskave ter majhno število izolatov posamezne vrste, razen izolatov *E. coli*. Družinski zdravniki so v Sloveniji zelo obremenjeni in težko prevzemajo dodatne zadolžitve, kar je bila ključna ovira pri sodelovanju v raziskavi. Drug razlog, ki so ga navajali družinski zdravniki, je bil, da bolnic z ANC v ambulantah ni bilo toliko, kot so jih pričakovali.

Raziskava je bila izvedena v štirih regijah, največ bolnic je bilo obravnavanih na Gorenjskem (69,1 %). Zaradi

majhnega števila izolatov, spremljanja trendov in morebitnih razlik med regijami bi bilo smiselno raziskave ponoviti in vključiti več ali morda celo vse regije v državi.

5 Zaključek

Rezultati raziskave so pokazali, da je bila pri bolnicah z akutnim nezapletenim cistitisom najpogosteje ugotovljena bakterija *E. coli* (74 %), sledila je *S. saprophyticus* (10 %), delež ostalih bakterij je bil 5 % ali manj. Občutljivost *E. coli* za trimetoprim s sulfometoksazolom je bila 85,5 %, za nitrofurantoin 98,4 % in za fosfomicin 100 %. Izolati *S. saprophyticus* so bili občutljivi za vse testirane antibiotike, razen za fosfomicin, za katerega je bakterija naravno odporna. Skupna občutljivost vseh izolatov je bila za trimetoprim s sulfometoksazolom 85,8–88,2 %, za nitrofurantoin 88,1–95,2 %, za oralni fosfomicin 73,8–80,8 %; za ampicilin in amoksicilin 72,6 % ter za amoksicilin s klavulansko kislino 98,9 %. Ocenjujemo, da so rezultati dobra osnova za revizijo nacionalnih priporočil za zdravljenje akutnega nezapletenega cistitisa in bodo pomembno prispevali k racionalni rabi antibiotikov v Sloveniji.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Za sodelovanje, trud in podporo se zahvaljujemo vsem sodelujočim zdravnicam in zdravnikom 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, Špeli Grilc, Ani Skok, Andreji Štular, 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 kakor koli prispevali k izvedbi raziskave in vsem sodelavcem v mikrobioloških laboratorijih NLZOH v Kranju, Novi Gorici, Celju in Novem mestu.

Literatura

- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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;52:103-29. DOI: 10.1093/cid/ciq257 PMID: 21292654
- Car J, Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. *Zdrav Vestn*. 2003;72:79-83.
- Logar M, Nadrah K, Lindič J, Taskovska M, Smrkolj T, Beović B. Antibiotično zdravljenje okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, et al. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Infektološki simpozij 2017. Ljubljana. 29–31st October 2020; Ljubljana: Klinika za infektcijske bolezni in vročinska stanja; 2017.
- Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
- Kahlmether G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):69-76. DOI: 10.1093/jac/dkg028 PMID: 12493789
- European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Amsterdam: EMA; 2022 [cited 30 May 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf.
- Kahlmether G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO-SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(1):128-31. DOI: 10.1093/jac/dkg280 PMID: 12805266
- Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, Fink W, Spiegel W, Hoffmann K. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO-SENS II data from primary health care in Austria. *BMJ Infect Dis*. 2012;12:222. DOI: 10.1186/1471-2334-12-222 PMID: 22989349
- Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:407-13. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012 PMID: 19505803
- Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Ljubljana: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; 2022 [cited 2022 Jun 16]. Available from: https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf.
- Ribič H, Dermota U, Štrumbelj I, Grmek Košnik I, Sarjanović L, Berce I, et al. Preliminarni rezultati spremljanja občutljivosti za antibiotike pri akutnem nezapletenem cistitisu. Ljubljana: eNBOZ; 2022 [cited 2022 Jun 16]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_julij-avgust_0.pdf.
- Ribič H, Dermota U, Štrumbelj I, Grmek Košnik I, Berce I, Harlander T. Nezapletene okužbe sečil v Sloveniji. In: Pirš M, Maver-Vodičar P, ur. 9. Likiarjev simpozij: Okužbe sečil: [zbornik predavanj]. Ljubljana. Med Razgl. 2019;58:39-46.
- European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) European Urinalysis Guidelines. *Scan J clin Lab Invest Suppl*. 2000;231:1-86. PMID: 12647764
- Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1302186 PMID: 24224622
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1. EUCAST. 2017. Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. EUCAST. 2018. Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. EUCAST. 2019. Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0. EUCAST. 2021. Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The Intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1. EUCAST. 2016. Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Nitrofurantoin: Rationale for the clinical breakpoints, version 1.0, 2010. Växjö: EUCAST; 2023 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Trimethoprim – sulpha metoxazole. Rationale for the clinical breakpoints, version 1.0, 2017. Växjö: EUCAST; 2023 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Fosfomicin trometamol: Rationale for the clinical breakpoints, version 1.0, 2013. Växjö: EUCAST; 2023 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- Ribič H, Lugovski M, Dermota U, Kavka D. Novosti v mikrobiološki diagnostiki okužbe sečil. In: Govc Eržen J. Aktualno v družinski medicini: zbornik predavanj. 7. Majhnov dan. Celje. 16. 11. 2017; Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2017.
- Donnenberg M. Uncomplicated cystitis—not so simple. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1959-60. DOI: 10.1056/NEJMe1312412 PMID: 24224629
- Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel J. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):109-15. DOI: 10.1016/s1047-2797(00)00072-7 PMID: 11118930
- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Publ Health*. 1990;80(3):331-3. DOI: 10.2105/ajph.80.3.331 PMID: 2305919
- Križan-Hergouth V, Logar M. Diagnostika in etiologija okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Lejko-Zupanc T, Tomažič J, ur. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Infektološki simpozij 2017. Ljubljana. oktober 2017; Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD.
- Ribič H, Dermota U, Novak D, Harlander T, Kavčič M, Sarjanović L, et al. Odpornost povzročiteljev okužb sečil v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, 1949-, Čižman M, ur. Infektološki simpozij 2006. Zbornik predavanj. Ljubljana. 2006; Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2006.
- Maršič K, Jurišević Dodič A, Ribič H, Kavka D, Rak M, Lugovski M. Pomen koagulazno negativnih stafilokokov pri okužbah sečil. In: Pirš M, Maver-Vodičar P, ur. 9. Likiarjev simpozij: Okužbe sečil: [zbornik predavanj]. Ljubljana. Med Razgl. 2019;58:95-101.
- Stewardson AJ, Vervoort N, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, et al. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-9.