

Urinary tract infections and antimicrobial agents : a study into factors influencing the efficacy of antimicrobial agents

Citation for published version (APA):

Trienekens, T. A. M. (1993). *Urinary tract infections and antimicrobial agents : a study into factors influencing the efficacy of antimicrobial agents*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19931222tt>

Document status and date:

Published: 01/01/1993

DOI:

[10.26481/dis.19931222tt](https://doi.org/10.26481/dis.19931222tt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Urinary tract infections (UTI) are very common, especially in women. The infections are especially encountered in general practice, and remain a source of medical research. In this dissertation attention is paid to a number of factors that are important to the treatment of UTI with antibiotics. As a great deal has already been written on UTI, only the subjects relevant to this study are introduced in chapter I, namely the epidemiology of UTI, the defence mechanisms of the host, the virulence factors of *Escherichia coli* and the treatment of UTI.

In the majority of the cases the microorganism that causes UTI in individual patients in general practice is unknown. This means that the antimicrobial treatment is prescribed blindly, so without the general practitioner knowing the susceptibilities of the bacteria to antibiotics. Therefore epidemiological knowledge of the anticipated microorganisms with their susceptibilities to antibiotics is of the outmost importance to a successful treatment and, as such, also to curing the patient.

In chapter II we describe the research into the susceptibilities of the bacteria isolated from urine samples of women who saw their general practitioner with acute UTI complaints in the Maastricht area. The most common causative agent of UTI in general practice is *Escherichia coli* (80%). The susceptibilities to the antibiotic amoxycillin and sulphamethoxazole is so low, 60% and 78% respectively, that starting treatment blindly is too likely to fail. The susceptibilities of the bacteria to trimethoprim, co-trimoxazole, nitrofurantoin and norfloxacin is better, varying from 88 to 100%.

Besides similar percentages, also differences in susceptibilities are found in literature. An important cause of the differences in the literature found is the decreasing susceptibility in time as a result of acquiring resistance in the bacteria investigated. Also there are differences between countries and even between areas in one country. Therefore it is advisable to monitor the prevalence of resistance to antibiotics at regular intervals with the help of surveillance stations in the various areas in a country. Besides, research should be done into the underlying mechanism of resistance with the help of molecular biological techniques.

With respect to the treatment-advice for general practice this means that on the basis of our susceptibilities trimethoprim, co-trimoxazole, nitrofurantoin and norfloxacin are a good choice to start with blindly. However, as a part of the prevention of resistance to antibiotics it is advisable to restrict the use of norfloxacin to those cases where other antibiotics fail.

The length of the treatment also plays a role in the development of resistant bacteria. Bacteria acquire their resistance to antibiotics through mutation. In the large intestine sufficient bacteria ($>10^9$) are present for mutation to take place. The longer the treatment lasts, the longer concentrations of antibiotics are present in the large intestine and the greater a chance of a resistant mutant. So, if a shorter treatment can be given, this is also desirable with respect to the prevention of resistance.

In literature there is a lack of well-designed studies on short-term treatment for the various antibiotics carried out with a sufficient number of patients. In chapter III and VI the double-blind randomised study into the effectiveness of a three days' treatment is described, with the antibiotics cotrimoxazole and norfloxacin, research that was carried out with a sufficient number of patients. It appeared that a three days' course, with co-trimoxazole as well as with norfloxacin was as effective as a seven days' course to cure patients with acute uncomplicated UTI.

Not only the development of resistance, but also the compliance, side-effects and costs are thus affected favourably.

Not only shortening of the treatment period but also the dosage of the antibiotic is worth investigating. Since the time treatment with antibiotics was started it has been known that antibiotics in subinhibitory concentrations can affect bacterial growth without really killing them. It is possible that virulence factors of the bacteria, which are relevant to the adherence are affected by subinhibitory concentrations in such a way that the bacteria are not able to cause UTI any more.

In chapter V and VI the research into the influence of subinhibitory concentrations of three quinolones, namely norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin, on some virulence factors of *Escherichia coli* is described. The virulence factors studied are: the hemolytic activity, the adherence, P fimbriae and the production of aerobactin which all play an important role in the development of UTI.

The aerobactin production and the hemolytic activity were not affected by subinhibitory concentrations of these antibiotics. The quinolones did cause a decreased adherence of bacteria to uroepithelial cells. Also the adherence of P fimbriae was reduced by norfloxacin. Electron microscopic pictures showed no reduction or absence of fimbriae, however. Probably norfloxacin affects the receptors at the ends of the P fimbriae without preventing all production of fimbriae.

So the most important step in the development of UTI, namely the adherence of bacteria to the epithelium, is decreased by the presence of subinhibitory concentrations of quinolones. Considering this, prophylaxis of

UTI by giving subinhibitory concentrations of quinolones could be envisaged. However further research is necessary here.

In the concluding chapter the results as presented in the chapters II to VI are examined and discussed and recommendations are made as mentioned in this summary.

SAMENVATTING

Urineswegsinfecties (UWI) zijn een zeer vaak voorkomende kwaal, vooral bij vrouwen. Deze worden met name gezien in de huisartsenpraktijk, en blijven een bron van onderzoek voor de medische wereld. In dit proefschrift wordt aandacht besteed aan een aantal factoren die van belang zijn bij de behandeling van UWI met antibiotica. Omdat er al zeer veel geschreven is over UWI wordt in het eerste hoofdstuk alleen die onderwerpen ingeleid, die van belang zijn voor dit onderzoek, te weten, de epidemiologie van UWI, de verdedigingsmechanismen van de gastheer, de virulentiefactoren van *Escherichia coli* en de behandeling van UWI.

In de meerderheid van de gevallen is het microorganisme, dat de UWI bij individuele patiënten in de huisartsenpraktijk veroorzaakt niet bekend. Dat betekent, dat de antimicrobiële therapie blind wordt voorgeschreven, dus zonder dat de huisarts de antibioticagevoeligheden van de bacterie weet. Epidemiologische kennis van de te verwachten microorganismen met hun antibiotica-gevoeligheden is dan ook van het grootste belang voor het slagen van de therapie en als zodanig ook voor de genezing van de patient.

In hoofdstuk 2 wordt het onderzoek beschreven dat werd verricht naar de gevoeligheden van de bacteriën, geïsoleerd uit urines van vrouwen die met klachten van acute UWI bij hun huisarts in de regio Maastricht kwamen. De meest voorkomende verwekker van UWI in de huisartsenpraktijk is de *Escherichia coli* (80%). De gevoeligheden van deze bacteriën voor de antibiotica amoxicilline en sulfamethoxazole is zodanig laag, 60% en 78% respectievelijk, dat blind starten met therapie een te grote kans op falen geeft. Voor trimethoprim, co-trimoxazole, nitrofurantoinen en norfloxacin is de gevoeligheid van de bacteriën beter, variërend van 88% tot 100%.

In de literatuur worden naast overeenkomstige, ook verschillen in percentages gevoeligheden gevonden. Een belangrijke oorzaak van de gevonden verschillen is de afnemende gevoeligheid in de tijd ten gevolge van het verwerven van resistentie in de onderzochte populatie. Ook is er verschil tussen landen en zelfs tussen regio's onderling. Daarom is het goed om de prevalentie van antibioticaresistentie met geregelde tussenpozen te monitoren met behulp van peilstations in de verschillende regio's binnen een land. Bovendien zou met behulp van moleculair biologische technieken onderzoek gedaan moeten worden naar de onderliggende mechanismen van resistentie.

Met betrekking tot het therapieadvies voor de algemene praktijk betekent dit dat trimethoprim, co-trimoxazole, nitrofurantoinen en norfloxacin op basis van deze gegevens goede keuzes zijn om blind mee te starten. Echter in het kader van het voorkomen van antibioticaresistentie is het raadzaam het gebruik van norfloxacin te reserveren voor die gevallen waarin andere antibiotica falen.

Ook de duur van de therapie speelt een rol bij het ontstaan van resistente bacteriën. Bacteriën verwerven hun resistentie tegen antibiotica via mutaties. In de dikke darm zijn voldoende bacteriën ($>10^9$) aanwezig, om mutaties plaats te laten vinden. Des te langer de therapie duurt, des te langer antibioticaconcentraties in de dikke darm aanwezig zijn, en des te groter dus de kans op een resistente mutant. Als dus een kortere kuur gegeven kan worden, is dit dan ook wenselijk met betrekking tot het voorkómen van resistentie. De literatuur over kortere kuren vertoont echter nog een gebrek aan goed opgezette studies voor de verschillende antibiotica uitgevoerd met een voldoende aantal patiënten.

In hoofdstuk 3 en 4 wordt het dubbelblind gerandomiseerd onderzoek beschreven, met de antibiotica co-trimoxazole en norfloxacin, dat werd verricht met een voldoende aantal patiënten naar de effectiviteit van een driedaagse kuur. Hieruit bleek dat een driedaagse kuur, zowel met co-trimoxazole alsook met norfloxacin, even effectief was als een zevendaagse kuur om patiënten met een acute ongecompliceerde UWI te genezen.

Niet alleen de resistentieontwikkeling, maar ook de therapietrouw, bijwerkingen en de kosten worden zo in gunstige zin beïnvloed.

Net zoals verkorting van de therapieduur is ook de dosering van het antibioticum onderzoek waard. Al sinds de tijd dat antibiotica gebruikt worden is het bekend, dat antibiotica in subinhibitoire concentraties bacteriën in hun groei kunnen beïnvloeden, zonder dat ze daardoor werkelijk gedood worden. Het is mogelijk, dat virulentiefactoren van de bacteriën, die van belang zijn bij de aanhechting, door de subinhibitoire concentraties zodanig beïnvloed worden, dat de bacteriën niet meer in staat zijn om een UWI te veroorzaken.

In hoofdstuk 5 en 6 wordt dan ook het onderzoek beschreven naar de invloed van subinhibitoire concentraties van drie quinolonen, te weten norfloxacin, ofloxacin en ciprofloxacin, op enkele virulentiefactoren van *Escherichia coli*. De onderzochte virulentiefactoren zijn, de hemolytische activiteit, de aanhechting, P fimbriae en de aerobactine productie, welke allen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van UWI.

De aerobactine productie en de hemolytische activiteit werden niet beïnvloed door subinhibitoire concentraties van deze antibiotica. De quinolonen veroorzaakten echter wel een verminderde aanhechting van bacteriën aan uroepitheelcellen. Ook de P fimbriae werden in hun aanhechting verminderd door norfloxacin. Electronenmicroscopische opnames lieten echter geen vermindering of afwezigheid van fimbriae zien. Waarschijnlijk heeft norfloxacin dus een invloed op de receptoren, die aan het uiteinde van de P fimbriae zitten, zonder de gehele fimbriaeproductie te verhinderen.

De belangrijkste stap in het ontstaan van UWI, namelijk de aanhechting van bacteriën aan het epitheel, wordt dus verminderd door de aanwezigheid van subinhibitoire concentraties quinolonen. In dit kader zou de profylaxe van UWI door het geven van subinhibitoire concentraties quinolonen overwogen kunnen worden. Hiervoor moet echter nog nader onderzoek gedaan worden. Ter afsluiting worden in het laatste hoofdstuk de resultaten, zoals die beschreven zijn in de hoofdstukken 2 tot en met 6, besproken en bediscussieerd en worden aanbevelingen gedaan zoals die ook in deze samenvatting vermeld staan.