

## VODIČ ZA INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA

M. Grabe, T. E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, B. Wullt, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner

### Uvod

Infekcije urinarnog trakta (UTI) predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem najviše zbog svoje učestalosti. Klinički i eksperimentalno je dokazano da je ascendentni put mikroorganizama uz uretru jedan od najčešćih načina nastanka UTI, posebno kod mikroorganizama crevne flore (*E. Colli* i druge enterobakteriace). Ovo je logično objašnjenje veće učestalosti UTI kod žena nego muškaraca kao i većeg rizika od infekcije nakon kateterizacije mokraćne bešike.

### Klasifikacija i definicije

Iz praktičnih razloga UTI i infekcije muškog genitalnog trakta su klasifikovane u entitete definisane na osnovu kliničkih simptoma (Tabela 1).

#### Tabela 1: Klasifikacija urinarnih i infekcija muškog genitalnog trakta

- Ne-komplikovane infekcije donjeg urinarnog trakta (cistitis)
- Ne-komplikovani pijelonefritis
- Urosepsa

- Komplikovana UTI sa ili bez pijelonefritisa
- Urosepsa
- Uretritis
- Prostatitis, epididimitis, orhitis

Definicije bakteriurije i piurije su u tabeli 2.

#### Tabela 2: Signifikantna bakteriurija u odraslih

1.  $\geq 103$  uropatogena/ml u srednjem mlazu urina, akutni nekomplikovani cistitis u žena
2.  $\geq 104$  uropatogena/ml u srednjem mlazu urina, akutni nekomplikovani pijelonefritis u žena
3.  $\geq 105$  uropatogena/ml u srednjem mlazu urina kod žena ili  $\geq 104$  uropatogena/ml u srednjem mlazu urina, kod muškaraca, komplikovana UTI.
4. U slučaju suprabubične punkcije urina, nalaz bilo kog broja bakterija je relevantan.

#### Asimptomatska bakteriurija

Ona je definisana kao dve pozitivne urinokulture koje su uzete u razmaku od više od 24h, koje sadrže  $10^5$  uropatogena/ml iste bakterijske loze (obično se može dokazati samo vrsta).

#### Piurija

Predstavlja 10Le po HPF – „high power field“ (x400) u resuspendovanom sedimentu centrifugovanog urina ili po  $\text{mm}^3$  urina. Rutinske pretrage „dipstick“ metodom se mogu koristiti, uključujući leukocitni esteraza test, kao i procenu vrednosti Hgb i nitrata.

## Uretritis

Simptomatski uretritis karakteriše otežano mokrenje i purulentni iscedak.

## Klasifikacija prostatitisa-sindrom hroničnog pelvičnog bola / chronic pelvic pain syndrome (CPPS)

Preporučena je klasifikacija u skladu sa NIDDK/ NIH (Tabela 3).

**Tabela 3: Klasifikacija prostatitisa po NIDDK/NIH**

I Akutni bakterijski prostatitis (ABP)
II Hronični bakterijski prostatitis (CBP)
III Hronični pelvični bolni sindrom (CPPS)
a. Inflamatorni CPPS: WBC u EPS/izmokrenog urina-3 (VB3)/semena tečnost
b. Ne-inflamatorni CPPS: bez WBC/EPS/VB3/semena tečnost
IV Asimptomatski inflamatorni prostatitis (histološki verifikovan).

## Epididimitis i orhitis

Većina slučajeva epididimitisa, sa ili bez orhitisa, je izazvana običnim urinarnim patogenima. Opstrukcija mokraćne bešike i urođene genitalne malformacije su faktori rizika za ovaj tip infekcije. Kod mlađe populacije česta je infekcija hlamidijom trahomatis.

## Dijagnoza

### UTI (opšte)

Istorija bolesti, fizikalni pregled, „dipstick“ urinanaliza, uključujući i Le, Er i nitritnu reakciju, se preporučuje za rutinsku

dijagnostiku. Osim u izolovanim epizodama nekomplikovane donje UTI (cistitis) kod zdravih žena u premenopauzi, UK se preporučuje se kod svih ostalih vrsta UTI, što omogućava da se antimikrobna terapija prilagodi na adekvatan način.

## Pijelonefritis

U slučaju sumnje na pijelonefritis može biti potrebno uraditi procenu gornjeg urinarnog trakta kako bi se isključila opstrukcija ili nefrolitijaza.

## Uretritis

Na piogeni uretritis ukazuje nalaz > od 5Le po HPF (x1000) u mrlji sekreta ili uretralnom razmazu, a u slučaju gonoreje, Gonokok je lokalizovan intracelularno kao G-negativni diklokok. Pozitivan leukocitni esteraza test ili > od 10Le po HPF (x400) u prvom urinu je patognomoničan nalaz.

## Prostatitis /CPSS

U pacijenata sa simptomima sličnim prostatitisu treba napraviti diferencijalnu dijagnozu između bakterijskog prostatitisa i CPPS. Ovo je najbolje uraditi testom četiri čaše po Meares&Stamey, ako se mogu prethodno isključiti akutna UTI i STD.

## Lečenje i profilaksa

Lečenje UTI zavisi od brojnih faktora. U tabeli 4 se nalazi prikaz najčešćih patogena, antimikrobnih agenasa i trajanja lečenja kod različitih bolesti. Profilaksa se preporučuje kod pacijenata sa rekurentnim UTI. U tabeli 5 se vidi preventivni efekat profilakse kod žena sa rekurentnom UTI.

**Tabela 4: Preporuke za primenu antibiotske terapije u urologiji**

Dijagnoza	Najčešći patogeni uzročnik	Inicijalna, empirijska AB terapija	Trajanje terapije
Akutni cistitis, nekomplikovani	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E. colli</li> <li>• Klebsiella</li> <li>• Proteus</li> <li>• Staphylococcus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX</li> <li>• Nitrofurantoin</li> <li>• Fosfomicin trometamol</li> <li>• Pivmecillinam</li> <li>• Fluorohinolon 1,2</li> </ul>	3 dana 5-7 dana Jedan dan  3-7 dana 1-3 dana
Akutni pijelonefritis, nekomplikovan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E. colli</li> <li>• Proteus</li> <li>• Klebsiella</li> <li>• Ostale enterobakterije</li> <li>• Staphylococcus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorohinoloni<sup>1</sup></li> <li>• Cephalosporin (3a grupa)</li> </ul> Alternative: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminopenicilin /BLI</li> <li>• Aminoglikozidi</li> </ul>	7-10 dana
UTI sa komplikovanim faktorima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E. colli</li> <li>• Enterococcus</li> <li>• Pseudomonas</li> <li>• Staphylococcus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorohinoloni<sup>1</sup></li> <li>• Aminopenicilin /BLI</li> <li>• Cefalospirini (2 grupa)</li> <li>• Cefalosporini (3a grupa)</li> </ul>	3-5 dana nakon smanjenja temperature
Nazokomijalne UTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klebsiella</li> <li>• Proteus</li> </ul>	U slučaju neuspeha inicijalne terapije nakon 1-3 dana ili pogoršanja kliničke slike:	
Akutni pijelonefritis, komplikovani	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobakter</li> <li>• Ostale enterobakterije</li> <li>• Candida</li> </ul>	U slučaju Pseudomonasa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorohinoloni, ukoliko inicijalno nisu korišćeni</li> <li>• Acilaminopenicilini/BLI</li> <li>• Cefalosporini (3b)</li> <li>• Karbapenemi</li> <li>• Aminoglikozidi</li> </ul> U slučaju Kandidate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukonazol</li> <li>• Amfotericin B</li> </ul>	

Akutni prostatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E. coli</li> <li>• Ostale enterobakterije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorohinoloni<sup>1</sup></li> </ul>	Akutno: 2-4 nedelje
Akutni epididimitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomonas</li> <li>• Enterokokus</li> <li>• Stafilokok</li> <li>• Chlanidija</li> <li>• Ureoplasma</li> </ul>	Alternativa u slučaju bakterijskog prostatitisa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporin (grupa 3a/b)</li> <li>• U slučaju Chlamidije ili Ureoplasme:</li> <li>• Doxiciklin</li> <li>• Makrolide</li> </ul>	Hronično: 4–6 nedelja ili duže
Urosepsa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E. coli</li> <li>• Ostale enterobakterije</li> </ul> Nakon uroloških intervencija – multirezistentni sojevi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomonas</li> <li>• Proteus</li> <li>• Serratia</li> <li>• Enterobakter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporin (3a/b)</li> <li>• Fluorohinoloni<sup>1</sup></li> <li>• Anti-Pseudomonas aktivni acilaminopenicilin/BLI</li> <li>• Karbapenem</li> <li>• Aminoglikozidi</li> </ul>	3–5 dana nakon smanjenja temperature

BLI-inhibitori beta laktamaze, UTI- infekcija urinarnog trakta,<sup>1</sup>Fluorohinoloni sa dominantnom renalnom ekskrecijom,<sup>2</sup>Izbegavati fluorohinolone u nekomplikovanim cistitisima kad god je moguće.

## Posebna stanja

### UTI u trudnoći

Asimptomatska bakteriurija se leči prosečno 7 dana, na osnovu testa osetljivosti. Za rekurentne infekcije (simptomatske ili asimptomatske) 125–250 mg/ dan Cefalexina ili Nitrofurantoina 50 mg/dan, može da se koristi kao profilaksa.

### UTI kod žena u postmenopauzi

Kod žena sa rekurentnom infekcijom preporučuje se intravaginalni estriol. Ukoliko to nije efikasno treba dodati AB profilaksu.

### UTI kod dece

Lečenje traje od 7–10 dana. Treba izbegavati korišćenje tetraciklina i fluorohinolona zbog neželjenih dejstava na okoštavanje i denticiju.

### Akutna nekomplikovana UTI kod mlađih muškaraca

Lečenje treba da traje minimalno 7 dana.

### Komplikovana UTI usled uroloških poremećaja

Treba lečiti primarni poremećaj, najbolje nekom terapijskom procedurom koja obezbeđuje permanentno izlječenje. Kad god je moguće lečenje treba uskladiti sa nalazom UK kako bi se izbegla rezistencija

### Sepsa u urologiji (Urosepsa)

Pacijenti sa UTI mogu razviti sepsu. Rani znaci sistemskog inflamatornog odgovora (groznica ili hipotermija, tahikardija, tahipnea, hipotenzija, oligurija, leukopenija) treba da se prepoznaju kao prvi znaci eventualnog multiorganskog popuštanja. Uz adekvatnu antibiotsku terapiju, neophodna je i sistemska, suportivna terapija a nekada i intenzivna nega koja bi imala za cilj spašavanje života pacijenta. Bilo koja opstrukcija urinarnog trakta mora da se tretira drenažom.

Tabela 5: Preporuke za antibiotsku profilaksu rekurentnih nekomplikovanih UTI	
<b>Standardni režim</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nitrofurantoin</li><li>• Nitrofurantoin makrokristali</li><li>• TMP-SMX</li></ul>	50 mg/dnevno 100 mg/dnevno 40/200 mg/dnevno ili tri puta nedeljno
<ul style="list-style-type: none"><li>• TMP</li><li>• Fosfomicin trometamol</li></ul>	100 mg/dnevno 3g/10 dana
<b>„Breakthrough infections“</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ciprofloxacin</li><li>• Norfloxacin</li><li>• Pefloxacin</li></ul>	125 mg/dnevno 200–400 mg/dnevno 800 mg/nedeljno

Tokom trudnoće	
• Cefalexin	125 mg/dnevno
• Cefaclor	250 mg/dnevno

TMP – trimetoprim-sulfametoksazol

### Praćenje pacijenata sa UTI

- Za rutinsko praćenje nekomplikovane UTI i pijelonefritisa kod žena dovoljan je nalaz analize urina.
- Kod žena sa rekurentnom UTI u okviru dve nedelje, preporučuje se ponovno rađenje urinokulture kao i antimikrobno testiranje i evaluacija urinarnog trakta.
- Kod starih novootkrivena recidivantna UTI zahteva kompletnu evaluaciju UT
- Kod muškaraca sa UTI urološku evaluaciju treba uraditi kod adolescenata, pacijenata sa rekurentnim infekcijama kao i u svim slučajevima pijelonefritisa. Ova preporuka se treba primeniti kod pacijenata sa prostatitisom, epididimitisom i orhitisom.
- Kod dece pretrage su neophodne nakon javljanja dve epizode UTI kod devojčica odnosno jedne epizode kod muškaraca. Preporučuje se ultrazvuk UT sa cisto-uretrografijom.

### Uretritis

Sledeći vodiči su u skladu sa preporukama centra za kontrolu bolesti i prevenciju. Za lečenje gonoreje preporučuje se sledeća antimikrobna terapija:

Prvi izbor	Drugi izbor
Cefixim 400 mg per os kao jednokratna doza	Ciprofloxacina 500 mg per os ili
Ceftriaxon 1g i.m. kao jednokratna doza (i.m sa lokalnim anestetikom)	Ofloxacina 400 mg per os ili Levofloxacina 250 mg per os kao jednokratna doza
Kako je gonoreja često udružena sa infekcijom izazvanom Chlamidijama, treba dodati i terapiju za Chlamidiju. Sledeći tretman se pokazao efikasno u lečenju Chlamydia trachomatis infekcija:	
Prvi izbor	Drugi izbor
Azitromicin 1g (= 4 caps. 250 mg) per os kao jednokratna doza	Eritromicin 4 puta dnevno 500 mg 7 dana
Doxiciklin dva puta dnevno 100 mg per os 7 dana	Ofloxacina dva puta dnevno 300 mg per os ili Levofloxacina jednom dnevno 500 mg per os 7 dana

Ako terapija ne uspe treba razmotriti infekciju Trchomonas vaginalis ili Mycoplasma spp. One se mogu lečiti kombinacijom Metronidazola (2gr per os kao singl doza) i Eritromicina (500 mg per os 4xdnevno tokom 7 dana).

### Prostatitis

Akutni bakterijski prostatitis može biti ozbiljna infekcija. Neophodna je parenteralna primena visokih doza AB kao što za

aminoglikozidi, penicilinski derivati, cefalosporini 3 generacije, sve do vraćanja parametara infekcije na normalne vrednosti i normalizacije telesne temperature. U lakšim slučajevima fluorohinoloni se mogu dati oralno tokom 10 dana. Hronični bakterijski prostatitis i inflamatorni CPPS zahtevaju oralnu terapiju fluorohinolonom ili trimetoprimom tokom 2 nedelje od postavljanja dijagnoze. Potrebno je ponovo pregledati pacijenta i nastaviti davanje antibiotika ukoliko su bakteriološke kulture bile pozitivne pre tretmana ili ako pacijent navodi poboljšanje stanja. Ukupni period lečenja bi trebalo da bude od 4–6 nedelja.

### Kombinacija AB i alfa blokatora

Urodinamske studije pokazuju povećan pritisak zatvaranja uretre kod pacijenata koji imaju hronični prostatitis. Objavljeni su rezultati da terapija AB i alfa blokatorima ima veću stopu izlečenja nego monoterapija AB kod inflamatornih CPPS. Ovaj vid lečenja favorizuje većina urologa.

**Hirurgija:** uopšteno hirurgiju treba izbegavati u lečenju prostatitisa osim za drenažu apscesa prostate.

### Epididimitis, orchitis

Pre AB terapije treba uraditi mikrobiološku analizu brisa uretre i analizu srednjeg mlaza urina. Prva terapija izbora su fluorohinoloni, posebno oni koji dobro reaguju protiv C. Trachomatis (npr. Ofloxacina, Levofloxacina) zbog njihovog širokog AB spektra i dobrog širenja u tkiva urogenitalnog trakta.

**Tabela 6: Preporuke za peri-operativnu antibakterijsku profilaksu u urologiji**

	Patogeni	Profilaksa	Antibiotici	
<i>Dijagnostičke procedure</i>				
Transrektalna biopsija prostate	Enterobacteriaceae	Svi pacijenti	Fluorohinoloni TMP±SMX Metronidazol	Jednokratne doze su efikasne u pacijenata sa malim rizikom. Razmotriti produženu primenu u rizičnih pacijenata
Cistoskopija Urodinamske studije	Enterobacteriaceae Enterococcus Staphylococcus	Ne	TMP±SMX Cefalosporini 2 generacije	Razmotriti u rizičnih pacijenata
Ureteroskopija	Enterobacteriaceae Enterococcus Staphylococcus	Ne	TMP±SMX Cefalosporini 2 generacije	Bez studija
<i>Endourološka hirurgija i ESWL</i>				
ESWL	Enterobacteriaceae Enterococcus	Ne	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI	U pacijenata sa stentom ili nefrostomom ili ostali faktori rizika
Ureteroskopija za nekomplikovan distalni kamen	Enterobacteriaceae Enterococcus Staphylococcus	Ne	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI Fluorohinoloni	Razmotriti u rizičnih pacijenata
Ureteroskopija proksimalnog ili inklaviranog kamena i perkutana ekstrakcija kamena	Enterobacteriaceae Enterococcus Staphylococcus	Svi pacijenti	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI Fluorohinoloni	Kratkotrajno, dužina individualna, IV prilikom operacija

TUR prostate	Enterobacteriaceae Enterococcus	Svi pacijenti	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI	Pacijenti niskog rizika i kada je u pitanju mala prostata, nije potrebna profilaksa
TUR tumora mokraćne bešike	Enterobacteriaceae Enterococcus	Ne	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI	Razmotriti kod rizičnih pacijenata i kod velikih tumora
<b>Otvorene ili laparoskopske operacije u urologiji</b>				
Čiste operacije	Patogeni povezani sa kožom, Stafilokok, patogeni povezani sa kateterom	Ne		Razmotriti u pacijenata sa visokim rizikom. Kratkotrajna postoperativna kateterizacija ne zahteva tretman
Čiste kontaminirane (otvaranje urinarnog trakta)	Enterobacteriaceae Enterococcus Staphylococcus	Preporučeno	TMP±SMX Cefalosporini 2 i 3 generacije Aminopenicilin/BLI	Jednokratno peri-operativno
Čiste/kontaminirane/kontaminirane rane (upotreba segmenta creva)	Enterobacteriaceae Enterococcus Anaerobi Bakterije povezane sa kožom	Svi pacijenti	Cefalosporini 2 i 3 generacije Metronidazol	Kao kod kolo-rektalne hirurgije
Implantacija proteze	Bakterije povezane sa kožom, Stafilokok	Svi pacijenti	Cefalosporini 2 i 3 generacije Penicilin	

*TMP-trimetoprim, SMX-sulfometoksal*



U slučajevima infekcijom *C. Trachomatis* lečenje se može nastaviti sa 200 mg/ dan Doxaciklina, čime bi ukupni period lečenja bio bar dve nedelje. Makrolidni AB su alternativa. U slučaju infekcije *C. Trachomatis* treba lečiti i seksualnog partnera.

## Preoperativna AB profilaksa i urološka hirurgija

Osnovni cilj antimikrobne profilakse je prevencija simptomatskih ili febrilnih genito-urinarnih infekcija kao što su: akutni pijelonefritis, prostatitis, epididimitis i urosepsa, kao i ozbiljne infekcije rana. Preporuke za kratkotrajnu perioperativnu AB profilaksu kod standardnih uroloških intervencija su navedene u tabeli 6.