

## **ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice 2007**

Višnja Škerk<sup>1</sup>, Arjana Tambić Andrašević<sup>1</sup>, Saša Andrašević<sup>1</sup>, Edita Sušić<sup>2</sup>, Ana Mlinarić Džepina<sup>3</sup>, Vesna Mađarić<sup>4</sup>, Slobodan Milutinović<sup>5</sup>, Ivan Krhen<sup>6</sup>, Ljiljana Perić<sup>7</sup>, Jugo Bagatin<sup>8</sup>, Mario Ćorić<sup>9</sup>, Daniel Ferlin<sup>10</sup>, Irina Cazin<sup>1</sup>, Gordana Tomac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, <sup>2</sup>Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije, Šibenik, <sup>3</sup>Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba, <sup>4</sup>Opća bolnica Koprivnica, <sup>5</sup>Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb, <sup>6</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, <sup>7</sup>Klinička bolnica Osijek, <sup>8</sup>Klinička bolnica Split, <sup>9</sup>Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, <sup>10</sup>Dom zdravlja Umag

# SADRŽAJ

## 1.0 Uvod

## 2.0 Izrada smjernica

2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica–ISKRA inicijativa

2.2 Radna grupa za izradu smjernica

2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupanj preporuke

2.3.1 Pregled literature

2.3.2 Snaga dokaza

2.3.3 Stupanj preporuke

2.4 Savjetovanja i recenzije

2.4.1 Stručna društva i institucije koje podržavaju smjernice

2.4.2 Pokusna primjena smjernica

2.4.3 Međunarodni savjetnici

2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e

2.5 Obnavljanje smjernica

## 3.0 Klasifikacija IMS

## 4.0 Dijagnoza i antimikrobno liječenje IMS

4.1 Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi koje nisu trudne

4.2 Akutni nekomplicirani pijelonefritis

4.3 Komplicirane IMS

4.3.1 IMS muškaraca

4.3.2 Komplicirane IMS uz prisustvo funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti

4.3.3 Bolničke IMS i IMS uz prisustvo stranog tijela (kateter)

4.3.4 IMS u trudnica

4.3.5 IMS u žena u post-menopauzi

4.4 Asimptomatska bakteriurija

4.5 Rekurentne IMS

## 5.0 Bitne činjenice pri interpretaciji mikrobioloških nalaza i liječenju IMS

## **6.0 Zaključci iz literature**

## **7.0 Dodatak 1**

## **8.0 Dodatak 2**

## **9.0 Zahvala**

## **10.0 Sukob interesa**

## **11.0 Literatura**

### **Uvod**

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova.

IMS heterogena su grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajući čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Cilj liječenja IMS jest nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije.

Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru.

Ove smjernice se odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu IMS u odraslih osoba i djece starije od 12 godina te donose preporuke za liječenje infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekompliciranog pijelonefritisa, kompliciranih IMS sa ili bez pijelonefritisa, asimptomatske bakteriurije te rekurentnih IMS. Ove smjernice ne odnose se na spolno prenosive bolesti, uretritis, epididimitis, orhitis ili prostatitis kojeg uzrokuju spolno prenosivi uzročnici.

Smjernice su prvenstveno namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama.

Pridržavanje preporuka koje donose smjernice neće osigurati povoljan ishod u svakom slučaju, niti je cilj ovih smjernica dati pregled svih dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom izboru za pojedinog bolesnika donosi nadležan liječnik. Međutim, budući da ove smjernice donose preporuke za odabir pojedinog terapijskog pristupa za većinu bolesnika sa simptomima IMS, bilo kakva odstupanja od nacionalnih smjernica ili lokalnih preporuka moraju se detaljno zabilježiti u bolesnikov karton.

## 2.0 Razvoj smjernica

### 2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – ISKRA inicijativa

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske inicirala je razvoj nacionalnih smjernica iz nekoliko područja medicine gdje antimikrobna terapija igra značajnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike koju je usvojilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH prema preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibiotske terapije uzeti su u obzir zbirni podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj i već od 2004. godine postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava. Smjernice su donesene koristeći principe AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.<sup>1 [1]</sup>

### 2.2 Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu smjernica **antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava**.

#### **Članovi Radne grupe za IMS** (po abecednom redu):

Višnja Škerk, voditeljica, Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Saša Andrašević, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive bolesti

Jugoslav Bagatin, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

Mario Ćorić, Hrvatsko društvo za urološku ginekologiju

Daniel Ferlin, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu

Ivan Krhen, Hrvatsko društvo za urologiju

Vesna Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

Slobodan Milutinović, Hrvatsko društvo za nefrologiju

Ana Mlinarić Džepina, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

Ljiljana Perić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

Edita Sušić, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Arjana Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

## 2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

### Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG koristila je postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava<sup>2 [2], 3[3]</sup>; IDSA smjernice za antimikrobno liječenje akutnog nekompliciranog bakterijskog cistitisa i pijelonefritisa u žena<sup>4 [4]</sup>; Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections koje je sastavilo European Association of Urology<sup>5 [5]</sup>; National Clinical Guideline SIGN 88 - Management of Suspected Bacterial Urinary Tract Infections in Adults koje je donijelo Scottish Intercollegiate Guidelines Network u 2006.god.<sup>6 [6]</sup>; Nizozemske smjernice za antimikrobno liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava<sup>7 [7]</sup> kao i članke navedene u popisu literature.

Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews. Kod pretraživanja literature korištene su sljedeće ključne riječi: infekcija mokraćnog sustava, dijagnoza, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.<sup>8 [8], 9[9], 10[10], 11[11], 12[12], 13[13]</sup>

Smjernice se temelje na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, kao i prijedloga i komentara kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antibiotskom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine.

### 2.3.2 Snaga dokaza

Tablica 1. Snaga dokaza prema US Agency for Health Care Policy and Research<sup>14 [14]</sup>

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju meta-analize randomiziranih kliničkih studija
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane quasi-eksperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja

IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta
----	---

### 2.3.3 Stupanj preporuke

Tablica 2. Stupanj preporuke za korištenje smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research<sup>14</sup>

Stupanj preporuke	Vrsta preporuke
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje.
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja.
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete.

## 2.4 Savjetovanja i recenzije

### 2.4.1 Nacionalna društva i ustanove koje podržavaju smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njenih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova obavijestit će sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na Internet stranici ISKRA-e <http://iskra.bfm.hr> tijekom dva mjeseca. Liječnici opće prakse će također biti obaviješteni o smjernicama na koje mogu dati svoje komentare kroz mrežu predstavnika domova zdravlja. Radna grupa će analizirati dobivene komentare na prijedlog smjernica.

### 2.4.2 Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernice će u svakodnevnoj praksi koristiti pet do deset specijalista urologa, ginekologa, infektologa, nefrologa te 47 liječnika opće prakse. Liječnici koji će koristiti smjernice u pokusnom razdoblju, bilježiti će

svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik, koji će se temeljiti na pitanjima o primjenjivosti odnosno realnosti primjene smjernica. Članovi radne grupe će razmotriti dobivene prijedloge i komentare, te ih uzeti u obzir prilikom objavljivanja finalne verzije smjernica.

### **2.4.3 Međunarodni savjetnici**

Kao dio MATRA projekta “Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini” pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna tijekom izrade smjernica. Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (SWAB) sudjelovali su u izradi smjernica kroz niz radionica o pisanju preporuka te u osobnim kontaktima s članovima radne grupe.

### **2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e**

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

Arjana Tambić Andrašević, voditeljica ISKRA-e, Referentni centar za praćenje antimikrobne rezistencije  
Valerija Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske  
Borislav Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju  
Ljiljana Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti  
Tonči Buble, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje  
Igor Francetić, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju  
Smilja Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije  
Vesna Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju  
Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva  
Marina Payerl Pal, Hrvatski odbor za praćenje antimikrobne rezistencije  
Jasenka Škrilin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju  
Andrea Tomljenović, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske  
Marija Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

I

### **2.5 Obnavljanje smjernica**

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih 5 godina ili ranije, ukoliko bude postojao valjani razlog (npr. porast rezistencije, novi antibiotici).

## **3.0 Klasifikacija IMS**



Smjernice su u skladu s IDSA (Infectious Diseases Society of America)<sup>15 [15]</sup> i ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)<sup>16 [16]</sup> podjelom IMS jer se na taj način jednostavno mogu prepoznati prilikom prve posjete bolesnika liječniku kada se odlučuje o odabiru terapije.

IMS se dijele na:

1. akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis
3. komplicirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatska bakteriurija
5. rekurentne IMS (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika)

## 4.0 Dijagnoza i antimikrobno liječenje IMS

Tablica 4.1. Kriteriji za dijagnostiku i antimikrobno liječenje IMS

	Kategorija	Kliničke karakteristike	Laboratorijske pretrage	Antimikrobno liječenje **
1	<b>Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne</b>	Dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, bez vrućice ili malo povišena temperatura ( $\delta$ 37,5°C), nekomplikirana sporadična epizoda	“dipstick” test leukocitne esteraze ( $\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> ) i “dipstick” test nitrita	<b>Prvi izbor:</b> nitrofurantoin 2-3x100 mg po. / 7 dana  <b>Alternativa:</b> koamoksiklav 2x1 g po. / 7 dana cefaleksin 2x1 g po. / 7 dana norfloksacin 2x400 mg po. / 3 dana
2	<b>Akutni nekomplikirani pijelonefritis</b>	Vrućica (>38°C), zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez klinički dokazane abnormalnosti urotakta (ultrasonografija, radiografija)	$\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> + $\geq 10^4$ bakterija/mL*	<b>AMBULANTNO LIJEČENJE</b> <b>Prvi izbor:</b> koamoksiklav 2x1 g po. / 10-14 dana  <b>Alternativa:</b> cefalosporini II. i III. generacije / 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg po., ceftibuten 1x400 mg po.) ciprofloksacin 2x500 mg po. / 7-10 dana ***  <b>BOLNIČKO LIJEČENJE</b> <b>Ukoliko je hospitalizacija neophodna</b> terapiju započeti parenteralno, zatim prijeći na

				<p>peroralnu primjenu lijeka nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice uglavnom nakon 48-72h):</p> <p><b>Prvi izbor:</b> koamoksiklav 3x1.2 g iv. / 10-14 dana u težim slučajevima dodati gentamicin 3x1.5 mg/kg iv.***</p> <p><b>Alternativa:</b> gentamicin 1x4 mg/kg iv., im.*** cefalosporini II. ili III. generacije / 10-14 dana (cefuroksim 3x750-1500 mg iv., ceftriakson 1x1-2 g iv.) ciprofloksacin 2x400 mg iv. / 7-10 dana ***</p>
3	<b>Komplicirane IMS uključujući sve IMS muškaraca</b>	Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s kompliciranom IMS (vidi tekst)	<p>≥ 10 leukocita/mm<sup>3</sup> +</p> <p><b>Za žene:</b> ≥ 10<sup>5</sup> bakterija/mL* ili ≥ 10<sup>4</sup> bakterija/mL uzorka mokraće iz katetera</p> <p><b>Za trudnice:</b> ≥ 10<sup>3</sup> bakterija/mL*</p> <p><b>Za muškarce:</b> ≥ 10<sup>4</sup> bakterija/mL*</p>	<p><b>AMBULANTNO LIJEČENJE</b></p> <p><b>Prvi izbor:</b> koamoksiklav 2x1 g po. / 10-14 dana</p> <p><b>Alternativa:</b> cefalosporini II. ili III. generacije / 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg po., ceftibuten 1x400 mg po.) ciprofloksacin 2x500 mg po. / 7-10 dana ***</p> <p><b>BOLNIČKO LIJEČENJE</b></p> <p><b>Prvi izbor:</b> koamoksiklav 3x1.2 g iv. / 10-14 dana + gentamicin 3x1.5 mg/kg iv.*** / 10 dana***<sup>17[17], 18[18]</sup></p> <p><b>Alternativa:</b> ciprofloksacin 2x400 mg iv. / 7-10 dana***</p> <p><b>U muškaraca:</b></p> <p><b>AMBULANTNO LIJEČENJE</b></p> <p><b>Akutna IMS i sustavni simptomi (vrućica)</b></p> <p><b>Prvi izbor:</b> ciprofloksacin 2x500 mg po. / 2 tjedna***</p> <p><b>Alternativa:</b> koamoksiklav 2x1g po. / 2 tjedna cefuroksim aksetil 2x500 mg po. / 2 tjedna ceftibuten 1x400 mg po. / 2 tjedna</p> <p><b>IMS i tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu</b></p> <p><b>Prvi izbor:</b> ciprofloksacin 2x500 mg po. / 4 tjedna***</p> <p><b>Alternativa:</b> trimetoprim/sulfametoksazol 2x960 po. / 4 tjedna ukoliko je poznata osjetljivost uzročnika koamoksiklav 2x1g po. / 4 tjedna cefuroksim aksetil 2x500 mg po. / 4 tjedna ceftibuten 1x400 mg po. / 4 tjedna</p> <p><b>BOLNIČKO LIJEČENJE</b></p>

				<p><b>ukoliko je hospitalizacija neophodna</b> jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno (ciprofloksacin 2x400 mg iv.***, koamoksiklav 3x1.2 g iv., cefuroksim 3x1.5g iv., ceftriakson 1x1-2 g iv.) u težim slučajevima dodati gentamicin (3x1.5 mg/kg iv.***) betalaktamima</p> <p><b>U trudnica:</b> cefalosporini II. i III. generacije ili koamoksiklav cistitis / 7 dana pijelonefritis / 10-14 dana nitrofurantoin 2-3x100 mg / 7 dana u prvom i drugom trimestru trudnoće samo za cistitis i asimptomatsku bakteriuriju</p> <p><b>ukoliko je hospitalizacija neophodna</b> jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno</p> <p><b>Kod bolnički zadobivenih infekcija te infekcija stranih tijela (kateter)</b> <b>Prvi izbor:</b> netilmicin 1x 4-6 mg/kg iv. + ceftazidim 3x1-2g iv. / 7-14 dana*** <b>Alternativa:</b> ciprofloksacin 2x400 mg iv. / 7-10 dana***</p>
4	<b>Asimptomatska bakteriurija</b>	Bez urinarnih simptoma	<p><math>\geq 10</math> leuk/mm<sup>3</sup> <b>Za žene:</b> <math>\geq 10^5</math> bakt/mL* istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku <math>\geq 24</math> sata <b>Za muškarce:</b> <math>\geq 10^5</math> bakt/mL* u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina</p>	<p>Bez liječenja osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera.</p> <p>Liječenje prema antibiogramu kroz 3-7 dana.</p>
5	<b>Rekurentne IMS</b>	Najmanje tri epizode nekomplicirane infekcije dokazane u urinokulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci; samo žene; bez strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti	<p><math>\geq 10</math> leuk/mm<sup>3</sup> + Nekomplicirani cistitis <math>\geq 10^3</math> bakt/mL*</p> <p>Nekomplicirani pijelonefritis <math>\geq 10^4</math> bakt/mL*</p> <p>Bolesnici kod kojih je</p>	<p><b>Liječenje</b> Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti.</p> <p><b>Profilaksa</b> Bolesnicima s rekurentnim IMS preporuča se jedna od navedenih profilaksa: 1. samoliječenje antibioticima se preporuča 3-7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s <math>\leq 2</math> epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana) 2. u pojedinim bolesnika profilaksa se preporuča nakon spolnog odnosa (u bolesnika s <math>\geq 3</math> epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana)</p>

			<p>potrebna profilaksa ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije u času započinjanja profilakse.</p>	<p>3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta tjedno.</p> <p>Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati ¼ ili ½ terapijske doze:  nitrofurantoina 50-100 mg po.  trimetoprim/sulfametoksazola 480 mg po.  cefaleksina 250 mg po.  Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu koristiti  norfloksacin 200 mg po.  ciprofloksacin 125 mg po.  <b>Alternativna profilaksa</b>  proizvodi brusnice (dva puta dnevno)  intravaginalna primjena estrogena  intravaginalna primjena suspenzije laktobacila (trenutno se istražuje, nije standardnamjera)</p>
--	--	--	--	--

*IMS = infekcije mokraćnog sustava; Sve vrijednosti piurije odnose se na necentrifugirani urin.*

\*Uropatogeni u kulturi čistog srednjeg mlaza. \*\* Doziranje je prilagođeno referencama<sup>19|19|, 20|20|</sup> ukoliko nije drugačije naznačeno; doze se odnose na odraslu osobu srednje tjelesne težine s normalnom funkcijom bubrega. \*\*\*U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doze se trebaju prilagoditi (vidi str 11. – opće preporuke)

## Opće preporuke za terapijski pristup svih kategorija IMS:

Nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice, uglavnom nakon 48-72h), započetu parenteralnu terapiju treba nastaviti per os.<sup>2, 3, 5, 21[21], 22[22], 23[23], 24[24], 25[25]</sup>

Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni (antibiotsko liječenje treba uključivati onaj antibiotik koji ima najuži spektar i učinkovito djeluje na dokazanog uzročnika).<sup>2, 3, 26[26]</sup>

Aminoglikozide ne treba primjenjivati duže od 10 dana kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, dok se u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doza lijeka mora prilagođavati sukladno njegovu stanju.<sup>7, 27[27], 28[28], 29[29]</sup> (Ib, A)

Aminoglikozidi ograničeno prodiru u tkivo i izlučuju se putem bubrega. Doziranje se temelji na bolesnikovoj idealnoj ili prilagođenoj tjelesnoj težini i bubrežnoj funkciji. Pažljivim odabirom empirijskog doziranja te praćenjem razine lijeka u serumu osigurava se sigurna i učinkovita primjena ovih lijekova. U bolesnika kod kojih se očekuje trajanje primjene aminoglikozida > 2 tjedna preporuča se učiniti audiometrijski test.

Postoji nekoliko načina doziranja aminoglikozida:

**Doziranje više puta na dan** („tradicionalno“) kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom i kod bolesnika s dokumentiranom teškom gram-negativnom infekcijom koji primaju aminoglikozid u kombinaciji s betalaktamom.

Doziranje aminoglikozida:

Kreatinin klirens	Doza (gentamicin, tobramicin)
>60 ml/min	1.5-1.7 mg/kg/doza IV q8h
40-60 ml/min	1.2 - 1.5 mg/kg/doza IV q12h
20-40 ml/min	1.2-1.5 mg/kg/doza IV q12-24h
<20 ml/min	2 mg/kg udarna doza

Udarna doza od 2 mg/kg može se primijeniti kod bolesnika s teškim infekcijama.

### Visoka doza produženog intervala doziranja („jednom dnevno“)

Ovaj pristup tumači se osobitosti aminoglikozida da je njihov antimikrobni učinak ovisan o koncentraciji i općenito je jednak antimikrobnom učinku tradicionalnog doziranja, dok je toksičnost manja. To se odnosi na bolesnike s kreatinin klirensom >60 ml/min koji imaju blaže infekcije, a gentamicin se primjenjuje samostalno.

#### 4.1 Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne

Najčešći uzročnik akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, a koje nisu trudne, je *E.coli* (80% slučajeva).

*Staphylococcus saprophyticus* se također ubraja među primarne uzročnike infekcije kod mlađih žena (5-10% IMS u ovoj skupini).<sup>30[30], 31[31]</sup> U Hrvatskoj, učestalost *S. saprophyticus* je niska (manje od 5%).<sup>32[32]</sup> Drugi mikroorganizmi (druge enterobakterije, enterokoki) većinom uzrokuju infekcije uz prisustvo drugih temeljnih bolesti.<sup>23, 33[33]</sup>

U žena s jasnim simptomima nekompliciranog cistitisa, nalaz od  $\geq 10^3$  bakterija po mL čistog srednjeg mlaza urina smatra se granicom za signifikantnu bakteriuriju uz osjetljivost testa od oko 80%, a specifičnost oko 90%.<sup>5, 34[34], 35[35]</sup> (IV, C) U slučaju nejasnih simptoma IMS, treba imati na umu da se niski broj bakterija ( $10^3$ /mL) često nalazi i u zdravih žena kao posljedica kontaminacije urina tijekom mokrenja.

Urinokulturu ne treba raditi u zdravih žena sa sporadičnim nekompliciranim cistitisom, budući je uzročnik lako predvidiv.<sup>2, 3, 5, 6, 23</sup> (IV, C) Ako se stanje bolesnice ne poboljša tijekom empirijske terapije, uzima se uzorak urina za analizu.

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih simptoma (opisani u Tablici 3) i nalaza "dipstick"-a. Prema navodima iz literature disjunktivno uparivanje rezultata testa dipstick-a ("dipstick" pozitivni test nitrita, test leukocitne esteraze ili oba testa pozitivna) je najtočnije za analizu mokraće.<sup>36[36]</sup> (Ia). Stoga, RG predlaže korištenje i „dipstick“ testa za analizu leukocitne esteraze i testa nitrita (A).

Iako nalaz piurije govori u prilog dijagnozi infekcije, ne znači uvijek da taj nalaz potvrđuje infekciju, niti ju odsutnost piurije isključuje.<sup>37[37]</sup> U laboratorijskoj praksi se kao metoda detekcije piurije najčešće primjenjuje detekcija leukocita u vidnom polju sedimenta urina, pri čemu se nalaz od 5-10 leukocita u vidnom polju smatra gornjom granicom normalnog nalaza u urinu zdravih osoba.<sup>38[38]</sup> Koristeći ovu metodu dokazivanja piurije velik broj bolesnika sa signifikantnom bakteriurijom ima negativan nalaz piurije te se ova metoda ne smatra dovoljno osjetljivom. Osjetljivijom se smatra metoda brojanja leukocita u necentrifugiranom urinu, gdje broj  $>10$  leukocita/mm<sup>3</sup> predstavlja patološki nalaz.<sup>15</sup> Najjednostavnija metoda određivanja piurije je detekcija leukocitne esteraze. Test leukocitne esteraze je visoko osjetljiv i specifičan ako se obavlja kod simptomatskih bolesnika (osjetljivost 75-96%, a specifičnost 94-98%).<sup>34, 35</sup> Iako negativan nalaz "dipstick" testa smanjuje vjerojatnost za IMS na manje od 20%, IMS se ne može isključiti u simptomatskih žena<sup>36</sup>, stoga se kliničkom procjenom stanja bolesnika treba odlučiti da li uzeti uzorak urina za urinokulturu ili naručiti bolesnika na kontrolu, ako se simptomi nastave ili pogoršaju.

Povećan broj leukocita u urinu je obično znak infekcije mokraćnog sustava, no može biti i odraz nekih drugih čimbenika kao što su npr. prisutnost katetera, kamenaca, vulvovaginitis, erozije vaginalne i cervikalne sluznice ili dehidracija.<sup>39[39]</sup> U takvim slučajevima treba dalje istražiti postojanje spolno prenosivih bolesti ili ginekološku patologiju bolesti.

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis)

žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos mnogih godina njegove kliničke primjene<sup>13</sup>, pristupačne cijene i niske toksičnosti. Postoji sumnja na toksičnost nitrofurantoina, koja se posebno manifestira kao akutna i kronična plućna bolest. Učestalost ovih nuspojava čini se relativno niska, prema podacima iz literature,<sup>31, 40[40], 41[41]</sup> te osobnim iskustvima članova radne grupe.<sup>2, 3</sup> Simptomi prestaju nakon prestanka primjene lijeka. Posebno treba paziti da se ne zanemare simptomi nuspojava, te da se na vrijeme prekine terapija u slučaju njihova pojavljivanja. Nitrofurantoin treba primjenjivati kroz 7 dana budući ne postoji valjani dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito.<sup>4, 42[42]</sup> (IIb, B)

Radna grupa je odabrala 7-dnevno trajanje betalaktamske terapije za ovu indikaciju, budući nema dovoljno dobrih dokaza u literaturi da je kraća terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna.<sup>43[43], 44[44], 45[45], 46[46]</sup> (Ib, A)

Rezistencija *E.coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutno iznosi 10%, te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije.<sup>13</sup> Ako se koristi za liječenje nekompliciranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, budući je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati.<sup>47[47]</sup> (Ia, A)

Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike za liječenje infekcija mokraćnog sustava u razdoblju od 2001. do 2006. god. je prikazana u Tablici 4.2.

**Table 4.2. Rezistencija *E. coli* na najčešće antibiotike u Hrvatskoj u razdoblju od 2002.-2006.**<sup>13</sup>

Antibiotik	Rezistencija (intermedijarni) %				
	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
nitrofurantoin	4 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
trimetoprim/sulfametoksazol	25 (0)	22 (0)	25 (0)	24 (1)	24 (0)
amoksicilin	47 (1)	47 (1)	44 (1)	49 (1)	52 (1)
cefaleksin	11 (5)	9 (4)	9 (6)	11 (8)	8 (5)
koamoksiklav	8 (4)	6 (4)	5 (3)	5 (4)	4 (4)
cefuroksim	5 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (2)	2 (2)
ceftibuten	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
ceftriakson	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
gentamicin	7 (1)	5 (0)	5 (0)	6 (0)	6 (0)
norfloksacin	8 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)
ciprofloksacin	7 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)

## 4.2 Akutni nekomplicirani pijelonefritis

Iako se za rutinsku dijagnostiku preporuča kriterij značajne bakteriurije od  $\geq 10^4$  bakterija po mL čistog srednjeg mlaza urina, u 80-95% slučajeva akutnog pijelonefritisa nalazi se  $\geq 10^5$  bakterija.<sup>48[48]</sup>

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnog nekompliciranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije *E.coli* (5%

rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005.g.),<sup>13</sup> relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti. U slučaju bolničkog liječenja, terapiju treba primjenjivati parenteralno (3x1.2 g), a u ambulantnih bolesnika peroralno (2x1 g).<sup>49[49]</sup> (Ib) Dok je za liječenje pneumokoknih (respiratornih) infekcija koamoksiklav primjenjen dvaput dnevno (2x1g) očito djelotvorniji od doziranja 3x625 mg, suprotno vrijedi za gram-negativne (IMS) infekcije. Udio klavulanske kiseline je veći u dozi 3x625 mg, što je bitno za gram-negativne uzročnike (infekcije IMS), ali nebitno za gram-pozitivne uzročnike (infekcije respiratornog sustava). Međutim, neke studije su pokazale jednaku kliničku djelotvornost oba doziranja u liječenju IMS<sup>50[50]</sup> te je RG odlučila preporučiti primjenu 2x1 g koamoksiklava računajući na bolju suradljivost bolesnika i manje nuspojava.

Alternativna terapija uključuje cefalosporine II. i III. generacije te ciprofloksacin. Međutim, ove lijekove treba čuvati za osobe alergične na penicilin s obzirom na mogući razvoj rezistencije.<sup>51[51], 52[52], 53[53], 54[54]</sup> (IIa, B)

U slučaju anafilaktičke reakcije, betalaktami se ne smiju primjenjivati, a lijek izbora je ciprofloksacin.<sup>51</sup> Betalaktamska terapija treba trajati 10-14 dana.<sup>26, 55[55], 56[56]</sup> (IV, C) Ciprofloksacin treba primjenjivati 7-10 dana.<sup>57[57], 58[58]</sup> (Ib, A)

U hospitaliziranih bolesnika, terapiju treba započeti parenteralno, a u težih slučajeva koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak te širi spektar djelovanja.<sup>55</sup> (IV, C)

Jedina kombinacija antibiotika s dokazanim sinergijskim učinkom jest kombinacija betalaktama i aminoglikozida.<sup>59[59], 60[60]</sup> (IIb, B) Čak i nakon mnogo godina korištenja aminoglikozida, rezistencija *E.coli* je još uvijek niska te iznosi 6% na gentamicin i 1% na netilmicin.<sup>13</sup> Preporuča se primjena aminoglikozida jednom dnevno budući je ova doza najmanje jednako djelotvorna kao i višestruka, te ujedno i manje toksična.<sup>17, 18</sup> (Ib, A)

### 4.3 KomPLICIRANE IMS

#### Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava:

1. muški spol
2. trudnoća
3. bolnički dobivena infekcija
4. prisutnost katetera, stenta ili splinta (uretralni, ureteralni ili renalni) ili intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
5. vezikoureteralni refluks i druge funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urinarnog trakta (rezidualni urin nakon mokrenja >100 ml; kemijske ili radijacijske ozljede uroepitela; opstruktivna uropatija bilo koje etiologije uključujući opstrukciju vrata mokraćnog mjehura, neurogeni mokraćni mjehur, kamence, tumore; postoperacijske anomalije urotrakta i različite derivacije mokraćne)
6. bubrežna insuficijencija (kreatinin klirens < 30 mL/min) i transplantacija
7. intervencija na urotraktu unatrag 15 dana
8. uzimanje antibiotika unatrag 2-3 mjeseca
9. trajanje simptoma IMS dulje od 7 dana
10. šećerna bolest



## 11. imunosupresija ili imunokompromitirajuća bolest

### 4.3.1 IMS u muškaraca

U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i obstrukcijom vrata mjehura dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. Stoga se sve IMS u muškaraca svrstavaju u grupu kompliciranih IMS. IMS u muškaraca mogu biti i nekomplicirane uz laganu eradikaciju uzročnika, no takve infekcije su vrlo rijetke.<sup>48</sup> U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate.<sup>61[61]</sup>

Trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin su antibiotici koji dobro prodiru u prostatu te se preporučuju u terapiji IMU u muškaraca.<sup>62[62], 63[63], 64[64], 65[65]</sup> (IIb, B) Kako je rezistencija *E.coli* na ko-trimoksazol u Hrvatskoj veća od 20%, Radna grupa za izradu smjernica se odlučila za ciprofloksacin u empirijskoj terapiji. Ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi o izolatu osjetljivom na kotrimoksazol, ko-trimoksazol se može primijeniti u ciljanoj terapiji. Terapija ciprofloksacinom ili ko-trimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna.<sup>66[66], 67[67]</sup> (Ib, A)

U slučaju rezistencije uzročnika na oba antibiotika, može se primijeniti ko-amoksiklav ili cefalosporin, sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom, jer ovi antibiotici pokazuju dobar prodor u prostatu tijekom akutne upale.<sup>63, 65</sup>

### 4.3.2 Komplicirane IMS uz prisustvo funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti

Prvi korak u liječenju kompliciranih IMS jest pronalazak i eliminacija predisponirajućeg čimbenika.<sup>2, 3, 5</sup>

Antibioticima treba liječiti samo simptomatske epizode kompliciranih IMS.<sup>5, 68[68]</sup>

Akutne simptomatske epizode treba liječiti ko-amoksiklavom i gentamicinom u hospitaliziranih bolesnika ili ciprofloksacinom ako se liječe ambulantno. Uzorak urina za urinokulturu treba prikupiti prije početka antibiotske terapije. Empirijsku antibiotsku terapiju treba podesiti prema prethodnim nalazima urinokulture ili antibiogramu.

### 4.3.3 Bolničke IMS i IMS uz prisutnost stranog tijela (kateter)

IMS povezane sa stranim tijelom su često bolnički stečene ili imaju jednake uzročnike kao IMS dobivene u bolnici. Bilo koja invazivna dijagnostička ili terapijska intervencija također može rezultirati nozokomijalnom infekcijom. Što je kateter duže prisutan, veće su šanse za bakteriuriju. Nakon 30 dana kateterizacije (dugotrajna kateterizacija) bakteriurija (često s više od dva uzročnika) se nalazi u skoro svih bolesnika s trajnim urinarnim kateterom.<sup>5, 69[69], 70[70]</sup> Intermitentna kateterizacija je povezana s manjom učestalosti asimptomatske bakteriurije.<sup>71[71]</sup>

U asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporuča kao rutinski test, budući su bakteriurija i piurija najčešće prisutne.<sup>6, 72[72]</sup> (IIa, B)

Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti antibioticima.<sup>71, 72</sup> (Ib, A)

U bolesnika s dugotrajnim uvedenim urinarnim kateterom, asimptomatska bakteriurija i piurija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima.<sup>5, 6, 72, 73[73], 74[74]</sup> (Ib, A)

Dugotrajna antibiotska profilaksa kod kateteriziranih bolesnika se ne preporuča budući može dovesti do infekcija s rezistentnim uzročnikom.<sup>74, 75[75], 76[76]</sup> (Ib, A)

Urinokulturu treba učiniti samo kod akutnih simptomatskih epizoda.<sup>5</sup> Iznimke ovom pravilu su opisane u poglavlju o asimptomatskoj bakteriuriji.

Simptome akutne IMS u bolesnika s urinarnim kateterom ponekad nije jednostavno odrediti.<sup>77[77]</sup>

Povišena tjelesna temperatura je nespecifičan znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike te pogoršanjem mentalnog statusa, može biti povod antimikrobnom liječenju.<sup>6, 78[78], 79[79]</sup> (IIa, B)

Pri odabiru empirijske terapije treba uzeti u obzir širi spektar uzročnika uključujući i *P. aeruginosa*. Stoga se Radna grupa za IMS odlučila za ceftazidim i aminoglikozid kao prvi izbor liječenja. Empirijsku terapiju treba prilagoditi prethodnim nalazima i lokalnim podacima o rezistenciji. Prije početka terapije ili promjene postojeće terapije treba uzeti urinokulturu. S obzirom na formiranje biofilma, odstranjenje katetera važan je dio u liječenju bolesnika.<sup>5</sup>

U slučaju ambulantnog liječenja jedini peroralni antibiotik s antipseudomonasnom djelatnošću je ciprofloksacin. Trajanje terapije jednako je kao i za bilo koje druge komplicirane IMS.

Ispiranje mjehura s antibiotikom nije učinkovito i ne preporuča se.<sup>76</sup> (IIb, B)

#### 4.3.4 IMS u trudnica

U trudnica, probir na asimptomatsku bakteriuriju ( $\geq 10^5$  bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku  $\geq 24$  sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svake posjete liječniku do poroda.<sup>68, 80[80], 81[81]</sup> (Ia, A)

Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom tromjesečju trudnoće, ne moraju ponoviti urinokulturu.<sup>6</sup>

Većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira se kao akutni cistitis. Radna grupa za IMS predlaže korištenje betalaktamskih antibiotika (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) budući su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za korištenje u trudnoći.<sup>82[82], 83[83]</sup> (Ib, A) Kinoloni, tetracikini i trimetoprim/sulfametoksazol se u trudnoći NE SMIJU primjenjivati.<sup>19, 49</sup> Nitrofurantoin se može koristiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće.<sup>84[84], 85[85]</sup>

#### 4.3.5 IMS u žena u postmenopauzi

IMS u žena u postmenopauzi treba liječiti jednako kao i kod žena u premenopauzi.<sup>5</sup> Međutim, potreban je detaljan fizikalni pregled radi uroloških i ginekoloških poremećaja, te, u skladu s tim i liječenje predisponirajućih čimbenika.

#### 4.4 Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija je česta u zdravih pojedinaca, a posebno u osoba sa strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima.<sup>5, 86[86]</sup>

Jedino se trudnice i bolesnici s invazivnim urološkim intervencijama svrstavaju u grupu visokorizičnih pojedinaca za razvoj asimptomatske infekcije s teškim ishodom. Stoga se liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika preporuča.<sup>31, 68, 87[87]</sup>  
(Ia, A)

Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba je vrlo česta i ne treba se liječiti.<sup>5, 73, 75,</sup>  
(Ib, A)

U bolesnika s dugotrajnom kateterizacijom, asimptomatska bakteriurija i piurija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima.<sup>5, 6, 72, 73, 74</sup> (Ib, A)

Jedina iznimka su bolesnici visokorizični za razvoj teških komplikacija (neutropenični), bolesnici koji se podvrgavaju urološkim zahvatima, bolesnici sa *Serratia marcescens* infekcijom budući ova vrsta ima veliki potencijal da uzrokuje bakteriemiju i ponekad je liječenje ovih bolesnika opravdano ako mu je cilj eradikacija ovog posebno opasnog uzročnika sa bolničkog odjela.<sup>88[88], 89[89], 90[90]</sup> U bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporuča kao rutinski test, budući su bakteriurija i piurija vrlo često prisutne.<sup>6, 72</sup> (IIa, B)

Postoje valjani dokazi da kratkotrajno antibiotsko liječenje žena s asimptomatskom bakteriurijom nakon kratkotrajne kateterizacije značajno smanjuje rizik za dobivanje simptomatske infekcije.<sup>5, 91[91]</sup> (Ib) Stoga Radna grupa za IMS predlaže probir ovih bolesnica na bakteriuriju (A).

#### 4.5 Rekurentne IMS

Procjenjuje se da će u 20-30% žena s IMS, IMS biti rekurentna.<sup>92[92]</sup> Predispozicija za rekurentnu IMS može se djelomice pripisati genatici, a djelomice ovisi o rizičnom ponašanju. Rizični čimbenici povezani s rekurentnom IMS su: IMS u osoba mlađih od 15 godina, IMS u majki, korištenje spermicida te učestalost spolnih odnosa.<sup>5, 93[93]</sup>

Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i sporadične epizode cistitisa ili pijelonefritisa. Međutim, u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba uraditi prije započetog liječenja.

Za asimptomatsku reinfekciju vrijedi jednaki terapijski pristup kao i za asimptomatsku bakteriuriju, te se u većine žena ne treba liječiti.<sup>23, 93</sup>

U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS.<sup>94[94], 95[95], 96[96]</sup>

Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebom.<sup>97[97]</sup> Međutim, treba uzeti u obzir rizike za dobivanje nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza,

gastrointestinalni simptomi). Također, rizik za selekciju rezistentnih mikroorganizama je popriličan.<sup>93</sup> Čini se da profilaksa ne mijenja prirodni tijek rekurentne IMS i čim se profilaksa prestane uzimati, većina žena ponovno postaje podložna reinfekciji. U bolesnika s niskim postotkom rekurencija, koji su kooperativni, preferira se bolesnički inicirano samoliječenje.<sup>98[98]</sup> U takvih slučajeva posebno treba paziti na edukaciju bolesnika kako bi na vrijeme prepoznali simptome prave IMS.

Dugotrajna antibiotska profilaksa u bolesnika s trajnim kateterom se ne preporuča budući može dovesti do infekcije uzrokovane rezistentnim uzročnicima.<sup>74, 75, 76</sup> (Ib, A) Antimikrobna profilaksa se može primijeniti u bolesnika u kojih je učestalost i težina simptomatskih epizoda takova da teško narušava bolesnikovu kvalitetu života.<sup>6</sup>

Produžena terapija s niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse.

Pripravci brusnice se razlikuju po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS.<sup>6, 99[99], 100[100], 101[101]</sup> (Ia, A)

Estrogen igra važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne flore i sprječava atrofirajuće promjene u epiteliju vagine. Pojedine studije su dokazale da estrogen smanjuje učestalost rekurencija u žena u postmenopauzi.<sup>5, 32, 102[102]</sup> (Ib) Međutim, meta analiza sigurnosti i učinkovitosti pripravaka vaginalnog estrogena pokazala je proturječne rezultate kod smanjenja simptoma IMS.<sup>103[103]</sup> Sigurnost dugotrajnog korištenja estrogena se tek treba ispitati. Radna grupa ne preporuča rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti.

Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata se još ispituje.<sup>104[104], 105[105], 106[106]</sup>

## 5.0 Bitne činjenice pri interpretaciji mikrobioloških nalaza i liječenju IMS

### ○ Nalaz bakterija u urinu ne znači nužno i bolest

Urin je normalno sterilan, no distalni dio uretre je koloniziran saprofitnom florom susjednih regija te čak i pažljivo uzet uzorak izmokrenog urina može biti kontaminiran tim mikroorganizmima. Kako su ti isti mikroorganizmi i mogući uzročnici uroinfekcija često je teško razlučiti istinsku bakteriuriju od kontaminacije urina saprofitnom florom distalne uretre. Kass je 1957.g. pokazao da nalaz bakterija u izmokrenom urinu veći od  $10^5$  bakterija/ml dobro korelira s nalazom bakterija u urinu dobivenim kateterizacijom mjehura, dok manji broj bakterija u izmokrenom urinu najčešće predstavlja kontaminaciju.<sup>107[107]</sup> Od tada je nastao pojam «signifikantna bakteriurija» koji podrazumijeva nalaz od  $10^5$  ili više bakterijau/ml urina i uz prisutnost simptoma ukazuje na infekciju mokraćnog sustava.

Danas su važeći kriteriji za „signifikantnu bakteriuriju“ administrativno postavljeni uvažavajući mogućnost da kod nekih kategorija IMS čak i manji broj bakterija, u kombinaciji sa specifičnim kliničkim simptomima, može predstavljati značajan nalaz. Pri tome treba imati na umu da mali broj bakterija i u tim kategorijama, ipak, u većini slučajeva predstavlja kontaminaciju. Kako mikrobiološkom laboratoriju nisu dostupni svi klinički podaci o bolesniku, laboratoriji izdaju nalaze i malog broja bakterija ( $\geq 10^3$  bakterija/mL) za slučaj da se radi o nekom od tih rijetkih bolesnika, ali pri tome dolazi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza koji nerijetko vode u nepotrebnu uporabu antibiotika.

Uropatogenim bakterijama se u prvom redu smatra *E. coli*, te u mladih žena i *S.saprophyticus*, dok za ostale bakterijske vrste (druge enterobakterije, enterokoki), treba tražiti čvršće kriterije (veći broj bakterija) za povezanost s kliničkim simptomima.<sup>108[108]</sup>

Infekcije u 95% slučajeva izaziva jedna vrsta bakterija tako da nalaz većeg broja raznih bakterijskih vrsta u urinu obično predstavlja kontaminaciju.

### ○ Pravilno uzimanje urina srednjeg mlaza

Za analizu se uzima prvi jutranji urin ili uzorak urina nakon tri sata nemokrenja. Prije uzimanja uzorka, genitalije treba oprati sterilnom fiziološkom otopinom (dezinficijensi se ne smiju koristiti).

### ○ Urin treba obraditi unutar dva sata od uzimanja

Lažno pozitivne kulture urina mogu se dobiti ako se urin ne obradi odmah nakon uzimanja, te se u njemu mali broj kontaminirajućih bakterija naknadno razmnoži do značajnih koncentracija. Stoga, urin treba odmah nasaditi na hranjive podloge, a ako to nije moguće uzorak urina može stajati na  $+4^0$  C do 24 sata.

- **Dijagnoza IMS se prvenstveno temelji na simptomima i znakovima**

Dijagnoza IMS se postavlja prvenstveno na temelju kliničke slike, a mikrobiološki nalaz pri tome nije toliko bitan za postavljanje dijagnoze koliko za identifikaciju uzročnika i njegove osjetljivosti na antibiotike ukoliko klinički znaci upućuju na infekciju. Glavna vrijednost urinokulture je identifikacija bakterija i njihove osjetljivosti na antibiotike.<sup>6</sup>

Simptomi učestalog i bolnog mokrenja ne moraju nužno biti povezani s infekcijom mokraćnog mjehura, već mogu biti odraz uretritisa ili vaginitisa uz istovremenu kontaminaciju urina bakterijama.

Rutinska urinokultura nakon provedene terapije se ne preporuča u asimptomatskih bolesnika, osim u trudnica.<sup>39</sup>

- **Asimptomatska bakteriurija najčešće ne zahtijeva antibiotsko liječenje**

Bakteriurija je česta u starijih osoba i osoba s dugotrajnim urinarnim kateterom.<sup>5, 6</sup>

Asimptomatsku bakteriuriju treba liječiti antibioticima samo tamo gdje postoji uvjerljiv dokaz da eradikacija bakteriurije rezultira značajnim zdravstvenim dobikom po prihvatljivom riziku. U starijih osoba, asimptomatska bakteriurija je česta i postoje valjani dokazi da je liječenje više štetno nego korisno. Nasuprot tome, liječenje bakteriurije u trudnica donosi više dobra nego štete.

Asimptomatskom bakteriurijom se ne smije proglašavati nalaz bilo kojeg broja bakterija u samo jednom uzorku urina u žena (kriteriji za dijagnozu i terapiju asimptomatske bakteriurije opisani su u tablici 4.)

Piurija koja prati asimptomatsku bakteriuriju nije indikacija za antimikrobno liječenje.<sup>4,</sup>

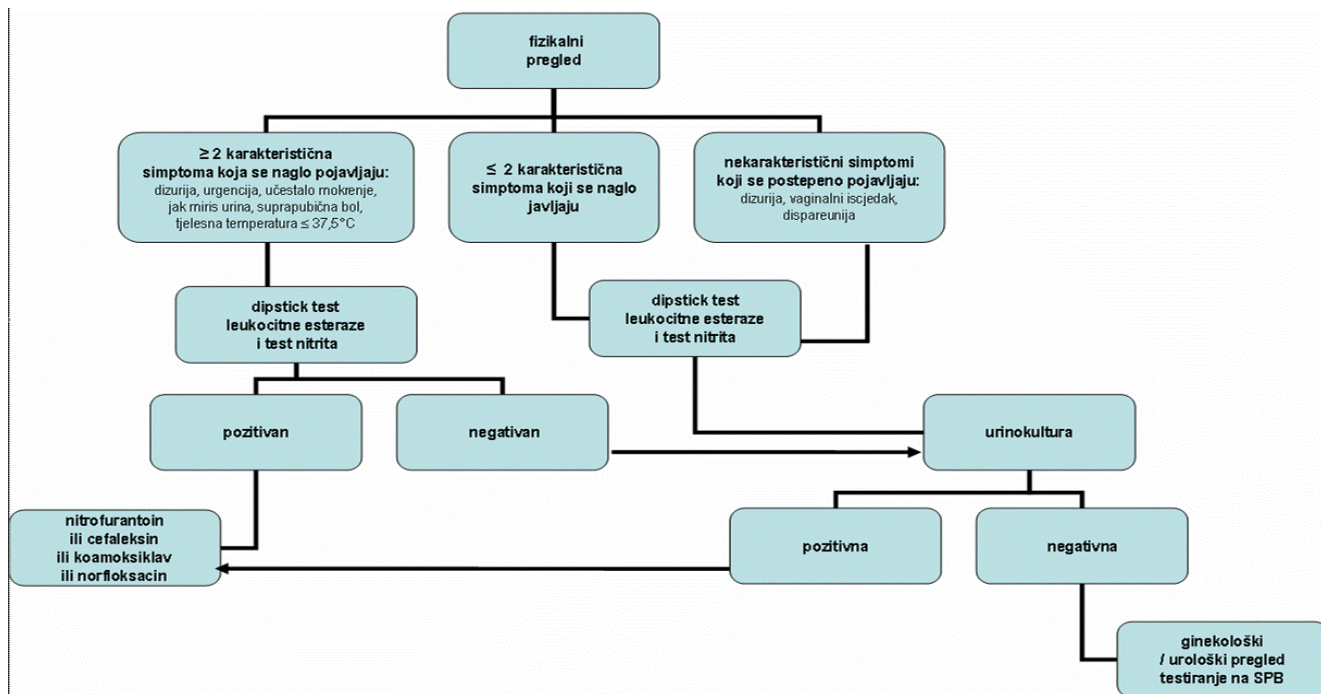
## 6.0 Zaključci iz literature

Stupanj preporuke	Tvrdnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Urinokulturu nije potrebno raditi u mlađih žena sa sporadičnim nekompliranim cistitisom budući je uzročnik infekcije lako predvidiv. <sup>2, 3, 5, 6, 23</sup>
IV	Nitrofurantoin je lijek izbora za liječenje akutnih nekompliranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući je <i>E. coli</i> još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik. <sup>2, 3, 13</sup>
II	Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući ne postoje valjani dokazi da je kraća terapija jednako učinkovita. <sup>4, 42</sup>
IV	Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnog nekompliranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije <i>E.coli</i> (5% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005.g.), <sup>13</sup> relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti.
IV	Emirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni. <sup>2,3,26,55</sup>
IV	Zavisno o težini bolesti, terapiju treba započeti parenteralno, te u nekim slučajevima koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak i širi spektar djelovanja. <sup>59, 63, 65</sup>
I	U muškaraca, terapija ciprofloksacinom ili ko-trimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna. <sup>66, 67</sup>
IV	Antibiotikom treba liječiti samo simptomatske epizode komplicirane IMS. <sup>5, 68</sup>
II	U bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporuča kao rutinski test, budući su bakteriurija i piurija vrlo često prisutne. <sup>6, 72</sup>
I	U bolesnika s trajnim kateterom ne preporuča se antibiotska profilaksa. <sup>74, 75, 76</sup>
II	Povišena tjelesna temperatura je nespecifičan znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike te pogoršanjem mentalnog statusa, može biti povod antimikrobnom liječenju. <sup>6, 78, 79</sup>
I	Betalaktamski antibiotici (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za primjenu u trudnica. <sup>82, 83</sup>

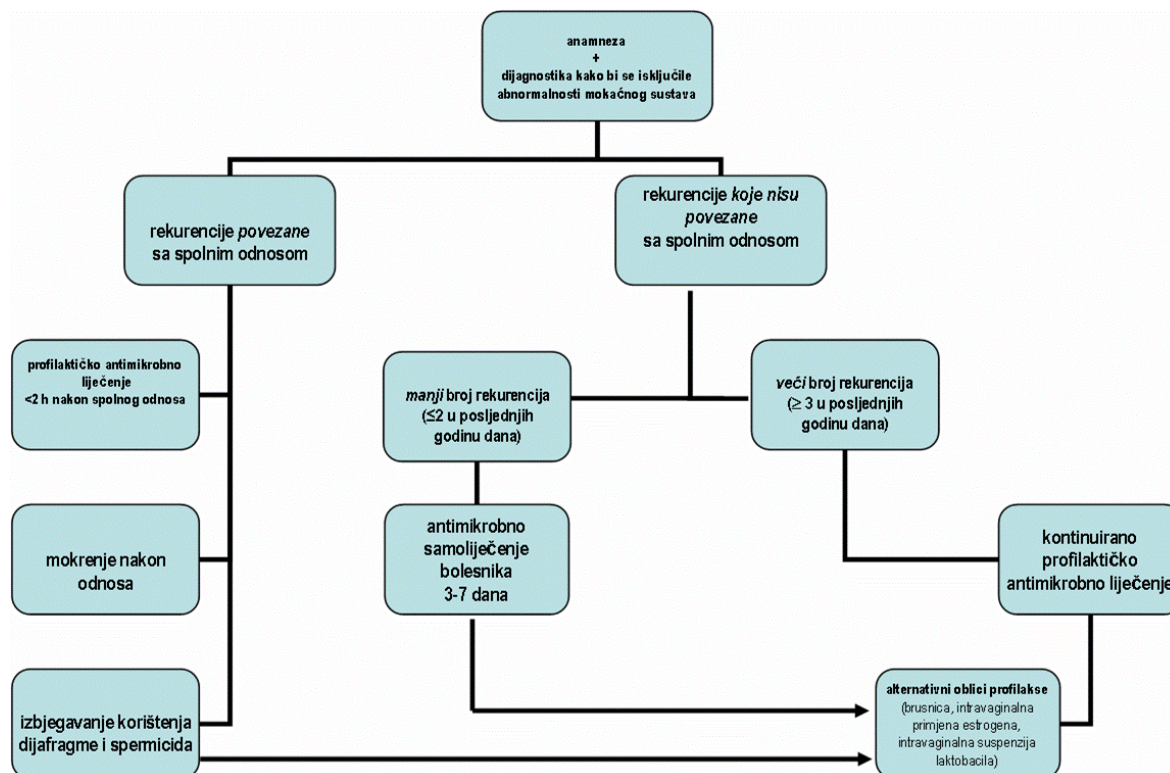


I	Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti antibioticima, osim u odabranih bolesnika (vidi tablicu 4.1). <sup>71, 72</sup>
I	Jedine visokorizične osobe za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom su trudnice i bolesnici koji se podvrgavaju invazivnom urološkom zahvatu. <sup>31, 68, 87</sup>
I	U trudnica, probir na asimptomatsku bakteriuriju ( $\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku $\geq 24$ sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svake posjete liječniku do poroda. <sup>68, 80, 81</sup>
I	Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba je vrlo česta i ne treba se liječiti. <sup>5, 73, 75</sup>
II	U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS. <sup>94, 95, 96</sup>
I	Pripravci brusnice se razlikuju po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS. <sup>6, 99, 100, 101</sup>
I	Radna grupa ne preporuča rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u potmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti. <sup>5, 32, 102, 103</sup>
IV	Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata se još ispituje. <sup>104, 105, 106</sup>

## 7.0 . Dodatak 1. Dijagnoza i liječenje nekompliciranih IMS u žena koje nisu trudne



## 8.0. Dodatak 2. Profilaksa rekurentnih IMS



## **9.0 Zahvale**

Zahvaljujemo Vladi Kraljevine Nizozemske koja je podržala inicijativu pisanja niza nacionalnih preporuka u Republici Hrvatskoj kroz MATRA projekt "Praćenje antimikrobne rezistencije u humanoj medicini". Posebna zahvalnost Dr Jaap-u Koot-u koji je organizirao nekoliko radionica u Republici Hrvatskoj o pisanju preporuka, te članovima Nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (SWAB) i Sveučilištu u Trnavi za pomoć u oblikovanju preporuka.

Posebno zahvaljujemo Dr Suzanne Geerlings na recenziji smjernica, na razmjeni znanja i iskustva u području infekcija mokraćnog ustava te na pomoći pri pisanju ovih smjernica.

## **10.0 Sukob interesa**

Članovi Radne grupe nisu otkrili mogući sukob interesa pri izradi Smjernica.

## 11.0 Literatura

---

<sup>1[1]</sup> The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. <http://www.agreecollaboration.org/>

<sup>2[2]</sup> Skerk V, Krhen I, Kalenic S, et al. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections. *Lijec Vjesn* 2004;126:169-81.

<sup>3[3]</sup> Skerk V, Tambic Andradevic A, Andradevic S, et al. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – year 2006. *Infektol Glas* 2006, 26: 47-52.

<sup>4[4]</sup> Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer J, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.

<sup>5[5]</sup> Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections, European Association of Urology; 2006.

<sup>6[6]</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline; 2006.

<sup>7[7]</sup> Geerlings SE, van den Broek PJ, van Haarst P, et al. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections (UTIs). Netherlands: The Working Party on Antibiotic Policy (SWAB); 2006.

<sup>8[8]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2001.

<sup>9[9]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002.

<sup>10[10]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.

<sup>11[11]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2004.

<sup>12[12]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2005.

<sup>13[13]</sup> Tambic T, Tambic Andradevic A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006.

<sup>14[14]</sup> US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), 1992, pp. 115-127. <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>

<sup>15[15]</sup> Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases*

---

Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(suppl 1):S216-27.

<sup>16</sup>[<sup>16</sup>] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993; 294-310.

<sup>17</sup>[<sup>17</sup>] Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.

<sup>18</sup>[<sup>18</sup>] Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, Van Ketel R, Speelman P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2494-2499.

<sup>19</sup>[<sup>19</sup>] Vrhovac B, ur. Farmakoterapijski prirucnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.

<sup>20</sup>[<sup>20</sup>] Bencaric L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2007.

<sup>21</sup>[<sup>21</sup>] Auckenthaler R. Modern concept of antibiotic therapy of urinary tract infections. *Adv Exp Med Biol* 2000;485:279-87.

<sup>22</sup>[<sup>22</sup>] Hamilton-Miller J. Cefixime for switch therapy. *Chemotherapy* 1998;44(Suppl 1):24-27.

<sup>23</sup>[<sup>23</sup>] Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59:1225-34.

<sup>24</sup>[<sup>24</sup>] Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. *Drugs Today* 2001;37:311-319.

<sup>25</sup>[<sup>25</sup>] Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P. Early change from intravenous to oral antibiotics: switch therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2364-9.

<sup>26</sup>[<sup>26</sup>] Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;111:906-17.

<sup>27</sup>[<sup>27</sup>] Zhao C, Li J, Hou J, Guo M, Zhang Y, Chen Y. A randomized controlled clinical trial on etimicin, a new aminoglycoside antibiotic versus netilmicin in the treatment of bacterial infections. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:1026-30.

<sup>28</sup>[<sup>28</sup>] Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005;71:933-42.

<sup>29</sup>[<sup>29</sup>] Penn RG, Preheim LC, Sanders CC, Giger DK. Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:494-9.

<sup>30</sup>[<sup>30</sup>] Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A): 1S-4S.

<sup>31</sup>[<sup>31</sup>] Hummers-Pradier E, Kochen MM. Urinary tract infections in adult general practice patients. *Br J Gen Pract* 2002;52:752-761.

<sup>32</sup>[<sup>32</sup>] Andrasevic S. Research on urinary tract infection pathogens and their susceptibility to antimicrobial agents in outpatients and inpatients treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljevic", Zagreb (Master's Thesis). Zagreb: School of Medicine; 2006.

<sup>33</sup>[<sup>33</sup>] Moore KN, Day RA, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *J Clin Nurs* 2002;11:568-574.

- 
- <sup>34</sup>[<sup>34</sup>] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005:875-905.
- <sup>35</sup>[<sup>35</sup>] Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;74:985-990.
- <sup>36</sup>[<sup>36</sup>] Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick test to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582-8.
- <sup>37</sup>[<sup>37</sup>] Thysell H. Evaluation of chemical and microscopical methods for mass detection of bacteriuria. *Acta Med Scand* 1969;185:393-400.
- <sup>38</sup>[<sup>38</sup>] European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;231:1-86.
- <sup>39</sup>[<sup>39</sup>] Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G. Management strategies for urinary and vaginal infections. *Arch Intern Med* 1978;138:1069-73.
- <sup>40</sup>[<sup>40</sup>] Penn RG, Griffin JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden and Holland. *Br Med J* 1982;284:1440-2.
- <sup>41</sup>[<sup>41</sup>] Dam-Larsen S, Kromann-Andersen H. Hepatic toxicity of nitrofurantoin. Cases reported to the Center for Monitoring Adverse Drug Reactions 1968-1998. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6650-2.
- <sup>42</sup>[<sup>42</sup>] Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days` courses of nitrofurantoin and trimetoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184-9.
- <sup>43</sup>[<sup>43</sup>] Karlowicz KA. Pharmacologic therapy for acute cystitis in adults: a review of treatment options. *Urol Nurs* 1997;17:106-14.
- <sup>44</sup>[<sup>44</sup>] Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949-55.
- <sup>45</sup>[<sup>45</sup>] Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(Suppl 1):35-9.
- <sup>46</sup>[<sup>46</sup>] Vickovic N. Optimization of antimicrobial treatment of acute cystitis (Master`s Thesis). Zagreb: School of Medicine; 2006.
- <sup>47</sup>[<sup>47</sup>] Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:1196-207.
- <sup>48</sup>[<sup>48</sup>] Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. *Am J Clin Pathol* 1986;85:616-8.
- <sup>49</sup>[<sup>49</sup>] Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, eds. Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy. New York: Churchill Livingstone, 2003;273-5.
- <sup>50</sup>[<sup>50</sup>] RXList: The Internet Drug Index. Augmentin. Clinical Pharmacology. Clinical studies. URL: [http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav\\_cp.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav_cp.htm)
- <sup>51</sup>[<sup>51</sup>] Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359-73.
- <sup>52</sup>[<sup>52</sup>] Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993;21:34-9.
- <sup>53</sup>[<sup>53</sup>] Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with ceftibuten. *Infection* 1991;19:124-6.

- 
- <sup>54</sup>[<sup>54</sup>] Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
- <sup>55</sup>[<sup>55</sup>] Duff P. The aminoglycosides. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(3):511-7.
- <sup>56</sup>[<sup>56</sup>] Wagenlehner FM, Naber KG. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2001;11:49-53.
- <sup>57</sup>[<sup>57</sup>] Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
- <sup>58</sup>[<sup>58</sup>] Elkharrat DM, Veyssier P, Botto H, Leconte P, Potel G, Michel F et al. A 7-day ciprofloxacin (Cip) regimen for community-acquired acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) in adults: a prospective multicenter study in the emergency department (ED). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2003;43:L262.
- <sup>59</sup>[<sup>59</sup>] Barnes AI, Herrero IL, Albesa I. New aspect of the synergistic antibacterial action of ampicilin and gentamicin. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:146-51.
- <sup>60</sup>[<sup>60</sup>] Grzybowska W, Wojcik A, Tyski S. Interaction of neomycin with other antibiotics on selected bacterial strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56:187-98.
- <sup>61</sup>[<sup>61</sup>] Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):89-93.
- <sup>62</sup>[<sup>62</sup>] Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy - rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003; 35:331-5.
- <sup>63</sup>[<sup>63</sup>] Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 3):67-80.
- <sup>64</sup>[<sup>64</sup>] Leigh DA. Prostatitis - an increasing clinical problem for diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl A):1-9.
- <sup>65</sup>[<sup>65</sup>] Stevermer JJ, Easley SK. Treatment of prostatitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3015-22.
- <sup>66</sup>[<sup>66</sup>] Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for two or four weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a one year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34-9.
- <sup>67</sup>[<sup>67</sup>] Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143-9.
- <sup>68</sup>[<sup>68</sup>] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
- <sup>69</sup>[<sup>69</sup>] Warren JW, Damron D, Tenney JH, Hoopes JM, Deforge B, Muncie HL. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;155:1151-8.
- <sup>70</sup>[<sup>70</sup>] Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985;13:154-160.
- <sup>71</sup>[<sup>71</sup>] Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999 Jan;(6):1-3.

- 
- <sup>72</sup>[<sup>72</sup>] Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000;160:673-7.
- <sup>73</sup>[<sup>73</sup>] Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;83:27-33.
- <sup>74</sup>[<sup>74</sup>] Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-8.
- <sup>75</sup>[<sup>75</sup>] Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:167-75.
- <sup>76</sup>[<sup>76</sup>] Taiwo SS, Aderounmu AOA. Catheter associated urinary tract infection: aetiologic agents and antimicrobial susceptibility pattern in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. *Afr J Biomed Res* 2006;9:141-8.
- <sup>77</sup>[<sup>77</sup>] Gammack J. Use and management of chronic urinary catheters in long-term care: much controversy, little consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4(2 suppl): S52-9.
- <sup>78</sup>[<sup>78</sup>] Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing* 1987;16:201-7.
- <sup>79</sup>[<sup>79</sup>] Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678-82.
- <sup>80</sup>[<sup>80</sup>] Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gyn* 1989;73:576-82.
- <sup>81</sup>[<sup>81</sup>] Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres RE, Ruelas-Morán A, Gómez-Alcalá AV. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:169-72.
- <sup>82</sup>[<sup>82</sup>] Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-82.
- <sup>83</sup>[<sup>83</sup>] Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995;86:560-4.
- <sup>84</sup>[<sup>84</sup>] Kämmerer W, Mutschler E. Drugs in pregnancy – an overview. In: Freise K, Melchert F, (eds): *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
- <sup>85</sup>[<sup>85</sup>] Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001 Nov;35:1485-9.
- <sup>86</sup>[<sup>86</sup>] Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(suppl 2):45-7.
- <sup>87</sup>[<sup>87</sup>] Smaill F, Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD000490
- <sup>88</sup>[<sup>88</sup>] Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA. *Serratia marcescens* nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981; 70:659-63.
- <sup>89</sup>[<sup>89</sup>] Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973;128:579-87.
- <sup>90</sup>[<sup>90</sup>] Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE. Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. *J Infect Dis* 1976;133:363-6.



- 
- <sup>91[91]</sup> Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, Preiksaitis JK, Forward KR, Low DE, Cheang M. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114(9):713-9.
- <sup>92[92]</sup> Hooten TM. Epidemiology. In: Stanton SL, Dwyer PL (eds). *Urinary tract infection in the female*. London:Dunitz M; 2000.,str. 1-18.
- <sup>93[93]</sup> Hooten TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
- <sup>94[94]</sup> Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-43
- <sup>95[95]</sup> Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239-42.
- <sup>96[96]</sup> Schoenwald S, Škerk V, Puntarić A, Vickocić N, Begovac J et al. Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekomplikiranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. *Infektol glasnik* 2002;22:3:97-100.
- <sup>97[97]</sup> Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975;231:934-40.
- <sup>98[98]</sup> Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719-33
- <sup>99[99]</sup> Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:738-45.
- <sup>100[100]</sup> Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558-62.
- <sup>101[101]</sup> Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Brit Med J* 2001;322:1571.
- <sup>102[102]</sup> Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
- <sup>103[103]</sup> Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health (Larchmt)* 2002;11:857-77.
- <sup>104[104]</sup> Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev* 1990;3:335-44.
- <sup>105[105]</sup> Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):437S-443S.
- <sup>106[106]</sup> Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević R, Tomac G, Škerk V et al. Research on the effectiveness and tolerability of vaginal administration of probiotic Lactobacillus acidophilus in women with symptoms of colpitis. *Infektol Glas* 2007;27:81-5.
- <sup>107[107]</sup> Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957;100:709-14.
- <sup>108[108]</sup> Kucisec Tepes N, Bejuk D, ur. EU: Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2000.

