

Rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava

Recurrent Urinary Tract Infections

Saša Andrašević

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Zavod za urogenitalne infekcije

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Rekurirajuće uroinfekcije jesu one koje se javljaju u najmanje dva ili više navrata tijekom šest mjeseci ili u najmanje tri ili više navrata u tijeku godine dana, a etiološki su dokazane. Većina tih epizoda su cistitisi. Rekurirajuće uroinfekcije ozbiljan su javnozdravstveni problem zbog učestalosti javljanja te pobola i troškova koje izazivaju. Rekurirajuće uroinfekcije najčešće su među mlađim ženama te u postmenopauzi. Predisponirajući čimbenici za razvoj ovih infekcija dijele se na genetske, biološke i čimbenike ponašanja. Odabir metode prevencije rekurirajućih infekcija ovisi o tipu infekcije. Osim antimikrobne profilakse danas su u upotrebi i brojni alternativni profilaktički pripravci, a postoji i mogućnost prevencije ovih infekcija imunostimulirajućim sredstvima. Liječenje rekurirajućih infekcija jednako je liječenju sporadičnih epizoda uz uzimanje u obzir podatka o osjetljivosti izolata iz prethodne epizode. Rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava i nadalje su velik javnozdravstveni problem i područje intenzivnih istraživanja koja će bolje rasvijetliti patogenezu te omogućiti bolje zamjene antimikrobnoj profilaksi ovih infekcija.

Ključne riječi: rekurirajuće uroinfekcije, rizični čimbenici, profilaksa

Summary Recurrent urinary tract infections (UTIs) are infections that occur at least twice every six months or three or more times per year. They are etiologically proven and mostly present as cystitis. Recurrent UTIs are an important public health problem due to their high incidence, morbidity rate and costs. These infections are most frequent among young and postmenopausal women. Predisposing factors include genetic, biological and behavioral factors. The choice of prophylactic method depends on a type of an infection. Apart from the antimicrobial prophylaxis, there are numerous alternative prophylactic remedies and there is also a possibility of preventing recurrence by immunostimulation. Therapy of recurrent UTIs is the same as that of sporadic episodes except that the sensitivity of previous isolates should be taken into consideration. Recurrent UTIs still present a substantial public health problem and an area of intensive research to further elucidate their pathogenesis and improve prevention.

Key words: recurrent urinary tract infections, risk factors, prophylaxis

Definicija i klasifikacija

Klasifikacija infekcija mokraćnog sustava dijeli ove infekcije na pet kategorija. To su: akutni nekomplikirani cistitis, akutni nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane infekcije mokraćnog sustava, rekurirajuće uroinfekcije te asimptomatska bakteriurija. Podjela uroinfekcija u spomenute kategorije važna je zbog boljeg praćenja incidencije pojedinih vrsta infekcija mokraćnog sustava te praćenja najčešćih uzročnika i njihove osjetljivosti na antibiotike po pojedinim kategorijama, što dovodi do ciljanih preporuka za dijagnostički i terapijski pristup pojedinom pacijentu (1-3).

Rekurirajuće uroinfekcije su infekcije mokraćnog sustava koje se javljaju u odsutnosti jasnih komplicirajućih čimbenika u najmanje dva ili više navrata tijekom šest mjeseci ili u najmanje tri ili više navrata u tijeku godine dana, a etiološki su dokazane. Većina tih epizoda su cistitisi, vrlo rijetko mogu se komplicirati pijelonefritsom. Za većinu

njih smatra se da su reinfekcije, iako katkad perzistentni izvor može izazvati relapsirajuće infekcije. Najmanje trećina ženske populacije doživi jednu ili više infekcija mokraćnog sustava tijekom života, a neke žene pate od multiplih infekcija. Tijekom obrade rekurirajućih infekcija bitno je isključiti urogenitalne infekcije izazvane klamidijom, mikoplazmama ili gonorejom, jer ove infekcije mogu klinički imitirati infekcije mokraćnog sustava.

Rekurirajuće uroinfekcije česte su u žena te su ozbiljan javnozdravstveni problem zbog svoje čestoće javljanja, pobola i troškova koje izazivaju. Uz to javlja se i problem sve češćeg neuspjeha empirijske antimikrobne terapije zbog rastuće rezistencije uzročnika na najčešće upotrebljavane antibiotike. Za razliku od žena, muškarci bez predisponirajućih čimbenika rijetko obolijevaju od infekcija mokraćnog sustava.

Ne postoji dokaz da rekurirajuće uroinfekcije izazivaju zdravstvene probleme kao što je bubrežna bolest ili hiper-

tenzija, ako nema anatomske-funkcionalne nepravilnosti u mokraćnom sustavu.

Epidemiologija

Rekurirajuće uroinfekcije najčešće su među mlađim zdravim ženama bez obzira na to što imaju anatomske i fiziološke uredan mokraćni sustav te u populaciji žena koje su u menopauzi. Jednogodišnje praćenje žena u dobi od 17 do 82 godine u Finskoj s dokazanim cistitisom uzrokovanim *E. coli* pokazalo je da je 44% ispitanica dobilo rekurirajuću infekciju unutar godine dana (4). Podaci iz Sjedinjenih Američkih Država govore da otprilike 50-80% žena preboli urinarni infekt u nekom razdoblju svog života, a od tih žena njih 20-50% imat će i rekurirajuće epizode (5, 6).

Studije su pokazale da se rekurirajuće uroinfekcije češće javljaju kad infekcije uzrokuje *E. coli* negoli ostali uzročnici. Iako puno rjeđe, rekurirajuće uroinfekcije mogu uzrokovati i *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* i enterokok (7). Rekurirajući pijelonefritisi vrlo su rijetki.

Patogeneza

Patogeneza rekurirajućih uroinfekcija istovjetna je onoj kod uobičajenih sporadičnih nekomplikiranih uroinfekcija. Radi se o infekciji čiji uzročnici potječu iz mikrobiote završnog dijela debelog crijeva. Ti mikroorganizmi koloniziraju periuretralno područje i vanjsko ušće uretre, nakon čega uzročnik može uzlaznim putem doći do mjehura i izazvati cistitis. Gubitak laktobacila iz flore rodnice čini žene sklonijima kolonizaciji *Escherichijom coli*. Smatra se da neke rekurirajuće infekcije žena, koje su izazvane istim sojem, potječu iz rezervoara uzročnika u epitelu mokraćnog mjehura, gdje soj perzistira nakon prethodne infekcije. Citološkom obradom urina kod tih osoba povremeno se viđaju intracelularne bakterije u odluštenim stanicama mokraćnog mjehura (6).

Patogenetski postoje dvije vrste rekurirajućih infekcija, reinfekcije i relaps. **Relaps** je infekcija koja se javlja unutar dva tjedna nakon završetka terapije prethodne infekcije, a uzrokovana je istim uzročnikom. Za razliku od toga **reinfekcija** je rekurirajuća infekcija koja se javlja više od 2 tjedna nakon završetka liječenja prethodne infekcije i smatra se reinfekcijom čak i ako je uzročnik isti.

Velika većina rekurirajućih uroinfekcija jesu reinfekcije. Prvotni uzročnik može dugo perzistirati u fekalnoj flori, povremeno kolonizirati rodnicu i mjehur te izazivati infekcije, čak i u razmacima od nekoliko godina i unatoč adekvatnim terapijama u međuvremenu. Ipak, većina rekurirajućih uroinfekcija javlja se u prva tri mjeseca nakon prvotne infekcije.

Postoji više čimbenika koji predisponiraju ženu na pojavu nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava. Oni se dijele na genske, biološke čimbenike i čimbenike ponašanja, a ovisi o dobi i funkcionalnom statusu urogenitalnog sustava.

U usporedbi sa ženama koje nisu sklone ponavljanim uroinfekcijama žene s rekurirajućim uroinfekcijama imaju povećanu sklonost kolonizaciji rodnice uropatogenim uzročnicima, čak i u razdobljima bez infekcije. Uropatogene *E. coli* lako se vežu svojim adhezinama P i fimbrijama tipa 1 za epitel urogenitalnog trakta, što onemogućava njihovo ispiranje iz mokraćnog sustava i važan je čimbenik virulencije u ovih uropatogena. Intracelularne bakterije mogu stvoriti biofilm na površini mokraćnog mjehura, što omogućuje njihovo perzistiranje unutar mokraćnog sustava (6).

Genski čimbenici

Osjetljivost na infekciju sluznica znatno je predodređena sekretornim statusom domaćina. Žene s rekurirajućim uroinfekcijama često su nesekretori ABH-antigena krvnih grupa. Stanice epitela mokraćnih putova žena koje pokazuju nesekretorni fenotip imaju tri do četiri puta veću sklonost za adhezenciju uropatogena negoli žene sekretori, jer proizvode spojeve na površini stanice koji služe kao receptori za *E. coli* (8, 9). I neki drugi receptori na površini stanice, npr. receptori za IL-8, IL-8R ili CXCR1 povezuju se s učestalošću javljanja infekcija mokraćnog sustava (10-12). Mnoge žene s rekurirajućim uroinfekcijama imaju anamnestički podatak da se rekurirajuće infekcije učestalo javljaju i kod njihovih bliskih ženskih članova obitelji.

Biološki čimbenici

Anatomske odnose mogu predisponirati neke žene na rekurirajuće uroinfekcije. Biološka varijabilnost odnosi se na anatomske mjere (udaljenost uretre od anusa), rezidualni volumen nakon mokrenja i pojedine urodinamski mjerene karakteristike mokrenja.

Čimbenici ponašanja

U mladih žena spolni odnosi, odnosno njihova učestalost glavni su čimbenik rizika od rekurirajuće uroinfekcije (13). Pored toga uporaba dijafragme/spermicidnih sredstava također utječe na razvoj rekurirajućih infekcija s obzirom na to da neka sredstva (nonoxylol-9) inhibiraju rast fiziološke mikrobiote (laktobacila koji produciraju H_2O_2). I kondom sa spermicidnim sredstvom povećava mogućnost razvoja uroinfekcija. Upotreba spermicida u posljednjih godinu dana istaknuti je čimbenik rizika od razvoja rekurirajućih uroinfekcija. Nedavna upotreba antibiotika zbog svog utjecaja na normalnu mikrobiotu rodnice također je prepoznatljiv čimbenik rizika od pojave uroinfekcije. Studije su pokazale da uzimanje antibiotika u prethodna 2-4 tjedna povećava rizik od nastanka uroinfekcija i do 6 puta (5). U ostale čimbenike rizika ubrajaju se: novi seksualni partner, pojavnost prve uroinfekcije prije 15. godine života i anamnestički podatak da je majka također pokazivala sklonost uroinfekcijama. Neki drugi čimbenici za koje je uvriježeno mišljenje da imaju veliko značenje kao npr. učestalost mokrenja, navika postkoitalnog mokrenja, odgađanje mokrenja, navika ispiranja spolovila, navika pravilnog brisanja spolovila te nošenje uskog rublja nisu dokazani kao rizični u kontroliranim studijama (13-15).

Što se tiče žena u menopauzi, razlikujemo dvije skupine: zdrave žene u postmenopausalnoj dobi te one koje bora-ve u domovima za starije i nemoćne. Najčešći čimbenik rizika kod prvih su urološki čimbenici, ponajprije mehaničko-fiziološki čimbenici koji se odnose na pražnjenje mjehura: povećan rezidualni urin, urinarna inkontinencija (stres ili urgentna ili obje), cistokele te nedavni uroginekološki kirurški zahvati. Kod žena u domovima za starije i nemoćne kateterizacija i poremećen funkcionalni status mokraćnog sustava glavni su čimbenici rizika od razvoja rekurirajućih uroinfekcija (16).

Prevenција i liječenje

S obzirom na to da rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava uvelike utječu na kvalitetu života, puno pažnje poklanja se prevenciji ovih infekcija, za što postoje brojne mogućnosti (slika 1).

Promjene u ponašanju

Pacijentice koje su spolno aktivne, a rabe kao kontraceptivnu metodu spermicidna sredstva, moraju biti upoznate s mogućom povezanošću ove metode kontracepcije s ponavljanim infekcijama. Pacijenticama se preporučuje promijeniti metodu kontracepcije te savjetuje obilno konzumiranje tekućine, pogotovo nakon spolnog odnosa.

Ako preporučene promjene u ponašanju nisu dovele do smanjenja incidencije uroinfekcija, pacijenticama se može preporučiti prevencija infekcija mokraćnog sustava konzumiranjem nekih od nemedicinskih proizvoda (brusnice, probiotici) ili profilaktičnom primjenom antibiotika.

Profilaktička primjena antibiotika

Razlikujemo tzv. kontinuiranu profilaksu i postkoitalnu profilaksu, a privlačna alternativa antimikrobnoj profilaksi jest samoliječenje antibioticima. Sve ove metode dokazano su uspješne, a odabir pojedine metode ovisi o učestalosti javljanja i tipu infekcija te dogovoru s pacijenticom.

Kontinuirana profilaktička primjena antibiotika pokazala je visoku učinkovitost u sprječavanju rekurirajućih infekcija, čak i do 95% (17), ali profilaksa je djelotvorna samo dok se primjenjuje i nema učinka na učestalost uroinfekcija jednom kad se profilaksa obustavi. Najčešće se primjenjuju antibiotici tijekom šest mjeseci, u večernjim dozama tri puta na tjedan ili svaku večer. Neki autori preporučuju nastaviti profilaksu čak i dulje od dvije godine. Prema dosadašnjim analizama i studijama teško je donositi zaključke o najboljem antibiotiku, najboljoj dozaži ili optimalnom trajanju profilakse. Načelno, profilaktična doza antibiotika podrazumijeva četvrtinu ili polovinu terapijske doze, a antibiotici koji se preporučuju u profilaksi jesu oni koji imaju dobar učinak na uropatogene (ponajprije *E. coli*) i rijetko se upotrebljavaju za sistemske infekcije. Najčešći odabir su nitrofurantoin, trimetoprim/sulfametoksazol i cefaleksin (1). Iznimno se rabi i norfloksacin, no s obzirom na brz

razvoj rezistencije fluorokinolone treba čuvati za liječenje simptomatskih infekcija. U zemljama koje na tržištu imaju fosfomicin to je prikladan antibiotik za profilaksu, s obzirom na to da se rezistencija *E. coli* na ovaj antibiotik sporo razvija (18). Trimetoprim/sulfametoksazol i nitrofurantoin dobro se toleriraju prilikom takve duge primjene, a za fosfomicin studije su rijetke (19, 20). Glavni nedostatak ove metode je mogućnost razvoja rezistentnih mutanta među pripadnicima fiziološke mikrobiote tijekom dugotrajnog davanja niskih koncentracija antibiotika. S tim u vezi prednost imaju nitrofurantoin i fosfomicin na koje se rezistencija sporije razvija negoli na druge grupe antibiotika.

Postkoitalnu profilaksu čini uzimanje jedne doze antibiotika nakon spolnog odnosa. Ona je prihvatljivija metoda od kontinuirane profilakse ako su tegobe vezane za spolne odnose. Odabir antibiotika ovisi o prethodnim izolatima u mokraći, o nalazu bakterija u obrisku rodnice te o lokalnim podacima osjetljivosti na antibiotike, ponajprije *E. coli*. U slučaju trudnoće preporučuju se beta-laktami, a u prvom i drugom trimestru trudnoće i nitrofurantoin.

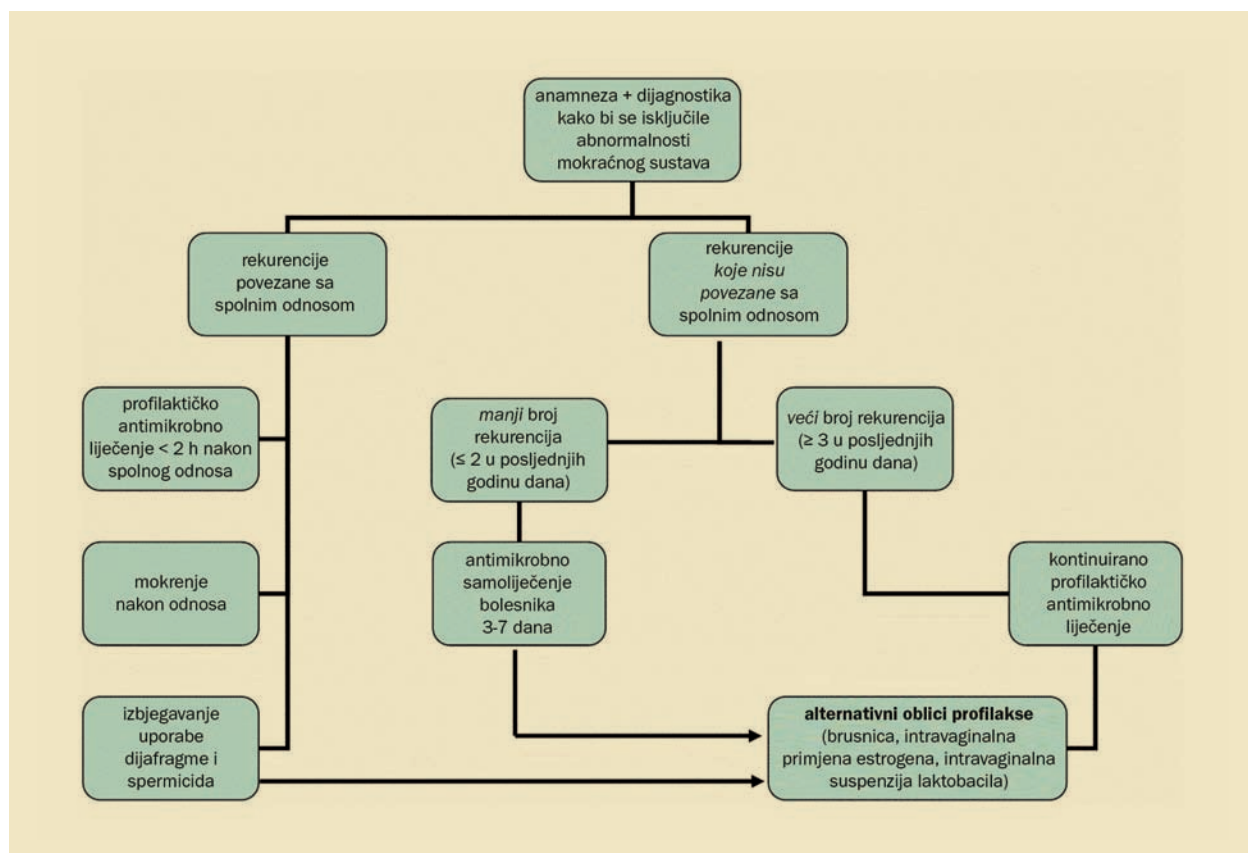
Samoliječenje je metoda odabira kod osoba koje imaju jasno definirane i potvrđene rekurirajuće infekcije i kada procijenimo da je pacijentica sposobna adekvatno surađivati. Terapiju je preporučljivo provesti nitrofurantoinom ili trimetoprim/sulfametoksazolom ako je lokalna rezistencija na ove antibiotike ispod 20%. U području visoke rezistencije na ove antibiotike empirijski se primjenjuju kinoloni. Spretno je odabir terapije i fosfomicin, koji se za liječenje cistitisa primjenjuje u jednokratnoj dozi od 2 grama, dobro djeluje na gram-negativne i na gram-pozitivne uzročnike, čak i MRSU, no taj lijek za sada u Hrvatskoj nije registriran. Pacijente treba educirati da antimikrobnu terapiju samoinicijativno primijene kada zamijete jasne simptome infekcije. Posjet liječniku nuždan je kod nejasnih simptoma ili u slučaju neuspjeha primijenjene terapije (21-23).

Terapijski pristup liječenju i profilaksi različitih kategorija infekcija mokraćnog sustava, pa tako i rekurirajućih, detaljno je prikazan u hrvatskim nacionalnim smjernicama ISKRA (tablica 1) (1). Pristup liječenju epizode rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava ne razlikuje se od pristupa liječenju sporadične epizode, osim što pri odabiru antibiotika u obzir treba uzeti podatke ne samo o lokalnoj osjetljivosti uropatogena već i o osjetljivosti izolata dokazanih u prethodnim epizodama. Za razliku od nekadašnjih običaja dugotrajne terapije današnja kratkotrajna antimikrobna terapija pokazala se jednako učinkovitom u eradikaciji uzročnika uz brojne prednosti kao što su bolja suradljivost pacijenta, manji broj nuspojava te rjeđe induciranje razvoja rezistencije.

Ono na što treba upozoriti pacijentice i o čemu treba razmišljati tijekom provođenja dugotrajnih terapija jesu nuspojave lijekova. Nitrofurantoin može izazvati pneumonitis, a opisani su i kronični hepatitis i neuropatije (24, 25). Kinoloni mogu izazvati elektrokardiografske promjene (npr. produljen QT-interval) te rupturu tetiva. Naravno, svi antibiotici, a najčešće betalaktamski, mogu izazvati gljivične infekcije, kao i postantimikrobni proljev. Ove su pojave reverzibilnog karaktera i obično lako nestaju nakon prestanka davanja antibiotika.

Tablica 1. Dijagnostički i terapijski postupnik kod rekurirajućih uroinfekcija prema nacionalnim smjernicama ISKRA (1)

Rekurentne IMS	Najmanje tri epizode nekomplikirane infekcije dokazane u urinkulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci; samo žene; bez strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti	≥ 10 leuk/mm ³ + Nekomplirani cistitis $\geq 10^3$ bakt/mL Nekomplirani pijelonefritis $\geq 10^4$ bakt/mL Bolesnici kod kojih je potrebna profilaksa ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije u času započinjanja profilakse.	<p>Liječenje Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti.</p> <p>Profilaksa Bolesnicima s rekurentnim IMS preporučuje se jedna od navedenih profilaksa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. samoliječenje antibioticima preporučuje se 3-7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s ≤ 2 epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana) 2. u pojedinih bolesnika profilaksa se preporučuje nakon spolnog odnosa (u bolesnika s ≥ 3 epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana) 3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta na tjedan. <p>Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati 1/4 ili 1/2 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 rabiti norfloksacin 200 mg po., ciprofloksacin 125 mg po.</p> <p>Alternativna profilaksa: proizvodi brusnice (dva puta na dan), intravaginalna primjena estrogena, intravaginalna primjena suspenzije laktobacila (trenutačno se istražuje, nije standardna mjera).</p>
----------------	---	---	--



Kao pomoć u liječenju rekurirajućih uroinfekcija mogu se rabiti i topički **estrogeni**. Estrogen igra važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne mikrobiote koja kompetitivno smanjuje mogućnost kolonizacije vagine uropatogenim bakterijama. Nadalje, estrogen sprječava atrofične promjene u epitelu vagine, što jača ovaj nespecifični vid obrane od infekcija. Pojedine studije dokazale su da primjena estrogena smanjuje učestalost rekuriranja infekcija u žena u postmenopauzi (26). Studije o sigurnosti i učinkovitosti pripravaka vaginalnog estrogena kod smanjenja simptoma uroinfekcija pokazuju proturječne rezultate i sigurnost dugotrajne uporabe estrogena tek se treba ispitati (1). Ne preporučuje se rutinska primjena estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom uroinfekcijom, iako nekim bolesnicama može koristiti (1, 27, 28).

Pripravci **brusnice** u širokoj su upotrebi u prevenciji infekcija mokraćnog sustava, tradicionalno u Americi, a u zadnje vrijeme i u europskim zemljama. Upotreba ovih pripravaka sve se više preporučuje, s jedne strane zbog rastuće rezistencije uropatogena na najčešće primjenjivane antibiotike, a s druge strane zbog bolje proučenoga glavnog mehanizma djelovanja. Brusnice djeluju na taj način što blokiraju vezanje *E. coli* na stanice uroepitela preko proantocijanida tipa A (PAC) koji inaktivira tip B pile. Od tri vrste brusnica aktivnu tvar sadržava jedino vrsta *Vaccinium macrocarpon* i to je jedinstven primjer tvrdnje da neko voće ima zdravstveni učinak (29). Dokazi za kliničku djelotvornost brusnica međutim nisu jako uvjerljivi. Neke studije na ograničenom broju pacijentica pokazuju povoljan učinak i smatra se da je upotreba preparata brusnica učinkovita u mladih žena, ali nije dobro definirano koja je optimalna doza i način primjene (šokovi ili tablete). Preparati na bazi soka nisu prikladni za dugotrajnu primjenu, stoga treba razviti adekvatne tablete/kapsule. Za sada nedostaje standardizacija, i same vrste brusnice i metode mjerenja količine aktivne komponente (PAC) te određivanje standardne dnevne doze (za sada se misli da je to minimum 36 mg PAC). Studije su potvrdile da je antiadhezijsko djelovanje ovisno o dozi aktivne komponente. Danas na tržištu postoji više vrsta tableta/kapsula, no one nisu standardizirane, miješaju više vrsta brusnica, a doze aktivne supstancije najčešće nisu jasno naznačene. Konačni zaključak vezan uz primjenu brusnica jest da unatoč nedovoljnim farmakološkim podacima i kliničkim studijama postoje dokazi o djelotvornosti brusnice i da se ona može preporučiti u prevenciji rekurirajućih infekcija. Dok su detaljnija istraživanja u tijeku, treba poduprijeti uporabu proizvoda brusnice koji sadržavaju minimalno 36 mg PAC-a (30-32).

Probiotici su živi mikroorganizmi koji, ako se rabe u dovoljnoj količini, imaju blagotvorno djelovanje na organizam. Kod prevencije rekurirajućih uroinfekcija njihov se učinak temelji na blokiranju mjesta vezanja uropatogena, stvaranju hidrogen peroksida koji je mikrobicidan, poticanju stvaranja protuupalnih citokina i snižavanju pH urina. Studije su međutim rijetko dokazale njihov klinički učinak. Dokazi postoje da *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rha-*

mnosus GR-1 i *Lactobacillus reuteri* RC-14 mogu naseliti rodnicu i potisnuti kolonizaciju uropatogenim bakterijama, smanjujući na taj način rizik od infekcije. Daljnja istraživanja, pogotovo proučavanje sastava fiziološke mikrobiote i identifikacija bakterija molekularnim metodama, potrebna su da se odrede vrste laktobacila koji imaju najbolje izraženu sposobnost natjecanja s uropatogenima. Studije koje proučavaju bakterijsku vaginozu potvrdile su da su laktobacili koji stvaraju H₂O₂ najučinkovitiji, a pokazalo se i da neki laktobacili djeluju na čimbenike virulencije uropatogena, npr. na otpuštanje toksina ili ekspresiju tipa 1 i P-fimbrija u *E. coli*. I mliječna kiselina koju proizvode laktobacili ima protektivnu ulogu za domaćina (33).

U praksi se za prevenciju rekurirajućih uroinfekcija predlaže upotreba oralnih pripravaka probiotika koji sadržavaju GR-1 i RC-14 dva puta na dan. Također se preporučuje rabiti vaginalne pripravke jedan ili dva puta na tjedan (34-37).

Novo alternativne mogućnosti profilakse uroinfekcija uključuju upotrebu imunostimulirajućih lijekova. Kao i kod mnogih drugih infekcija, već se duže vrijeme istražuje primjena cjepiva protiv uroinfekcija. U postupku ispitivanja su vakcine za oralnu, parenteralnu i vaginalnu primjenu koje se sastoje od različitih kombinacija imunostimulirajućih frakcija uropatogenih bakterija inaktiviranih toplinom. Od nekoliko preparata na tržištu velika većina provedenih studija odnosi se na preparat OM-89 (Uro-Vaxom®), koji sadržava ekstrahirane imunostimulirajuće frakcije 18 različitih serotipova *E. coli*, koji se ubrajaju u najčešće uzročnike uroinfekcija stečenih izvan bolnice. On djeluje imunostimulirajuće preko aktivacije dendritičkih stanica nastalih iz monocita. Peroralno uzimanje vakcine stimulira limfno tkivo sluznice crijeva i preko njega izaziva generalizirani odgovor. U pet prospektivnih randomiziranih kliničkih studija i dvije metaanalize na velikom broju pacijentica dokazano je da je od različitih imunoterapeutskih proizvoda na tržištu jedino OM-89, ako se uzme s buster-dozom, dokumentirano djelotvoran i siguran lijek te da značajno smanjuje učestalost rekurentnih epizoda uroinfekcija (prosječno 36%), incidenciju bakteriurije i leukociturije te potrošnju antimikrobnih lijekova (38-41). Preventivna djelotvornost OM-89 traje još najmanje šest mjeseci nakon prestanka uzimanja.

Kako su rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava vrlo česte, postavlja se pitanje kada kod pacijentica, pogotovo mladih žena, učiniti ginekološku i urološku obradu.

Ginekološku obradu treba svakako učiniti te isključiti urogenitalne infekcije izazvane trihomonomasom, klamidijama, mikoplazmama i ostalim spolno prenosivim uzročnicima. Urološka je obrada u mladih žena uglavnom nepotrebna i dodatno povećava troškove. Ako se ipak sumnja na abnormalnost mokraćnog sustava (npr. izolat proteusa), preporučuje se učiniti aparaturnu obradu, UZ ili kompjutoriziranu tomografiju da se isključi nefrolitijaza ili opstruktivna uropatija. ako se pak često registrira hematurija, preporučuje se nakon izliječene infekcije učiniti cistoskopiju ili ekскretornu urografiju.

Zaključak

Zaključno se može reći da su rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava i nadalje velik javnozdravstveni problem, ne još do kraja razjašnjen. Od kliničkih studija i bazičnih istraživanja se očekuje da će dodatno rasvijetliti patoge-

nezu ovih infekcija te pružiti dokaze o učinkovitosti različitih metoda profilakse. S obzirom na rastući problem rezistencije bakterija na antibiotike, velika se očekivanja polažu u alternativne pristupe profilaksi, ali nedostaje velikih kontroliranih kliničkih studija koje bi pokazale učinkovitost mnogih preparata koji se nalaze na tržištu.

Literatura

- ŠKERK V, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, ANDRAŠEVIĆ S i sur. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – Croatian national guideline. *Liječ Vjesn* 2009;131:105-18.
- 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.
- 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, str. 294-310.
- HOOTON TM. Recurrent urinary tract infection in women *Int J Antimicrob Agent* 2001;17:259-68.
- GUPTA K, STAMM WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999;17:415-20.
- ROSEN DA, HOTOON TM, STAMM WE i sur. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4:e329.
- IKAHEIMO R, SIITONEN A, HEISKANEN T i sur. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting :analysis of a 1-year follow up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996;22:91-9.
- STAPLETON A, HOOTON TM, FENNELL C, ROBERTS PL, STAMM WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 1995;171:717-20.
- ISHITOYA S, YAMAMOTO S, MITSUMORI K, OGAWA O, TERAI A. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int* 2002;89:851-4.
- GAL F, LANDAU D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:631-5.
- GODALY G, FRENDEUS B, PROUDFOOT A i sur. Role of fimbriae-mediated adherence for neutrophil migration across *E. coli* infected epithelial cell layers. *Mol Microbiol* 1998;30:725-35.
- LUNDSTEDT AC, LEIJONHUFVUD I, RAGNARSDOTTIR B i sur. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infections. *J Infect Dis* 2007;195:1227-34.
- SCHOLES D, HOOTON TM, ROBERTS PL i sur. Risk factors for recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
- STAMEY TA, SEXTON CC. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1975;113:214-7.
- FOXMAN B, MANNING SD, TALLMAN P i sur. Uropathogenic *Escherichia coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol* 2002;156:1133-40.
- RAZ R, GENESSIN Y, WASSER J i sur. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
- 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.
- LICHTENBERGER P, HOOTON TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. U: Naber KG, Schaeffer AG, Heynes CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE, eds. *Urogenital Infections*, 1st ed. European Association of Urology, Arnhem 2010:240-51.

19. 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.
20. SCHOENWALD S, ŠKERK V, PUNTARIĆ A i sur. Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekomplikiranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. *Infektol Glasn* 2002;22:97-100.
21. STAPLETON A, STAMM WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719-33.
22. GUPTA K, HOOTON TM, ROBERTS PL, STAMM WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
23. SCHAEFFER AJ, STUPPY BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
24. PENN RG, GRIFFIN JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden and Holland. *Br Med J* 1982;284:1440-2.
25. 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.
26. 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.
27. KIRKENGEN AL, ANDERSEN P, GJERSOE E i sur. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Primary Health Care* 1992;10:139-42.
28. CRANDALL C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health (Larchmt)* 2002;11:857-77.
29. BOTTO H. Use of cranberry for prophylaxis of uncomplicated recurrent urinary tract infections. U: Naber KG, Schaeffer AG, Heynes CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerkklund Johansen TE, eds. *Urogenital Infections*, 1st ed. European Association of Urology, Arnhem 2010:269-77.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. BARRONS R, TASSONE D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30:453.
34. 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.
35. REID G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):437S-443S.
36. ŠKERK V, TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ A, FERINČEVIĆ R i sur. Research on the effectiveness and tolerability of vaginal administration of probiotic Lactobacillus acidophilus in women with symptoms of colpitis. *Infektol Glasn* 2007;27:81-5.
37. HUTT P, SHCHEPETOVA J, LOIVUKENE K, KULLISAAR T, MIKELSAAR M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero and uropathogens. *J Appl Microbiol* 2006;100:1324-32.
38. BAUER HW, ALLOUSSI S, EGGER G, BLUMLEIN HM, COZMA G, SCHULMAN CC. A long term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47:542-8;discussion 548.
39. SCHMIDHAMMER S, RAMONER R, HOLTL L, BARTSCH G, THURNHER M, ZELLE-RIESER C. An Escherichia coli-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. *Urology* 2002;60:521-6.
40. BAUER HW, RAHLFS VW, LAUENER PA, BLESSMANN GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agent* 2002;19:451-6.
41. NABER KG, BERGMAN B, BISHOP MC i sur. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary tract infections (UTI) in Working group of the Health Care office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576-88.

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Saša Andrašević, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 Zavod za urogenitalne infekcije
 10000 Zagreb, Mirogojska 8
 e-mail: sasa.andrasevic@bfm.hr

Primljeno/Received:

15. 2. 2012.
 February 15, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

20. 2. 2012.
 February 20, 2012