

Značenje PK/PD antimikrobnih lijekova u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa

The Importance of PK/PD of Antimicrobial Drugs in Chronic Bacterial Prostatitis Treatment

Igor Francetić

KBC Zagreb

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Kronični bakterijski prostatitis (KBP) još je i danas važan terapijski problem s obzirom na razmjerno nizak postotak izlječenja. Jedan od razloga svakako je i slabo prodiranje većine antimikrobnih lijekova u tkivo i sekrete prostate. Stoga je razumljivo da se posebna pozornost posvetila farmakokinetičkim karakteristikama antimikrobnih lijekova koji dolaze u obzir za liječenje ove složene infekcije. Za uspješno liječenje svake bakterijske infekcije, pa tako i KBP-a, važno je identificirati uzročnika i utvrditi njegovu osjetljivost. U KBP-u izolacija je uzročnika problem između ostaloga i zbog još prisutnih dilema koji je biološki uzorak najrelevantniji za mikrobiološku dijagnostiku. Zbog toga postoje ne sasvim razumljive razlike u postotcima izoliranih uzročnika KBP-a među provedenim studijama. Iz toga razloga uspješnost empirijske terapije u KBP-u niža je od željene. Određeni je napredak u liječenju KBP-a postignut upravo na temelju boljeg razumijevanja i uporabe farmakokinetičkih karakteristika antimikrobnih lijekova. Primjenom fluoriranih kinolona u liječenju KBP-a izazvanog *Escherichijom coli* postotak izlječenja s 40% iz doba kada je lijek izbora u liječenju KBP-a bio trimetoprim, povećan je na iznad 60%. Preostaje vidjeti hoće li fluorirani kinoloni 4. generacije zbog bolje farmakokinetike i postizanja visokih koncentracija u prostati pridonijeti daljem poboljšanju liječenja KBP-a. Uzimanjem u obzir farmakokinetičkih karakteristika azitromicina unaprijeđeno je i liječenje KBP-a izazvanog *Chlamydijom trachomatis*. Činjenica da se u znatnog broja oboljelih od KBP-a u liječenju uz antimikrobne lijekove rabe i protuupalni lijekovi, blokatori alfaadrenergičkih receptora upućuje na složenost ovoga kliničkog entiteta. Rezultati kliničkih studija upućuju na potrebu razjašnjenja još uvijek nepoznatih faktora zbog kojih je liječenje KBP-a nedovoljno uspješno unatoč dugotrajnoj primjeni jednog ili više antimikrobnih lijekova.

Ključne riječi: kronični bakterijski prostatitis, farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike, azitromicin

Summary Chronic bacterial prostatitis (CBP) is still an important therapeutic problem due to relatively low treatment success rates. One of the reasons is certainly a poor penetration of most antimicrobial drugs into prostatic tissue and secretions. Special attention given to pharmacokinetic properties of antimicrobial drugs, which could treat these complex infections, is therefore understandable. For a successful treatment of any bacterial infection, including CBP, pathogens and their sensitivity should be identified. The isolation of a pathogen in CPB is still a problem due to an ever present dilemma about the most relevant biological sample for microbiological diagnosis. Therefore, there are some not quite understandable differences in the percentages of CPB pathogens isolated in studies conducted so far. Consequently, the success rates of the empirical CPB therapy are below those desired. Some progress in CBP treatment has been achieved thanks to a better understanding and use of pharmacokinetic properties of antimicrobial drugs. The percentage of successfully treated patients with CBP due to *E. coli* grew from 40% in those treated with trimethoprim as first-line-treatment to 60% in those treated with fluoroquinolones. It remains to be seen whether 4th generation fluoroquinolones will further improve the CBP treatment due to their enhanced pharmacokinetics and high prostate levels. The treatment of CBP due to *C. trachomatis* has been also improved thanks to the understanding of the azithromycin pharmacokinetic properties. The fact that anti-inflammatory drugs and alpha-adrenergic blockers are used in a considerable number of CBP patients in addition to antimicrobial drugs indicates the complexity of this clinical entity. The results of clinical studies show that the reasons lying behind the insufficiently successful CBP treatment despite a long-term use of one or more antimicrobial drugs remain to be elucidated.

Key words: chronic bacterial prostatitis, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, azithromycin

Kronični bakterijski prostatitis (KBP) unatoč znatnom napretku u razumijevanju prirode ove bolesti ostaje i dalje jedna od infekcija s razmjerno niskim postotkom izlječenja. Za razliku od većine drugih bakterijskih infekcija uspjeh li-

ječenja kroničnoga bakterijskog prostatitisa kreće se oko 60%, što je daleko od željenog i očekivanog. Razlog za razmjerno nisku uspješnost liječenja, između ostaloga, jest i nepotpuno razumijevanje i poznavanje patofiziološke pod-

loge kroničnoga bakterijskog prostatitisa. Još nije potpuno jasno gdje je presudno postići adekvatnu koncentraciju antimikrobnog lijeka. Je li presudna adekvatna koncentracija u tkivu prostate, tekućini prostate, urinu? Je li najbolji uzorak za mikrobiološku dijagnostiku ejakulat, eksprimat ili urin? Koliko je važna antimikrobna terapija u bolesnika s dijagnozom kroničnoga nebakterijskog prostatitisa? Je li razlika u prevalenciji pojedinih uzročnika koja se navodi u studijama različitih autora stvarna ili je posljedica različitih dijagnostičkih postupaka ili dijagnostičkih kriterija?

Pitanja je mnogo, u svakom slučaju više negoli jasnih odgovora. Stoga ne iznenađuje da je liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa izazov i za bolesnika i za liječnika, odnosno cijelu medicinsku struku. U nastojanju da se rasvijetli i razjasni barem dio nepoznanica i nedoumica u posljednje se vrijeme pokušava unaprijediti liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa s pomoću koncepta prema kojem se uz farmakodinamski učinak antimikrobnih lijekova posebno značenje daje i farmakokinetičkim karakteristikama antimikrobnih lijekova.

Klasifikacija prostatitisa

Prema trajanju kliničkih simptoma prostatitisi se dijele na akutne i kronične. Trajanje simptoma duže od 3 mjeseca odgovara kroničnomu, a kraće od 3 mjeseca akutnomu prostatitisu. Prisutnost bakterija u eksprimatu prostate znači da se radi o bakterijskome, a odsutnost o nebakterijskome prostatitisu uz uvjet da su u eksprimatu prisutne i upalne stanice. Poseban je entitet sindrom kronične boli u zdjelici koji treba razlikovati od akutnog ili kroničnog prostatitisa.

Najčešći uzročnik i akutnog i kroničnog prostatitisa jest *E. coli* koja poput one izolirane u žena s pijelonefritisom posjeduje specifični profil virulencije, osobito često hemolizin, citotoksični nekrotizirajući faktor, a mnogi sojevi sadržavaju i više faktora virulencije. Rijetko uzročnici mogu biti ostale enterobakterijaceje i *P. aeruginosa*.

Uloga gram-pozitivnih koka poput *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus* u kroničnome bakterijskom prostatitisu nije jasna i rijetko se ponovno izoliraju u neliječenih bolesnika (1). Uloga i značenje *C. trachomatis*, *Mycoplasma* i *Ureaplasma* nisu potpuno razjašnjeni. Premda su najvažniji uzročnici bakterijskog prostatitisa ekstracelularne bakterije, zbog činjenice da kronični bakterijski prostatitis može biti uzrokovan i intracelularnim uzročnicima poput *C. trachomatis* pri odabiru antimikrobnog lijeka za empirijsko liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa valja voditi računa i o celularnoj kinetici antimikrobnog lijeka.

Kao i u ostalim bakterijskim infekcijama tako je i u bakterijskom prostatitisu uspjeh terapije bolji u akutnoj infekciji, a slabiji u kroničnoj. Razlog slabijemu terapijskom uspjehu u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa leži u nedostatku vjerodostojnog biološkog uzorka za mikrobiološku identifikaciju, strukturne promjene u prostati koje otežavaju eliminaciju uzročnika kao što su formiranje mikroapscesa, prostatolita, slabije krvne irigacije tkiva pro-

state, slabije prodiranje antimikrobnog/ih lijekova u tkivo prostate. Sve se to ogleda u preporuci da liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa treba trajati 4-6 tjedana.

Farmakokinetika i farmakodinamika antimikrobnih lijekova u kroničnome bakterijskom prostatitisu

Djelotvornost antimikrobnih lijekova u kronično promijenjenoj prostati produkt je farmakokinetičkih karakteristika koje uvjetuju koncentraciju antimikrobnog lijeka i farmakodinamskih koje uvjetuju učinak na određenog uzročnika infekcije. Oštra podjela farmakokinetike (PK) i farmakodinamike (PD) umjetna je i jasno je da je međuovisnost ovih karakteristika antimikrobnih lijekova koji se rabe u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa presudna za konačni terapijski uspjeh. Slaba je korist od visoke koncentracije određenog antimikrobnog lijeka u tkivu prostate ili sekretima prostate ako on nema učinka na uzročnika infekcije. Također je slaba korist od primjene antimikrobnog lijeka koji djeluje na uzročnika kroničnoga bakterijskog prostatitisa, ali ne prodire u tkivo ili sekrete prostate.

Nakon uvođenja azitromicina u kliničku primjenu prepoznata je važnost farmakokinetike antimikrobnih lijekova i značenja postizanja adekvatnih koncentracija na mjestu infekcije. Većina bakterijskih infekcija odigrava se u tkivima pa je postizanje djelotvornih koncentracija antimikrobnih lijekova u tkivima prepoznato kao presudan činilac u rješavanju infekcija i donekle je relativizirana važnost postizanja koncentracija u krvi (osim u sepsi, odnosno infekcijama sa značajnom bakteriemijom). Celularna kinetika antimikrobnih lijekova određuje njihovu djelotvornost u liječenju infekcija uzrokovanih fakultativnim ili obligatornim intracelularnim uzročnicima kao što je to npr. *C. trachomatis*.

Koncentracija antimikrobnih lijekova u tkivu prostate određena je prije svega pasivnim transportom koji ovisi o difuziji i koncentracijskom gradijentu (2). Jednostavna difuzija ovisi o liposolubilnosti lijekova, stupnju ioniziranosti, stupnju vezanosti za bjelančevine te veličini molekule. Tako se u slučaju liposolubilnog lijeka neionizirana frakcija ravnomjerno raspodjeljuje s obje strane difuzijske membrane.

Ionizirana frakcija nalazi se u višoj koncentraciji na strani membrane gdje pH uvjetuje stupanj ioniziranosti. Tako će na primjer lijek koji je slaba baza (trimetoprim) biti ioniziran i u višoj koncentraciji na strani membrane s niskim pH. U kroničnom prostatitisu pH prostatične tekućine jest alkalican pa će koncentracija trimetoprime biti niska u prostatičnoj tekućini, što može imati za posljedicu slabiji terapijski učinak u odnosu prema očekivanomu.

U tom je smislu prednost kinolona koji su tzv. dvojne molekule (*zwitter*), odnosno niti su baze niti kiseline, što omogućava da i u alkaličnoj prostatičnoj tekućini postiču visoke koncentracije (3).

Za neke kinolone (lomefloksacin i gatifloksacin) koncentra-

cija u prostatičnoj tekućini jednaka je onoj u plazmi, što povećava šansu adekvatnoga terapijskog učinka u bakterijskom prostatitisu. Fluorokinolon četvrte generacije, moksifloksacin primijenjen u dozi od 400 mg na dan postiže u prostatičnoj tekućini koncentraciju od 3,99 mg/l i koncentracija u prostatičnoj tekućini prema koncentraciji u plazmi čak je 1,5 puta viša (4, 5).

Makrolidi, a osobito azitromicin, koji je također protonizirana molekula, prodiru u prostatičnu tekućinu. Prednost je azitromicina i učinak na biofilm koji u bakterijskoj infekciji prostate ima važnu ulogu u smislu zapreke za mnoge antimikrobne lijekove, što limitira antimikrobni učinak i umanjuje šansu za definitivnu eradikaciju uzročnika. Uz učinak na biofilm azitromicin ima i protuupalni učinak koji je važan u terapijskom postupku kroničnoga bakterijskog prostatitisa s obzirom na to da je upalna komponenta znatna. Prema do sada provedenim kliničkim ispitivanjima uklanjanje klasičnih simptoma kroničnoga bakterijskog prostatitisa (bol u zdjelici, bolna ejakulacija, perinealna bol, hematurija, piurija i poremećaj seksualne funkcije) uz antimikrobne lijekove primjenjuju se i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) te alfa-blokatori (6).

Istodobna primjena antimikrobnih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova i blokatora alfaadrenergičkih lijekova upućuje na složenost kroničnoga bakterijskog prostatitisa.

Da bi antimikrobni lijekovi postigli djelotvorne koncentracije u ciljnom tkivu prostate (prostatična tekućina i duktalni epitel) gdje se odigrava infekcija moraju savladati nekoliko teških zapreka: 1. prostata je opskrbljena kapilarama koje nisu fenestrirane, 2. stanice epitela prostate nemaju mehanizme aktivnog transporta koji inače olakšava prodiranje antimikrobnih lijekova u tkivo.

Nastojanja da se razjasni tkivna kinetika antimikrobnih lijekova u prostati otežana su saznanjima da životinjski model nije prikladan jer je npr. pH prostatične tekućine u pasa, koji se rabe kao model u pretkliničkim ispitivanjima, izrazito nizak: kreće se u kiselom području, a u kroničnome bakterijskom prostatitisu u čovjeka prostatična je tekućina alkalična. Nadalje, u studijama kinetike antimikrobnih lijekova u prostati rabi se mješavina različitih stanica i tekućina pa je još nepoznata kinetika antimikrobnih lijekova u pojedinim staničnim linijama i tekućinama. Najveći su problem jasno razdvajanje koncentracija antimikrobnog lijeka u urinu od koncentracija u samom tkivu i tekućini prostate. Donošenje čvrstih zaključaka o kinetici antimikrobnih lijekova u kroničnome bakterijskom prostatitisu otežava i saznanje da se čak i pripadnici iste antimikrobne skupine kao npr. kinoloni ponašaju različito i omjer koncentracije u tekućini prostate prema koncentraciji u plazmi razlikuje se i do 10 x (7). Koncentracije azitromicina i klaritromicina prema provedenim studijama (8) u tkivu prostate te u odnosu prema plazmi veća je gotovo 10 x, no valja uzeti u obzir činjenicu da je koncentracija npr. azitromicina u plazmi izrazito niska (0,4 µg/ml). U liječenju infekcija u kojima su formiranje i prisutnost biofilma vrlo važni, a kronični bakterijski prostatitis svakako ide u red tih infekcija, važnu ulogu ima sposobnost antimikrobnog lijeka da osim anti-

bakterijskog učinka djeluje i na formiranje biofilma. Makrolidi uz svoj antibakterijski učinak inhibiraju stvaranje biofilma. Uz imunomodulatorni učinak koji je posredovan inhibicijom IL-12 p 70 i inhibicijom stvaranja proinflammatory kemokina, azitromicin može imati povoljan učinak i na kronični bakterijski i na kronični nebakterijski prostatitis. Potencijalno koristan učinak azitromicina u rješavanju bakterijske infekcije može imati i "down" regulacija signalnog puta TLR4, što rezultira olakšanim uklanjanjem fagocitiranih bakterija i time bržim smirivanjem kronične upale (9) i u bakterijskom i nebakterijskom prostatitisu.

PK/PD antimikrobnih lijekova i kliničke studije u kroničnome bakterijskom prostatitisu

Uz mnoge dileme koje još stoje i u pogledu patofiziologije kroničnoga bakterijskog prostatitisa i etiologije ove bolesti, sigurno je da dobro poznavanje farmakodinamskih svojstava antimikrobnih lijekova u bolesnika s poznatim uzročnikom infekcije osigurava prihvatljivu djelotvornost. U komparativnoj prospektivnoj studiji uspoređivane su djelotvornost i podnošljivost azitromicina i ciprofloksacina u kroničnom prostatitisu uzrokovanom *C. trachomatis* (10). U 89 uključenih bolesnika *C. trachomatis* izolirana je u ekspiratu prostate ili mokraći uzorkovanoj neposredno nakon masaže prostate. Azitromicin je primjenjivan tri dana po 500 mg/dan tijekom tri tjedna uzastopno, a ciprofloksacin 2 x 500 mg tijekom 20 dana. Bakteriološki učinak određivan je 4-6 tjedana nakon završene terapije. Eradikacija je postignuta u 80% bolesnika liječenih azitromicinom, a 38,6% onih liječenih ciprofloksacinom, što je značajna razlika u korist azitromicina. Klinički uspjeh zabilježen je u 68,9% bolesnika liječenih azitromicinom, a 34,1% onih liječenih ciprofloksacinom. Ova je razlika prije svega posljedica razlike u celularnoj kinetici azitromicina i ciprofloksacina. Azitromicin se zadržava i intracelularno značajno duže od 50 h koliko traje biološki ciklus *C. trachomatis*. Ciprofloksacin prodire intracelularno, ali se zadržava samo u citoplazmi, i to znatno kraće negoli azitromicin. Stoga autori ispravno zaključuju da je azitromicin, a ne ciprofloksacin lijek izbora u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis*. Povišenje ukupne doze azitromicina na 6 g i produljenje liječenja na 4 tjedna umjesto 3 tjedna ne povećava djelotvornost u smislu eradikacije *C. trachomatis* (81,49% vs. 80,43%). Klinički je učinak također sličan; 72,09% vs. 69,57%. Po svemu sudeći, eradikacija azitromicinom u kroničnome bakterijskom prostatitisu ne može biti viša od 80% i zanimljivo je da je klinički uspjeh niži i kreće se oko 68%.

Usporedba djelotvornosti azitromicina i klaritromicina u KBP-u uzrokovanom *C. trachomatis* (11) pokazala je sličan učinak u pogledu eradikacije (80,43% vs. 80%) i kliničkog izlječenja (69,57% vs. 71,11%). Podjednak eradikacijski i klinički učinak azitromicina i klaritromicina posljedica je sličnoga farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila ovih lijekova. Treba međutim uočiti da je farmakokinet-

ska osobitost azitromicina – kumulacija intracelularno rezultira jednostavnijim načinom doziranja u odnosu prema klaritromicinu.

Slične farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike azitromicina i doksiciklina uvjetovale su sličnu djelotvornost u KBP-u uzrokovanom *C. trachomatis*. Eradikacija *C. trachomatis* u grupi bolesnika liječenih azitromicinom u dozi od 1,0 g jednom na tjedan tijekom 4 tjedna postignuta je u 79,3%, a doksiciklinom u dozi od 2 x 100 mg na dan tijekom 4 tjedna u 76,7% bolesnika. Sličan je bio i klinički učinak (68,3% vs. 69,8%) (12). Jedinstvena celularna kinetika azitromicina omogućila je jednostavniji način primjene u odnosu prema doksiciklinu, a uz jednaki učinak.

Donekle su intrigantni rezultati studije (13) prema kojima se istodobnom primjenom azitromicina i levofloksacina postiže eradikacija *C. trachomatis* u 94% bolesnika s KBP-om. Ovaj je postotak eradikacije viši negoli u studijama u kojima je primjenjivan samo azitromicin. Uzimajući u obzir učinak levofloksacina na *C. trachomatis* i staničnu kinetiku levofloksacina, teško je objasniti bolji učinak kombinacije azitromicina i levofloksacina u odnosu prema samom azitromicinu.

Fluorokinoloni zbog spektra djelovanja i farmakokinetičkih karakteristika svakako su danas optimalan izbor za liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa s obzirom na to da je najčešći uzročnik *E. coli*. Farmakokinetičke studije novijih fluorokinolona utvrdile su izrazito povoljnu kinetiku u prostatičnoj tekućini.

Najveći broj studija odnosi se na djelotvornost ciprofloksa-

cina na KBP. Prema zbirnim rezultatima kombinacija fluorokinolona i azitromicina je djelotvornija, čak i kada se radi o prostatitisu uzrokovanom *C. trachomatis*, negoli primjena samog makrolida odnosno azalida azitromicina. Uz neposredan antibakterijski učinak u rješavanju sindroma kroničnoga bakterijskog prostatitisa određenu, još nepotpuno definiranu ulogu ima i učinak makrolida na biofilm te imunomodulatorni i protuupalni učinak.

Zaključak

U patofiziologiji kroničnoga bakterijskog prostatitisa još ima mnogo neodgovorenih pitanja poput onoga gdje se zbiva infekcija, gdje je najvažnije postići adekvatne koncentracije antimikrobnog lijeka, koliko dugo treba antimikrobnu terapiju provoditi, je li optimalno započeti kombiniranu terapiju fluorokinolonom i makrolidom odmah ili nakon neuspjeha terapije samo fluoriranim kinolonom.

Optimalne farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike antimikrobnih lijekova u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa tek dijelom rezultiraju željenim terapijskim uspjehom. Zanimljivo bi bilo vidjeti rezultira li značajno viša koncentracija moksifloksacina u prostatičnoj tekućini i značajno boljim kliničkim učinkom.

Atraktivna tumačenja farmakokinetičkih i farmakodinamskih parametara pojedinih antimikrobnih lijekova još čeka potvrdu u kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su važan putokaz za optimalno liječenje složene i komplicirane kronične bakterijske infekcije prostate.

Literatura

1. KRIEGER JN, ROSS SO, LIMAYE AP, RILEY DE. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis, *Urology*, 2005;66(4):721-6.
2. STAMEY TA, MEARES EM Jr, WINNINGHAM DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into the prostatic fluid, *J. Urol* 1970;103:187-94.
3. NABER K, SÖRGE F, KINZIG M, WEIGEL DM. Penetration of ciprofloxacin into prostatic fluid, ejaculate and seminal fluid in volunteers after oral dose of 750 mg, *J. Urol*. 1993;150:1718-21.
4. WAGENLEHNER FM, KEES F, WEIDNER W, WAGENLEHNER C, NABER KG. Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers, *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:21-6.
5. PERLETTI G, WAGENLEHNER FM, NABER KG, MAGRI V. Enhanced distribution of fourth generation fluoroquinolones in prostatic tissue, *Int J Antimicrob Agents*, 2009;33:206-10.
6. MAGRI V, PERLETTI G, BARTOLETTI R i sur. Critical issues in chronic prostatitis, *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:75-82.
7. NABER K, SÖRGE F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue, *Andrologia* 2003;35:331-5.
8. FOULDS G, MADSEN P, COX C, SHEPARD R, JOHNSON R. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue, *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:868-71.
9. VRANČIĆ M, BARANJAC M, NUJIĆ K i sur. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes *in vitro*, *Br. J Pharmacol* 2012;165(5)1348-60. dostupno: E pub ahead of print
10. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *C. trachomatis*, *Int. J. Antimicrob Agents* 2003;21:457-62.
11. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *C. trachomatis*, *J. Chemother* 2002;14:384-9.
12. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*, *Int. J. Antimicrob Agents* 2004;24:188-91.
13. MAGRI V, MARRAS E, ŠKERK V i sur. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with fluoroquinolone-macrolide combination, *Andrologia* 2010 ;42;366-75.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.

KBC Zagreb

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

e-mail: ifran@mef.hr

Primljeno/Received:

28. 2. 2012.

February 28, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

2. 3. 2012.

March 2, 2012