

## Rekurentne infekcije mokraćnog sustava – pregled smjernica i našeg iskustva

### *Recurrent urinary tract infections – an overview of guidelines and our experiences*

Tomislava Skuhala, Marin Rimac, Alemka Markotić\*

---

#### Sažetak

---

Rekurentne infekcije mokraćnog sustava odnose se na pojavu tri ili više epizoda u godinu dana ili dvije ili više epizoda unutar šest mjeseci, a koje su dokazane urinokulturom. Česte su u žena svih dobnih skupina, te tako oko 60% žena ima barem jednu epizodu cistitisa tijekom života, a procjenjuje se da će 20-40% žena koje su imale jednu epizodu cistitisa, vjerojatno imati još jednu, od kojih će 25-50% imati rekurentne infekcije. Predispozicijski čimbenici jednaki su kao i za pojedinačne epizode, a ponešto se razlikuju u žena generativne dobi od onih u menopauzi. Glavni predispozicijski čimbenik u mladih žena je spolni odnos, a u postmenopauzi nedostatak estrogena.

Nakon provedene terapije indiciran je neki oblik antimikrobne, a potom i neantimikrobne profilakse, te prenosimo smjernice za liječenje i profilaksu.

U Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, u razdoblju od 1.10.2021. do 30.9.2022. bilo je 996 pregleda, a radi rekurentnih infekcija mokraćnog sustava bilo je pregledano 275 žena kroz 503 pregleda. Njih 87,3% imalo je barem jedan predispozicijski čimbenik, od kojih su najčešći bili peri- i postmenopauza, te inkontinencija mokraćne.

Antimikrobnu je profilaksu primalo 93,1% bolesnica, najčešće u trajanju od 6 mjeseci (31,3%) i to nitrofurantoinom (72,3%), fosfomicinom (11,7%), te sulfametoksazol/trimetoprimom (9%). Neantimikrobnu je profilaksu uzimalo 26,5% žena, najčešće D-manozu (91,8%).

Dokazani recidiv za vrijeme ili nakon profilakse imalo je 16,7% žena, a u njih 32,6% uzročnik je bio isti kao i tijekom primarne infekcije.

S obzirom na učestalost rekurentnih infekcija mokraćnoga sustava, važno je ispravno postavljanje dijagnoze, te indikacije za antimikrobnu profilaksu, kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnica. No, s obzirom na rastuću rezistenciju mikroorganizama na antibiotike, treba biti racionalan u njihovoj primjeni u profilaktičke svrhe. Stoga su izbor bolesnica za profilaksu i njihovo praćenje ključni. Za ispravno postupanje u svakodnevnom kliničkom radu potrebno je uvijek pratiti najnovije smjernice stručnih društava.

**Ključne riječi:** rekurentne infekcije mokraćnoga sustava, terapija, profilaksa

---

#### Summary

---

Recurrent urinary tract infections refer to the occurrence of three or more episodes in one year or two or more episodes within six months that are proven by urine culture.

They are common in women of all age groups, so about 60% of women have at least one episode of cystitis during their lifetime. An estimated 20-40% of women who have had one previous cystitis episode

---

\***Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Doc.dr.sc. Tomislava Skuhala, dr.med.); **Klinika za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“**(Doc.dr.sc. Tomislava Skuhala,dr.med.; prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Marin Rimac, student); **Medicinski fakultet Sveučilkišta u Rijeci** (prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.); **Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet i Odjel za sestrinstvo** (Prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding adress:* Tomislava Skuhala, Mirogojska cesta 8, 10000 Zagreb) E-mail: [tomislava\\_skuhala@yahoo.com](mailto:tomislava_skuhala@yahoo.com)

Primljeno/*Received* 2022-12-05; Ispravljeno/*Revised* 2023-01-05; Prihvaćeno/*Accepted* 2023-01-22

are likely to experience an additional episode, 25-50% of whom will experience multiple recurrent episodes. The predisposing factors are the same as for individual episodes, and they differ somewhat in women of reproductive age from those in menopause. The main predisposing factor in young women is sexual intercourse, and in post menopause estrogen deficiency.

After the therapy, some form of antimicrobial and then non-antimicrobial prophylaxis is indicated, and we convey the guidelines for treatment and prophylaxis.

In the Outpatient Clinic for Urogenital Infection of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, there were 996 examinations in the period from October 1, 2021 until September 30, 2022. 275 women were examined for recurrent urinary tract infections through 503 examinations. 87.3% of them had at least one predisposing factor, the most common ones being peri- and post menopause and urinary incontinence.

93.1% of patients received antimicrobial prophylaxis, most often for 6 months (31.3%), with nitrofurantoin (72.3%), fosfomicin (11.7%), and sulfamethoxazole/trimethoprim (9%) being the most common agents used. Non-antimicrobial prophylaxis was given to 26.5% of women, most often D-mannose (91.8%).

16.7% of women had proven recurrence during or after prophylaxis, and in 32.6% of them the causative agent was the same as during the primary infection.

Due to frequent recurrent urinary tract infections, it is important to establish the correct diagnosis and indications for antimicrobial prophylaxis to improve the patients' quality of life. However, considering the growing resistance of microorganisms to antibiotics, it is necessary to be rational in their use for prophylactic purposes, and the selection of patients for prophylaxis and their monitoring are crucial. Good clinical practice in everyday work requires the necessity of following the latest guidelines of professional associations.

**Key words:** recurrent urinary tract infections, therapy, prophylaxis

Med Jad 2023;53(1):27-40

## Pregled smjernica

### Uvod

Rekurentne infekcije mokraćnoga sustava (rIMS) česte su među ženama svih dobnih skupina. Oko 60% žena ima barem jednu epizodu cistitisa tijekom života.<sup>1</sup> Procjenjuje se da će 20-40% žena koje su imale jednu epizodu cistitisa, vjerojatno imati još jednu, od kojih će 25-50% imati rekurentne infekcije.<sup>2,3</sup>

rIMS se odnose na pojavu tri ili više epizoda u vremenskom razdoblju od godinu dana ili dvije ili više epizoda unutar šest mjeseci koje su dokazane urinokulturom. Mogu biti nekomplicirane i komplicirane IMS.<sup>4,5</sup>

### Predispozicijski čimbenici

Predispozicijski čimbenici za rIMS jednaki su kao i za pojedinačne IMS, a različiti su u mlađih žena prije menopauze od žena u menopauzi i onih starije životne dobi.<sup>6,7</sup>

U mladih je žena najznačajniji rizični čimbenik spolni odnos, a potom upotreba spermicida.<sup>8-11</sup> Drugi rizični čimbenici su: novi seksualni partner unatrag godinu dana, pojava prve IMS prije 15. godine života, te pozitivna obiteljska anamneza- majka s anamnezom IMS. Iako se navode i brojni drugi predisponirajući čimbenici, kao mokrenje prije i

nakon spolnog odnosa, učestalost mokrenja, odgađanje mokrenja, način brisanja analne regije nakon defekacije, tuširanje, kupanje u kadi, nošenje uskog donjeg rublja i indeks tjelesne mase, njihova povezanost s rIMS nije dokazana.<sup>9</sup>

U postmenopauzalnih žena javlja se atrofični vaginitis zbog manjka estrogena, kao i poremećaj vaginalne mikroflore, što mijenja epitel rodnice i čini ga pogodnijim za kolonizaciju uropatogenima. Postojanje inkontinencije mokraće, cistokele, te rezidualnog urina nakon mokrenja također predstavljaju rizične čimbenike.<sup>6,12</sup> Važan rizični čimbenik je i prisutnost urinarnog katetera, te deterioracija fizičkog i psihičkog stanja u starijih žena, osobito onih institucionaliziranih.<sup>12-14</sup>

Najčešći uzročnik rIMS, u 80-90% slučajeva, je *Escherichia coli* (*E. coli*), a u više od polovine bolesnica (52-77%) isti soj *E. coli* uzrokuje primarnu infekciju i rekurentne epizode.<sup>15,16</sup> Također je veća vjerojatnost za pojavu rIMS ako je prva epizoda IMS bila uzrokovana *E. coli*, nego ako je uzročnik bila neka druga bakterija.<sup>17,18</sup>

Jedan od mogućih mehanizama preživljavanja uropatogene *E. coli* u mokraćnom mjehuru je ulazak bakterije u epitelne stanice koje oblažu lumen mokraćnog mjehura u kojima se potom razmnožavaju, te stvaraju intracelularne bakterijske zajednice (od engl. intracellular bacterial communities). Na taj način bakterije ostanu nedetektibilne u standardnoj urinokulturi,

izbjegavaju obrambene mehanizme domaćina i perzistiraju unatoč antimikrobnoj terapiji.<sup>19,20</sup>

I oštećenje obrambenih mehanizama domaćina može imati utjecaj na pojavu rIMS. Dva najvažnija obrambena mehanizma kod IMS-a su prirodna imunost i funkcionalna uroepitelna barijera.<sup>21</sup>

Prirođeni imunološki odgovor mokraćnog mjehura čine različite upalne stanice i stanice s receptorima za prepoznavanje, poput Tollu-sličnih receptora (od engl. Toll-like receptors, TLR), koji mogu prepoznati patogene i potaknuti upalni imunološki odgovor. TLR su bitni za aktivaciju imunološkog odgovora. I dok neke varijante TLR mogu imati potencijalno zaštitnu ulogu kod rIMS, druge su povezane s povećanim rizikom od rIMS. U bolesnika s polimorfizmom TLR može izostati prepoznavanje patogena u mokraćnom mjehuru, što dovodi do veće prevalencije rIMS.<sup>22</sup>

Epitel mokraćnog sustava prva je linija obrane protiv patogena i toksičnih tvari. Može lučiti proupalne citokine i zaštitne glikoproteine, kao što su uroplakin i Tamm-Horsfallov protein. Uroplakini su važna komponentna u strukturi uroepitela, te njihov nedostatak ugrožava funkciju te barijere.<sup>23</sup> U bolesnika s rIMS nađena je smanjena ili čak odsutna ekspresija uroplakina.<sup>24</sup> Iako postoje dokazi da disfunkcija uroepitela utječe na patogenezu rIMS, potrebna su daljnja klinička i laboratorijska ispitivanja da bi se razjasnili mehanizmi djelovanja, te mogućnost terapijskog djelovanja na ove mehanizme u kliničkom radu.

Promjena normalne vaginalne flore, a osobito manjak laktobacila koji stvaraju vodikov peroksid, povećava sklonost kolonizaciji introitusa rodnice s *E. coli* što je ujedno i prvi korak u patogenezi IMS, te posljedične pojave cistitisa.<sup>25</sup>

### Patogeneza

Patogeneza rIMS jednaka je kao i kod pojedinačnih infekcija. Uropatogeni porijeklom iz crijevne flore koloniziraju periuretralno područje, te ascenzijom dolaze do mokraćnog mjehura.

Upotrebom novih tehnologija, prvenstveno temeljenim na sekvenciranju, postepeno se razjašnjavaju odnosi između IMS, te vaginalnog, crijevnog i urinarnog mikrobioma.<sup>26</sup> Crijeva, rodnica i mokraćni mjehur su sa svojim mikrobiomom uključeni u patogenezu IMS, bilo da služe kao potencijalni rezervoar uropatogenih bakterija ili da smanjuju potencijal uropatogena da izazovu IMS.<sup>26</sup> Iako su crijevni i vaginalni mikrobiomi već temeljito istraženi, pojam urinarnog mikrobioma noviji je, te je i dalje područje istraživanja. Naime, u urinu zdravih osoba koje nemaju simptome IMS mogu se

metodama sekvenciranja i urinokulturom naći razne vrste bakterija. Ostaje upitno koje bi to bakterije činile urinarni mikrobiom. U istraživanju Moranda i suradnika, definirani su najčešći rodovi u mokraćnom sustavu: Proteobacteria (35,6%), Firmicutes (31,3%), Actinobacteria (22,4%), Bacteroidetes (6,4%) i drugi (4,3%).<sup>27</sup> Autori su također zaključili da je većina patogenih bakterija sastavni dio mikrobioma mokraćnog sustava, a postaju patogenima zbog neravnoteže u njihovoj zastupljenosti. Stoga bi infekcija zapravo odgovarala disbiozi. Iako upoznavanje mikrobioma u različitim nišama našeg tijela brzo napreduje, te spoznaje za sada nemaju utjecaja na svakodnevni klinički rad, niti su popraćene novim dijagnostičkim i terapijskim pristupima. Biti će potrebno još mnogo dobro osmišljenih, randomiziranih kontrolnih ispitivanja na temelju kojih će se procijeniti značaj ovih novih otkrića. U budućnosti će se na temelju dostupnih informacija formirati i stav kliničara, te će možda doći i do promjene paradigme.

### Dijagnoza

rIMS su definirane kao dvije ili više epizoda IMS u šest mjeseci ili tri ili više epizoda unutar godinu dana. Osim karakterističnih simptoma (dizurija, učestalo mokrenje, urgencija mokrenja, suprapubična bolnost), dijagnozu treba potvrditi urinokulturom.

Urinokultura i analiza mokraće osobito su korisni kada su simptomi manje karakteristični i ne moraju nužno biti povezani s IMS. Tako će dijagnoza IMS biti potvrđena ili odbačena.

Dodatna obrada ovisi o mogućim predispozicijskim čimbenicima i najčešće se sastoji od ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava uz procjenu rezidualnog urina nakon mokrenja, a ponekad je (npr. u slučajevima sumnje na bubrežne kamence, opstrukciju, intersticijski cistitis, tumor) potrebno učiniti urodinamsku obradu, cistoskopiju, MSCT urografiju, ginekološki ili urološki pregled.

### Liječenje

Akutne epizode rIMS liječe se jednako kao i pojedinačne epizode.

Liječenje akutnog nekomplikiranog IMS donjeg urinarnog trakta u žena provodi se (prema dopunjenim ISKRA smjernicama) sljedećim antibioticima:<sup>28</sup>

Prvi izbor:

- Nitrofurantoin 2×100 mg po./7 dana
- Fosfomicin 1×3 g po.

Alternativno:

- Koamoksiklav 2×1 g po./7dana

- Cefaleksin 2×1 g po./7 dana
- Cefuroksim aksetil 2×250 mg po./7 dana
- Cefiksime 1×400 mg po./7 dana
- Norfloksacin 2×400 mg po./3 dana

Prema smjernicama European Association of Urology prvi izbor za liječenje nekompliciranog cistitisa je fosfomicin 3 g jednokratno, a potom nitrofurantoin tijekom 5 dana, te pivmecilin koji u Hrvatskoj nije dostupan.<sup>4,5</sup>

No, terapiju kod rIMS treba odabrati na temelju zadnje pozitivne urinokulture s obzirom na antimikrobnu osjetljivost uzročnika, držeći se smjernica kada je to moguće.

### Prevenција

Kod rIMS važna je i njihova prevencija, kako bi se poboljšala kvaliteta života osoba koje od njih pate.

Prevenciju je moguće provesti na više načina i s različitim uspjehom, prateći preporuke relevantnih institucija (prvenstveno European Association of Urology koji redovito revidiraju smjernice za liječenje IMS, ali i drugih poput American Urological Association). Preporuke za prevenciju IMS preuzete od European Association of Urology, zajedno s razinom dokaza i snagom preporuke, nalaze se u Tablici 1.

#### 1. Promjena navika

Razumno je savjetovati žene s rIMS o promjenama ponašanja kao što je mokrenje nakon spolnog odnosa, brisanje od sprijeda prema straga nakon defekacije kako bi se izbjegla perinealna kontaminacija fekalnom florom, te tuširanje umjesto kupanja u kadi, iako se ništa od navedenih mjera nije pokazalo značajnim u prevenciji rIMS.

Mlade i inače zdrave premenopausalne žene koje imaju rIMS, a unose manju količinu tekućine dnevno (manje od 1,5 l) treba savjetovati da povećaju unos tekućine jer je na taj način moguće smanjiti incidenciju cistitisa za oko 50%.<sup>29</sup>

#### 2. Neantimikrobna profilaksa

Svi oblici profilakse mogu se provoditi tek nakon sanacije akutne infekcije i u trenutku započinjanja profilakse ne smije biti znakova IMS (laboratorijskih i kliničkih).

#### A. Hormonska terapija

Vaginalna primjena estrogena u žena u menopauzi s rIMS, bilo u obliku kreme ili pesara, djeluje preventivno na rIMS. Nuspojave takve terapije su rijetke, a uključuju lokalnu iritaciju sluznice, te blaža krvarenja. Oprez je potreban u žena koje imaju

povećan rizik od estrogen-ovisnih tumora. Primjena lokalnih estrogena povezana je s normalizacijom vaginalne flore - porastom broja laktobacila i smanjenjem vaginalne kolonizacije *E. coli*.<sup>30</sup>

Primjena oralnih estrogena nije povezana sa smanjenjem učestalosti rIMS.<sup>30,31</sup>

#### B. Imunoaktivna profilaksa

Imunoaktivna profilaksa (cjepivo) može se primjenjivati peroralnom ili vaginalnom primjenom imunostimulansa.<sup>30,32,33</sup> Njihova se primjena temelji na pojačavanju imunog odgovora domaćina na uropatogene, koristeći ekstrakte raznih uropatogenata. Imunoaktivna profilaksa smanjuje broj rIMS u svim dobnim skupinama.

OM-89 (Uro-Vaxom®) peroralni je bakterijski ekstrakt koji se sastoji od liofiliziranih bakterijskih izolata izvedenih iz 18 različitih sojeva *E. coli* koji su najčešći uzročnici IMS. Pripravak se dobro podnosi, te je učinkovit u prevenciji rIMS, osobito u kraćem razdoblju (<6 mjeseci). Shema primjene podrazumijeva kontinuirano peroralno uzimanje tijekom 3 mjeseca, potom 3 mjeseca pauze i nakon toga još prvih 10 dana u mjesecu sljedeća 3 mjeseca.

Vaginalni pripravak Solco-urovac® sadrži 10 uropatogenata inaktiviranih toplinom, šest serotipova *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* i *Enterococcus faecalis*, čime je proširen spektar uropatogenata. Također smanjuje rizik za rIMS, a učinak je bolji ako se primjenjuje i „booster“ doza. Primarna imunizacija se sastoji u primjeni tri vaginalna supozitorija, jedan svaki tjedan (10<sup>9</sup> organizama po supozitoriju), učinak je bolji ako se primijeni i „booster“ doza od tri dodatna cjepiva svaki mjesec.

#### C. Probiotici (*Lactobacillus* spp.)

Iako bi vaginalna primjena probiotika trebala imati ulogu zaštite od vaginalne kolonizacije uropatogenima na različite načine (zauzimanje potencijalnih mjesta za vezanje uropatogenata, stvaranje vodikovog peroksida koji ima baktericidan učinak na *E. coli*, održavanje niskog pH, induciranje antiinflamatornog citokinskog odgovora u epitelnim stanicama), u kliničkim se studijama nisu pokazali efikasnim u smanjivanju učestalosti rIMS.

#### D. Brusnica

Preparati brusnice činili su se kao potencijalno uspješno sredstvo za prevenciju rIMS jer se u laboratorijskim studijama pokazalo da sok od brusnice inhibira adherenciju uropatogenata na uroepitelne stanice.<sup>34,35</sup> Taj je učinak pripisan fruktozi koja ima potencijal ometanja adhezije fimbrija tipa 1 *E. coli*,<sup>36</sup> te proantocijanidu koji pak može inhibirati

adheziju fimbrija tipa P *E. coli*.<sup>37</sup> No, brojna klinička ispitivanja ipak nisu nedvojbeno potvrdila učinkovitost ekstrakta brusnice na smanjivanje učestalosti rIMS, a bolesnice koje ih ipak koriste treba informirati o niskoj razini dokaza njihove djelotvornosti, te nepostojanju smjernica o dozi i trajanju takve prevencije.

#### E. D-manoza

Primjena D-manoze prema nekoliko istraživanja može smanjiti broj epizoda rIMS, te prevenirati IMS,<sup>38,39</sup> no podaci o njenoj primjeni su ograničeni i svakako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost ovog preparata.

#### F. Endovezikalna instilacija

Endovezikalna primjena hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata temelji se na njihovoj sposobnosti da obnove glukozaminglikanski sloj. Iako su dokazi o uspješnosti te primjene temeljeni na malom broju studija, primjena tih preparata smanjuje broj IMS po bolesniku u godini dana, te produljuje interval između epizoda rIMS.<sup>40-42</sup> Potrebna su daljnja istraživanja, no endovezikalna primjena hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata svakako djeluje obećavajuće u prevenciji rIMS.

Shema primjene za kombinaciju hijaluronske kiseline s hondroitin-sulfatom (Ialuril®) i za samu hijaluronsku kiselinu (Cystistat®) je po navodu proizvođača ista, a sastoji se od primjene 50 ml otopine intravezikalno u prazan mokraćni mjehur (trebalo bi preparat zadržati u mjehuru najmanje 30 minuta) i to jednom tjedno tijekom 4 tjedna, te potom jednom mjesečno tijekom 5 mjeseci.<sup>42</sup>

#### G. Metenamin hipurat

Metenamin je uroantiseptik, ima antimikrobna svojstva, a nije povezan s razvojem rezistencije bakterija. U kiseloj sredini metenamin se hidrolizira u amonijak i formaldehid, od kojih formaldehid djeluje baktericidno. Djeluje nespecifično na bakterije tako što denaturira proteine i nukleinske kiseline bakterija.<sup>43,44</sup> Prema analizi dostupne literature, nema dovoljno dokaza o učinkovitosti metenamin-hipurata u prevenciji rIMS, te se rutinski ne preporučuje.<sup>45</sup>

#### 3. Antimikrobna profilaksa

Prema svim istraživanjima neupitna je učinkovitost antimikrobne profilakse u sprječavanju rIMS.<sup>5,46-52</sup> Važna je dobra selekcija bolesnica s obzirom na komorbiditete, kroničnu terapiju, mikrobiološke nalaze, te na moguće nuspojave.

#### A. Kontinuirana antimikrobna profilaksa

Kontinuirana antimikrobna profilaksa provodi se polovinom ili četvrtinom uobičajene doze antibiotika koji je potrebno izabrati prema antibiogramu uropatogena.<sup>48,49,53,54</sup> Najčešće se koristi nitrofurantoin, sulfametoksazol s trimetoprimom, a mogu se koristiti i fosfomicin, te cefalosporini, pa čak i kinoloni (koje generalno treba izbjegavati u toj indikaciji). Duljina profilakse je 3 do 12 mjeseci, ponekad i dulje (>2 godine). Nakon prekida uzimanja profilakse ponovno se mogu javiti rIMS.

Antimikrobnu profilaksu rekurentnih cistitisa u žena, prema dopunjenim ISKRA smjernicama, treba provoditi na sljedeći način:<sup>28</sup>

1. Profilaksa, prema antibiogramu treba trajati 6 mjeseci ili dulje, te uključivati 1/4 ili 1/2 terapijske doze koja se uzima navečer, prije spavanja, s malo tekućine:
  - Nitrofurantoin 50-100 mg po.
  - Sulfametoksazol/trimetoprim (SMS/TMP) 480 mg po.
  - Cefaleksin 250 mg po.
2. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija, te se samo iznimno mogu koristiti:
  - Norfloksacin 200 mg po.
  - Ciprofloksacin 125 mg po.

#### B. Postkoitalna antimikrobna profilaksa

Ovaj oblik profilakse primjenjuje se u žena kod kojih je pojava cistitisa povezana sa spolnim odnosom. Sastoji se od primjene jedne doze antibiotika izabranog na temelju prethodnih urinokultura unutar 2 sata nakon spolnog odnosa.

#### C. Samoliječenje

U žena koje su suradljive i imaju dobru komunikaciju s obiteljskim liječnicima, može se preporučiti samoliječenje koje se sastoji od uzimanja antibiotika prema antibiogramu zadnje pozitivne urinokulture i u trajanju kao za pojedinačnu epizodu IMS.<sup>55</sup>

#### **Naša iskustva**

U Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb u razdoblju od 1.10.2021. do 30.9.2022. bilo je 996 pregleda, od toga 877 žena i 119 muškaraca. Radi dokazanih rIMS bilo je pregledano 275 žena kroz 503 pregleda- 178 prvih pregleda, te 325 kontrola. Prosječna dob bolesnica bila je 58 godina (19-91). Najčešće zastupljene dijagnoze u Ambulanti za urogenitalne infekcije prikazane su u tablici 2.

Tablica 1. Sažetak dokaza i preporuka za dijagnostičku evaluaciju i terapiju rIMS (preuzeto iz smjernica European Association of Urology<sup>4,5</sup>)

*Table 1 Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of rUTIs (Guidelines for Urological Infections, European Association of Urology<sup>4,5</sup>)*

Sažetak dokaza / <i>Summary of evidence</i>	LE*
Ekstenzivna rutinska obrada, uključujući cistoskopiju, slikovne pretrage itd. ne doprinosi značajno dijagnostici rIMS. <i>Extensive routine workup including cystoscopy, imaging, etc., does not significantly contribute to the diagnosis of rUTI.</i>	3
Povećani unos vode učinkovita je strategija bez antimikrobnih sredstava za prevenciju rIMS u premenopausalnih žena s visokim rizikom od recidiva koje u danu piju male količine tekućina (< 1.5 L). <i>Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent rUTI in premenopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes (&lt; 1.5 L) of fluid daily.</i>	3
Vaginalna primjena estrogena smanjuje učestalost rIMS u postmenopausalnih žena. <i>Vaginal oestrogen replacement has shown a trend towards preventing rUTI in postmenopausal women.</i>	1b
Imunoaktivna se profilaksa u nekoliko dobro dizajniranih randomiziranih kliničkih studija pokazala efikasnijom od placeba u žena s rIMS. <i>Immunoactive prophylaxis has been shown to be more effective than placebo in female patients with rUTIs in several RCTs with a good safety profile.</i>	1a
Probiotici koji sadrže <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 i RC-14, <i>L. casei shirota</i> ili <i>L. crispatus</i> CTV-05 učinkoviti su u obnovi vaginalne flore i prevenciji rIMS. <i>Probiotics containing L. rhamnosus GR-1, L. reuteri B-54 and RC-14, L. casei shirota, or L. crispatus CTV-05 are effective for vaginal flora restoration and prevention of rUTIs.</i>	1b
Trenutačni su znanstveni dokazi o učinkovitosti proizvoda od brusnice u prevenciji rIMS podijeljeni. <i>Current scientific evidence regarding the efficacy of cranberry products in the prevention of UTIs is divided.</i>	1a
Na temelju ograničenih dokaza, D-manoza može značajno smanjiti broj epizoda IMS i može biti učinkovito sredstvo za prevenciju IMS u odabranih bolesnika. <i>Based on limited evidence, D-mannose can significantly reduce the number of UTI episodes and can be an effective agent for UTI prevention in selected patients.</i>	2
Na temelju ograničenih dokaza, terapija intravezikalnim glukozamin glikanom (GAG) može umanjiti broj IMS po bolesniku po godini, te produljiti interval između epizoda rIMS. <i>Based on limited evidence, intravesical GAG therapy can reduce the number of UTIs per patient per year, and prolong the time interval between rUTI episodes.</i>	2
Pokazalo se da su niske doze antibiotika u kontinuiranoj antimikrobnoj profilaksi i postkoitalna antimikrobna profilaksa učinkovite u smanjenju stopa rIMS. <i>Both continuous low-dose antimicrobial prophylaxis and post-coital antimicrobial prophylaxis, have been shown to reduce the rate of rUTI.</i>	1b
Prospektivna kohortna studija pokazala je kako je intermitentno samoliječenje učinkovita, sigurna i ekonomična u žena s rIMS. <i>A prospective cohort study showed that intermittent self-start therapy is effective, safe and economical in women with rUTIs.</i>	2b

Preporuke / Recommendations	Strength rating
Dijagnosticirati rekurentne IMS urinokulturama. <i>Diagnose recurrent UTI by urine culture.</i>	Strong
Nije potrebna ekstenzivna obrada (npr. cistoskopija, ultrazvuk abdomena) u žena mlađih od 40 godina bez rizičnih čimbenika. <i>Do not perform an extensive routine processing (e.g cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors.</i>	Weak
Savjetovanje žena u pre-menopauzi o potrebi povećanog unosa tekućine može smanjiti rizik od rekurentnih IMS. <i>Advise pre-menopausal women regarding increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI.</i>	Weak
Upotrebljavati vaginalnu estrogensku terapiju u žena u post-menopauzi u svrhu prevencije rekurentnih IMS. <i>Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI.</i>	Strong
Koristiti imunoaktivnu profilaksu za smanjenje incidencije rekurentnih IMS u svim dobnim skupinama. <i>Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.</i>	Strong
Savjetovati bolesnice o lokalnoj ili oralnoj upotrebi probiotika koji sadrže sojeve dokazane učinkovitosti za regeneraciju vaginalne flore u svrhu prevencije IMS. <i>Advise patients on the use of local or oral probiotics containing strains of proven efficacy for vaginal flora regeneration to prevent UTIs.</i>	Weak
Savjetovati bolesnice o upotrebi proizvoda od brusnice za smanjenje rIMS; međutim, bolesnice bi trebalo informirati o niskoj kvaliteti i kontradiktornosti dokaza koji podupiru ovu terapiju. <i>Advise patients on the use of cranberry products to reduce recurrent UTI episodes; however, patients should be informed that the quality of evidence underpinning this is low with contradictory findings.</i>	Weak
Koristiti D-manozu za smanjenje rIMS, informirati bolesnike kako su potrebna daljnja istraživanja za potvrdu rezultata incijalnih studija. <i>Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes, but patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials.</i>	Weak
Koristiti endovezikalnu instilaciju hijaluronske kiseline ili kombinaciju hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata u svrhu prevencije rIMS u bolesnika gdje su manje invazivni pristupi bili neuspješni. Bolesnici bi trebali biti informirani kako su potrebna daljnja istraživanja za potvrdu rezultata incijalnih studija. <i>Use endovesical instillations of hyaluronic acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients where less invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials.</i>	Weak
U slučaju neuspjeha neantimikrobne profilakse koristiti kontinuiranu ili postkoitalnu antimikrobnu profilaksu za preveniranje rIMS. Savjetovati bolesnice o mogućim nuspojavama. <i>Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when nonantimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects.</i>	Strong
Za bolesnice s dobrom suradnjom potrebno je razmotriti mogućnost samoliječenja antibioticima. <i>For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.</i>	Strong

\*Levels of Evidence (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence, Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)

Tablica 2. Najčešće dijagnoze u bolesnika pregledanih u Ambulanti za urogenitalne infekcije  
 Table 2 The most common diagnoses among patients examined in the Urogenital infection outpatient clinic

Dijagnoza <i>Diagnosis</i>	Broj pregleda <i>Number of patient visits</i>
Neki oblik cistitisa <i>Any type of cystitis</i>	730
Upalne bolesti prostate <i>Inflammation of the prostate</i>	52
Abnormalan nalaz pri mikrobiološkim pretragama mokraće <i>Abnormal findings in microbiological urine tests</i>	34
Tubulointersticijski nefritis <i>Tubulointerstitial nephritis</i>	28
Bolesti koje se prenose poglavito spolnim putem, nespecificirane <i>Diseases transmitted mainly through sexual contact, unspecified</i>	24
Upale rodnice i maternice <i>Inflammation of the vagina and uterus</i>	20
Bol u zdjelici i međici <i>Pain in the pelvis and perineum</i>	17
Vrućica, nespecificirana <i>Fever, unspecified</i>	13
Dizurija <i>Dysuria</i>	12
Uretritis i uretralni sindrom <i>Urethritis and urethral syndrome</i>	6
Ostalo <i>Other</i>	60

Od 275 pregledanih žena, njih 87,3% (240) imalo je barem jedan predispozicijski čimbenik. Jedan predispozicijski čimbenik imalo je 38,9% (107) žena, dva- 34,5 (95), tri- 9,8% (27) žena, a četiri i pet predispozicijska čimbenika imalo je njih 4% (11). Najčešći predispozicijski čimbenici u naših bolesnica bili su: perimenopauza i postmenopauza, te inkontinencija mokraće, a u mlađoj dobnoj skupini spolni odnos.

Najčešći uzročnik rIMS je bila *E. coli*, a potom *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), kao što se vidi u tablici 4.

Liječenje je u rIMS uzrokovanoj *E. coli* bilo najčešće provedeno nitrofurantoinom (60,2%), potom fosfomicinom (15,4%), amoksicilinom s klavulonskom kiselinom (7%) i cefiksimumom (11%), a kada je uzročnik bio *E. faecalis*, nitrofurantoinom (56,5%), amoksicilinom s klavulonskom kiselinom (17,4%) i levofloksacinom (13%).

Antimikrobnu je profilaksu uzimalo 93,1% (256) bolesnica i to u prosječnom trajanju od 5,3 mjeseca. Najčešće je profilaksa trajala šest mjeseci (u 31,3% bolesnica), najkraće dva tjedna (u 1,6% bolesnica), a najdulja tri godine (u 0,4% bolesnica). Za

antimikrobnu profilaksu korišteni su sljedeći antibiotici: nitrofurantoin (72,3%), fosfomicin (11,7%), te sulfametoksazol s trimetoprimom (9%). Prikaz korištenih antibiotika u antimikrobnoj profilaksi za pojedine izolate nalazi se u tablici 5.

Nuspojave profilakse javile su se u 5,5% (14) bolesnica. Njih 85,7% (12) dobilo je nuspojave tijekom uzimanja nitrofurantoina, a 14,3% (2) tijekom uzimanja fosfomicina. Najučestalije nuspojave profilakse bile su proljev, te trnci u nogama i rukama, oba prisutna u 0,8% (2) bolesnica. Ostale nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, otok lica, jetrenu leziju, žgaravicu, vrtoglavicu, neutropeniju, eozinofiliju, povišenu tjelesnu temperaturu, osip, klostridijski proljev, simptome IMS i pogoršanje postojećih simptoma, pojavile su se svaka u 0,4% (1) slučaja.

Ukupno 6,9% (19) bolesnica nije dobilo antimikrobnu profilaksu, a razlozi su bili sljedeći: pojava recidiva, vrsta izolata, pojava višestrukih izolata u uzastopnim urinokulturama, dobro opće stanje, trudnoća, visoka dob, uzimanje adekvatne neantimikrobne profilakse, alergija na planiranu profilaksu i recentni klostridijski proljev.



Tablica 3. Predispozicijski čimbenici u bolesnica s rIMS

Table 3 Predisposing factors in patients with rUTIs

Predispozicijski čimbenik <i>Predisposing factor</i>	Broj bolesnica (%) <i>Number of patients (%)</i>	Prosječna dob (od-do) <i>Average age (min-max)</i>
Post- i perimenopauza <i>Post- and perimenopause</i>	200 (72,7%)	68 (45-91)
Inkontinencija urina <i>Urine incontinence</i>	77 (28%)	69 (38-87)
Spolni odnos <i>Sexual intercourse</i>	30 (10,9%)	32 (19-57)
Diabetes mellitus <i>Diabetes mellitus</i>	23 (8,4%)	74 (50-91)
Bubrežni kamenac <i>Kidney stone</i>	19 (6,9%)	64 (36-91)
Spušten mjehur <i>Fallen bladder</i>	15 (5,5%)	71 (38-86)
Retencija urina <i>Urine retention</i>	12 (4,4%)	62 (39-83)
Cistokela <i>Cystocele</i>	12 (4,4%)	66 (37-74)
Prolaps maternice <i>Prolapsed uterus</i>	9 (3,3%)	71 (37-86)
Operativni zahvat urotrakta <i>Urinary tract surgery</i>	7 (2,5%)	55 (40-86)
Hidronefroza <i>Hydronephrosis</i>	5 (1,8%)	67 (40-91)
Kronična renalna insuficijencija <i>Chronic renal insufficiency</i>	5 (1,8%)	76 (56-91)
Trudnoća <i>Pregnancy</i>	4 (1,5%)	37 (35-40)
Rektokela <i>Rectocele</i>	4 (1,5%)	69 (62-73)
Samokateterizacija <i>Self-catheterisation</i>	3 (1,1%)	60 (42-72)
Divertikul mjehura <i>Bladder diverticulum</i>	2 (0,7%)	69 (67-70)

Tablica 4. Prikaz uropatogena u naših bolesnica s rIMS, te dobna struktura

Table 4 Presentation of uropathogens in our patients with rUTIs with age distribution

Uzročnik <i>Pathogen</i>	Broj bolesnica (%) <i>Number of patients (%)</i>	Prosječna dob (od-do) <i>Average age (min-max)</i>
<i>Escherichia coli</i>	202 (73,5%)	59 (19-87)
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (8,4%)	54 (20-81)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (6,9%)	58 (29-84)
<i>Escherichia coli</i> ESBL*	7 (2,5%)	58 (24-85)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (2,2%)	60 (37-81)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL*	4 (1,5%)	63 (40-77)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (1,1%)	42 (37-51)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1,1%)	80 (69-91)
<i>Citrobacter koseri</i>	3 (1,1%)	67 (63-70)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,7%)	49 (46-52)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,4%)	44 (/)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (0,4%)	86 (/)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,4%)	74 (/)

\*ESBL- *extended spectrum beta-lactamase* / beta-laktamaza proširenog spektra

Tablica 5. Prikaz antimikrobnih lijekova koji su korišteni u profilaksi rIMS za pojedine izolate, te duljina trajanja antimikrobne profilakse

Table 5 Illustration of antimicrobial drugs used in rUTI prophylaxis for certain isolates and prophylaxis duration

Izolat <i>Isolate</i>	Profilaksa <i>Prophylaxis</i>	Broj slučajeva (%) <i>Number of cases (%)</i>	Trajanje profilakse u mjesecima (od-do) <i>Prophylaxis duration in months (min-max)</i>
<i>Escherichia coli</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	158 (81,4%)	6 (<1-36)
	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	6 (3,1%)	6 (3-10)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (1,6%)	4 (3-4)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	13 (6,7%)	5 (3-12)
	Fosfomicin svakih 5 dana <i>Fosfomycin every 5 days</i>	4 (2,1%)	5 (3-6)
	Fosfomicin svakih 7 dana <i>Fosfomycin every 7 days</i>	5 (2,6%)	3 (1-3)
	Fosfomicin svakih 10 dana <i>Fosfomycin every 10 days</i>	5 (2,6%)	3 (2-5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	18 (81,8%)	4 (<1-12)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (13,6%)	3 (2-4)
	Fosfomicin svakih 5 dana <i>Fosfomycin every 5 days</i>	1 (4,6%)	3 (/)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	2 (19,5%)	2 (<1-3)
	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	10 (52,6%)	4 (1-6)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	6 (31,6%)	3 (1-6)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	1 (5,3%)	3 (/)
<i>Escherichia coli</i> ESBL	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	4 (80%)	4 (1-6)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	1 (20%)	<1 (/)
<i>Proteus mirabilis</i>	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	2 (33,3%)	2 (1-3)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (50%)	3 (1-4)
	Cefaleksin <i>Cephalexin</i>	1 (16,7%)	7 (/)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	3 (100%)	6 (3-8)
<i>Citrobacterkoseri</i>	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	1 (33,3%)	3 (/)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	2 (66,7%)	2 (1-2)

Izolati <i>Isolate</i>	Profilaksa <i>Prophylaxis</i>	Broj slučajeva (%) <i>Number of cases (%)</i>	Trajanje profilakse u mjesecima (od-do) <i>Prophylaxis duration in months (min-max)</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	2 (100%)	4 (1-6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	1 (100%)	3 (/)
<i>Morganella morganii</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	1 (100%)	<1 (/)

Postkoitalna profilaksa ordinirana je u 9,8% (27) žena koje su kao predispozicijski čimbenik navele spolni odnos, a radilo se o mlađim ženama prosječne dobi 32 (19-57) godine. U 92,6% tih bolesnica uzročnik rIMS je bila *E. coli*, a u preostalim *E. faecalis*. U gotovo svih žena (92,6%) za postkoitalnu je profilaksu korišten nitrofurantoin.

Neantimikrobnu je profilaksu uzimalo oko četvrtinu žena (26,5%) prosječne dobi 53 (19-87) godine. Najčešće su korišteni pripravci s D-manozom (91,8%) i Urovaxom® (4,1%).

Dokazani recidiv za vrijeme ili nakon profilakse imalo je 16,7% (46) žena. U njih 32,6% recidiv je bio uzrokovan istim uzročnikom kao i primarna infekcija, a u njih 67,3% radilo se o drugom uzročniku. Recidiv je ujedno bio i razlog prekida antimikrobne profilakse u 5,1% žena. Antimikrobna profilaksa nakon recidiva provedena je u skoro polovine žena (45,7%) primjenom ovih antibiotika: fosfomicin (33,3%), norfloksacin (28,6%), nitrofurantoin (19%), cefiksime (9,5%), cefaleksin (4,8%) i SMS/TMP (4,8%).

## Rasprava

U našoj Ambulanti za urogenitalne infekcije najčešći razlog dolaska je neki oblik cistitisa (730), a od toga je 503 pregleda bilo zbog dokazanih rIMS. Kako se zbog neuzimanja urinokulture često ne učini ispravna obrada bolesnica s rIMS, za očekivati je kako je broj rIMS i veći. Davanje antibiotika bez prethodno uzetog urina i urinokulture moguće je samo u jednoj skupini žena, a to su premenopauzalne žene koje nisu trudne, te koje nemaju strukturalnih ni funkcionalnih abnormalnosti mokraćnoga sustava. Međutim, ako se IMS ponovi i u toj je skupini bolesnica indicirana urinokultura.

Također je važno napomenuti da IMS nije jedini uzrok simptoma poput pečenja kod mokrenja, učestalog mokrenja, pritiska i bolnosti u donjem dijelu trbuha. Stoga je osobito važno ne postavljati dijagnozu IMS ako uz prisutnost simptoma nisu pozitivne i urinokulture. Takve bolesnice zahtijevaju daljnju obradu, a diferencijalno-dijagnostički treba

razmišljati o atrofičnom vaginitisu u menopauzi, descenzusu mokraćnog mjehura ili maternice, pretjerano aktivnom mokraćnom mjehuru itd.

Kada se postavi dijagnoza rIMS, treba razmotriti i potrebu primjene antimikrobne profilakse, na što jasno ukazuju i smjernice.<sup>4,5</sup> Ono što nije jasno definirano, a podrazumijeva se da bi liječnici koji se bave rIMS-om trebali znati, su činjenice na koje treba obratiti pažnju prilikom odabira bolesnica koje će uzimati antimikrobnu profilaksu, pa je tako potrebno razmotriti sljedeće:

### 1. Izolat u urinokulturi

a) Osjetljivost izolirane bakterije na antibiotike koji se mogu primjenjivati u profilaksi - ako je uzročnik IMS osjetljiv samo na antibiotike širokoga spektra, ponovno revidirati nužnost antimikrobne profilakse, a ako je mogućnost nuspojava veća od koristi za bolesnicu odlučiti se ipak za liječenje svake pojedinačne epizode.

b) Pojava različitih izolata u urinokulturama (ne)mogućnost primjene jednog antimikrobnog lijeka u profilaksi- ako antimikrobna profilaksa nije djelotvorna na sve izolate koji se pojavljuju u uzastopno ponavljanim urinokulturama u rIMS, velika je vjerojatnost da će se pojaviti recidiv uzrokovan upravo onim uropatogenom na kojeg antibiotik koji se koristi u profilaksi ne djeluje.

### 2. Izbor antibiotika

Izabrati antibiotik što užeg spektra koji najmanje utječe na crijevnu i vaginalnu floru (npr. nitrofurantoin, nitroksolin), te ima potencijalno najmanje nuspojava.

### 3. Karakteristike bolesnica

a) Dob- provjeriti je li antibiotik koji se planira uvesti u antimikrobnoj profilaksi povezan s češćim nuspojava u starijoj životnoj dobi („Beers criteria for inappropriate medication use in older patients“<sup>56</sup>), u generativnoj dobi kada postoji mogućnost trudnoće birati antibiotike koji se mogu uzimati tijekom trudnoće.

b) Kronične bolesti i terapija kroničnih bolesti- razmotriti interakcije između lijekova koje bolesnica

uzima, te antibiotika koji se planira uvesti u antimikrobnu profilaksu.

c) Bubrežna i jetrena funkcija- prije započinjanja profilakse, prvenstveno u bolesnica starije životne dobi, treba provjeriti vrijednosti kreatinina i klirensa kreatinina, te jetrene enzime s obzirom da za neke antibiotike postoje ograničenja u primjeni kod bubrežne i jetrene insuficijencije, a i sami antibiotici mogu pogoršati već postojeću bubrežnu i jetrenu leziju.

d) Alergija na antibiotike

#### 4. Moguće komplikacije/nuspojave antibiotika

Tu pripadaju izravna toksičnost, selekcija rezistentnih mikroorganizama, klostridijski proljev, vulvovaginalna kandidijaza itd.

#### 5. Očekivanja

Treba očekivati nestanak/ublažavanje simptoma IMS, uz sterilnu urinokulturu, jer u protivnom profilaksa nije učinkovita; upozoriti bolesnice da po ukidanju trajne antimikrobne profilakse može ponovno doći do pojave IMS.

#### 6. Predispozicijski čimbenici

Potrebno je registrirati postojanje predispozicijskih čimbenika radi eventualne mogućnosti njihovog uklanjanja; rIMS uz prisutnost funkcionalnih (inkontinencija mokraće, prekomjerno aktivni mokraćni mjehur, retencija mokraće) i strukturalnih (spuštena maternica, spušten mokraćni mjehur, divertikul mokraćnog mjehura, prisutnost urinarnog katetera) abnormalnosti mokraćnog sustava, često zahtijevaju dugotrajnu antimikrobnu profilaksu ako se navedeni predispozicijski čimbenici ne mogu ukloniti.

Stoga je svakako u bolesnica starije životne dobi indicirano učiniti barem UZV abdomena i mokraćnog sustava s procjenom rezidualnog urina nakon mokrenja. Ponekad je potrebno konzultirati druge specijaliste (urolog, ginekolog), ovisno o nađenoj strukturalnoj ili funkcionalnoj abnormalnosti.

Ono što također nije navedeno u smjernicama je praćenje bolesnica koje uzimaju antimikrobnu profilaksu. S obzirom na višedesetljetnu tradiciju naše Ambulante za urogenitalne infekcije, te po savjetu starijih kolega koji su se bavili liječenjem rIMS, obično prakticiramo redovne kontrole svaka tri do četiri mjeseca, te one obuhvaćaju:

1. Evaluacija kliničkog stanja- podnošenje antimikrobne profilakse, prisutnosti ili odsutnosti simptoma IMS, bilježenje nuspojava
2. Kontrola laboratorijskih nalaza
  - a) pregledni urin i urinokultura uzeti bez prekidanja profilakse- učinjen nalaz urina

ne bi trebao upućivati na upalu, a urinokultura bi trebala biti sterilna

b) kompletna krvna slika- pratiti pojavu anemije i neutropenije (nitrofurantoin), te eozinofilije (svi antibiotici)

c) vrijednost kreatinina u serumu- treba biti u granicama referentnih vrijednosti za uzimanje nekih antibiotika (nitrofurantoin)

d) hepatogram- poremećen hepatogram može biti posljedica uzimanja antibiotika

3. Revidirati potrebu za nastavkom kontinuirane antimikrobne profilakse ili prelazak na neki drugi oblik profilakse (postkoitalna profilaksa, samoliječenje, neantimikrobna profilaksa), ovisno o kliničkom stanju, te željama bolesnice

Takav način praćenja pokazao se učinkovit jer omogućava praćenje nuspojava antibiotika, recidiva IMS i stanja bolesnice.

Ono što, prema našim rezultatima, odstupa od smjernica je korištenje fosfomicina u antimikrobnoj profilaksi rIMS. Vidljivo je da se fosfomicin u našoj Ambulanti koristi često u toj indikaciji, odmah iza nitrofurantoina, iako za tu indikaciju nije registriran u Hrvatskoj. Od kada se fosfomicin pojavio na našem tržištu 2013. mijenjali smo sheme primjene. Inicijalno smo ga propisivali za profilaksu rIMS svaki sedmi do deseti dan<sup>5,57</sup>, no recidivi su tada, prema našem iskustvu, bili česti. Prateći preporuke<sup>58</sup> postepeno smo skraćivali razmak između dvije doze, te ga sada najčešće propisujemo svaki treći dan.

### **Zaključak**

Rekurentne infekcije mokraćnog sustava (rIMS) česte su u žena svih dobnih skupina. Stoga je važno ispravno postavljanje dijagnoze, te određivanje indikacija za antimikrobnu i neantimikrobnu profilaksu, kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnica. S tim ciljem danas se provodi značajan broj istraživanja na području IMS, od etiologije, patogeneze, pa sve do terapije i prevencije. Vjerujemo da će se u budućnosti doprinos tih istraživanja odraziti i na klinički rad. U svrhu pružanja optimalne skrbi, u svakodnevnom je radu potrebno pratiti najnovije smjernice stručnih društava.

### *Literatura*

1. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4
2. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346:f3 140

3. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):5S-13S 5-13.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
5. Anger J, Lee U, Ackerman AL et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2019;202:282-289.
6. Foxman B, Somsel P, Tallman P et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:710-8.
7. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
8. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335:468-474.
9. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182:1177.
10. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:512-520.
11. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998; 158:281-287.
12. Raz R, Gennesin Y, Wasser J et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30:152-156.
13. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26:795–804.
14. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1981;126:630–4.
15. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011;58:B4187.
16. Luo Y, Ma Y, Zhao Q et al. Similarity and divergence of phylogenies, antimicrobial susceptibilities, and virulence factor profiles of *Escherichia coli* isolates causing recurrent urinary tract infections that persist or result from reinfection. *J Clin Microbiol.* 2012;50:4002–7.
17. Foxman B, Gillespie B, Koopman J et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
18. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99.
19. Scott VCS, Haake DA, Churchill BM, Justice SS, Kim JH. Intracellular Bacterial Communities: A Potential Etiology for Chronic Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology.* 2015;86:425-31.
20. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun.* 2001; 69:4572-9.
21. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:655-63.
22. Hawn TR, Scholes D, Li SS et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One* 2009;4:e5990.
23. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int.* 2009;75:1153-1165.
24. Schlager TA, LeGallo R, Innes D, Hendley JO, Peters CA. B cell infiltration and lymphonodular hyperplasia in bladder submucosa of patients with persistent bacteriuria and recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 2011;186:2359-64.
25. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999; 17:415-420
26. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel).* 2020; 22;11:7.
27. Morand A, Cornu F, Dufour JC, Tsimaratos M, Lagier JC, Raoult D. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e00675-18.
28. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. *Infektološki glasnik* 2014;34:177-181.
29. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A et al.. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1509-1515.
30. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190:1981-1989.
31. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005131.
32. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int.* 2019 ;123:753-768.
33. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020;;6:593-604.

34. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131:1013-6.
35. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55:173-81.
36. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33:92-8.
37. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998; 339:1085-6.
38. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223:265.e1-265.e13.
39. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2019; 5:17-19.
40. Damiano R, Quarto G, Bava I et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011; 59:645-51.
41. De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J*. 2012; 23:1707-13.
42. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018; 29:933-942.
43. Lo TS, Hammer KDP, Zegarra M, Cho WCS. Methenamine: a forgotten drug for preventing recurrent urinary tract infection in a multidrug resistance era. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:549-54.
44. Chwa A, Kavanagh K, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2019; 23:10:2042098619876749.
45. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, Clark J, Scott AM, Mar CD. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2021;71:e528-e537.
46. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22:63-9.
47. Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol* 2019;;35:147-155.
48. Ahmed H, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2017; 29;7:e015233.
49. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004:CD001209.
50. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):147-60.
51. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:36-41.
52. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid*. 2008;2008:0801.
53. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18:957-968
54. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. *J Urol*. 2018; 200:1174-1191.
55. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999; 161:207-11.
56. Croke L. Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS. *Am Fam Physician*. 2020;101:56-57.
57. Costantini E, Zucchi A, Salvini E et al. Prulifloxacin vs fosfomicin for prophylaxis in female patients with recurrent UTIs: a non-inferiority trial. *Int Urogynecol J*. 2014; 25:1173-8.
58. Up to Date. Fosfomicin: Drug information 2022 Dostupno na adresi: [https://www.uptodate.com/contents/fosfomicin-drug-information?search=fosfomicin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~25&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/fosfomicin-drug-information?search=fosfomicin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) Datum pristupa: 10.11.2022.