

# Usporedba kliničke i bakteriološke djelotvornosti provedenog antimikrobnog liječenja u bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim klamidijom trahomatis\*

**Srđan ROGLIĆ, dr. med.,**  
specijalist infektolog  
**Vjeran ČAJIĆ, dr. med.,**  
specijalist infektolog  
**Leo MARKOVINOVIĆ, dr. med.,**  
specijalist infektolog  
**Šime ZEKAN, mr. sc., dr. med.,**  
specijalist infektolog  
**Alemka MARKOTIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,**  
specijalist infektolog  
**Višnja ŠKERK, prof. dr. sc., dr. med.,**  
specijalist infektolog

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

## Ključne riječi

*kronični prostatitis*  
*upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa*  
*infektivna etiologija*  
*Chlamydia trachomatis*  
*liječenje*

## Key words

*chronic prostatitis*  
*NIH-CPSI, infectious etiology*  
*Chlamydia trachomatis*  
*treatment*

**Primljeno:** 2009-02-10

**Received:** 2009-02-10

**Prihvaćeno:** 2009-06-12

**Accepted:** 2009-06-12

\* Ovo ispitivanje dio je znanstvenog projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske: "Dijagnoza i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa" (broj 143-1080002-0050)

Znanstveni članak

Ispitali smo ukupno 194 bolesnika starija od 18 godina s kroničnim prostatitisom, od čega 38 bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim klamidijom trahomatis. Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci: anamneza i težina simptoma kroničnog prostatitisa bodovan prema hrvatskom prijevodu upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI), klinički status uključujući digitorektalni pregled prostate, uzorci obriska uretre, selektivni uzorci urina i ekspresata prostate testom četiri čaše (metoda po Mearesu i Stameyu). *Chlamydia trachomatis* dokazivana je metodom DNK-RNK hibridizacije u obrisku uretre i ekspresatu prostate. Bolesnici s kroničnim bakterijskim prostatitisom liječeni su azitromicinom peroralno u ukupnoj dozi od 4,5 g kroz tri tjedna. Kliničko izlječenje podudaralo se s bakteriološkom eradikacijom ( $\kappa > 0,2 < 0,5$ ).

## Comparison of Clinical and Bacteriological Efficacy of Antimicrobial Treatment in Patients with Chronic Prostatitis Caused by Chlamydia trachomatis

Scientific paper

We examined a total of 194 patients older than 18 years of age with chronic prostatitis, of whom 38 had chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. For each patient, the following data was obtained: patient history and severity of chronic prostatitis symptoms scored according to the Croatian version of questionnaire on chronic prostatitis symptoms (the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index - NIH-CPSI), clinical status including digitorectal prostatic examination, urethral swab specimens, selective urine samples and expressed prostatic secretions obtained by using the four-glass test (Meares-Stamey method). *Chlamydia trachomatis* was detected in urethral swab specimens and expressed prostatic secretions by DNA-RNA hybridization method. Patients with chronic bacterial prostatitis were treated with azithromycin orally in a total dose of 4,5 g for three weeks. Clinical cure correlated with bacteriological eradication ( $\kappa > 0.2 < 0.5$ ).

## Uvod

Sindrom prostatitisa uključuje niz poremećaja prostate koji se manifestiraju uretralnim simptomima, prostatičnim simptomima, seksualnim poremećajima i ostalim simptomima [1]. Podjela unutar sindroma prostatitisa osniva se na temelju simptoma i znakova, te prisutnosti leukocita i bakterija u selektivno uzimanim uzorcima urina i eksprimatu prostate metodom koju su opisali Meares i Stamey (test četiri čaše) [2].

Po trajanju simptoma prostatitis se dijeli na akutni i kronični. O kroničnom prostatitisu govorimo kad simptomi traju dulje od 3 mjeseca [3]. Težina simptoma uobičajeno se određuje prema široko prihvaćenom indeksu simptoma kroničnog prostatitisa (the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI), koji se izračunava pomoću upitnika koji bolesnici ispunjavaju [4].

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institute of Health predložio je 1995. novu podjelu sindroma prostatitisa [5]:

- (1) akutni bakterijski prostatitis (ABP);
- (2) kronični bakterijski prostatitis (KBP);
- (3) sindrom kronične boli u zdjelici
  - upalni tip, prisutnost leukocita u eksprimatu prostate (EPS) ili urinu uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3),
  - neupalni tip, nema leukocita u EPS-u ni VB3
- (4) asimptomatski upalni prostatitis.

Cilj ovog prospektivnog istraživanja bio je usporediti kliničke simptome bodovane indeksom kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI) i laboratorijske nalaze radi procjene kliničke i bakteriološke učinkovitosti antimikrobnog liječenja u bolesnika s kroničnim oblicima sindroma prostatitisa.

## Bolesnici i metode

Ispitivanje je provedeno u Urološkoj ambulanti Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u periodu od 1. siječnja do 31. prosinca 2002. godine.

Etičko povjerenstvo Klinike odobrilo je ispitivanje. Prije uključivanja u ovo ispitivanje svaki je bolesnik bio upoznat s ciljem ispitivanja i potpisao je informirani pristanak za sudjelovanje u ispitivanju.

### Bolesnici

Ukupno je istraženo 194 bolesnika starijih od 18 godina na simptomima kroničnog prostatitisa u kojih je ultrazvučnim pregledom zdjelice isključena strukturalna ili funkcionalna abnormalnost donjeg urogenitalnog trakta.

Kriterij za uključivanje u studiju bilo je trajanje simptoma dulje od 3 mjeseca. Bolesnici su se žalili na simptome iz jedne ili više od ovih skupina: uretralni simptomi

(slab ili isprekidan mlaz, urgencija mokrenja, učestalo mokrenje, nikturija, dizurične tegobe), prostatični simptomi (bol ili osjećaj nelagode u donjem dijelu leđa, perinealnoj, suprapučnoj ili skrotalnoj regiji, te u vršku penisa) i seksualni poremećaji (bol za vrijeme ili nakon ejakulacije, erektilna disfunkcija).

Bolesnici s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *Chlamydia trachomatis* koji su bili uključeni u ispitivanje zadovoljili su sljedeće kriterije:

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost *Chlamydia trachomatis* u EPS-u ili VB3
- odsutnost *Chlamydia trachomatis* u uzorku brisa uretre
- nalaz deset ili više leukocita u vidnom polju gledanom pod velikim povećanjem u EPS-u ili VB3.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s težim oštećenjem bubrega ili jetre (vrijednosti AST i/ili ALT dva ili više puta veće od gornje granice normale), kao i bolesnici koji su bili na peroralnoj antibiotskoj terapiji 2 tjedna unutar uključivanja u studiju. Isključeni su i bolesnici s kroničnim dijarealnim bolestima kao i drugim gastrointestinalnim stanjima koja bi mogla utjecati na resorpciju lijekova.

Bolesnici u kojih je dokazana miješana infekcija u EPS-u ili VB3 nisu uključeni u ispitivanje.

### Metode

Svim bolesnicima sa simptomima prostatitisa kod dolaska na pregled u Ambulantu za urogenitalne bolesti Klinike uzeta je anamneza i ispunili su hrvatski prijevod upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI). Uzet je klinički status s digitorektalnim pregledom, brisevi uretre, te selektivni uzorci urina i eksprimat prostate metodom četiri čaše (po Mearesu i Stameyu). U brisevima uretre dokazivana je prisutnost bakterija *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. Sekvencijalni uzorci mokraće i EPS obrađeni su biokemijski, bakteriološki, te na prisutnost *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Trichomonas vaginalis*. Broj leukocita, te gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija u urinu i EPS-u određivan je u uzorcima od 1 mL. Biokemijski pregled uzoraka urina i eksprimata prostate rađeni su u Biokemijskom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".

Uzorci su obrađeni bakteriološki u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" standardnim metodama. *Chlamydia trachomatis* dokazivana je metodom DNK-RNK hibridizacije (Hybrid capture 2 CT-ID DNA test, Digene, Gaithersburg, USA) iz brisa uretre i eksprimata prostate u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku infektivnih bolesti, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Urogenitalne mikoplazme (*Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*) u brisu uretre i eksprimatu prostate

dokazivane su semikvantativnim uzgojem i testom antimikrobne osjetljivosti Mycoplasma duo 62740, Sanofi, Diagnostic Pasteur i S.I.R. Mycoplasma testom u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". *Trichomonas vaginalis* dokazivali smo iz eksprimata prostate uzgojem na modificiranom diamond hranilištu u Parazitološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".

Klinička djelotvornost i podnošljivost korištenih antimikrobnih lijekova kao i moguće nuspojave procjenjivane su 4–6 tjedana po završetku liječenja ponovnim uzimanjem anamneze kao i ponovnim ispunjavanjem upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa.

Bakteriološka učinkovitost provedene antimikrobne terapije ocjenjivana je 4–6 tjedana po završetku terapije istim mikrobiološkim pretragama kao i kod uključivanja u ispitivanje.

### Antimikrobno liječenje

Antimikrobno liječenje provedeno je u trajanju i doza u uobičajenima u kliničkoj praksi u Hrvatskoj za odgovarajuće dijagnoze [6–8].

Bolesnici s kroničnim prostatitisom u kojih je izolirana *Chlamydia trachomatis* primali su azitromicin u ukupnoj dozi 4,5 g kao trodnevna terapija 1 × 500 mg tijekom 3 tjedna.

### Definicije kliničkog odgovora

Klinički odgovor određivan je na osnovu bodovanja odgovora koje su bolesnici dali na pitanja u upitniku o simptomima kroničnog prostatitisa. Prema zbroju bodova prve dvije skupine pitanja u upitniku (bol ili nelagoda, te smetnje mokrenja) određivana je ukupna ocjena simptoma na sljedeći način:

- blagi simptomi: 0–9 bodova,
- umjereni simptomi: 10–18 bodova,
- teški simptomi: 19–31 bod.

Prihvatili smo definiciju kliničkog odgovora koju su predložili Nickel JC (2005.) i Magri V (2007.) [9–10].

Uspjehom terapije smatrali smo izliječenje i poboljšanje.

- izliječenje, definirano kao odsustvo simptoma – indeks simptoma kroničnog prostatitisa jednak nuli,
- poboljšanje, definirano kao pomak iz skupine s "teškim" u skupinu s "umjerenim" ili "blagim" simptomima ili pomak iz skupine s "umjerenim" u skupinu s "blagim" simptomima,
- neuspjeh, bez vidljivog odgovora ili pogoršanje simptoma ili potreba za dodatnim antimikrobnim liječenjem.

### Definicije bakteriološkog odgovora

- Eradikacija, definirana kao odsustvo uzročnika.
- Perzistencija, definirana kao prisutnost uzročnika.

### Statistika

Statistički značaj kliničkih i terapijskih razlika između skupina bolesnika s različitim oblicima sindroma kroničnog prostatitisa određivan je pomoću Bonferonijeve korekcije hi-kvadrat testa, Kappa statistike i Mann Whitneyevog testa.

### Rezultati

U ispitivanje je uključeno 194 bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa.

Infektivna etiologija potvrđena je u 169 (87,11 %) bolesnika. *Chlamydia trachomatis* bila je uzročnik u 38 (19,59 %), *Trichomonas vaginalis* u 35 (18,04 %), *Enterococcus* u 36 (18,56 %), a *Escherichia coli* u 35 (18,04 %) bolesnika. Uzročnici u preostalih 25 (12,89 %) bolesnika bili su *Ureaplasma urealyticum* (12), *Proteus mirabilis* (4), *Klebsiella pneumoniae* (4), *Streptococcus agalactiae* (3) i *Pseudomonas aeruginosa* (2). Bilo je 18 (9,28 %) bolesnika s upalnim tipom sindroma kronične boli u zdjelici i 7 (3,61 %) s neupalnim tipom (Tablica 1).

Srednja dob bolesnika s kroničnim klamidijским prostatitisom bila je 34,53.

Srednji broj bodova iz upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa za bol i mokrenje, kao i za učinak simp-

**Tablica 1.** Etiologija kroničnog prostatitisa

**Table 1.** Etiology of chronic prostatitis

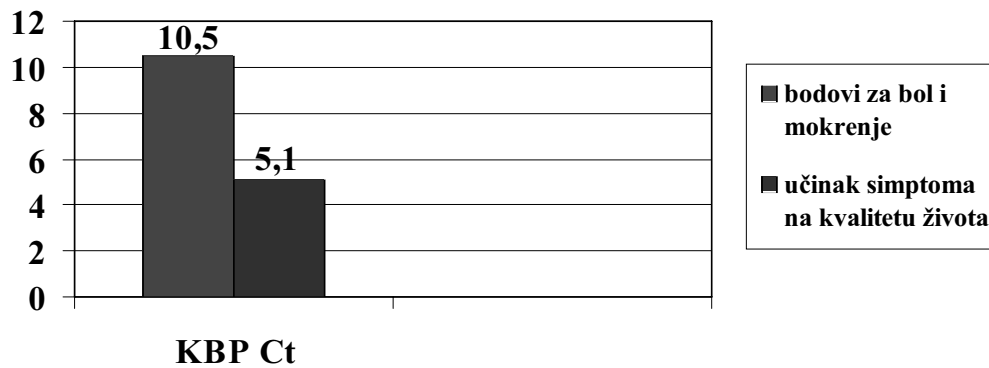
Uzročnik / Pathogen	n
<i>C. trachomatis</i>	38
<i>T. vaginalis</i>	35
<i>Enterococcus</i>	36
<i>E. coli</i>	35
Ostali / Other	25
Ukupno / Total	169

**Tablica 2.** Bakteriološka djelotvornost antimikrobnog liječenja bolesnika s kroničnim prostatitisom

**Table 2.** Bacteriological efficacy of antimicrobial treatment of patients with chronic prostatitis

Bolesnici / Patients		
Bakteriološka djelotvornost / Bacteriological efficacy	Kronični bakterijski prostatitis / Chronic bacterial prostatitis <i>C. trachomatis</i> (n=38)*	
Eradikacija / Eradication	30	78,95 %
Perzistencija / Persistence	8	21,05 %
Ukupno / Total	38	100

\* Azitromicin u ukupnoj dozi 4,5 g kao 3-dnevno liječenje 1×500 mg tjedno tijekom 3 tjedna / Azithromycin in a total dose of 4,5g as a three-day treatment of 1×500 mg weekly for 3 weeks



**Slika 1.** Rezultati upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa: bodovi za bol i mokrenje, te utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *C. trachomatis*

**Figure 1.** Results of questionnaire on chronic prostatitis symptoms: scores for pain and urination, effect of symptoms on the quality of life in patients with chronic prostatitis caused by *C. trachomatis*

toma na kvalitetu života u bolesnika kroničnog prostatitisa uzrokovanim s bakterijom *Chlamydia trachomatis* prikazana je na slici 1.

Bakteriološka djelotvornost antimikrobnog liječenja u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uzrokovanim s bakterijom *Chlamydia trachomatis* prikazana je u tablici 2.

Klinička djelotvornost antimikrobnog liječenja u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uzrokovanim s bakterijom *Chlamydia trachomatis* prikazana je u tablici 3.

**Tablica 3.** Klinička djelotvornost antimikrobnog liječenja bolesnika s kroničnim prostatitisom

**Table 3.** Clinical efficacy of antimicrobial treatment of patients with chronic prostatitis

Bolesnici / Patients		
Klinička djelotvornost / Clinical efficacy	Kronični bakterijski prostatitis / Chronic bacterial prostatitis <i>C. trachomatis</i> (n=38)*	
Izlječenje / Cure	27	71,05%
Poboljšanje / Improvement	2	5,26%
Neizlječenje / No cure	9	23,68%
Ukupno / Total	38	99,99

\* Azitromicin u ukupnoj dozi 4,5 g kao 3-dnevno liječenje 1×500 mg tjedno tijekom 3 tjedna / Azithromycin in a total dose of 4,5g as a three-day treatment of 1×500 mg weekly for 3 weeks

Klinička djelotvornost pratila je bakteriološku eradicaciju u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uzrokovanim s *Chlamydia trachomatis* ( $\kappa$  – 0,47 – umjereno podudaranje).

## Rasprava

U Ambulanti za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu

liječimo bolesnike s infekcijama urogenitalnog trakta i spolno prenosivim bolestima dulje od 40 godina. Od početka 1999. godine u sklopu više znanstvenih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa prospektivno ispituje bolesnike sa sindromom prostatitisa i urogenitalnim infekcijama uzrokovanim s *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum*. U ovom ispitivanju ispravili smo nedostatak prethodnih ispitivanja, te smo težinu simptoma kroničnog prostatitisa ocjenjivali pomoću indeksa simptoma kroničnog prostatitisa. Nedostatak ovog ispitivanja smatramo prekratkopratićenje bolesnika (samo rano praćenje 4–6 tjedana po završetku liječenja).

Većina muških bolesnika dolaze na obradu u našu Kliniku zbog simptoma urogenitalne infekcije, dok manji dio dolazi zbog simptoma ili laboratorijskih nalaza u njihovih partnerica, reaktivnog artritisa, neplodnosti ili straha da su inficirani spolno prenosivom bolešću. Gotovo svi naši bolesnici stariji od 18 godina prolaze detaljnu obradu uključujući uzimanje brisa uretre i selektivne uzorke urina i ekspresata prostate metodom koju su opisali Meares i Stamey (test četiri čaše).

U sklopu ispitivanja etiologije sindroma kroničnog prostatitisa u naših bolesnika tragamo za sljedećim uzročnicima kroničnog prostatitisa i upalnog tipa kronične boli u zdjelici u EPS/VB3: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* i *Trichomonas vaginalis*. Već smo prije zapazili, a to je potvrđeno i u ovom ispitivanju, da spolno prenosivi uzročnici uzrokuju upalu prostate u mlađih bolesnika i da su simptomi prostatitisa blaži ako su uzročnici *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* i *Trichomonas vaginalis* nego ako su uzročnici *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i druge gram-negativne bakterije koje su tradicionalno priznate kao uzročnici kroničnog bakterijskog prostatitisa [13].

Zabilježena je visoka učestalost etiološki dokazanog sindroma kroničnog prostatitisa (57–83 %), pogotovo visoki udio spolno prenosivih uzročnika, kao i u našim prethodnim studijama [13, 14]. Smatramo da je glavni uzrok tome birana populacija koju su u našu ambulantu uputili liječnici opće medicine, kao i urolozi. Mnogi su prethodno prošli urološku obradu, a nekima je i postavljena dijagnoza kroničnog prostatitisa. Dodatno objašnjenje učestalog dokazivanja "atipičnih" uzročnika kroničnog prostatitisa (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* i *Ureaplasma urealyticum*) je činjenica da u većine naših bolesnika dokazujemo prisutnost navedenih uzročnika u EPS/VB3 najsvremenijim mikrobiološkim metodama [15].

Važan rezultat ovog ispitivanja o djelotvornosti antimikrobnog liječenja, te podudaranju kliničke i bakteriološke djelotvornosti provedenog liječenja slaže se s rezultatima nedavno provedenog ispitivanja iz Italije kojim je pokazano da eradikaciju tradicionalnih i "atipičnih" patogena antimikrobnim liječenjem prati povlačenje simptoma kroničnog prostatitisa [10, 16].

Nadamo se da će rezultati ovog ispitivanja pomoći kliničarima u razumijevanju važnosti atipičnih uzročnika u etiologiji sindroma kroničnog prostatitisa i u odabiru adekvatnog antimikrobnog liječenja za ove infekcije, a posebno za klamidijску infekciju prostate.

## Zaključak

Ovo ispitivanje prilog je spoznaji da je *Chlamydia trachomatis* uzročnik kroničnog bakterijskog prostatitisa s obzirom na povezanost kliničkog izlječenja i eradikacije klamidije u adekvatno liječenih bolesnika s kroničnim klamidijским prostatitisom.

## Literatura

- [1] Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby; 2004, str. 745–52.
- [2] Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492–518.
- [3] European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. Drukkerij Gelderland bV, Arnheim, The Netherlands, 2002. str. 49–56.
- [4] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, i sur. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999;162:369–75.
- [5] Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda, MD, 7-8 December 1995.
- [6] Škerk V, Krhen I, Kalenić S, et al. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections. Lijec Vjesn 2004;126:169–81.
- [7] Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković Z. Classification, diagnostics and treatment of prostatitis syndrome. Lijec Vjesn 2002;124:89–98.
- [8] Bjerklund Johansen TE, Grüneberg RN, Guibert J, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998;34:457–66.
- [9] Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. Urology 2005;66:2–8.
- [10] Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2007;29:549–56.
- [11] Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, i sur. ISKRA Guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – Croatian National Guidelines. Liječn Vjesn 2009;131:105–18.
- [12] Škerk V. The treatment of sexually transmitted infections. PLIVA učilište Glasnik 2008;(26):1–4.
- [13] Škerk V, Krhen I, Schönwald S, et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents 2004;24(Suppl 1):S53–6.
- [14] Škerk V, Čajić V, Markovinović L, et al. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. Coll Antropol 2006;30(Suppl 2):145–9.
- [15] Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008;32:145–53.
- [16] Magri V, Trinchieri A, Ceriani I, Marras E, Perletti G. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. Arch Ital Urol Androl 2007;79:93–8.