

Rekurentne infekcije mokraćnog sustava u ordinaciji liječnika obiteljske medicine - prikaz slučaja

Reccurent urinary tract infection in general practice - case report

Jelena Dedić¹, Sanja Žužić Furlan^{1,2}

Sažetak

Rekurirajuće uroinfekcije česte su u žena te su ozbiljan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, pobola i troškova koje izazivaju. Najmanje jednu simptomatsku epizodu treba potvrditi urinokulturom kako bi se potvrdila dijagnoza i vodilo liječenje. Ne preporučuje se opsežna rutinska obrada koja uključuje cistoskopiju i radiološke pretrage jer je dijagnostički prinos nizak. Nalazi iz anamneze ili fizikalnog pregleda koji sugeriraju kompliciranu infekciju ili neku drugu patologiju zahtijevaju dodatnu procjenu. Prevencija IMS uključuje savjetovanje u vezi s izbjegavanja faktora rizika, alternativne mjere te antimikrobnu profilaksu. Zbog razvoja rezistentnih sojeva važno je poticati alternativne oblike profilakse. Preporučuje se uvođenje kontinuirane ili postkoitalna antimikrobna profilaksa kada druge intervencije nisu uspjele. Važno je savjetovati bolesnice glede mogućih nuspojava. Prikazali smo slučaj bolesnice s rekurentnim infekcijama mokraćnog sustava povezane s funkcionalnom abnormalnošću urinarnog trakta.

Ključne riječi: Rekurentne infekcije mokraćnog sustava, dijagnostička obrada, profilaksa

Abstract

Recurrent urinary tract infections are common in women and are a serious public health problem due to their frequency, morbidity, and cost. At least one symptomatic episode should be confirmed by urine culture to confirm the diagnosis and guide treatment. Extensive routine treatment involving cystoscopy and radiological examinations is not recommended because diagnostic yield is low. Findings from medical history or physical examination that suggest a complicated infection or other pathology require additional evaluation. Prevention of UTI includes counseling on risk factor avoidance, alternative measures, and antimicrobial prophylaxis. Due to the development of resistant strains, it is important to encourage alternative forms of prophylaxis. Continued or postcoital antimicrobial prophylaxis is recommended when other interventions have failed. It is important to advise patients about possible side effects. We present a case of a woman with recurrent urinary tract infections associated with a functional urinary tract abnormality

Key words: Reccurent urinary tract infections, diagnostic evaluation, prophylaxis

¹ Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

² Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu

e-mail: jelena.dedic@dz-sdz.hr

Uvod

Rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava (IMS) česte su u žena te su ozbiljan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, pobola i troškova koje izazivaju. Uz to javlja se i problem sve češćeg neuspjeha empirijske antimikrobne terapije zbog rastuće rezistencije uzročnika na najčešće upotrebljavane antibiotike. Za razliku od žena, muškarci bez predisponirajućih čimbenika rijetko obolijevaju od infekcija mokraćnog sustava. Rekurirajuće IMS su recidivi nekomplikiranih i/ili kompliciranih IMS s učestalošću od najmanje tri u godini dana godišnje ili dvije u posljednjih šest mjeseci. Dijagnoza rekurirajuće IMS treba biti potvrđena urinokulturom.

Studije pokazuju da se rekurirajuće IMS češće javljaju kad infekcije uzrokovane *E. coli* negoli ostalim uzročnicima. Rjeđi uzročnici su *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus*¹. Rekurirajući pijelonefritisi vrlo su rijetki.

Rizični čimbenici za razvoj rekurentne IMS kod žena vezani za dob su različiti kod mladih žena te kod žene u menopauzi. Kod mladih žena to su: seksualni odnos, uporaba spermicida, novi seksualni partner, majka s poviješću IMS-a, IMS u djetinjstvu. U žene u postmenopauzi rizični

čimbenici su: IMS prije menopauze, urinarna inkontinencija, atrofični vaginitis zbog manjka estrogena, cistokele, povećan rezidualni volumen urina, kataterizacija mjehura. Neki drugi čimbenici za koje je uvriježeno mišljenje da imaju veliko značenje kao npr. učestalost mokrenja, navika postkoitalnog mokrenja, odgađanje mokrenja, navika ispiranja spolovila, navika pravilnog brisanja spolovila te nošenje uskog rublja nisu dokazani kao rizični u kontroliranim studijama. Signifikantna bakteriurija kod simptomatskih žena s rekurentnim IMS-om je u slučaju nekomplikiranog cistitisa $\geq 10^3$ bakterija/mL, dok je kod nekomplikiranog pijelonefritisa $\geq 10^4$ bakterija/mL.

Druga skupina bolesnica koje se javljaju s recidivirajućim IMS su one koji imaju predisponirajuća medicinska stanja, što ih dovodi do povećanog rizika od razvoj kompliciranih IMS-a, uz popratne rizike od pijelonefritisa i urosepse. Definicija kompliciranog UTI-a je neprecizna, ali ovaj se pojam obično primjenjuje na pacijentima s predisponirajućom strukturnom ili funkcionalnom abnormalnošću genitourinarnog trakta². Često za posljedicu imaju ascendirajuću infekciju, rezistenciju na antibiotike i potrebu za produljenom terapijom. Signifikantna bakteriurija je kod rekurirajućih kompliciranih IMS-a iznosi $\geq 10^5$ bakterija/mL u žena.

Tablica 1. Čimbenici domaćina kod kompliciranih infekcija mokraćnog sustava

Komplikacija	Primjeri
Anatomske abnormalnosti	Cistokela, divertikul, fistula
Jatrogeni	Kateter, nozokomijalna infekcija, operacije
Funkcionalne abnormalnosti	VUR, neurološke bolesti, ↑rezidualni urin, inkontinencija
Obstrukcija urinarnog trakta	Obstrukcija na bilo kojoj razini urinarnog trakta(npr. striktura uretre, striktura P-U spoja
Drugi	Trudnoća, dijabetes, imunosupresija, urolitijaza

Table 1. Host factors in complicated urinary tract infections

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 38 godina dolazi u ordinaciju obiteljske medicine zbog novonastale bolnosti i pečenja pri mokrenju uz suprapubični pritisak. Navodi da već nekoliko mjeseci ima tegobe u smislu učestalog dnevnog i noćnog mokrenja uz hitan nagon na mokrenje te izraženo nevoljno otjecanje urina ponekad vezano s naporom. Do danas nije dolazila na pregled zbog neugode te svakodnevno koristi uloške, ponekad i pelene. Tegobe su se prvi put javile nakon operacije lumbosakralne kralježnice - hemilaminektomija LV sa ekstruzijom diska. Appetit uredan, stolica uredna. Ne puši, ne konzumira alkohol. Ne uzima nikakve lijekove u kroničnoj terapiji. Alergiju na lijekove negira. Bolesnica je srednje koštano-mišićne građe, afebrilna. Kardipulmonalno kompenzirana, RR 125/75mmHg, puls pravilan frekvencije 70/min. Abdomen mekan, bezbolan na palpaciju, bez organomegalije, lumbalna sukusija negativna obostrano. Dipstick test urina- pozitivan test nitrita i pozitivan test leukocitne esteraze. Liječena je nitrofurantoinom 2x100mg per os kroz 7 dana, nakon liječenja nije bilo simptoma dizurije, no zbog i dalje prisutnih simptoma inkontinencije te sumnje na funkcionalnu abnormalnost urinarnog trakta upućena je urologu. Prije 2 mjeseca bila je na redovnom pregledu kod ginekologa te prilaže uredan nalaz. Ponovljeni nalaz urina nakon terapije bio je uredan. Nakon mjesec dana ponovno se javljaju simptomi dizurije. S obzirom na kliničku sliku ordinirana je empirijska antibiotska terapija uz napomenu da prije započinjanja terapije odnese uzorak prvog jutarnjeg urina na mikrobiološku analizu. Liječena je amoksicilinom/klavulanskom kiselinom u dozi od 1g dva puta dnevno kroz 10 dana. U nalazu urinokulture je dokazana *Esherichia coli* >10⁵ bakterija /mL osjetljiva na sve antibiotike. Kontrolna urinokultura 10 dana nakon terapije bila je sterilna.

Zbog perzistentne inkontinencije pacijentici je savjetovana promjena u stilu života, koje ponajprije

uključuju promjene u navikama unosa tekućine i promjene prehrambenih navika. Poželjno je da pacijenti, koji boluje od inkontinencije, izbjegavaju ili ograniče unos one hrane i pića za koje se smatra da djeluju kao iritansi u mokraćnom mjehuru. Preporuča se izbjegavanje alkoholnih pića, pića koja sadrže kofein (čaj, kava), gaziranih pića, citrusnog voća i sokova, umjetnih sladila, čokolade i začinenih jela. Neka pića, kao što je alkohol te pića koja sadrže kofein, poželjno je izbjegavati i zbog njihovog diuretskog učinka. Savjetovano joj je i izvođenje vježbi za jačanje mišića zdjeličnog dna. Prepisani su joj anatomske ulošci i pelene.

Urolog u terapiju uvodi antimuskarinski lijek solifencin u dozi od 5mg 1x navečer prije spavanja te je učinjena cistoskopija i urodinamska obrada. Cistoskopija je ukazala na manju cistocelu u Valsavi, mjehur normalna kapaciteta, normoponirana uša, sluznica bez patološkog izraštaja. Ultrazvučni pokus mokrenja ukazao je na potpuno pražnjenje mjehura. Zaključak urodinamske obrade je da pacijentica ima blaži oblik PAMM-a (pretjerano aktivni mokraćni mjehur) i izražen oblik stresne inkontinencije što rezultira rekurentnim urinarnim infekcijama. Od strane urologa udvostručena je doza solifenacina te se planira operativni zahvat - ugradnja Urolona (biorazgradivog uretralnog implantata za liječenje stresne inkontinencije). Zbog rekurentnih infekcija pacijentici uvodimo cefaleksin od 125 mg per os jednom dnevno kao antimikrobnu profilaksu do operativnog zahvata.

Rasprava

Većinu bolesnica s rekurirajućim nekomplikiranom IMS može uspješno liječiti obiteljski liječnik. Kako su rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava vrlo česte, postavlja se pitanje kada kod pacijentica, pogotovo mladih žena, učiniti ginekološku i urološku obradu. Ginekološku obradu treba svakako učiniti te isključiti urogenitalne infekcije izazvane trihomonasom, klamidijama, mikoplazmama i ostalim spolno prenosivim uzročnicima.

Urološka i radiološka obrada je u mladih žena uglavnom nepotrebna i dodatno povećava troškove. Daljnja obrada je indicirana kada su prisutni komplicirajući faktor (tablica 1.) i kada je prisutan kirurški ispravljiv uzrok infekcije te kada dijagnoza IMS kao uzroka rekurentnih simptoma od strane donjeg mokraćnog sustava nije sigurna. Indikacije za daljnju obradu kod rekurentnih infekcija mokraćnog sustava su prema određenim smjernicama uz čimbenike navedene u tablici 1. prikazane su u tablici 2^{3,4}.

Tablica 2. Indikacije za daljnju obradu kod rekurentnih infekcija mokraćnog sustava

Table 2. Indications for further treatment in recurrent urinary tract infections

1. prethodna operacija ili trauma mokraćnog sustava
2. makrohaturija koja perzistira i nakon infekcije
3. kamenac mokraćnog mjehura i bubrega u osobnoj anamnezi
4. opstruktivni simptomi (naprezanje, slab i isprekidan mlaz)
5. bakterije koje dijele ureu u kulturi (npr. Proteus, Yersinia)
6. prisutnost bakterija nakon terapije temeljene na antibiogramu
7. prethodna maligna bolest urogenitalnog sustava
8. dijabetes ili druga vrsta imunokompromitiranosti
9. pneumaturija, fekalurija, anaerobne bakterije ili preboljeli divertikulitis
10. rekurentni pijelonefritis
11. asimptomatska mikrohematurija nakon rezolucije infekcije

Pristup liječenju epizode rekurirajuće infekcije mokraćnog sustava ne razlikuje se od pristupa liječenju sporadične epizode, osim što pri odabiru antibiotika u obzir treba uzeti podatke ne samo o lokalnoj osjetljivosti uropatogena već i o osjetljivosti izolata dokazanih u prethodnim epizodama. Ako je klinički izvedivo, početak antimikrobne terapije treba odgoditi dok ne budu dostupni rezultati kulture urina⁴⁻⁶.

Tablica 3. Smjernice za upravljanje recidivirajućim kompliciranim IMS

Table 3. Guidelines for the management of recurrent complicated UTI

Pojedini uzorak urina s količinskim brojem od barem 105 jedinica koje stvaraju koloniju po mL u skladu je s dijagnozom IMS u asimptomatski bolesnika.

Parenteralna antimikrobna terapija je indicirana ako pacijenti nisu u stanju podnijeti oralnu terapiju, imaju oslabljenu gastrointestinalnu apsorpciju, imaju hemodinamsku nestabilnost ili ako je poznato da je zarazni organizam rezistentan na oralne agense.

Kad god je to moguće, genitourinarne nepravilnosti treba ispraviti.

Profilaktička antimikrobna terapija za sprječavanje ponavljajućih IMS ne preporučuje se pacijentima s kompliciranim IMS.

Supresivna antimikrobna terapija je indicirana kako bi se spriječila česta, ponavljajuća infekcija za odabrane bolesnike s trajnim genitourinarnim abnormalnostima.

Za mlade žene s IMS stečenim kateterom može se razmotriti liječenje bakteriurije koja traje 48 sati nakon uklanjanja katetera.

Antimikrobna profilaksa pokazala se učinkovitom u smanjenju rizika od rekurentnih IMS kod žena. Kontinuirana profilaksa tijekom 6 do 12 mjeseci smanjuje stopu IMS tijekom profilaktičkog razdoblja, bez razlike između šestomjesečne i dvanaestomjesečne skupine u pojavnosti IMS-a nakon prestanka uzimanja profilakse. Odabir antibiotika treba provoditi na temelju antimikrobne rezistencije u zajednici, nuspojava i troškova liječenja. Predložene su različite doze profilaktičkih antibiotika, no ne postoji nijedan uvjerljiv dokaz koji bi podržao odabir određenog lijeka, doziranje, trajanje te raspored liječenja^{7,8,9}. Profilaksa, prema antibiogramu treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati 1/4 ili 1/2 terapijske doze: nitrofurantoina 50-100 mg po., trimetoprim/sulfametoksazola 480 mg po. te cefaleksina 250 mg po. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu koristiti norfloksacin 200 mg po. ili ciprofloksacin 125 mg po.^{5,9}. Bolesnicama s rekurentnim IMS-om preporuča se jedna od navedenih profilaksa:

1. samoliječenje antibioticima se preporuča 3-7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije
2. u pojedinih bolesnica profilaksa se preporuča nakon spolnog odnosa
3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta tjedno

S obzirom na mogućnost razvoja rezistencije uropatogena na antibiotike koji se koriste u profilaksi rekurentnih uroinfekcija te moguće nuspojave tih lijekova, a uzimajući u obzir i nesklonost nekih žena dugotrajnom uzimanju antibiotika, istražuju se i druge mogućnosti prevencije rekurentnih uroinfekcija. Ispitivana je efikasnost brojnih preparata^{10,11}.

Za brusnicu je dokazano da inhibira adherenciju *E. coli* na uroepitel zahvaljujući djelovanju proantocijanidina i fruktoze. Limitirane studije sugerirale su da je brusnica korisna u smanjenju

stope IMS kod žena. Međutim, metaanaliza koja uključuje 24 studije i koja je obuhvatila 4 473 ispitanika pokazala je da proizvodi od brusnica nisu značajno smanjili pojavu simptomatskih infekcija kod žena s rekurentnim IMS. Zbog ovih kontradiktornih rezultata ne može se dati nikakva preporuka za ili protiv njihove uporabe^{12,13}.

U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju pokazalo se da je dnevna doza od 2 g D-manoze bila značajno superiornija od placeba i jednako učinkovita kao i 50 mg nitrofurantoina u prevenciji IMS. Istraživanje je indikativno, ali nedovoljno za preporuku, stoga se D-manoza trenutno treba koristiti samo unutar konteksta kliničkih ispitivanja^{14,15}. Kako je kod žena s recidivnim uroinfekcijama zamijećena promjena u vaginalnoj flori, u prevenciji se koriste i laktobacili. Podaci prikupljeni nedavnom metaanalizom ne pokazuju uvjerljivu učinkovitost laktobacila kao profilakse. Međutim, razlike u učinkovitosti između dostupnih pripravaka sugeriraju potrebu za daljnjim ispitivanjima prije nego što se može dati definitivna preporuka za ili protiv njihove uporabe¹⁶.

Istražuje se i učinkovitost intravezikalne hijaluronske kiseline koja štiti uroepitel i tako ima ključnu ulogu u prevenciji bakterijske adherencije na stijenku mokraćnog mjehura. Na temelju 27 kliničkih studija zaključeno je da su potrebna daljnja ispitivanja za procjenu koristi od ove vrste terapije¹⁷. Vaginalna primjena estrogena u postmenopauzalnih žena smanjuje učestalost uroinfekcija jer smanjuju vaginalnu atrofiju i posljedičnu sklonost tako promijenjenog epitela kolonizaciji s uropatogenom *E. coli* te tako omogućavaju normalizaciju vaginalne flore. Pojedine studije su dokazale da estrogen smanjuje učestalost rekurencija IMS u žena u postmenopauzi. Sigurnost dugotrajnog korištenja estrogena se tek treba ispitati. Ne preporučuje se rutinska primjena estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekom bolesnicama može koristiti¹⁸.

Dostupanje i oralni imunostimulans koji se sastoji od inaktiviranog ekstrakta 18 serotipova uropatogene *E. coli* s povoljnim učinkom. Imunoaktivna profilaksa OM-89 (Uro-Vaxom) u nekoliko se randomiziranih studija pokazala sigurnom i učinkovitijom od placeba. Uro-Vaxom (kapsule od 6mg) je jedini imunostimulirajući lijek preporučen u Smjernicama Europskog urološkog društva za imunoprofilaksu rekurentnih nekompliciranih IMS žena. Početkom 2011. godine lijek je registriran u Hrvatskoj. Primarno se preporučuje kao profilaksa, ali i kao komedikacija s antimikrobnim lijekovima za liječenje akutnih IMS^{19,20}.

Iako su do sad provedena brojna istraživanja, potrebna su i nova prije nego će neki od navedenih preparata dobiti snagu preporuke za prevenciju recidivnih uroinfekcija. No, dobrim odabirom bolesnica, pojedini od navedenih preparata mogu imati povoljan učinak na smanjenje broja epizoda rekurentnih uroinfekcija u žena.

Zaključak

Većinu bolesnica s rekurentnom nekompliciranom IMS može uspješno liječiti obiteljski liječnik. Ne postoje jasne smjernice za upućivanje i dijagnostičku obradu pacijenata s ponavljajućim ili kompliciranim IMS. Bilo koji urološki čimbenik rizika mora se identificirati i liječiti. Prevencija IMS uključuje savjetovanje u vezi s izbjegavanjem faktora rizika, alternativne mjere te antimikrobnu profilaksu. Intervencije trebalo bi pokušati uvesti navedenim redoslijedom. Produžena terapija s niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse, no potrebna su velike kontrolirane kliničke studije koje bi pokazale učinkovitost mnogih preparata koji se nalaze na tržištu. Kod pacijentica s dobrom suradljivošću treba razmotriti samoliječenje antibioticima kroz 3-7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije.

Literatura

1. Tambić Andrašević A. Etiologija urogenitalnih infekcija. *Medicus*. 2012;21:15-21.
2. Čosić I, Čosić V. Komplicirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih. *Acta Med Croat*. 2016;70:249-55.
3. EAU Guidelines on urological infections. Arnheim: EAU Guidelines Office; 2019. Dostupno na: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf> (30. prosinac 2021.)
4. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. 2011;5:316-22.
5. 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.
6. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. *Am Fam Physician*. 2016;93:560-9.
7. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:135-47.
8. Dinh A, Davido B, Duran C, Bouchand F, Bernard L. Antibiotic prophylaxis approaches for urinary tract infections. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1065.
9. Schaeffer EM. Re: Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *J Urol*. 2019;202:191.
10. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981-9.
11. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17-19.
12. Liska DJ, Kern HJ, Maki KC. Cranberries and urinary tract infections: how can the same evidence lead to conflicting advice? *Adv Nutr*. 2016;7:498-506.
13. Nicolle LE. Cranberry for prevention of urinary tract infection? Time to move on. *JAMA*. 2016;316:1873-4.
14. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32:79-84.

15. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, i sur. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:2920-5.
16. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol.* 2013;20:6607-14.
17. Goddard JC, Janssen DA. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29:933-42.
18. Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, Faiano P, Di Tucci C, D'oria O, i sur. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:140-3.
19. Kul'chavenia EV, Breusov AA. [Efficacy of urovaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system]. (Rus) *Urologiia.* 2011;(4):7-11.
20. 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;123:753-68.