

Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih

Višnja ŠKERK¹⁾, prof. dr. sc., dr. med., spec. infektologije

Arjana TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ²⁾, prof. dr. sc., dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Edita SUŠIĆ³⁾, mr. sc., dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

¹⁾Zavod za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za infekcije mokraćnog sustava

²⁾Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

³⁾Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije

Ključne riječi

infekcije mokraćnog sustava
smjernice
odrasli
liječenje
profilaksa

Key words

urinary tract infections
guidelines
adults
treatment
prophylaxis

Primljeno: 2014-10-09

Received: 2014-10-09

Prihvaćeno: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-06

Stručni rad

Kod odabira lijeka za infekcije mokraćnog sustava (IMS) gledamo njegov spekter djelovanja, *in vitro* djelotvornost, farmakokinetiku, farmakodinamiku, nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, kontraindikacije za primjenu, mjesto liječenja, cijenu, jednostavnost primjene, individualne osobine pojedinačnog bolesnika i pojedinačne infekcije, poziciju na listi HZZO. Kod određivanja empirijske antimikrobne terapije za IMS moramo imati uvid u lokalna istraživanja uzročnika pojedinih kliničkih sindroma i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva. Prema ISKRA hrvatskim nacionalnim smjernicama i njihovim dopunama i promjenama s obzirom na preporuke EUCAST-a za liječenje IMS, preporuča se sljedeće:

- za akutne nekomplikirane IMS donjeg urotakta žena kao prvi izbor nitrofurantoin u dozi 2×100 mg po. kroz 7 dana, ili fosfomicin $1 \times 3,0$ g po. jednokratno, kao alternativna terapija koamoksiklav $2 \times 1,0$ g po. kroz 7 dana, cefaleksin $2 \times 1,0$ g po. kroz 7 dana, cefuroksim aksetil, ili cefiksime, zatim norfloksacin 2×400 mg po. kroz 3 dana,
- za akutni nekomplikirani pijelonefritis prvi izbor je koamoksiklav $2 \times 1,0$ g po. kroz 10–14 dana, a alternativna terapija su cefalosporini II ili III generacije kroz 10–14 dana, te ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 7–10 dana,
- za komplicirane IMS žena lijek prvog izbora je koamoksiklav $2 \times 1,0$ g po. kroz 10–14 dana, a alternativna terapija je ceftibuten, odnosno ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 7–10 dana,
- za akutne IMS muškaraca koji imaju i sustavne simptome, lijek prvog izbora je ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 2 tjedna, a alternativna terapija je koamoksiklav $2 \times 1,0$ g po. kroz 14 dana, odnosno ceftibuten 14 dana,
- za IMS muškaraca koji imaju tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu lijek prvog izbora je ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 4 tjedna, a alternativna terapija su trimetoprim/sulfametoksazol ili ceftibuten,
- za IMS trudnica, prema kliničkom sindromu, trajanju trudnoće i antibiogramu uzročnika, preporuča se terapija 7–14 dana: ceftibuten, koamoksiklav, nitrofurantoin, amoksicilin ili fosfomicin.

Amendments and updates to the ISKRA Croatian national guidelines for the treatment and prophylaxis of urinary tract infections in adults

Professional paper

When selecting appropriate antimicrobial treatment for urinary tract infections (UTIs), the following drug characteristics should be taken into account: spectrum of activity, *in vitro* efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects, drug interactions, contraindications, the location of treatment, cost, ease of administration, individual characteristics of particular patient and infection, the position of the drug on the Croatian Health Insurance Fund medicine list. In determining the empirical antimicrobial therapy for UTIs, one has to consider the results of local research on causative pathogens for particular clinical syndromes and their susceptibility to antimicrobial agents. According to ISKRA Croatian National Guidelines and their amendments and updates, with regards to EUCAST recommendations for UTI treatment, the following is recommended:

- for acute uncomplicated lower UTIs in women, the drug of choice is nitrofurantoin (2×100 mg po. for 7 days), or fosfomicin (1×3.0 g po. once), and as alternative therapy co-amoxiclav (2×1.0 g po. for 7 days), cephalexin (2×1.0 g po. for 7 days), cefuroxime axetil or cefixime or, followed by norfloxacin (2×400 mg po. for 3 days);

- for acute uncomplicated pyelonephritis the drug of choice is co-amoxiclav (2×1.0 g po. for 10–14 days), and as alternative therapy the 2nd or 3rd generation cephalosporins for 10–14 days, and ciprofloxacin (2×500 mg po. for 7–10 days),
- for complicated UTIs in women the drug of choice is co-amoxiclav (2×1.0 g po. for 10–14 days) and the alternative therapy is ceftibuten, that is ciprofloxacin (2×500 mg po. for 7–10 days);
- for acute UTIs in men who have systemic symptoms, the drug of choice is ciprofloxacin (2×500 mg po. for 2 weeks), and al-

- ternative therapy is co-amoxiclav (2×1.0 g po. for 14 days) or ceftriaxone for 14 days;
- for UTIs in men with complaints that correspond to chronic bacterial prostatitis the drug of choice is ciprofloxacin (2×500 mg po. for 4 weeks), and alternative therapies are trimethoprim / sulfamethoxazole or ceftibuten;
- for UTIs in pregnant women, according to clinical syndromes, duration of pregnancy and antibiogram of the causative pathogen, the following 7–14 day therapy is recommended: ceftibuten, co-amoxiclav, nitrofurantoin, amoxicillin or fosfomicin.

Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) najčešći su razlog opravdanog propisivanja antimikrobnih lijekova i druga najčešća indikacija za empirijsku antimikrobnu terapiju (AT) [1]. Prve hrvatske nacionalne smjernice za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava donešene su 2004. godine (Liječ Vjesn 2004;126:169–81) [2]. Pod okriljem Ministarstva zdravlja RH 2007. godine donesene su ISKRA* smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice (Liječ Vjesn 2009;131:105–18.) [1]. U prvoj publikaciji smjernica predviđeno je redovito revidiranje smjernica te njihova nadopuna ili izmjena ukoliko se za to pokaže potreba. Sedam godina nakon donošenja ISKRA smjernica treba se zapitati je li došlo do promjene lokalne antimikrobne osjetljivosti najčešćih uropatogenih bakterija, je li EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) donio nove preporuke, jesu li u RH registrirani novi lijekovi za liječenje IMS, odnosno da li postojeće smjernice treba mijenjati.

Posljednjih sedam godina, prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, u RH nije došlo do značajnije promjene antimikrobne rezistencije uropatogena koja bi indicirala promjenu smjernica [3-9], ali su u RH registrirani novi lijekovi, fosfomicin i levofloksacin, a EUCAST je donio nove preporuke o interpretaciji nalaza osjetljivosti na antibiotike relevantne u liječenju IMS [10]. Prema EUCAST-u od 2013. godine za komplicirani IMS, dakle i za IMS u trudnica, od peroralnih cefalosporina preporučuje se jedino ceftibuten, a cefaleksin, cefuroksim aksetil i cefiksime treba ograničiti na primjenu kod nekompliciranog IMS-a i IMS-a u negravidnih žena.

Od 2014. godine, prema EUCAST-u, došlo je do promjene interpretacije osjetljivosti enterobakterija na ko-amoksiklav, te je prema zoni inhibicije podignut laboratorijski kriterij osjetljivosti za komplicirani IMS. Tako od 2014. godine mikrobiološki laboratoriji različito iskazuju osjetljivost bakterija na koamoksiklav ovisno o tome je li IMS nekompliciran ili kompliciran.

*Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

Prijedlog ISKRA smjernica – hrvatskih nacionalnih smjernica

Akutni nekomplicirani IMS donjeg urotrakta žena

- sporadične epizode
- žene u premenopauzi, ne trudnice
- Simptomi do 7 dana
 - dizurija, polakizurija, urgencija, suprapubična bol, temp. $\leq 37,5$ °C, odsutnost simptoma IMS unatrag 4 tjedna
- Lab. urina
 - pozitivan test leukocitne esteraze ili ≥ 10 L/mL
 - pozitivan test nitrita
 - urinokulturu ne treba raditi (ako se učini, signifikantna bakteriurija je $\geq 10^3$ bakt/mL)
- Liječenje
 - Prvi izbor:
 - Nitrofurantoin 2×100 mg po./7 dana
 - Fosfomicin 1×3 g po.
 - Alternativa:
 - Koamoksiklav 2×1 g po./7 dana
 - 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

Akutni nekomplicirani pijelonefritis

- Simptomi
 - febrilitet >38 °C, zimica, mukla lumbalna bol, druge dijagnoze isključene, bez uroloških abnormalnosti (ultrasonografija, radiografija)
- Lab. urina
 - pozitivan test leukocitne esteraze ili ≥ 10 L/mL
 - signifikantna bakteriurija je $\geq 10^4$ bakterija/mL
- Ambulantno liječenje (korekcija prema antibiogramu)
 - Prvi izbor:
 - Koamoksiklav 2×1 g po./10–14 dana
 - Alternativa:
 - Cefalosporini II ili III generacije/10–14 dana (Cefuroksim aksetil 2×500 mg po., Ceftibuten ili Cefiksime 1×400 mg po.)

- Ciprofloksacin 2 × 500 mg po./7–10 dana
- Bolničko liječenje (parenteralno pa peroralno, korekcija i deeskalacija prema antibiogramu)
- Prvi izbor:
 - Koamoksiklav 3 × 1,2 g iv./10–14 dana ± Gentamicin 1 × 4 mg/kg iv./3–10 dana
- Alternativa:
 - Gentamicin 1 × 4 mg/kg iv., im./ do 10 dana
 - Cefalosporini II ili III generacije/10–14 dana (Cefuroksim 3 × 750–1500 mg iv., Ceftriakson 1 × 1–2 g iv.)
 - Ciprofloksacin 2 × 400 mg iv./7–10 dana
- Switch th: Koamoksiklav, Cefuroksim aksetil, Ceftibuten, Cefiksim, Ciprofloksacin, Kotrimoksazol

Komplicirani IMS (cistitis i pijelonefritis) je svaki IMS koji nije nekomplikiran. To su:

- IMS muškaraca,
- IMS trudnica,
- IMS u prisutnosti komplicirajućih čimbenika,
- susreće se kombinacija simptoma cistitisa i pijelonefritisa uz prisutnost komplicirajućih čimbenika za IMS.

Laboratorijski kriteriji za komplicirani IMS su:

- pozitivan test leukocitne esteraze ili ≥ 10 leukocita/mL,
- signifikantna bakteriurija je:
 - $\geq 10^5$ bakterija/mL u žena,
 - $\geq 10^4$ bakterija/mL u muškaraca ili kateter urin u žena,
 - $\geq 10^3$ bakterija/mL u trudnica.

U svakom kompliciranom IMS-u treba prepoznati komplicirajući čimbenik, ukloniti ga ili barem staviti pod kontrolu.

Liječenje kompliciranog IMS-a u žena

- Ambulantno liječenje (korekcije i deeskalacije prema antibiogramu)
 - Prvi izbor:
 - Koamoksiklav 2 × 1 g po./10–14 dana
 - Alternativa:
 - Ceftibuten 1 × 400 mg po./10–14 dana
 - Ciprofloksacin 2 × 500 mg po./7–10 dana
- Bolničko liječenje (parenteralno pa *per os*, korekcija i deeskalacija prema antibiogramu)
 - Prvi izbor:
 - Koamoksiklav 3 × 1,2 g iv./10–14 dana ± Gentamicin 1 × 4 mg/kg iv./3–10 dana
 - Alternativa:
 - Gentamicin 1 × 4 mg/kg/dan iv. do 10 dana
 - Ciprofloksacin 2 × 400 mg iv./7–10 dana

- Cefalosporini II. ili III. generacije/10–14 dana; (Cefuroksim 3 × 750–1500 mg iv., Ceftriakson 1 × 1–2 g iv.)
- Switch th: Koamoksiklav, Ceftibuten, Ciprofloksacin, Kotrimoksazol

Akutni IMS muškaraca i sustavni simptomi (vrućica)

- Ambulantno liječenje (korekcija prema antibiogramu)
 - Prvi izbor:
 - Ciprofloksacin 2 × 500 mg po./2 tjedna (ako je uzročnik poznat i osjetljiv na Kotrimoksazol terapiju treba prebaciti na Kotrimoksazol s obzirom da taj antibiotik dobro prodire u prostatu)
 - Alternativa:
 - Koamoksiklav 2 × 1 g po./2 tjedna
 - Ceftibuten 1 × 400 mg po./2 tjedna
- Bolničko liječenje (parenteralno pa *per os*, korekcija prema antibiogramu)
 - ako je hospitalizacija neophodna:
 - Ciprofloksacin 2 × 400 mg iv.
 - Koamoksiklav 3 × 1,2 g iv.
 - Cefuroksim 3 × 1,5 g iv.
 - Ceftriakson 1 × 1–2 g iv.
 - u težim slučajevima dodati gentamicin (1 × 4 mg/kg/dan iv.) betalaktamima
- Switch th: Ciprofloksacin, Koamoksiklav, Ceftibuten, Kotrimoksazol

IMS i tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu

(uz dizuriju prisutna i perinealna bol i/ili seksualna disfunkcija)

- Ambulantno liječenje (korekcija prema antibiogramu)
 - Prvi izbor:
 - Ciprofloksacin 2 × 500 mg po./4 tjedna (ako je uzročnik poznat Kotrimoksazol bi trebao biti lijek prvog izbora)
 - Alternativa:
 - Kotrimoksazol 2 × 960 po./4 tjedna (ukoliko je poznata osjetljivost uzročnika)
 - Koamoksiklav 2 × 1 g po./4 tjedna
 - Ceftibuten 1 × 400 mg po./4 tjedna

IMS kod bolnički zadobivenih infekcija te infekcija stranih tijela (katetera)

- Prvi izbor:
 - Amikacin 15 mg/kg iv. + Ceftazidim 3 × 1–2 g iv./7–14 dana (prema antibiogramu deeskalacijska terapija)
- Alternativa:
 - Ciprofloksacin 2 × 400 mg iv./7–10 dana

IMS u trudnica

(Tablica 1.)

- cistitis (7 dana)
- asimptomatska bakteriurija (7 dana)
- pijelonefritis (10–14 dana)
- Ambulantno liječenje (korekcija prema antibiogramu)
 - Ceftributen 1×400 mg po./7–14 dana
 - Koamoksiklav 2×1 g po./7–14 dana
 - Nitrofurantoin 2–3×100 mg/7 dana (samo prvih 6 mjeseci trudnoće)
 - Fosfomicin 1×3 g po. jednokratno
- Bolničko liječenje (parenteralno pa *per os*, korekcija prema antibiogramu)
 - Cefuroksim 3×750–1500 mg iv.
 - Ceftriakson 1×1–2 g iv.
 - Koamoksiklav 3×1,2 g iv.
- Switch th: Ceftributen, Koamoksiklav, Amoksicilin

Asimptomatska bakteriurija

- Bez urinarnih simptoma
- Laboratorijske pretrage
 - ≥ 10 leukocita/mm³
 - Signifikantna bakteriurija za žene:
 - $\geq 10^5$ bakterija/mL istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku ≥ 24 sata
 - Signifikantna bakteriurija za muškarce:
 - $\geq 10^5$ bakterija/mL u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina

- Antimikrobno liječenje
 - bez liječenja osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera; liječenje prema antibiogramu kroz 3–7 dana

Rekurentni nekomplikirani IMS

- Najmanje tri epizode nekomplikirane infekcije u žena bez strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti urotrakta, dokazane u urinokulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci
- Laboratorijske pretrage
 - ≥ 10 leukocita/mm³ +
 - Signifikantna bakteriurija:
 - Nekomplirani cistitis $\geq 10^3$ bakterija/mL
 - Nekomplirani pijelonefritis $\geq 10^4$ bakterija/mL
 - Bolesnice kod kojih je potrebna profilaksa, u času započinjanja profilakse, ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije

Antimikrobno liječenje

- Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti

Profilaksa

- 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

Tablica 1. Antimikrobno liječenje i profilaksa IMS-a u trudnoći**Table 1.** Antimicrobial treatment and prophylaxis of UTIs in pregnancy

	Cistitis/ cystitis	Asimptomatska Bakteriurija/ asymptomatic bacteriuria	Pijelonefritis/ pyelonephritis	Profilaksa/ prophylaxis
Fosfomicin/ <i>Fosfomicin</i>	+	+		+
Nitrofurantoin/ <i>Nitrofurantoin</i> *	+	+		+
Ceftibuten/ <i>Ceftibuten</i>	+	+	+	**
Koamoksiklav/ <i>Co-amoxiclav</i>	+	+	+	**
Amoksicilin/ <i>Amoxicillin</i>	+	+	+	**

* samo prvih 6 mjeseci trudnoće / only during the first 6 months of pregnancy

** sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te koristiti iznimno / to be saved for the treatment of symptomatic infections and use only in exceptional situations

2. u pojedinih bolesnika profilaksa se preporuča nakon spolnog odnosa
 3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta tjedno
- Profilaksa, prema antibiogramu treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati 1/4 ili 1/2 terapijske doze:
- nitrofurantoina 50–100 mg po.
 - trimetoprim/sulfametoksazola 480 mg po.
 - cefaleksina 250 mg po.
- Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu koristiti:
- norfloksacin 200 mg po.
 - ciprofloksacin 125 mg po.

Ove smjernice su namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Pridržavanje smjernica neće osigurati povoljan ishod u svakom slučaju. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom izboru za pojedinog bolesnika donosi nadležan liječnik. Pri individualnom odabiru antibiotika razlog odstupanja od smjernica treba dokumentirati.

Literatura

- [1] Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić Džepina A, Mađarić V, Milutinović S, Krhen I, Perić Lj, Bagatin J, Čorić M, Ferlin D, Cazin I, Tomac, G. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009; 131: 105–18.
- [2] Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I, Baršić B, Cvitković Kuzmić A, Derežić D, Jeren T, Kes P, Kraus O, Kuvačić I, Tambić Andrašević A, Tešović G, Vrčić H. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2004; 126: 169–81.
- [3] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
- [4] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2008.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2009.
- [5] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2009.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2010.
- [6] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2011.
- [7] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2011.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2012.
- [8] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2012.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2013.
- [9] Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2013.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2014.
- [10] EUCAST Breakpoint tables, version 5.0. www.eucast.org.