

Dijagnostika i liječenje infekcija mokraćnog sustava odraslih osoba

DOMAGOJ DRENJANČEVIĆ



Klinički bolnički centar Osijek

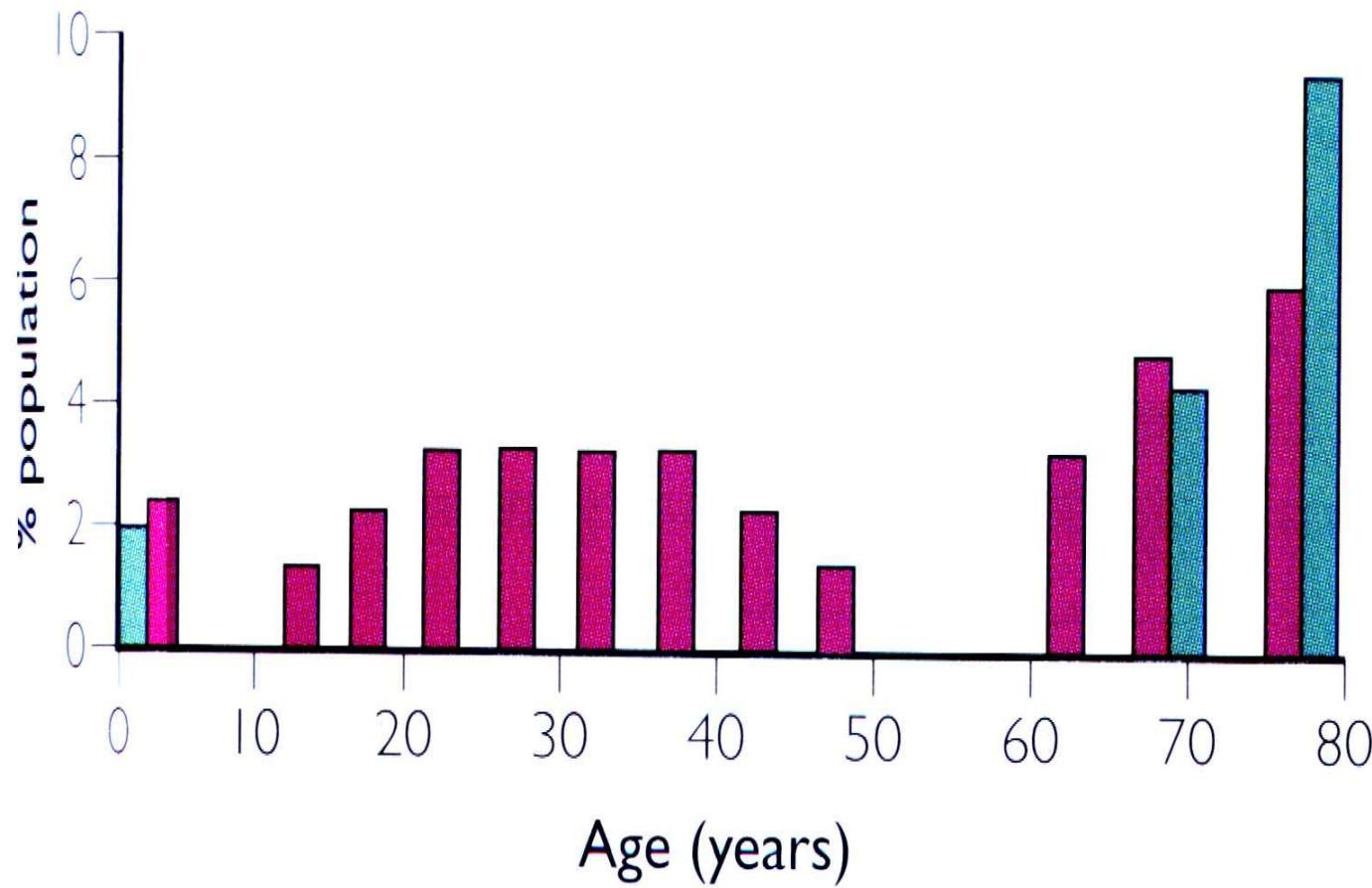
SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MF MEDICINSKI FAKULTET

INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA (IMS)

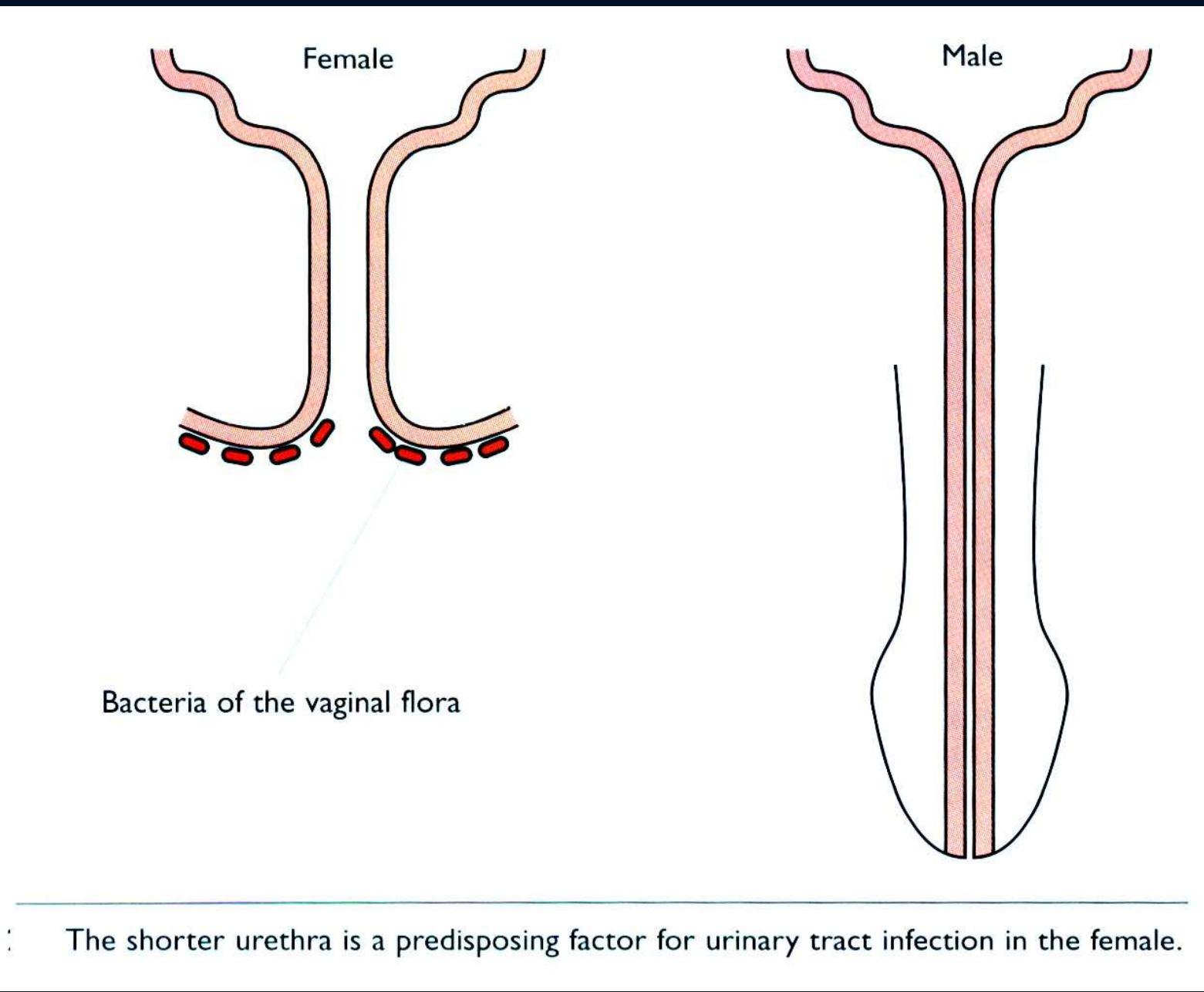
- jedna od najučestalijih bakterijskih infekcija ljudi
 - 20% žena ima jednu epizodu tijekom života
 - dizurične smetnje kod žena - uzrok su 3/4 posjeta liječniku godišnje na 100 odraslih žena;
- USA: 7 milijuna posjeta LOM
- 1 milijun intervencija u hitnim službama
- oko 100000 hospitalizacija godišnje
- 1/4 - 1/3 svih infekcija udruženih sa zdravstvenom skrbi

Podjela IMS

1. akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne – cistitis
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis
3. komplikirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatska bakteriurija
5. rekurentne IMS (nekomplikirane)



The prevalence of urinary tract infection in females (purple) and males (green) according to age.

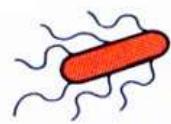


Flora mokraćnog sustava

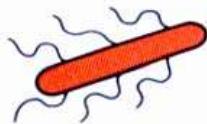
- **SAMO distalni dio i vanjsko ušće uretre su kolonizirani normalnom florom (10^2 - 10^3 CFU/ml):**
 - stafilococi, difteroidi, viridans streptokoci, laktobacili, mikoplazme, enterokoki, crijevne bakterije i različite anaerobne bakterije
 - ostali dijelovi - **STERILNI**

Najčešći uzročnici IMS - izvori

- Mokraća - normalno sterilna tekućina
- Uzročnici infekcija - normalna crijevna flora
- Kod žena - kolonizacija perineuma i distalnog dijela uretre
- Kod muškaraca - kolonizirana prostata



Escherichia coli



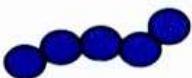
Proteus spp.



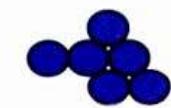
Klebsiella spp.



Pseudomonas aeruginosa



Enterococcus spp.



Staphylococcus aureus



Coagulase-negative staphylococci

Etiologija IMS

(Wilson ML, Gaido L. Clin Infect Dis. 2004;38:1150-8.)

UZROČNIK IMS	Izanbolnički pacijenti (%)	Hospitalizirani pacijenti (%)
GRAM -		
<i>Escherichia coli</i>	53–72	17.5–56.7
<i>Klebsiella</i> sp.	6–12	6.2–15.0
<i>Proteus</i> sp.	4–6	3.8–8.2
<i>Enterobacter</i> sp	0.6–5.8	0.9–6.5
<i>Morganella morganii</i>	3.1–4.4	4.7–6.0
<i>Citrobacter</i> sp	0.1	0.2–3
<i>Pseudomonas</i> sp	0.1–4	1.3–11
GRAM +		
<i>Enterococcus</i> species	1.7–12	6.5–15.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1.6–3.5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0.2–2	0.4
GLJIVE		
<i>Candida</i> species	-----	9.4–15.8
OSTALI	5–15.5	3.9–38.8

E.coli na krvnom agaru



Mikrobiološka dijagnostika IMS

- **Kultivacija urina**
 - nije uvjek neophodna u evaluaciji izvanbolničkih pacijenata s nekomplikiranim IMS,
- nužna u:
 - dijagnostici rekurentnih infekcija vanbolničkih pacijenta, u slučaju
 - neuspjeha liječenja
 - kod komplikiranih IMS.
- Potvrda etiologije
 - identifikacije mikroorganizma
- Ispitivanja osjetljivosti na antibiotike

Uzimanje i transport urina 1/2

- tehnika srednjeg čistog mlaza
- jednokratna transuretralne kateterizacije mjehura
- suprapubična aspiracija
- kolektorske vrećice i sustavi za prikupljanje uzoraka urina (djeca)
- Urin iz katetera kod trajno kateteriziranih bolesnika

Uzimanje i transport urina 2/2

- Preporuča se uzeti prvi jutarnji urin ili urin nakon četiri sata nemokrenja
- Urin treba obraditi u roku od 2 sata od uzimanja odnosno što prije (odmah) po uzimanju
- uzorak urina se može čuvati na +4 °C do 24 sata
- Sterila posuda 50-100 ml s navojem
- Dostatna količina urina 1-3 mL

Mikrobiološka obrada

- Nasadivanje uzorka urina na hranjivu podlogu (npr. krvni agar, MacConkey's agar, kromogeni agar)
- kalibriranom ezom (1 ili 10 µL) za kvantitativnu metodu obrade urina
- broj bakterija u mililitru urina (cfu/mL, od eng. colony forming units)
- (18-24 sata) pri 35-37 °C u ambijentalnim uvjetima uz prisutnost zraka
- kultivacija u automatiziranim sustavima za probir (npr. UroQuick, Alifax) – selekcija sterilnih urina

Signifikantna bakteriurija i leukociturija

- prisutnost $\geq 10^5$ cfu/mL urina, uz postojanje karakterističnih simptoma upućuje na IMS
- u nekih kategorija IMS i manji broj cfu/mL uz postojanje karakteristične kliničke slike i simptoma predstavlja značajan („signifikantan“) nalaz
- u većini slučajeva i u ovim iznimnim kategorijama IMS manji broj od signifikantne bakteriurije predstavlja kontaminaciju
- Leukociturija ≥ 10 leukocita/mm³ u necentrifugiranom urinu

Tumačenje rezultata kultivacije urina – interpretacija 1/2

- u pravilu laboratoriji izdaju i nalaz $\geq 10^3$ cfu/mL kako bi se osigurali vrijedni podatci u slučaju iznimnih kliničkih kategorija
- neizbjegno dovodi do većeg broja lažno pozitivnih rezultata
- često vodi u neracionalnu i nepotrebnu upotrebu antibiotika

Tumačenje rezultata kultivacije urina – interpretacija 2/2

- **uropatogene bakterije:** *E. coli* te *S. saprophyticus* u mladih žena
- druge vrste iz porodice *Enterobacteriaceae* i *Enterococcus* sp. treba promatrati u sklopu značajnijih kriterija - **veći broj bakterija za uzročnu povezanost s kliničkim simptomima**
- **U 95% slučajeva IMS su izazvane jednom bakterijskom vrstom**
- nalaz **većeg broja uzgojenih bakterijskih vrsta** najčešće odraz kontaminacije

Interpretacija nalaza kultivacije urina i vjerojatnost povezanosti IMS s brojem bakterijskih vrsta i cfu/mL

(Wilson ML, Gaido L. Clin Infect Dis. 2004;38:1150-8.)

Niska vjerojatnost kontaminacije

(uzorak dobiven aspiracijom iz mjeđura, uretera, pelvisa i bubrega, u operacijskoj dvorani ili jednokratnom kateterizacijom te u bolesnika s započetom animikrobnom terapijom)

1	< 10^2	Vjerojatna kontaminacija
1	$\geq 10^2$	Signifikantan izolat
2	< 10^2 za svaku vrstu	Vjerojatna kontaminacija
2	$\geq 10^2$ za svaku vrstu	Siginikanti izolati
2	$\geq 10^2$ za jednu vrstu	Signifikantni izolat i kontaminant
≥ 3	$\geq 10^5$ za jednu vrstu	Signifikantni izolat i kontaminanti
≥ 3	$\geq 10^5$ za svaku vrstu	Vjerojatni kontaminanti

Interpretacija nalaza kultivacije urina i vjerojatnost povezanosti IMS s brojem bakterijskih vrsta i cfu/mL

(Wilson ML, Gaido L. Clin Infect Dis. 2004;38:1150-8.)

Visoka vjerojatnost kontaminacije

(uzorak dobiven metodom srednjeg čistog mlaza, iz postavljenih urinarnih katetera, nefrostome, uretrostome)

1	< 10^5	Vjerojatna kontaminacija
1	$\geq 10^5$	Signifikantan izolat
2	$\geq 10^5$ za svaku vrstu	Siginikanti izolati
2	$\geq 10^5$ za jednu vrstu	Siginikanti izolat i kontaminant
2	< 10^5 za svaku vrstu	Vjerojatni kontaminanti
≥ 3	$\geq 10^5$ za jednu vrstu	Signifikantni izolat i kontaminanti
≥ 3	$\geq 10^5$ za svaku vrstu	Vjerojatni kontaminanti

Preporuke i racionalni pristup u dijagnostici IMS

- Urinoulturu nije potrebno učiniti u inače zdravih žena sa **sporadičnom nekompliciranom infekcijom donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis)**
 - uzročnik lako predvidiv
 - u slučaju perzistiranja stanja unatoč empirijskoj terapiji uzeti uzorak urina za kultivaciju
 - dijagnoza na temelju karakteristične kliničke slike i nalaza pozitivnog testa nitrita i/ili testa leukocitne esteraze - „dipstick“ test
- U slučaju **akutnog nekompliciranog pijelonefritisa** signifikantna bakteriurija je $\geq 10^4$ cfu/mL
 - 90% slučajeva broj bakterija u urinu i veći od 10^5

Komplicirane IMS

- muški spol
- trudnoća
- infekcija stečena u zdravstvenoj ustanovi
- postojanje katetera ili drugog stranog tijela u mokraćnom sustavu
- intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
- vezikoureteralni refluks i druge malformacije
- bubrežna insuficijenciju
- operativni zahvat u mokraćnom sustavu unatrag 15 dana
- uzimanje antibiotika prije 2-3 mjeseca
- produljeno trajanje simptoma IMS (dulje od 7 dana)
- šećerna bolest
- imunosuperesiju ili imunokompromitirajuću bolest

IMS u muškaraca

- **IMS muškaraca mlađih od 50 godina** su vrlo rijetke i uglavnom povezane s anatomskim abnormalnostima urotrakta
- **U muškaraca starijih od 50 godina IMS** su češće i povezane su s opstrukcijom vrata mjehura i instrumentalnim zahvatima mokraćnog sustava

IMS udružene sa zdravstvenom skrbi i uz prisutnost stranog tijela

- povezane su s invazivnim terapijskim i dijagnostičkim intervencijama
- Tijekom dugotrajne kateterizacije (dulje od 30 dana) u gotovo **100% bolesnika se nalazi bakteriurija, često s više uzročnika**
 - u asimptomatskih bolesnika koji su dugotrajno kateterizirani (trajno) uzimanje urina i kultivacija **ne preporuča kao rutinski postupak**

Asimptomatska bakteriurija

- **$\geq 10^5$ cfu/mL u dvije uzastopne kultivacije uzorka urina** dobivenog metodom srednjeg čistog mlaza.
- **Asimptomatsku bakteriuriju nije potrebno liječiti** osim u:
 - skupini trudnica
 - bolesnika s invazivnim intervencijama u mokraćnom sustavu
 - bolesnika s dugotrajnom kateterizacijom i dodatnim čimbenicima rizika (neutropenija, operativni zahvat u urološkom traktu, infekcije uzrokovane vrstom *Serratia marcescens*)

Rekurentne IMS

- 20-30% žena
- pristup kao i kod drugih simptomatskih infekcija
 - rezultati mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda infekcija

Liječenje IMS žena

- **akutne nekomplikirane IMS donjeg urotrakta žena:** nitrofurantoin u dozi 2×100 mg po. kroz 7 dana, ili fosfomicin $1 \times 3,0$ g po. jednokratno;
 - 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;
- **akutni pijelonefritis:** koamoksiklav $2 \times 1,0$ g po. kroz 10–14 dana;
 - alternativna terapija su cefalosporini II ili III generacije kroz 10–14 dana, te ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 7–10 dana;

Liječenje IMS muškaraca

- ciprofloksacin 2×500 mg po. kroz 2 tjedna;
 - 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

Bolesnice s rekurentnim IMS-om

- 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
 - prema antibiogramu 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.

Skerk V, Andrasević AT, Andrasević S, Susić E, Dzepina AM, Madarić V, Milutinović S, Krhen I, Perić L, Bagatin J, Corić M, Ferlin D, Cazin I, Tomac G; Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). ISKRA smjernice za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih – hrvatske nacionalne smjernice. Lijec Vjesn 2009;131:105-18.

Skerk V, Andrasević AT, Andrasević S, Susić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih Infektolo{ki glasnik 2014;34:177–81.

