



**Aktuelnosti u lečenju  
infekcija urinarnog trakta i  
benigne hiperplazije  
prostate**

Prof. dr Aleksandar Vuksanović

# Infekcije uro-genitalnog trakta



Skup simptoma, znakova i nalaza izazvanih prisustvom bakterija u uro-genitalnom traktu

# Infekcije uro-genitalnog trakta



- ASIMPTOMATSKE
- SIMPTOMATSKE

# Infekcije uro-genitalnog trakta



- Jedne od najčešćih infekcija
- Značajan zdravstveni problem:
  - Za pacijenta – simptomatologija
  - Za zdravstvene radnike – terapijski pristup
  - Za zdravstveni sistem – finansijski pritisak

# Infekcije uro-genitalnog trakta



- Kvalitet života pacijenta značajno smanjen
  - Fizički simptomi  
(neprijatni simptomi)
  - Psihički simptomi  
(strah od ponovne infekcije, strah od E. coli)
  - Uticaj na okolinu  
(porodica, posao)

# Infekcije uro-genitalnog trakta



- 15% ambulantno prepisanih antibiotika
- 40% nozokomijalnih infekcija
- E. Coli najčešće izolovani patogen  
(70-95% kod nekomplikovanih infekcija)
- Enterobacteriaceae  
(60-75% kod komplikovanih infekcija)

# Infekcije uro-genitalnog trakta



- Zabrinjavajući porast antimikrobne rezistencije
  - Porast ESBL (extended spectrum  $\beta$  lactamase) produkujućih bakterija - osetljivost isključivo na karbapeneme
  - Javljanje fekalnih bakterija sa ESBLcarba enzimom

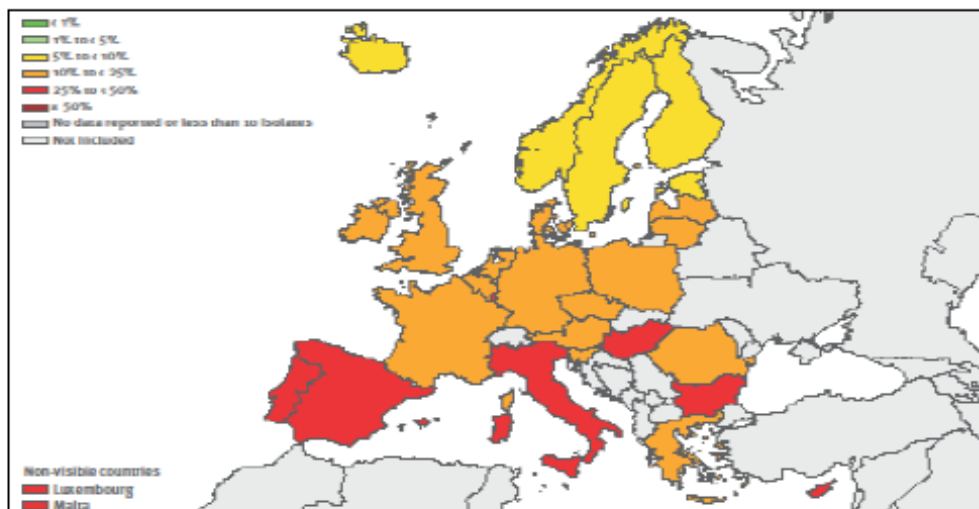
# Infekcije uro-genitalnog trakta



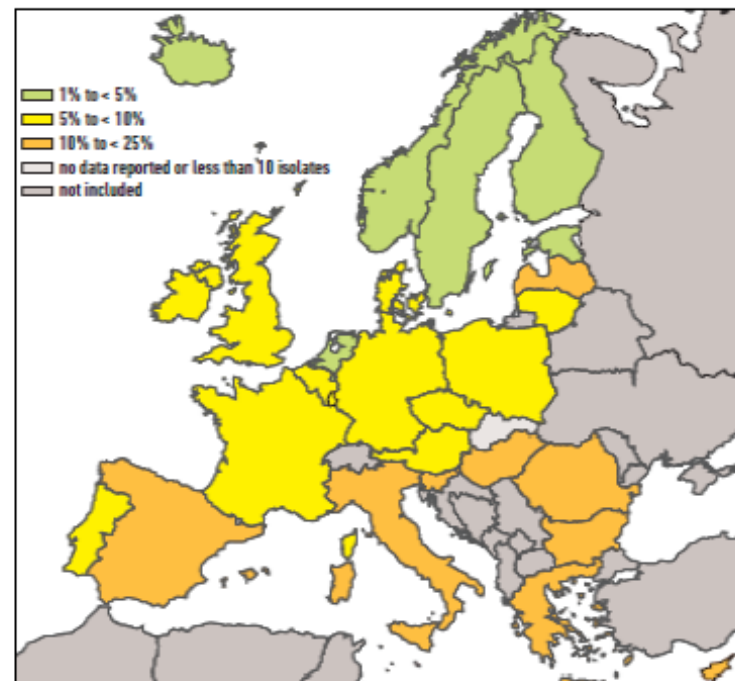
- Porast antimikrobne rezistencije zbog prekomerne i neopravdane upotrebe antibiotika -  
**NERACIONALNA PRIMENA**



# Highly resistant *Escherichia coli*



Proportion of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones in 2009



Proportion of 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins resistant isolates in 2009

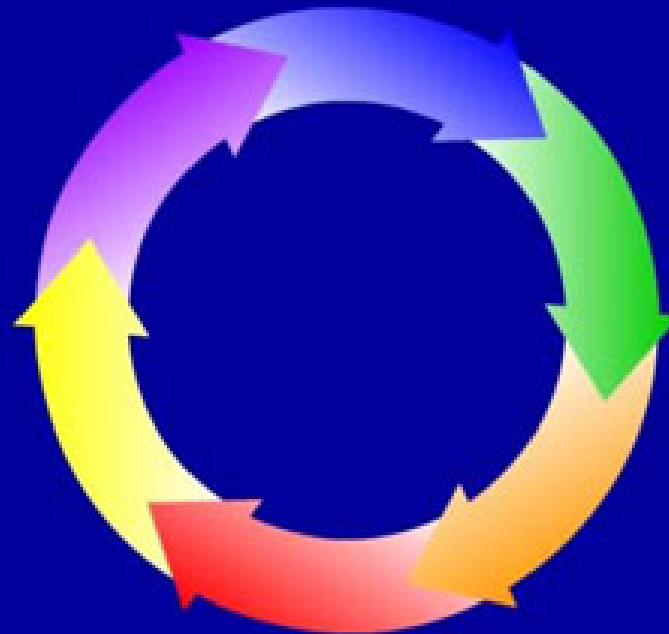
Source: ECDC, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009*

# Antibiotic Resistance Cycle

Increased Antibiotic Use

Limited treatment alternatives  
➔ More antibiotics  
➔ Increased mortality

Increased healthcare resource use



Increase in resistant strains

Ineffective empiric therapy  
➔ Increased morbidity  
➔ More antibiotics

Increased hospitalization  
➔ More antibiotics

# Patogeneza urinarnih infekcija



- **Ushodna infekcija**  
(kanalikularno širenje) mikroorganizmima preko uretre  
(najčešći put - enterobakteriaceae; e.coli)
- **Hematogeno**  
(Staph.aureus, Candida albicans, Salmonella sp.,  
M.tbc.)
- **Limfogeno**
- **Per continuitatem**
  
- **Veća učestalost u ženskoj populaciji**  
(anatomski razlozi)

# Urinarna infekcija - klasifikacija

- Klasifikacija uro-genitalnih infekcija definisana je predominantnim simptomima
  - ***Nekomplikovane infekcije***  
(cystitis, nekplikovani pijelonefritis)
  - ***Komplikovane infekcije***  
(prisustvo rezistentnih sojeva + anatomske/funkcionalne abnormalnosti uro-genitalnog trakta; oboljenja koja predisponiraju infekciju)
    - Urosepsa
    - Urethritis
    - Prostatitis, epididymitis, orchitis



# Simptomatologija

- **Cistitis**  
Učestalo, otežano mokrenje (dizurija), bol pri kraju mokrenja, krv u urinū (hematurija)
- **Pijelonefritis**  
Dizurične tegobe, slabinski bol, povišena telesna temperatura, muka, povraćanje
- **Prostatitis**  
dizurične smetnje, tup bol/pritisak u perineumu, febrilnost u ak.prostatitisu, impotencija
- **Urethritis**  
bez simptoma; peckanje pri mokrenju



# Infekcije uro-genitalnog trakta



## PITANJA:

- Da li lečiti sve infekcije?
- Kako lečiti?
- Koliko dugo lečiti?
- Kako prevenirati recidive / nove infekcije?

# Infekcije uro-genitalnog trakta



## PITANJA:

- Da li lečiti sve infekcije?
- Kako lečiti?
- Koliko dugo lečiti?
- Kako prevenirati recidive / nove infekcije?

# Pacijentkinja JN, 68 godina



- U poslednje 2 godine je primila 6 kura antibiotskih terapija, različite dužine trajanja, zbog pozitivnih urinokultura
- Sve vreme bez simptoma
- Uplašena zbog nalaza UK
- Želi da se izleči



# Infekcije uro-genitalnog trakta

*Da li lečiti sve infekcije?*

- Simptomatske inf.
- Asimptomatske inf.



# Asimptomatska bakteriurija



- Dve pozitivne UK uzete u razmaku minimum 24h, koje sadrže  $\geq 10^5$  kol/ml istog uropatogena, uz odsustvo simptoma urinarne infekcije.

# Asimptomatska bakteriurija

**Skrining odnosno lečenje se NE PREPORUČUJE kod:**



	Level of evidence	Grade
Mladje, negravidne žene	1a	A
Postmenopauzalne žene	1b	A
Žene dijabetičari	1b	A
Zdravi muškarci	2b	B
Pacijenti staračkih dom.	1a	A
Pacijenti sa kateterom	1b	
Pac. sa povredom kičme	2a	B
Pacijenti sa kandidurijom	1b	A

# Infekcije uro-genitalnog trakta



## PITANJA:

- Da li lečiti sve infekcije?
- Kako lečiti?
- Koliko dugo lečiti?
- Kako prevenirati recidive / nove infekcije?

# Pacijentkinja TL, 68 godina



- U poslednjih godinu dana dve epizode jako učestalog mokrenja, pečenja pri mokrenju
- Druga epizoda praćena povišenom T
- Uplašena
- Želi da se izleči

# Infekcije uro-genitalnog trakta

*Kako lečiti ? i Koliko dugo?*

- Nekomplikovane vs. Komplikovane



# Nekomplikovani cistitis / pijelonefritis



- ✓ Sporadične epizode akutnog cistitisa i pijelonefritisa kod inače zdravih osoba
- ✓ Osobe ženskog pola sa normalnim urinarnim traktom
- ✓ AB Th cistitisa preporučena zbog signifikantno većeg uspeha u odnosu na placebo (LE: 1a; GR: A)

# Nekomplikovane infekcije urinarnog trakta




➤ Da li je potrebna  
urinokultura?



# Urinokultura - significantna bakteriurija kod odraslih

Odmah zasejati svež uзорak

- 
- >  $10^3$  kol/ml uropatogena (srednji mlaz) - ***akutni nekomplikovani cistitis***
  - >  $10^4$  kol/ml uropatogena (srednji mlaz)- ***akutni nekomplikovani pijelonefritis***
  - >  $10^5$  kol/ml uropatogena (srednji mlaz) kod žena, ili > $10^4$  kod muškaraca - ***komplikovana UTI***

# Terapija nekomplikovanih infekcija -cistitis

- Single dose : short term : konvencionalna th

## Terapija prvog izbora:

- Fosfomicin - jednokratno
- Nitrofurantoin - 5-7 dana
- trimetoprim/sulfometoksazol - 3-7 dana  
(2 x 160/800mg)
- Amoxicillin+clavulanska kiselina - 3 dana  
(2x1000mg)

## Alternativno:

fluorohinoloni - 3 dana (samo ako UK pokaže rezistenciju na druge antibiotike)



# Infekcije uro-genitalnog trakta



## PITANJA:

- Da li lečiti sve infekcije?
- Kako lečiti?
- Koliko dugo lečiti?
- Kako prevenirati recidive / nove infekcije?

# Urinarne infekcije – faktori rizika

Faktori rizika	Primer
Rekurentne inf. lakšeg oblika	Seksualne aktivnosti, kontraceptivi Hormonalni deficit u postmenopauzi Regulisani DM
Faktori rizika van urin.trakta / rizik od ozbiljnijih infekcija	Trudnoća Muški pol Neregulisani DM Imunosupresiva stanja Novorodjenčad
Nefropatije / rizik od ozbiljnih infekcija	Bubrežna insuficijencija Policistični bubrezi
Urinarni faktori rizika	Opstruktivne uropatije (kamen, stenoze..) Urinarni kateteri Neurogena disfunkcija bešike Uro-hirurgija


# Prevenција recidivirajućih cistitisa



- Antibiotiska profilaksa nije pouzdanija od drugih oblika profilakse

# Infekcije uro-genitalnog trakta

## Profilaksa recidiva / nove infekcije

- 
- Eradikacija prethodne inf. (negativna UK)
  - Saveti/bihevioralna th
  - Profilaksa probioticima (Lactobacillus sp)
    - Intravaginalni probiotici (L.rhamnosus, L.reuteri, L.crispatus)
  - Brusnica ?
  - Imunoprofilaksa
  - Intravaginalni estrogeni (žene u postmenopauzi)

NAPRUTI *“Non antibiotic prophylaxis for reccurent urinary tract infections”*

(2 randomizovana kontrolisana multicentrična ispitivanja, 445 žena , 2005-2007)

**Antibiotska profilaksa nije pouzdanija od drugih oblika profilakse**

# Prevenција recidivirajućih cistitisa



- Antibiotiska profilaksa bez dokazane prednosti
- Higijensko-dijetetski režim
- Probiotici; vaginalni probiotici
- Unos tečnosti
- Preparati koji lokalno „imobilišu“ bakterije

# Prevenција recidivirajućih cistitisa



- Dodatni pregledi i analize
  - UZ abdomena i karlice
  - Vaginalni i cervikalni bris
  - Uretralni bris



# Th nekomplikovanih infekcija - pyelonephritis



- **Laki / srednje teški oblici:**
  - Peroralna th 7 - 10 dana
- **Teški oblici:**
  - Parenteralna th + peroralna  
(10 - 14 dana)

# Uretritis

- Nespecifični
- Gonokokni

Verifikacija uzročnika –  
uretralni bris



# Nespecifični urethritis – STD terapija

## Prva terapijska linija

Azitromicin 1gr /per os – single dose  
(Chlamydia tr.)

Doxicyclin 2x100mg – 7-14 dana

## Druga terapijska linija

Levofloxacin 500mg /dn – 7 dana

Ofloxacin 2x200mg – 7 dana

Erithromycin 4x500mg – 14 dana



# Urethritis



- Lečenje oba seksualna partnera
- Kondom
- Kontrolni brisevi (3x negativno)
- Odsustvo simptoma ne podrazumeva izlečenje

# Infekcije urinarnog trakta osnovne poruke



- Asimptomatska bakteriurija -  
bez terapije
- Cistitisi -  
kratkotrajna terapija podjednako efikasna  
kao konvencionalna  
(Izbegavanje rezervnih antibiotika)
- Pyelonephritis -  
terapija 7-14 dana
- Prevencija recidivirajućih infekcija -  
antibiotksa terapija bez prednosti

# Simptomi donjeg urinarnog trakta - LUTS

(Ranije simptomi BPH)

## **Simptomi punjenja (Iritativni simptomi)**

- Učestalo mokrenje
- Noćno mokrenje  
(nikturija)
- Imperiozno mokrenje

## **Simptomi pražnjenja (Opstruktivni simptomi)**

- Otežano mokrenje
- Slab mlaz mokraće
- Čekanje na mlaz
- Prekidanje mlaza
- Terminalno kapanje
- Mokrenje u kapima
- Kompletna retencija

# LUTS - LEČENJE

## CILJ LEČENJA:

- Poboljšanje kvaliteta života
- Poboljšanje objektivnih parametara mokrenja
  - bolji uro-flow (protok urina)
  - lakše i bolje (potpuno) pražnjenje beške
- Sprečavanje nastanka komplikacija bolesti



# BHP - Lečenje

## Medikamentozna terapija

- Fitoterapija
- Antagonisti  $\alpha 1$  adrenoreceptora
- Inhibitori 5-alfa reduktaze (5-ARI inhibitori)
- Antagonisti muskarinskih receptora
- Inhibitori 5-fosfodiesteraze (PDE 5 inhibitori)
- Beta-3 agonisti
- Kombinovana terapija

## Hirurška terapija

- TUR (Transuretralna resekcija)
- Transvezikalna prostatektomija (Otvorena, klasična..)
- Neinvazivne procedure (Laser, Microwave -TUMT, TUNA,..)





# 5 - $\alpha$ -reduktaza



- Androgeni efekat na prostatu -  
preko DHT (dihidrotestosterona)
- DHT - nastaje iz testosterona, pod dejstvom 5 $\alpha$  reduktaze
- Dva izoforme:
  - 5 $\alpha$  reduktaza tip 1 (predominantno u: koža, jetra)
  - 5 $\alpha$  reduktaza tip 2 (predominantno u: prostata)

# 5- $\alpha$ -reduktaza

- Dutasterid - inhibira 5- $\alpha$ -reduktazu tip 1 i 2 (dualni 5 - ARI)
- Finasterid - inhibira 5- $\alpha$ -reduktazu tip 2
- Smanjenje serumskog DHT za 70% (finasterid); 95% (dutasterid)
- Redukcija intraprostatičnog DHT za 85-90%



# 5 - $\alpha$ -reduktaza

- **DEJSTVO:** indukcija apoptoze epitelnih ćelija prostate

(Ritmaster et al, 1996.)

- Smanjenje volumena prostate za 18-28%
- Pобољшanje IPSS za 15-30%
- Povećanje Qmax za 1.5-2mL/sec
  
- Smanjenje cirkulišućeg PSA za 50%, nakon 6-12 meseci (Naslund et al, 2007.)




# 5 - ARI: Dutasterid i Finasterid



- **Jedna direktna i jedna indirektna studija pokazuju podjednaku efikasnost u lečenju LUTS-a**
  - Naslund et al.: A review of the clinical efficacy and safety of 5  $\alpha$  reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17
  - Nickel et al: Comparison of dutasterid and finasterid in treating benign prostatic hyperplasia: The Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int, 2011. 108: 388
- **Stepen smanjenja težine simptoma direktno proporcionalan inicijalnom volumenu prostate**

# 5 ARI - efikasnost

- 
- Boyle et al (1996.) - *Finasterid* „moguće“ da nije efikasniji od placeba kod pacijenata sa prostatom < 40mL
  - Gittelman et al (2006.); Roehrborn et al (2005.) - *Dutasterid*: smanjuje IPSS, volumen prostate, rizik od AUR i povećava Qmax pacijenata sa inicijalnim volumenom prostate 30-40mL
  - *Dutasterid* - simptomatski pacijenti sa prostatom > 30mL i povećanim rizikom od progresije bolesti: smanjenje LUTS-a isto, ili efikasnije od Tamsulosin-a (Roehrborn et al 2008; Roehrborn et al 2002; Roehrborn et al 2009)

# Kada započeti terapiju?

## Pitanja:


- Mono, ili kombinovana terapija?
- Asimptomatski pacijenti sa uvećanom prostatom
- Simptomatska BPH - mala / velika prostata

## EAU guidelines

	LE	GR
$\alpha_1$ -blockers should be offered to men with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms	1a	A

	LE	GR
5 $\alpha$ -reductase inhibitors should be offered to men who have moderate-to-severe lower urinary tract symptoms and enlarged prostates (> 40 mL) or elevated prostate specific antigen concentrations (> 1.4 – 1.6 $\mu$ g/L). 5 $\alpha$ -reductase inhibitors can prevent disease progression with regard to acute urinary retention and need for surgery.	1b	A

	LE	GR
Combination treatment with $\alpha_1$ -blocker together with 5 $\alpha$ -reductase inhibitor should be offered to men with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms, enlarged prostates (> 40 mL), and reduced $Q_{max}$ (men likely to develop disease progression). Combination treatment is not recommended for short-term therapy (< 1 year).	1b	A



# 5 ARI i depresija

- 10 % veća mogućnost razvoja depresije (Finasterid)\*
- Neuroaktivni peptidi
- Step en mogućih negativnih efekata na CNS je još uvek nedovoljno prepoznat\*\*

\*Unger JM, Till C, Thompson IM Jr et al. Long-term Consequences of Finasteride vs Placebo in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2016 Aug 26;108(12)

\*\*Traish AM. 5 $\alpha$ -reductases in human physiology: an unfolding story. Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):965-75


# 5 ARI - neželjeni efekti



- **Seksualna funkcija:**
  - Eretilna disfunkcija (ED), smanjen libido, poremećaj ejakulacije, smanjena količina ejakulata
  - Smanjenje incidence tokom trajanja terapije
- **Gynaecomastia (1-2%)**
- **Kardiovaskularni neželjeni efekti**
- **Depresija (Finasterd)**

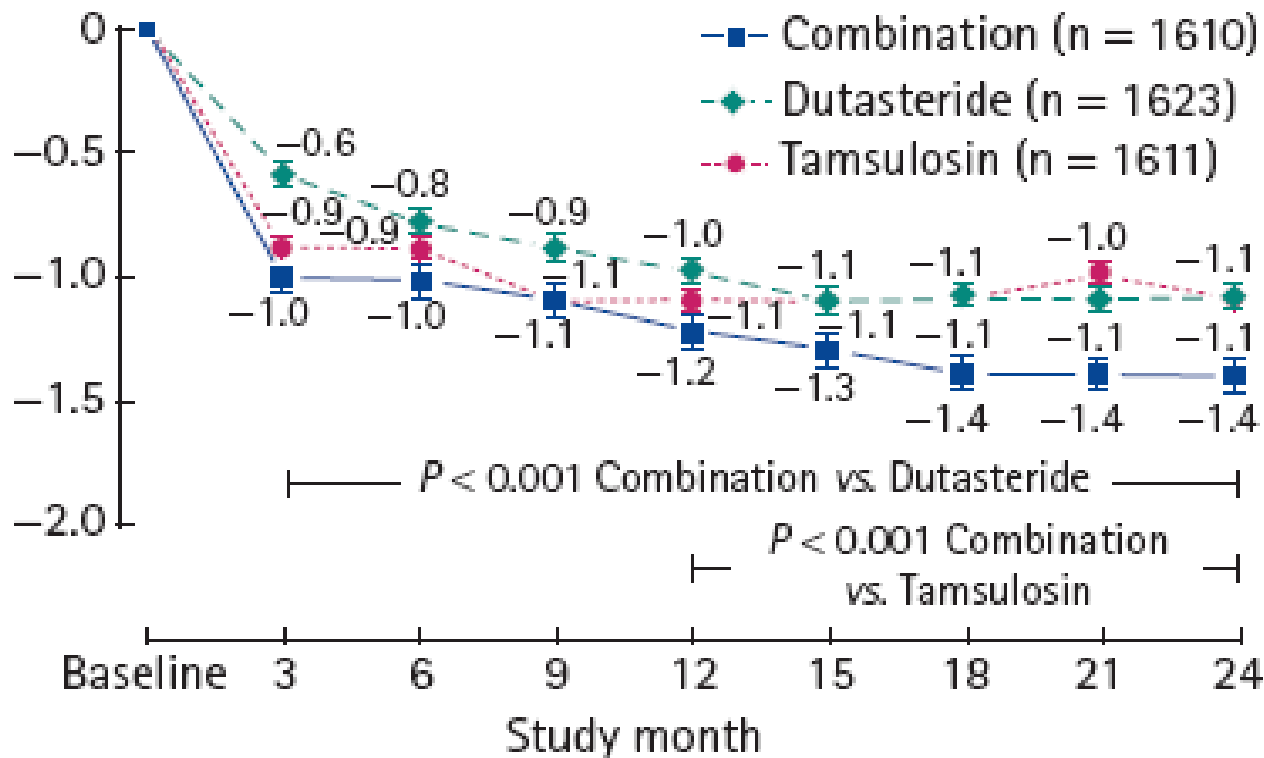


# 5 ARI - neželjeni efekti

- 
- Kardiovaskularni neželjeni efekti (Dutasterid)
  - Hsieh et al (2015.): Petogodišnja studija -  
- nije nadjena veza izmedju upotrebe 5 ARI i povećanog rizika od kardiovaskularnih komplikacija kod muškaraca > 65 godina

# Kombinovana terapija Dutasterid & Tamsulosin

Adjusted mean change from baseline  
in IPSS Q8 score



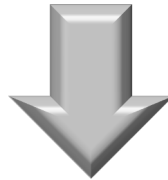
# CombAT studija



Cilj studije:  
utvrditi da li je kombinovana terapija -  
**Dutasterid + Tamsulosin**  
efikasnija od monoterapije  
u poboljšanju simptoma i dugoročnim  
ishodima lečenja  
kod muškaraca sa umerenim do teškim  
simptomima i  
uvećanom prostatom ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ )

# CombAT studija: Zaključak

**4-godišnji podaci pružaju dokaz za opravdanost dugoročne kombinovane terapije sa dutasteridom i tamsulosinom kod muškaraca s umerenim – teškim LUTS uzrokovanim BPH**



- **Kontrola simptoma je dugoročno održana**
- **66% RRR od AUR ili hirurškog lečenja BPH u odnosu na monoterapiju tamsulosinom kroz 4 godine\***

# Antagonisti $\alpha_1$ adrenoreceptora u terapiji LUTS



## **LUTS – simptomi donjeg urinarnog trakta**


- učestalo mokrenje (polakiurija),
- noćno mokrenje (nikturija),
- otežano mokrenje (dizurija),
- imperativni nagoni na mokrenje,
- nemogućnost zadržavanja urina (inkontinencija),
- nemogućnost mokrenja (retencija)

# Antagonisti $\alpha 1$ adrenoreceptora



- Antagonisti  $\alpha 1$  adrenoreceptora inhibiraju dejstvo noradrenalina na glatke mišiće prostate, smanjujući tonus prostate i subvezikalnu opstrukciju
- Deluju i na receptore u mokraćnoj bešici, krvnim sudovima, CNS.

# Antagonisti $\alpha_1$ adrenoreceptora

- 
- SLIČNA EFIKASNOST U ODGOVARAJUĆIM DOZAMA
  - Tamsulosin ( $t_{1/2}$ : 10-13h, DD: 1x0.4mg)
  - Silodosin ( $t_{1/2}$ : 11-18h, DD: 1x8mg)
  - Terazosin ( $t_{1/2}$ : 8-13h, DD: 1x5-10mg)
  - Alfuzosin ( $t_{1/2}$ : 8h, DD: 2x5mg)
  - Doxazosin ( $t_{1/2}$ : 20h, 1x 2-8mg)

# Antagonisti $\alpha_1$ adrenoreceptora



- Brzo nastupanje dejstva
- Smanjenje simptoma (IPSS) za 30-40%
- Povećanje jačine i brzine mokrenja ( $Q_{\max}$ ) za 20-25%
- Bez smanjenja veličine prostate
- Bez smanjenja rizika retencije (AUR)
- Neželjeni efekti: vrtoglavica i ortostatska hipotenzija, abnormalna ejakulacija



# Antagonisti $\alpha_1$ adrenoreceptora



- Prva terapijska opcija kod muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta (LUTS) zbog:
- Brzog dejstva
- Dobre efikasnosti
- Retkih i blagih neželjenih efekata



*HVALA NA PAŽNJI 😊*