

ISKRA smjernice za dijagnostiku i liječenje prostatitisa - hrvatske nacionalne smjernice

ISKRA guidelines on diagnostics and treatment of prostatitis – Croatian national guidelines

AUTORI:

Radna grupa

Skraćeni naslov: Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje prostatitisa

Running head: Croatian guidelines for diagnostics and treatment of prostatitis

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr.med.

Zavod za urogenitalne infekcije, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Mirogojska 8, 10 000 Zagreb

e-mail: vskerk@bfm.hr

SAŽETAK

Smjernice se odnose na klasifikaciju, dijagnostiku i liječenje sindroma prostatitisa. Cilj je ovih smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s prostatitisom koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika te promovirati racionalnu potrošnju antibiotika. Prvenstveno su namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske (RH) imenovalo je članove Radne grupe za izradu smjernica za dijagnostiku i liječenje prostatitisa. Smjernice se temelje na dokazima iz sistematski pregledane literature, na lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike, na postojećim kliničkim protokolima za dijagnostiku i liječenje prostatitisa, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika. Smjernice su putem tečajeva trajne edukacije široko predstavljene liječnicima obiteljske medicine te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama – urolozima, infektolozima, mikrobiolozima i nefrolozima. Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike. U smjernicama su predstavljene kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze i liječenja bolesnika s prostatitisom u RH.

Deskriptori: prostatitis - klasifikacija, dijagnostika, terapija; smjernice; Hrvatska

SUMMARY

These guidelines refer to classification, diagnostics and treatment of prostatitis syndrome. The aim of these guidelines is the standardization, harmonization and optimization of diagnostics, treatment and monitoring of patients with prostatitis that would lead to improved quality of health care for these patients and promote rational use of antibiotics. The guidelines are primarily intended for general practitioners and specialists working in primary health care and hospitals. The members of the Working Group (WG) for the development of guidelines on diagnostics and treatment of prostatitis were appointed by the Croatian Ministry of Health. The evidence for these guidelines was identified by systematic review of the literature, local antibiotic resistance data, existing clinical protocols for diagnostics and treatment of prostatitis, as well as suggestions and comments from colleagues physicians. Through continuing medical education courses, the guidelines were widely presented to family medicine physicians and specialists working in primary health care and hospitals – urologists, infectious disease specialists, microbiologists and nephrologists. The final version of the guidelines was reviewed and approved by the Executive Committee of the Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA). These guidelines also present clinical instructions aimed at standardizing the procedures and criteria for diagnosis and treatment of patients with prostatitis in Croatia.

Descriptors: prostatitis - classification, diagnostics, treatment; guidelines; Croatia

1. UVOD

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv je za niz poremećaja funkcije prostate.(1,2) O sindromu prostatitisa govorimo stoga što etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, a dijagnostički i terapijski kriteriji nisu jasno određeni. (3,4,5)

Sindrom prostatitisa je najčešći urološki problem u muškaraca mlađih od 50 godina i treći najčešći urološki problem u starijih muškaraca. (6) Prevalencija sindroma prostatitisa je približno 10% u muškaraca u dobi od 20 do 74 godine. (7) Prostatitis utječe na kvalitetu života bolesnika u jednakoj mjeri kao bolest koronarnih arterija ili Crohnova bolest. (8) U jednakoj mjeri utječe na mentalno zdravlje bolesnika kao šećerna bolest ili kongestivno srčano zatajenje.(1)

Cilj liječenja prostatitisa je nestanak kliničkih simptoma uz poboljšanje kvalitete života i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva i kroničnih sekvela. Liječenje prostatitisa treba provoditi primjenom djelotvornog najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika.

Smjernice se odnose na klasifikaciju, dijagnostiku i liječenje sindroma prostatitisa. Plan liječenja bolesnika s prostatitisom nerijetko donosi multidisciplinarni tim koji čine specijalisti urologije, infektologije, kliničke mikrobiologije, kliničke farmakologije i liječnici opće/obiteljske medicine. Smjernice su namijenjene liječnicima obiteljske/opće medicine te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom postupku za pojedinog bolesnika donosi nadležan liječnik.

2. RAZVOJ SMJERNICA

Razvoj nacionalnih smjernica za liječenje prostatitisa inicirala je Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske (RH). Cilj je ovih smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s prostatitisom koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika te promovirati racionalnu potrošnju antibiotika. Smjernice su donesene koristeći principe AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije. (9)

2.2 RADNA GRUPA ZA IZRADU SMJERNICA

Ministarstvo zdravstva RH osnovalo je 16. prosinca 2010. godine stručnu Radnu grupu za izradu nacionalnih smjernica za dijagnostiku i liječenje prostatitisa u sastavu:

Prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za bolesti prostate) – voditelj radne grupe

Doc. prim. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike)

Mr. sc. Vesna Mađarić, dr. med. (ISKRA Ministarstva zdravstva RH)

Prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za infekcije mokraćnog sustava)

Prim. dr. sc. Goran Štimac, dr. med. (Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive infekcije HLZ-a)

Doc. dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med. (Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ-a)

Doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med. (Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a)

Prof. prim. dr. sc. Jasmina Vraneš, dr. med. (Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a)

Mr. sc. Edita Sušić, dr. med. (Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike AMZH)

Prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med. (Hrvatsko urološko društvo HLZ-a)

Dr. sc. Tvrtko Hudolin, dr. med. (Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti HLZ-a)

Prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med. (Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a)

Dragan Soldo, dr. med. (Hrvatsko društvo obiteljskih doktora HLZ-a)

3. PREGLED LITERATURE, SNAGA DOKAZA I STUPNJEVI PREPORUKA

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sustavnom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza Radna grupa koristila je postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava, te smjernice Europskog urološkog društva, nacionalne smjernice Velike Britanije za zbrinjavanje prostatitisa, Britanske udruge za spolno zdravlje i HIV, kao i članke navedene u popisu literature.(10,11,12) Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku: Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews. Kod pretraživanja literature korištene su sljedeće ključne riječi: prostatitis, akutni prostatitis, kronični prostatitis, upala, infekcija, dijagnoza, liječenje.

3.1. SNAGA DOKAZA

Tablica 1. Snaga dokaza prema Američkoj agenciji za zdravstvenu zaštitu i istraživanje(13)

Table 1. Levels of evidence, according to the US Agency for Health Care Policy and Research (13)

Snaga dokaza /Level of evidence	Kategorija dokaza / Type of evidence
Ia	Dokaz na temelju meta-analize randomiziranih kliničkih studija / <i>Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials</i>
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije / <i>Evidence obtained from at least one randomized trial</i>
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / <i>Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization</i>
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane quasi-eksperimentalne studije / <i>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</i>
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja / <i>Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports</i>
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta / <i>Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities</i>

3.2. STUPANJ PREPORUKE

Tablica 2. Stupanj preporuke za korištenje smjernica prema Američkoj agenciji za zdravstvenu zaštitu i istraživanje (13)

Table 2. Grades of guideline recommendations, modified according to the US Agency for Health Care Policy and Research (13)

Stupanj preporuke / Grade of recommendation	Vrsta preporuke / Nature of recommendation
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje / <i>Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial</i>
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja / <i>Based on well-conducted clinical studies, but without randomized clinical studies</i>
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete / <i>Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality</i>

Smjernice za dijagnostiku i liječenje prostatitisa izrađene su na temelju ranijih internacionalnih i hrvatskih smjernica za liječenje sindroma prostatitisa publiciranih do 2010. godine, novijih smjernica publiciranih u razdoblju od 2011. do 2014. godine te vlastitih rezultata istraživanja sindroma prostatitisa obuhvaćenim znanstvenim projektom sponzoriranim od Hrvatske zaklade za znanost i Plive Hrvatska „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“ koji je proveden od 2010. do 2013. godine. (1,2,3,4,11,14)

Konačni dokument smjernica donesen je uz konsenzus svih članova Radne grupe i nakon odobrenja Izvršnog odbora ISKRA-e.

4. DEFINICIJA

Prostatitis je upalna bolest prostate. U kliničkoj praksi termin prostatitis vrlo često obuhvaća vrlo široki spektar oboljenja prostate koja nisu nužno uzrokovana bakterijskom infekcijom. (15) Prostatitis je „veliki imitator“ i danas ga se s pravom smatra košarom u koju se trpaju bolesnici s dugotrajnim smetnjama donjeg urotrakta, upalnim oboljenjima zdjeličnih organa, probavnog trakta te oni s neurološkim, degenerativnim i zloćudnim bolestima. (15)

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv za niz poremećaja funkcije prostate. O sindromu prostatitisa govorimo stoga što etiologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a dijagnostički i terapijski kriteriji nisu jasno određeni. (11,15)

Tradicionalno termin prostatitis označava akutnu ili kroničnu upalu prostate gdje se identificira uzročnik infekcije (uropatogen). Termin sindrom prostatitisa, odnosno odnedavno prihvaćeni termin sindrom kronične zdjelične boli, označava upalnu bolest prostate gdje se specifični uzročnik infekcije ne može identificirati. (16,17) Prostatitis i sindrom kronične zdjelične boli dijagnosticiraju se na osnovi simptoma te nalaza upale i/ili infekcije u prostati. Rutinskim mikrobiološkim metodama specifični uzročnik (uropatogen) detektira se samo u 5-10% slučajeva. (18) Ostatak bolesnika tretira se empirijski različitim medikamentima i fizikalnim postupcima.

5. KLASIFIKACIJA

Povijesno je prostatitis podijeljen u četiri kategorije:

1. akutni bakterijski prostatitis,
2. kronični bakterijski prostatitis,
3. nebakterijski prostatitis i
4. prostatodinija. (19,20)

Kako bi se poboljšala dijagnoza i liječenje upale prostate američki Nacionalni institut za zdravlje (National Institutes of Health, NIH) koji je osigurao međunarodnu mrežu suradnje odredio je 1995. godine novu definiciju i klasifikaciju ove bolesti. Konsenzusom je upala prostate svrstana u četiri kategorije: akutni bakterijski prostatitis (I), kronični bakterijski prostatitis (II), kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli (III) i asimptomatski upalni prostatitis (IV). Novopredložena klasifikacija pruža logičku osnovu i slijed za odabir optimalnog tretmana u odnosu na postavljenu dijagnozu (skupinu prostatitisa) (Tablica 3). (16,17)

Tablica 3. Klasifikacija prostatitisa i sindroma kronične zdjelične boli prema NIH (1,16,17,19)

Table 3. NIH classification of prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (1,16,17,19)

	KATEGORIJA / CATEGORY	KLINIČKA SLIKA / CLINICAL PRESENTATION	B	U/I
I	Akutni bakterijski prostatitis / <i>Acute bacterial prostatitis</i>	Akutna infekcija prostate / <i>Acute prostatic infection</i>	+	+
II	Kronični bakterijski prostatitis / <i>Chronic bacterial prostatitis</i>	Rekurentna infekcija prostate / <i>Recurrent prostatic infection</i>	+	+
III	Kronični nebakterijski prostatitis – sindrom kronične zdjelične boli / <i>Chronic non-bacterial prostatitis - Chronic pelvic pain syndrome</i>			
	A. Upalni oblik / <i>Inflammatory</i>	L u spermi, eksprimatu i urinu nakon masaže / <i>WBC in semen, EPS and post-prostatic massage urine</i>	-	+
	B. Neupalni oblik / <i>Non-inflammatory</i>	Bez L u spermi, eksprimatu i urinu nakon masaže / <i>No WBC in semen, EPS or post-prostatic massage urine</i>	-	-
IV	Asimptomatski (upalni) prostatitis / <i>Asymptomatic (inflammatory) prostatitis</i>	Histološki prostatitis u biopsijskom materijalu prostate i s leukocitima u spermi, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže / <i>Histological prostatitis in prostate biopsy material and WBC in semen, EPS and urine after massage</i>	-	+

Legenda: B = bakteriurija, U = upala, L = leukociti

Legend: B = bacteriuria, I = inflammation, WBC = white blood cells, EPS = expressed prostatic secretion

6. DIJAGNOSTIKA

6.1. PRIRODNI TIJEK BOLESTI, KLINIČKI ZNAKOVI I SIMPTOMI

U odnosu na trajanje simptoma prostatitis dijelimo na akutni i kronični. Da bi se postavila dijagnoza kročnog prostatitisa simptomi moraju trajati najmanje tri mjeseca (IIa,B). (16,17, 21)

Akutni bakterijski prostatitis je akutna infekcija prostate koja se očituje burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tresavicom i općim simptomima infekcije. Dominantni simptomi su bolovi u predjelu ispod i iza spolnog organa, bolovi u donjem dijelu trbuha i leđa, urgencija, polakizurija, dizurija, nokturija, gnojan ili krvav iscjedak iz mokraćne cijevi, umor te povišena temperatura, a katkada može doći i do nemogućnosti mokrenja (II,B). (2,16,21,22,23,24) Dijagnoza se postavlja već na temelju kliničke slike, simptoma i znakova (II,B). (1,2,3,4,11,12) Akutni prostatitis rijedak je entitet i čini 0.02% bolesnika sa sindromom prostatitisa. (2)

Kronični bakterijski prostatitis najčešći je uzrok rekurentnih mokraćnih infekcija u muškaraca **(II,B).(25)** Očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti simptoma. Klinički simptomi – bol (u zdjelici, međici, leđima), uretralni, prostatički, seksualni i drugi – traju tri mjeseca ili dulje **(II,B). (1-4,24)** Ovi bolesnici ne pokazuju opće simptome i znakove infekcije.

U bolesnika sa sindromom kronične zdjelčne boli (upalni ili neupalni oblik) bez dokazive infekcije dominantan simptom je bol (u međici, leđima, donjem abdomenu, prilikom mokrenja; tijekom ejakulacije u penisu i testisima). Ovi bolesnici pokazuju i varijabilne opstruktivne i iritativne smetnje mokrenja.

Potencijalne komplikacije prostatitisa su pijelonefritis, epididimitis, sepsa, apsces prostate i akutna retencija urina.

6.2. DIGITOREKTALNI PREGLED

U slučaju postavljene sumnje na prostatitis potrebno je izvršiti digitorektalni pregled prostate. U bolesnika s akutnim prostatitisom prostata je na opip bolna, topla, sukulentna i mekana, analni sfinkter je često hipertoničan. U slučaju undulacije treba posumnjati na razvoj apscesa prostate. Pregledom oko čmara potrebno je isključiti perianalnu upalnu bolest (perianalni, perirektalni apsces ili fistulu). U bolesnika s akutnim prostatitisom masaža prostate je izričito kontraindicirana zbog opasnosti od potenciranja bakterijemije i/ili sepse **(II, B).(11,23,24,26)**

Kod kroničnog prostatitisa i sindroma kronične zdjelčne boli nalaz prostate pri digitorektalnom pregledu najčešće je posve normalan **(III,B). (11,23,24,26)**

6.3. UPITNIK ZA KVANTIFIKACIJU SIMPTOMA

Upitnik koji se koristi za kvantifikaciju subjektivnih i objektivnih simptoma prostatitisa razvila je internacionalna mreža organizacija IPCN (engl. International Prostatitis Collaborative Network) nakon što je potvrdila korist nove klasifikacije sindroma prostatitisa u kliničkoj primjeni i znanstvenim istraživanjima **(III,B). (27)** Iako je upitnik prihvaćen za primjenu u kliničkoj praksi njegova validnost još uvijek nije dokazana u kliničkim studijama. Četiri pitanja u upitniku odnose se na bol i nelagodu, dva pitanja odnose se na teškoće s mokrenjem, a tri pitanja na promjene u kvaliteti života (Slika 1).

Slika 1. Upitnik za kvantifikaciju simptoma kroničnog prostatitisa (National Institute of Health, SAD)

(27)

Figure 1. Chronic Prostatitis Symptom Index (National Institute of Health, USA) (27)

Bol ili nelagoda / Pain or discomfort											
1. U posljednjih tjedan dana, jeste li osjetili bol ili nelagodu u sljedećim područjima? / In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?										Da/ Yes	Ne/ No
a) Područje između rektuma i testisa (perineum) / Area between rectum and testicles (perineum)										1	0
b) Testisi / Testicles										1	0
c) Vrh penisa (nevezano uz mokrenje) / Tip of the penis (not related to urination)										1	0
d) Ispod struka, u području pubisa ili mjehura / Below your waist, in your pubic or bladder area										1	0
2. Jeste li u posljednjih tjedan dana osjetili / In the last week, have you experienced:										Da/ Yes	Ne / No
a) Bol ili žarenje tijekom mokrenja? / Pain or burning during urination?										1	0
b) Bol ili nelagodu tijekom ili nakon spolnog odnosa (ejakulacije)? / Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?										1	0
3. Koliko često ste osjetili bol ili nelagodu u bilo kojem od navedenih područja u posljednjih tjedan dana? / How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?											
a) Nikada / Never										0	
b) Rijetko / Rarely										1	
c) Katkad / Sometimes										2	
d) Često / Often										3	
e) Uobičajno / Usually										4	
f) Uvijek / Always										5	
4. Koji broj najbolje opisuje PROSJEČNU jačinu boli ili nelagode koju ste osjetili u posljednjih tjedan dana? / Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it over the last week?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nema boli / No pain										Najjača bol koju možete zamisliti / Most pain you can imagine	
Mokrenje / Urination											
5. Koliko ste puta u posljednjih tjedan dana imali osjećaj da niste potpuno ispraznili mjehur nakon završenog mokrenja? / How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating over the last week?											
a) Nikada / None at all										0	
b) Manje od 1 od ukupno 5 puta / Less than 1 time in 5										1	
c) Manje od polovice ukupnog broja puta / Less than half the time										2	
d) Otprilike polovicu ukupnog broja puta / About half the time										3	
e) Više od polovice ukupnog broja puta / More than half the time										4	
f) Gotovo uvijek / Almost always										5	

6. Koliko često ste morali ponovno mokriti manje od 2 sata nakon što ste završili mokrenje, u posljednjih tjedan dana?/ How often have you had to urinate again less than 2 hours after you finished urinating, over the last week?	
a) Nikada / Not at all	0
b) Manje od 1 od ukupno 5 puta / Less than 1 time in 5	1
c) Manje od polovice ukupnog broja puta / Less than half the time	2
d) Otprilike polovicu ukupnog broja puta / About half the time	3
e) Više od polovice ukupnog broja puta / More than half the time	4
f) Gotovo uvijek /Almost always	5
Učinak simptoma / Impact of symptoms	
7. Koliko su vas simptomi bolesti sprječavali u izvršavanju uobičajenih zadataka, u posljednjih tjedan dana?/ How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?	
a) Nisu / Not at all	0
b) Samo malo / Only a little	1
c) Pomalo / Some	2
d) Poprilično / A lot	3
8. Koliko ste razmišljali o svojim simptomima u posljednjih tjedan dana? / How much did you think about your symptoms during the last week?	
a) Nisam / None	0
b) Samo malo / Only a little	1
c) Pomalo / Some	2
d) Puno / A lot	3
Kvaliteta života / Quality of life	
9. Kada biste ostatak života morali provesti s ovim simptomima koje ste imali u posljednjih tjedan dana, kako biste se osjećali? If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?	
a) Presretan / Delighted	0
b) Zadovoljan / Pleased	1
c) Uglavnom zadovoljan / Mostly satisfied	2
d) Miješani osjećaj zadovoljstva i nezadovoljstva / Mixed (about equally satisfied and dissatisfied)	3
e) Uglavnom nezadovoljan / Mostly dissatisfied	4
f) Nesretan / Unhappy	5
g) Užasnut / Terrible	6

Ocjena simptoma po domenama / Scoring the symptom index domains

Bol: Zbroj odgovora 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, 4 / **Pain:** Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, 4

Urinarni simptomi: Zbroj odgovora 5 i 6 / **Urinary symptoms:** Total of items 5 and 6

Učinak na kvalitetu života: Zbroj odgovora 7, 8 i 9 / **Quality of life impact:** Total of items 7, 8 and 9

Ocjena boli i urinarnih simptoma: Zbroj odgovora od 1 do 6 / **Pain and urinary score:** Total of items 1 to 6

Ukupna ocjena / Total score:

(1) Izračunajte i prikažite 3 zasebne ocjene (bol, urinarni simptomi i kvaliteta života) / Calculate and report 3 separate scores (pain, urinary symptoms, and quality of life)

(2) Izračunajte i prikažite ocjenu razine boli i urinarnih simptoma (raspon 0-31), pod nazivom “ocjena razine simptoma” / Calculate and report a pain and urinary score (range 0-31), referred to as the “symptom scale score”.

- Blagi / Mild = 0-9,
- Umjereni / Moderate = 10-18
- Teški / Severe =19-31

(3) Izračunajte i prikažite ukupnu ocjenu upitnika (raspon od 0-43), pod nazivom "ukupna ocjena". Procijenite stanje bolesnika prvog dana te ga pratite tijekom razdoblja koristeći se njegovim ocjenama kao kontrolnom vrijednosti. / Calculate and report total score (range 0-43), referred to as the "total score". Assess patients at baseline and follow them over time using each patient as his own control.

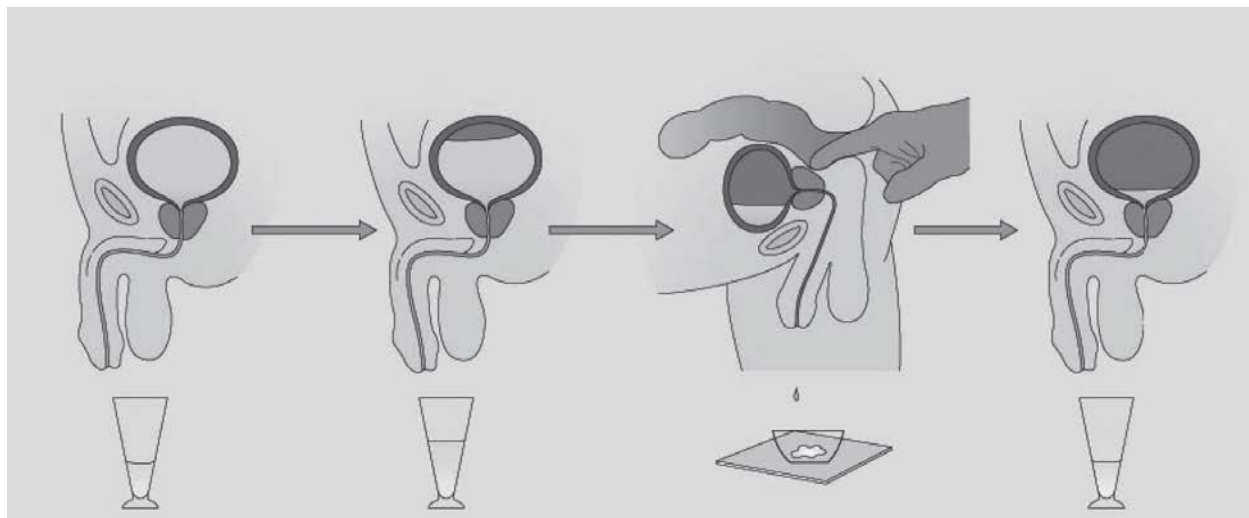
6.4. MIKROSKOPIJA I KULTIVACIJA URINA I EKSPRIMATA PROSTATE

Dijagnoza akutnog bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkih simptoma i znakova temelji se na nalazu $\geq 10^4$ bakterija u mililitru prvog ili srednjeg mlaza mokraće i nalazu ≥ 10 leukocita u svakome vidnom polju sedimenta prvog ili srednjeg mlaza mokraće gledanog pod velikim mikroskopskim povećanjem. (1,2,28) Mikroskopija sedimenta i kultivacija srednjeg mlaza urina dostatna je za dijagnozu akutnog prostatitisa (IIa,B).(28,29,30)

Najvažnije metode u dijagnostici i razlikovanju sindroma kroničnog prostatitisa su kvantitativna lokalizacijska kultivacija uzorka urina i mikroskopija sedimenta urina i eksprimata prostate, prema opisu Mearesa i Stameya nazvana test četiri čaše: prvi urin (iz uretre), drugi urin (iz mjehura), eksprimat (nakon masaže prostate) i urin nakon masaže prostate (Slika 2). (15,19,30) Ova dijagnostička metoda djelomično čini osnovu za novonastalu NIH klasifikaciju prostatitisa i još uvijek predstavlja zlatni standard u dijagnostici kroničnog prostatitisa.

Slika 2. Meares-Stameyev test 4 čaše (15,19,30)

Figure 2. Meares-Stamey 4-glass test (15,19,30)



(izvor/source: Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999, pp. 1-58.)

Budući je ovaj test kompliciran i skup, u novije se vrijeme upotrebljava jednostavnija i jeftinija metoda koju su predložili Nickel i suradnici, takozvani test dviju čaša. (31) Pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate. Ovaj test razumna je opcija i u slučajevima kada se ne može dobiti eksprimat prostate (IV,C). (11,12,31)

Kriterij za dijagnozu KBP-a jest nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost ≥ 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim mikroskopskim povećanjem (IIa, B). (1-4) Na dijagnozu KBP-a upućuje i nalaz od 10 i više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže, nego u prvom i srednjem mlazu mokraće. (1,2) Isti kriteriji vrijede kada se koristi test dvije čaše.

Najčešći uzročnici bakterijskog prostatitisa su Gram-negativne bakterije iz obitelji *Enterobacteriaceae*, koje potječu od normalne flore probavnog trakta, a u 65 do 80% slučajeva radi se o sojevima bakterije *Escherichia coli*. (18,33) Ponekad, (pogotovo u mladih muškaraca) prostatitis može biti uzrokovan spolno-prenosivim uzročnicima kao što su klamidije ili mikoplazme, i tada je potrebno provesti dijagnostiku i terapiju kod partnera. (34-37) Iako se prostatitis ne smatra spolno-prenosivom bolešću, kod bakterijske upale prostate se mikroorganizmi iz sjemena tijekom ejakulacije mogu prenijeti drugoj osobi. No, u većini slučajeva uzročnik ne pripada skupini spolno-prenosivih bolesti. Značajnost intracelularnih bakterija još uvijek nije potvrđena u velikim studijama. (11) U

imunokompromitiranih bolesnika i onih s HIV-infekcijom uzročnici prostatitisa mogu biti *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida sp.* te rijetki gljivični patogeni kao što su *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* i *Histoplasma capsulatum*. (30)

6.5. DODATNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

U nastavku navedeni dodatni dijagnostički postupci ne preporučaju se kao dio rutinske obrade bolesnika sa sindromom prostatitisa.(11,12) Provode se u ustanovama sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite i po potrebi ih indiciraju specijalisti urolozi ili infektolozi.

Uzorak za analizu i mikrobiološku kulturu ejakulata ne preporuča se u rutinskoj obradi bolesnika sa sindromom prostatitisa, no u slučajevima kad nije moguće primijeniti preporučene lokalizacijske tehnike upotrebom testa četiri ili dvije čaše, uzorak ejakulata treba uzeti uvijek nakon uzimanja uzoraka urina, uz akceptiranje lošije osjetljivosti i specifičnosti ove dijagnostičke metode u odnosu na preporučene testove kod interpretacije nalaza (IV,C). (11,12,32)

Biopsija prostate ne preporuča se u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom (IV,C).(11,12) No, upala je vrlo učestali nalaz u bioptičkom materijalu prostate asimptomatskih bolesnika koji su podvrgnuti biopsiji radi abnormalnih vrijednosti PSA i rane detekcije karcinoma prostate. (38,39) Ovi bolesnici klasificiraju se u grupu IV- asimptomatski (upalni) prostatitis. (1,16,17,19)

Perinealna biopsija prostate može se indicirati radi detekcije mikroorganizama koje je teško kultivirati standardnim metodama. Ova metoda može se koristiti u istraživačke svrhe, no njena uporaba se ne preporučuje u rutinskoj dijagnostici prostatitisa. (IV,C)(11,12) Patogeni su izolirani u 36% biopsija bolesnika sa sindromom kronične zdjelične boli, no ovi rezultati se na razlikuju od onih u asimptomatskih muškaraca. (40)

Mnogobrojni **upalni markeri i citokini** (LDH, Ig, IL, TNF, C3 komplement, ceruloplazmin) mogu se identificirati u eksprimatu ili ejakulatu, no njihova upotreba ne preporuča se u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom. (11,41)

Transrektalni ultrazvuk može pomoći u dijagnostici apscesa prostate, može ukazati na kalcifikate u prostati te promjene na sjemenim mjehurićima i odrediti rezidualni (ostatni) urin nakon mokrenja. Upotreba TRUS-a ograničena je u terapijske svrhe (evakuacija apscesa prostate) i ne preporuča se u rutinskoj dijagnostici (IV,C). (11,42)

Prostata specifični antigen (PSA) za ranu detekciju raka prostate preporuča se u slučaju sumnjivog digitorektalnog nalaza, svim muškarcima starijima od 50 godina, te u onih s obiteljskom anamnezom u dobi od 45 godina. Rutinsko određivanje PSA ne preporuča se u bolesnika s prostatitisom (IV,C). (11,12)

Subvezikalnu opstrukciju (zbog benigne hiperplazije prostate, karcinoma ili kamenca) treba isključiti primarno *ultrazvukom*, a po potrebi *mikciometrijom, uretrocistografijom ili uretrocistoskopijom (III,B). (11,12,43,44)*

Ako se posumnja na rak mjehura potrebno je učiniti *citologiju mokraće, cistoskopiju, intravensku urografiju ili MSCT urografiju. (III,B)* Litijaza se dijagnosticira *ultrazvukom, intravenskom urografijom ili MSCT urografijom. (III, B)*

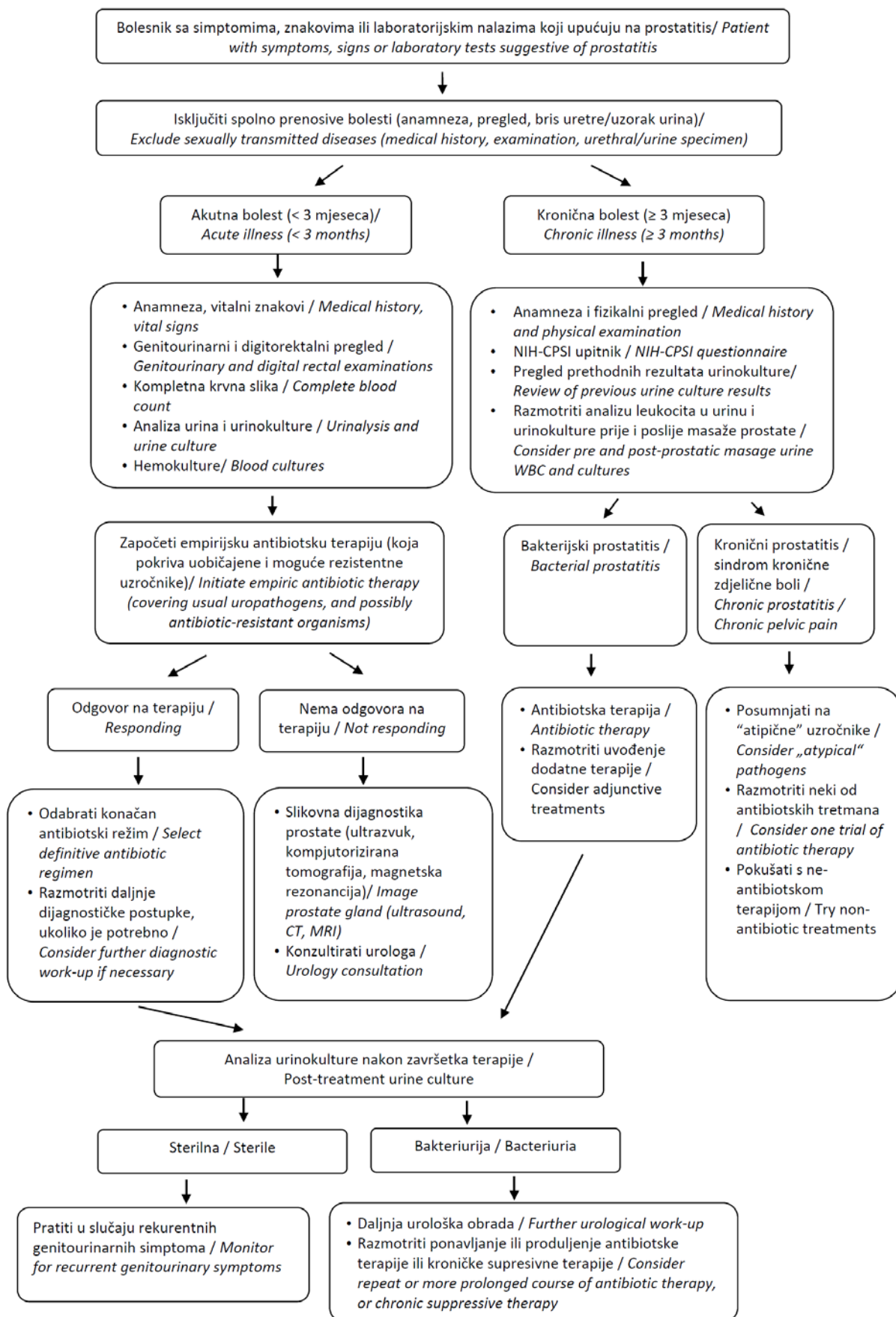
Urodinamska obrada ne preporuča se bolesnicima s prostatitisom i indicira se vrlo rijetko **(IV,C). (45)**

6.6. DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK

Sadržaj i slijed postupaka za obradu bolesnika sa simptomima prostatitisa ovisi o prethodnim dijagnostičkim postupcima kod liječnika obiteljske medicine, mogućnostima provođenja specifičnih postupaka u ustanovama primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite, te o mjestu stanovanja bolesnika. Na slici 3. prikazan je logični dijagnostički postupnik za bolesnike sa simptomima prostatitisa.

Slika 3. Dijagnostički postupnik u bolesnika sa sindromom prostatitisa

Figure 3. Diagnostic pathway in patients with prostatitis syndrome



7. LIJEČENJE

Antimikrobno liječenje indicirano je kod akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa, upalnog oblika sindroma kronične zdjelične boli, te se može pokušati u odabраних bolesnika s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli i s asimptomatskim upalnim prostatitisom. (10,11,46,47)

7.2. AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Najčešći uzročnici akutnog bakterijskog prostatitisa su: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella* sp, *Enterococcus* sp. i rjeđe *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (IIa,B). (6,48,49)

Tablica 4. Liječenje akutnog bakterijskog prostatitisa (1-4,10-12,46,47)

Table 4. Treatment of acute bacterial prostatitis (1-4,10-12,46,47)

	LIJEKOVI / DRUGS	PUT PRIMJENE/ OPASKA ROUTE / REMARK
PRVI IZBOR ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA (AL) / FIRST- LINE ANTIMICROBIAL DRUGS (AD)	3. generacija cefalosporina± aminoglikozidi / 3rd generation cephalosporins± aminoglycosides	Parenteralno 7 – 10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnih 2 – 4 tjedna / Parenteral 7 – 10 days, followed by oral fluoroquinolones for further 2 – 4 weeks
	Aminopenicilini + inhibitori betalaktamaza / Aminopenicillins + beta-lactamase inhibitors	
	Ureidopenicilini + inhibitori betalaktamaza / Ureidopenicillins + beta-lactamase inhibitors	
	Fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin) / Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin)	
DRUGI IZBOR AL kod rezistencije i preosjetljivosti / SECOND-LINE AD in case of resistance and hypersensitivity	Karbapenemi / Carbapenems	Parenteralno 7 – 10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnih 2 – 4 tjedna / Parenteral 7 – 10 days, followed by oral fluoroquinolones for further 2 – 4 weeks
	Kotrimoksazol / Cotrimoxazole	Parenteralno/Oralno 2 – 3 tjedna / Parenteral/Oral 2 – 3 weeks
LIJEKOVI U KOMBINACIJI S AL/ DRUGS IN COMBINATION WITH AD	Alfa-blokatori / Alpha-blockers	Oralno, 4 tjedna / Oral, 4 weeks
	Nesteroidni anti-upalni lijekovi / Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Oralno/ ovisno o težini simptoma / Oral/depending on symptom severity
	Steroidni anti-upalni lijekovi / Steroidal anti-inflammatory drugs	Oralno/ ovisno o težini simptoma / Oral/depending on symptom severity

Akutni bakterijski prostatitis može biti vrlo ozbiljna infekcija sa znakovima sistemske bolesti i bakterijemijom/sepsom. Ti se bolesnici zbog općega lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolica. Bolesnici moraju u prvo vrijeme mirovati kako se infekcija ne bi proširila na susjedne organe. U ovom slučaju potrebna je empirijska antibiotska parenteralna terapija penicilinima širokog spektra, cefalosporinima treće generacije ili fluorokinolonima **(III,B)**. (10,11,46,47) U inicijalnoj terapiji svi se ovi antimikrobni lijekovi mogu kombinirati s aminoglikozidima. Objavljenih kliničkih studija koje bi opravdale preporuku primarne primjene betalaktamskih antibiotika za liječenje akutnog prostatitisa u literaturi nema. Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, empirijska se antimikrobna terapija po potrebi korigira. Nakon normalizacije upalnih parametara i poboljšanja općeg statusa potrebno je nastaviti peroralnu terapiju u trajanju do 4 tjedna (Tablica 4) **(III,B)**. (3,4,10,11)

U blažim slučajevima kada nije potrebna hospitalizacija, terapija prvog izbora su fluorokinoloni. (10,11,12) Terapija treba trajati najmanje deset dana, a u slučaju pozitivnih nalaza kultura najmanje 4 tjedna (Tablica 4) **(III,B)**. (3,4,10-12,44,50)

7.2.1. PRAĆENJE

Recentna istraživanja pokazala su nakon tri mjeseca perzistenciju uropatogena u 33% liječenih nakon preboljelog akutnog prostatitisa. (51) Zbog toga se ponekad preporuča prolongirana terapija fluorokinolonima u trajanju do 6 tjedana uz nužnu reevaluaciju bakteriološkim lokalizacijskim kulturama unutar tri mjesca nakon provedene terapije **(III,B)**. (51) Terapija spolnih partnera nije potrebna. U slučaju lošeg odgovora na terapiju potrebno je isključiti apsces prostate. Liječenje je apscedirajućeg prostatitisa kirurško. Nakon oporavka potrebna je reevaluacija urotrakta radi isključenja eventualnog predležućeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija, itd). (11,12,14)

7.3. KRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Tipični uzročnici kroničnog bakterijskog prostatitisa su enterobakterije među kojima najčešće *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* te enterokoki, stafilocoki i drugi **(III,B)**. (52) Oni su ujedno i uzročnici drugih infekcija mokraćnog sustava, mogu se multiplicirati u prostati i dokazati u eksprimatu prostate. Neuobičajeni, atipični uzročnici kroničnog bakterijskog prostatitisa mogu biti bakterije kao što su *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, koagulaza-negativni stafilocoki i streptokoki. (34,35,52,53) U posljednjih dvadesetak godina

razumijevanje etiopatogeneze kroničnog prostatitisa je izmijenjeno te se kronični prostatitis, poput ostalih kroničnih infekcija ljudi, ubraja u biofilm-infekcije (54).

Izbor antimikrobnog lijeka ovisan je o vrsti izoliranog ili očekivanog uzročnika, o njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka. Za prolaz kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate, lijek mora biti u plazmi slobodan, a ne vezan za proteine, topljiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. (55) U normalnim okolnostima pH prostate niži je od pH plazme. U KBP-u raste pH prostate, postaje neutralan ili alkaln, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolazak kroz kapsulu prostate. Budući da fluorokinoloni imaju osobitosti kiselina i baza, oni mogu bez obzira na različite pH vrijednosti doći u prostati potrebne terapijske koncentracije. (55). Činjenica da je biofilm koji mikroorganizmi stvaraju u tkivu prostate izuzetno otporan na djelovanje antibiotika, pa bakterije unutar biofilma postaju i do 1000 puta otpornije na antibiotik nego kad su u slobodnom, planktonskom obliku, uz saznanja da nakon provedene terapije bakterijske stanice koje se nazivaju perzisteri vrlo brzo obnove biofilm, dodatno objašnjava zašto je terapija kroničnog prostatitisa istinski izazov, a odabir antibiotika ograničen na one antibiotike koji se ne vežu zbog svog naboja na polisaharide biofilma (XX ubaciti ref).

XX Vraneš J, Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. Med Glas 2009; 6:147-165.

Tablica 5. Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa (1-4,10-12, 46,47,50)

Table 5. Treatment of chronic bacterial prostatitis (1-4,10-12, 46,47,50)

	LIJEKOVI / DRUGS	PUT PRIMJENE/ OPASKA / ROUTE / REMARK
PRVI IZBOR ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA (AL) / FIRST-LINE ANTIMICROBIAL DRUGS (AD)	Fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin) / <i>Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin)</i>	Oralno, 4 - 6 tjedana <i>/ Oral/ 4 - 6 weeks</i>
DRUGI IZBOR AL kod rezistencije i preosjetljivosti / SECOND-LINE AD in case of resistance and hypersensitivity	Kotrimoksazol/ <i>Cotrimoxazole</i> *	Oralno, 4 - 6 tjedana <i>/ Oral, 4 - 6 weeks</i>
	Makrolidi/ <i>Macrolides</i> **	Oralno, 4 - 6 tjedana, Moguća i korisna primjena u kombinaciji s fluorokinolonima, azitromicin 500 mg na dan, samo u prva tri dana svakog tjedna liječenja <i>/ Oral, 4 - 6 weeks</i> <i>Possible and useful administration in combination with fluoroquinolones, azithromycin 500 mg daily, only for the first three days of each treatment week</i>
	3. generacija cefalosporina oralno ± aminoglikozidi parenteralno / <i>3rd generation oral cephalosporins ± parenteral aminoglycosides</i> ***	7-10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone ili kotrimoksazol* 2-4 tjedna / <i>7 - 10 days then switch to oral fluoroquinolones or cotrimoxazole* for 2-4 weeks</i>
LIJEKOVI U KOMBINACIJI S AL / DRUGS IN COMBINATION WITH AD	Alfa-blokatori / <i>Alpha-blockers</i>	Oralno, 4 tjedna, 3 - 6 mjeseci/ <i>Oral, 4 weeks, 3 - 6 months</i>
	Nesteroidni anti-upalni lijekovi / <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	Oralno/ 2 - 4 tjedna/ <i>Oral/ 2- 4 weeks</i>
	Steroidni anti-upalni lijekovi <i>/Steroidal anti-inflammatory drugs</i>	Oralno, ovisno o težini simptoma <i>/ Oral, depending on symptom severity</i>
	Biljni ekstrakti / <i>Plant extracts</i>	Oralno, više mjeseci <i>/ Oral, several months</i>
	Liofilizirani bakterijski lizat <i>E.coli/ E. coli lyophilized bacterial lysate</i>	Oralno, 4 mjeseca / <i>Oral, 4 months</i>

*samo ako je poznata antimikrobna osjetljivost uzročnika / *only if pathogen antimicrobial susceptibility is known*

**u kombinaciji zbog protuupalnog, imunomodulatornog učinka, te antialginatnog učinka u slučaju pseudomonasne infekcije, kao monoterapija rijetko u slučaju dokazane infekcije izazvane spolno-prenosivim uzročnicima / *in combination due to antiinflammatory, immunomodulatory, and antialginate effect in case of pseudomonas infection, as monotherapy rarely in case of proven infection caused by sexually-transmitted pathogens*

***samo u slučaju egzacerbacije / *only in case of exacerbation*

((OVO CRVENO- ZADNJA DVA RETKA, ŠTO JE TO, JEL TO IMA ZNANSTVENE
DOKAZE???)

Zbog toga su fluorokinoloni antibiotici prvog izbora za liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa i upalnog oblika sindroma kronične zdjelične boli (Tablica 5) (A). (1-4,10-12, 46,47,50,55) Fluorokinoloni pokazuju dobru antibakterijsku aktivnost protiv svih Gram-negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa*. (50,55) Levofloksacin je djelotvoran za liječenje infekcije Gram-pozitivnim i atipičnim uropatogenima kao što su klamidije i mikoplazme (IIb,B).(55) U slučaju rezistencije izolata na kinolone, a osjetljivosti na kotrimoksazol, terapijska opcija je kotrimoksazol (III,B). (3,4,10-12,46,47,55) Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa provodi se peroralno u trajanju od najmanje 4 tjedna (IIb,B). (2,10-12, 46,47,56,57) Nakon reevaluacije (mikrobioloških nalaza/ili pozitivnog odgovora na terapiju) po potrebi se produžuje do 12 tjedana (III,B).(2,10-12,46,47,57)

Kada se kronični bakterijski prostatitis očituje težim kliničkim tijekom i češćim egzacerbacijama, preporučuje se kombinirana antimikrobna terapija fluorokinolonom i azitromicinom koji se tada primjenjuje u pulsnoj terapiji i u ukupnoj dozi od 4,5 do 6,0 g, a u tih bolesnika indiciran je zbog svoje protuupalne i imunomodulatorne aktivnosti te djelovanja na bakterijski biofilm. (58-60) U slučaju da se izoliraju intracelularne bakterije terapija izbora su tetraciklini ili makrolidi (IIb,B).(61,62) Karakteristike antimikrobnih lijekova za liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6. Karakteristike antimikrobnih lijekova za liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa (46)

Table 6. Characteristics of antimicrobial drugs for the treatment of chronic bacterial prostatitis (46)

Antibiotik / Antibiotic	Prednosti / Advantages	Nedostaci / Disadvantages	Preporuka / Recommendation
Fluorokinoloni / Fluoroquinolones	Povoljna farmakokinetika / <i>Favourable pharmacokinetics</i>	Zavisno o sastavu / <i>Depending on the substance</i>	Preporučiti/ <i>Recommend</i>
	Izvršno prodiranje u prostatu / <i>Excellent penetration into the prostate</i>	Interakcija s drugim lijekovima / <i>Drug interaction</i>	
	Dobra bioraspoloživost/ <i>Good bioavailability</i>	Fototoksičnost/ <i>Phototoxicity</i>	
	Jednaka oralna ili parenteralna farmakokinetika (zavisno o supstanci)/ <i>Equivalent oral and parenteral pharmacokinetics (depending on the substance)</i>	Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom / <i>Central nervous system adverse events</i>	
	Dobro djelovanje na tipične i atipične uzročnike i <i>P. aeruginosa</i> / <i>Good activity against typical and atypical pathogens and P. aeruginosa</i>		
	Općenito dobar sigurnosni profil/ <i>In general, good safety profile</i>		
Kotrimoksazol / <i>Co-trimoxazole</i>	Dobro prodiranje u prostatu/ <i>Good penetration into prostate</i>	Ne djeluje na <i>Pseudomonas</i> , neke enterokoke i neke <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>No activity against Pseudomonas, some enterococci and some Enterobacteriaceae</i>	Razmotriti / <i>Consider</i>
	Dostupan oralni i parenteralni oblik / <i>Oral and parenteral forms available</i>		
	Relativno jeftin / <i>Relatively cheap</i>		
	Nije potreban nadzor / <i>Monitoring unnecessary</i>		
	Aktivan prema većini relevantnih uzročnika / <i>Active against most relevant pathogens</i>		
Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Jeftini / <i>Cheap</i>	Ne djeluju na <i>P. aeruginosa</i> / <i>No activity against P. aeruginosa</i>	Sačuvati za posebne indikacije / <i>Reserve for special indications</i>
	Dostupan oralni i parenteralni oblik / <i>Oral and parenteral forms available</i>	Nepouzdana aktivnost prema koagulaza-negativnim stafilokokima, <i>E. coli</i> , druge <i>Enterobacteriaceae</i> i enterokoke / <i>Unreliable activity against coagulase-negative staphylococci, E.coli, other Enterobacteriaceae, and enterococci</i>	
	Dobro djelovanje na klamidiju i mikoplazmu / <i>Good activity against Chlamydia and Mycoplasma</i>	Kontraindicirani kod zatajenja bubrega i jetre / <i>Contraindicated in renal and liver failure</i>	
		Rizik od senzibilizacije kože / <i>Risk of skin sensitization</i>	
Makrolidi / <i>Macrolides</i>	Razmjerno učinkoviti na Gram-pozitivne bakterije / <i>Reasonably active against Gram-positive bacteria</i>	Mali broj potkrepljujućih podataka iz kliničkih istraživanja / <i>Minimal supporting data from clinical trials</i>	Sačuvati za posebne indikacije / <i>Reserve for special indications</i>
	Aktivni prema klamidiji / <i>Active against Chlamydia</i>	Nepouzdana aktivnost prema Gram-negativnim bakterijama / <i>Unreliable activity against Gram-negative bacteria</i>	
	Dobro prodiranje u prostatu / <i>Good penetration into prostate</i>		
	Relativno ne-toksični / <i>Relatively non-toxic</i>		

7.3.1. PRAĆENJE

Rutinsko praćenje s ponavljanjem lokalizacijskih metoda četiri ili dvije čaše treba trajati najmanje 6 mjeseci (**IIb,B**). (32,63-67) Nakon oporavka potrebna je reevaluacija urotrakta radi isključenja eventualnog predležućeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija itd) (**IV,C**). (11,12,14)

7.4. BAKTERIJSKI PROSTATITIS UZROKOVAN SPOLNO PRENOSIVIM UZROČNICIMA

Ako su uzročnici akutnog bakterijskog prostatitisa *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* i *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu jest duljina trajanja kliničkih simptoma i dokaz uzročnika. Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom, levofloksacinom ili eritromicinom.

(3,37,59,62) Za liječenje akutnog, kroničnog i asimptomatskog prostatitisa uzrokovanog bakterijom *C.trachomatis* preporučuje se azitromicin u ukupnoj dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna primijenjen kao pulsna terapija tijekom tri dana tjedno u dozi 1 x 500 mg na dan. Nova klinička indikacija za primjenu azitromicina je klamidijski prostatitis (XX ubaciti referencu Halmed: Sažetak opisa svojstava lijeka, <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-560.pdf>) Doksiciklin se primjenjuje u dozi 2 x 100 mg, ofloksacin u dozi 2 x 300 do 2 x 400 mg tijekom 2 do 4 tjedna, a levofloksacin u dozi 1 x 500 mg na dan također tijekom 2 do 4 tjedna (Tablica 7) (**III,B**). (37,53,62,68-70) Istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu/partnera. Klinička su ispitivanja pokazala da se kronični klamidijski prostatitis uspješnije liječi antimikrobnom kombinacijom azitromicina i levofloksacina, čemu pridonose antimikrobno, protuupalno i imunomodulatorno djelovanje azitromicina. (35,36)

((SAD VIDIM DA JE TOČKA ISPRED LIT. A UVIJEK JE TREBA PREBACITI IZA ZAGRADE, I OVDJE NE SPOMINJATI BIOFILM, TO SU KLAMIDIJE I ATIPIČNI UZROČNICI GDJE BIOFILMA NEMA))

Tablica 7. Liječenje prostatitisa uzrokovanog *C.trachomatis*, *U.urealyticum* i *M. genitalium*

Table 7. Treatment of prostatitis caused by *C.trachomatis*, *U.urealyticum* and *M. genitalium*

PRVI IZBOR / FIRST CHOICE

AZITROMICIN u ukupnoj dozi 4,5 g oralno, kroz 3 tjedna primijenjen kao PULSNA

TERAPIJA – 3 dana tjedno u dozi 1x500 mg na dan

/ AZITHROMYCIN in a total dose of 4.5 g orally, for 3 weeks administered as PULSED

THERAPY – 3 days per week in a dose of 1x500 mg per day

LEVOFLOKSACIN 500 mg oralno na dan kroz 2 - 4 tjedna

/ LEVOFLOXACIN 500 mg orally every day for 2 - 4 weeks

OFLOKSACIN 2 x 300 mg do 2 x 400 mg oralno tijekom 2 do 4 tjedna

/ OFLOXACIN 2 x 300 mg up to 2 x 400 mg orally during 2 to 4 weeks

DRUGI IZBOR (kod rezistencije ili nepodnošljivosti) / SECOND CHOICE (in case of resistance or intolerance)

DOKSICIKLIN 2 x 100 mg oralno na dan kroz 3 – 4 tjedna

/ DOXYCYCLINE 2 x 100 mg orally per day for 3 – 4 weeks

7.5. SINDROM KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI

(KRONIČNI NEBAKTERIJSKI PROSTATITIS)

Najčešća forma sindroma prostatitisa je skupina III, dakle kronični nebakterijski prostatitis/ sindrom kronične zdjelične boli, koja čini 90% svih oblika sindroma prostatitisa. (18) Bolesnici sa sindromom kronične zdjelične boli tretiraju se zbog polimorfije simptoma mnogim medikamentima i fizikalnim postupcima. Ovi bolesnici predstavljaju izrazito heterogenu skupinu kako zbog simptoma tako i zbog etiologije. Ne postoji dijagnostički postupak koji bi predstavljao zlatni standard za ovu skupinu bolesnika. Diagnoza se donosi najčešće anamnestički i nakon isključenja drugih bolesti. U do sada objavljenoj literaturi nema dovoljno konzistentnih podataka, pa tako za sada nema dovoljno argumenata za donošenje nedvojbenih smjernica za liječenje ove kategorije prostatitisa (IV,C).(11,12,71-74, 90-95)

7.5.1. UPALNI OBLIK

Etiologija i patogeneza kroničnog nebakterijskog prostatitisa – upalnog oblika sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije najčešće je nepoznata. Prema definiciji u ovu su grupu razvrstani bolesnici u kojih se standardnim mikrobiološkim postupcima ne može dokazati bakterijska etiologija, a imaju leukocite u spermi, eksprimatu i urinu nakon masaže prostate. (1-4,16,17) Liječenje ovih bolesnika je empirijsko. Iako se u bolesnika s upalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli

klasičnim metodama ne detektiraju klasični uropatogeni, ipak treba pokušati antibiotsku terapiju u trajanju od najmanje dva do četiri tjedana fluorokinolonima kao monoterapija ili u kombinaciji s alfa-blokatorima i drugim lijekovima (Tablica 8) **(III,B)**.(11,12,46,57)

Tablica 8. Liječenje upalnog oblika kronične zdjelične boli/ nebakterijskog prostatitisa
(1-4,10-12, 46,47,50)

Table 8. Treatment of inflammatory chronic pelvic pain / nonbacterial prostatitis (1-4,10-12, 46,47,50)

LIJEKOVI/ FIZIKALNA TERAPIJA DRUGS/PHYSICAL THERAPY	PUT PRIMJENE/ OPASKA ROUTE / REMARK
Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) / <i>Empirical antimicrobial therapy (fluoroquinolones, cotrimoxazole, doxycycline)</i>	Oralno/ 2 tjedna / <i>Orally / 2 weeks</i> Kod kliničkog poboljšanja produljiti na 4 tjedna / <i>In case of clinical improvement prolong to 4 weeks</i>
Alfa-blokatori / <i>Alpha-blockers</i>	Oralno/ 3 – 6 mjeseci i dulje / <i>Orally / 3-6 months and longer</i>
Nesteroidni anti-upalni lijekovi / <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	Oralno/ 1 – 3 mjeseca / <i>Orally / 1 – 3 months</i> Moguća kombinacija s masažom prostate svaki tjedan / <i>Possible combination with prostate massage every week</i>
Biljni ekstrakti / <i>Plant extracts</i>	Oralno/ više mjeseci / <i>Orally / several months</i>
Sulbutamin (400 mg/ dan) / <i>Sulbutamine (400 mg/day)</i>	Oralno/ 4 mjeseca / <i>Orally / 4 months</i>
Liofilizirani bakterijski lizat <i>E.coli</i> / <i>E. coli lyophilized bacterial lysate</i>	Oralno/ 3 mjeseca / <i>Orally / 3 months</i>
Masaža prostate – tjedno / <i>Prostate massage - weekly</i>	1 - 3 mjeseca / <i>1 - 3 months</i>

Mnoge kliničke studije potvrdile su pozitivan odgovor na ovu terapiju. (61,75) Ovaj sindrom mogu uzrokovati trihomonas, gljive, virusi, nedetektibilni ili nepoznati uzročnici te autoimuni procesi. Ako se kao uzročnik dokaže trihomonas, bolesnika ili partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom. (3,4,14) Metronidazol se u bolesnika s prostatitisom primjenjuje kroz najmanje dva tjedna s dnevnom dozom 1500 do 2000 mg. Tinidazol se primjenjuje u dozi od 1-2 g na dan tijekom dva šestodnevna razdoblja s razmakom od 1 mjesec. (3,4,13,14)

7.5.2. NEUPALNI OBLIK

Ovi bolesnici nemaju upalnog nalaza u ejakulatu, eksprimatu prostate niti u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. (1-4,16,17) U tih se bolesnika ne mogu ni primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa.(2) Kao etiološki čimbenici navode se prostaglandini, autoimunost, psihički poremećaji, neuromuskularna disfunkcija vrata mokraćnog mjehura ili urogenitalne dijafragme, alergija i drugo. (74,76-83) Za sada nema pouzdano učinkovite terapije za liječenje ovih bolesnika. (11,12,71,72,73,84) Mogućnosti liječenja neupalnog oblika sindroma kronične zdjelične boli prikazane su u Tablici 9 i izvan su okvira ovih smjernica (IV,C).

Tablica 9. Liječenje neupalnog oblika kronične zdjelične boli/ prostatodinija

(1-4,10,47)

Table 9. Treatment of non-inflammatory chronic pelvic pain / prostatodynia (1-4,10,47)

LIJEKOVI/ FIZIKALNA TERAPIJA DRUGY/ PHYSICAL THERAPY	PUT PRIMJENE/ OPASKA ROUTE / NOTE
Alfa-blokatori / <i>Alpha-blockers</i>	Oralno/ 3 – 6 mjeseci / <i>Orally / 3 - 6 months</i>
Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) / <i>Empirical antimicrobial therapy (fluoroquinolones, cotrimoxazole, doxycycline)</i>	Oralno/ 2 tjedna / <i>Orally / 2 weeks</i>
Niske doze benzodiazepina (diazepam, 2 mg/ dan; klonazepam 0,5 mg/ dan / <i>Low levels of benzodiazepine (diazepam, 2 mg/ day; clonazepam 0.5 mg/ day)</i>	Oralno/ 3-6 mjeseci / <i>Orally / 3-6 months</i>
Antidepresivni lijekovi (sertralin 5 mg/ dan) / <i>Antidepressants (sertraline 5 mg/day)</i>	Oralno/ 4-8 tjedana / <i>Orally / 4-8 weeks</i>
Inhibitori 5-alfa reduktaze / <i>5-alpha-reductase inhibitors</i>	Oralno / <i>Orally</i>
Inhibitori 5-fosfodiesteraze / <i>phosphodiesterase type 5 inhibitors</i>	Oralno / <i>Orally</i>
Nesteroidni anti-upalni lijekovi / <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	Oralno/ 2 – 4 tjedna / <i>Orally / 2 – 4 weeks</i>
Termoterapija / <i>Thermotherapy</i>	Prema specijalističkom protokolu / <i>According to specialist protocol</i>
Akupunktura / <i>Acupuncture</i>	Prema specijalističkom protokolu / <i>According to specialist protocol</i>
Izvantjelesna magnetska inervacija/ <i>Extracorporeal magnetic innervation</i>	Prema specijalističkom protokolu / <i>According to specialist protocol</i>
Masaža prostate – tjedno / <i>Prostate massage - weekly</i>	1 – 3 mjeseca / <i>1 – 3 months</i>
Biljni ekstrakti / <i>Plant extracts</i>	Oralno/ više mjeseci / <i>Orally / several months</i>

7.6. ASIMPTOMATSKI UPALNI PROSTATITIS

U većine muškaraca liječenje nije potrebno.(11,12) Asimptomatski upalni prostatitis predstavlja histološki prostatitis u bioptičkom materijalu prostate i s leukocitima u ejakulatu, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže. Histološka, subklinička upala vrlo je čest, gotovo ubikvitaran nalaz u biopsijama prostate muškaraca bez dokazanog karcinoma i bez kliničkih znakova prostatitisa. (38,39) U recentnim istraživanjima potvrđeno je da upala u prostati svojim učinkom na vrijednosti PSA i njegovih frakcija biokemijski imitira karcinom te na taj način smanjuje njegovu osjetljivost i specifičnost u ranoj detekciji. (38,39,85,86)U 50% bolesnika s histološkim prostatitisom i povišenim vrijednostima PSA nakon provedenog antimikrobnog liječenja u trajanju 2 do 4 tjedna fluorokinolonima vrijednosti PSA se normaliziraju (III,B).(87) Ponovno određivanje PSA treba odgoditi najmanje tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja (III,B).(88)

Empirijsko antimikrobno liječenje se provodi prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičkom hiperplazijom ili karcinomom prostate u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se nadalje u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom, te ako je uzročnik *C.trachomatis*. (3,69,70)

8. KOMBINACIJSKA TERAPIJA ANTIBIOTIKA I α -BLOKATORA

U recentnim publikacijama pokazalo se da je uvođenje α -blokatora uz antibiotsku terapiju u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom i sindromom kronične zdjelice boli dovelo do brže rezolucije opstruktivnih i iritativnih smetnji mokrenja (III,B). (84,89)

9. KIRURŠKO LIJEČENJE

U bolesnika s akutnim prostatitisom i kompletnom retencijom urina drenaža mjehura se rješava postavljanjem suprapubične punkcije cistostome (III,B). Postavljanje trajnog katetera je kontraindicirano. U prvih 12 sati retencija se može tretirati jednokratnom kateterizacijom (III,B). Kirurški tretman treba izbjegavati u bolesnika sa sindromom prostatitisa i indiciran je samo kada je potrebno drenirati apsces prostate (IV,C).(11,12,43,44)

10. ZAKLJUČAK

Sindrom prostatitisa je i danas čest i značajan dijagnostički i terapijski problem te je u većine bolesnika potreban individualni i interdisciplinarni timski pristup uz suradnju urologa, infektologa, mikrobiologa te **proktologa, reumatologa i psihijataru**. Antimikrobno liječenje je indicirano u bolesnika s akutnim bakterijskim prostatitisom, kroničnim bakterijskim prostatitisom, upalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije kojih su dio i bolesnici s bakterijskim prostatitisom u kojih uzročnik nije dokazan klasičnim mikrobiološkim metodama, te u odabраних bolesnika s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije i bolesnika s asimptomatskim upalnim prostatitisom.

11. SAŽETAK PREPORUKA

Stupanj preporuke	Tvrdnja (literaturni navod)
A	Prilikom odlučivanja o dijagnostici i terapiji sindroma prostatitisa potrebno je koristiti NIH klasifikaciju. (1,16,17,19)
B	Bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom pokazuju simptome i znakove akutne infekcije mokraćnog sustava s izraženim iritativnim i opstruktivnim smetnjama mokrenja te bol urogenitalne regije i opće simptome infekcije. (2,16,21,22,23,24)
B	U bolesnika s akutnim prostatitisom prostata je na opip izrazito bolna, topla, sukulentna i mekana, analni sfinkter je često hipertoničan. (11,23,24,26)
B	U bolesnika s akutnim prostatitisom masaža prostate je izričito kontraindicirana zbog opasnosti od potenciranja bakterijemije i/ili sepse. (11,23,24,26)
B	Dijagnoza akutnog bakterijskog prostatitisa postavlja se već na temelju kliničke slike, simptoma i znakova. (1,2,3,4,11,12)
B	Analiza sedimenta i kultura srednjeg mlaza urina dostatna je u dijagnostici akutnog prostatitisa. (28,29,30)
B	Escherichia coli je najčešći uročnik bakterijskog prostatitisa. (6,48,49)
B	Antimikrobno liječenje akutnog prostatitisa je empirijsko i provodi se penicilinima širokog spektra, cefalosporinima druge ili treće generacije ili fluorokinolonima. (10,11,46,47)
B	U blažim slučajevima kada nije potrebna hospitalizacija terapija prvog izbora su fluorokinoloni. (3,4,10-12,44,50)
B	Izbor antimikrobnog lijeka treba korigirati prema nalazu antibiograma. (3,4,10,11)
B	Liječenje akutnog prostatitisa treba trajati najmanje 4 tjedna. (3,4,10-12,44,50)
B	Retencija urina liječi se postavljanjem suprapubične punkcije cistostome ili jednokratnom kateterizacijom u prvih 12 sati. Postavljanje trajnog katetera je kontraindicirano. (11,12,43,44)
B	Nakon preboljelog akutnog prostatitisa reevaluaciju bakteriološkim lokalizacijskim kulturama treba provesti unutar tri mjeseca nakon provedene terapije. (51)
B	Da bi se postavila dijagnoza kročnog prostatitisa simptomi moraju trajati najmanje tri mjeseca. (16,17, 21)
B	Kronični bakterijski prostatitis najčešći je uzrok rekurentnih mokraćnih infekcija u muškaraca i očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti simptoma. (1-4,24,25)
B	Kod kroničnog prostatitisa nalaz prostate pri digitorektalnom pregledu najčešće je posve normalan. (11,23,24,26)
B	U dijagnostici i praćenju bolesnika sa sindromom prostatitisa preporuča se korištenje NIH-CPSI upitnika za kvantifikaciju simptoma. (27)
B	Meares-Stameyev test "4 čaše" zlatni je standard u dijagnostici bolesnika s kroničnim prostatitisom. (15,19,30)
C	Test "2 čaše" razumna je opcija u slučajevima kada se ne može dobiti eksprimat prostate. (11,12,31)
A	Fluorokinoloni su antibiotici prvog izbora za liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa (1-4,10-12, 46,47,50,55)
B	U slučaju rezistencije izolata na kinolone terapijska opcija je sulfometoksazol-trimetoprim (3,4,10-12,46,47,55)
B	Ako je prostatitis uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima terapija se provodi

	azitromicinom ("pulsna terapija"), doksiciklinom, ofloksacinom, levofloksacinom ili eritromicinom. (37,53,62,68-70)
A	Klinička indikacija za primjenu azitromicina je klamidijski prostatitis. (Ubaciti Ref XX)
B	Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa provodi se peroralno u trajanju od najmanje 4 tjedna. (2,10-12, 46,47,56,57)
B	Nakon reevaluacije (bakterioloških kultura i/ili pozitivnog odgovora na terapiju) terapija se po potrebi produžuje do 12 tjedana (2,10-12,46,47,57)
B	Rutinsko praćenje nakon preboljelog kroničnog bakterijskog prostatitisa s ponavljanjem lokalizacijskih kultura treba trajati najmanje 6 mjeseci (32,63-67)
C	Ako je prostatitis uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu/partnera (37,53,62,68-70)
B	Uvođenje α -blokatora uz antibiotsku terapiju dovodi do brže rezolucije opstruktivnih i iritativnih smetnji mokrenja(84,89)
C	Iako bolesnici s prostatitisom često imaju povišene vrijednosti PSA, rutinsko određivanje PSA ne preporuča se u obradi (11,12)
B	U slučaju povišenih vrijednosti, ponovno određivanje PSA treba odgoditi najmanje tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja (88)
B	Ultrazvučni pregled s utvrđivanjem rezidualnog urina preporuča se bolesnicima s izraženim opstruktivnim smetnjama mokrenja (11,12,43,44)
C	Transrektalni ultrazvuk ne preporuča se u rutinskoj obradi. Indiciran je kada se postavi sumnja na apsces prostate. (11,42)
C	Biopsija prostate ne preporuča se u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom. (11,12)
C	Urodinamska obrada ne preporuča se bolesnicima s prostatitisom i indicira se vrlo rijetko. (45)
C	Kirurški tretman treba izbjegavati u bolesnika sa sindromom prostatitisa i indiciran je samo kada je potrebno drenirati apsces prostate. (11,12,43,44)
C	Klinička i radiološka evaluacija urotrakta provodi se radi isključenja eventualnog predležućeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija itd). (11,12,14)
C	Za dijagnostiku i liječenje kategorije III i IV sindroma prostatitisa u do sada objavljenoj literaturi nema dovoljno konzistentnih podataka, pa tako za sada nema dovoljno argumenata za donošenje nedvojbenih smjernica (11,12,71-74)

LITERATURA:

1. McGowan CC, Krieger J. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. str. 1381-7.
2. Wagenlehner FME, Naber KG, Weidner W. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Cohen J. Infectious Diseases. 3. izd. China: Mosby Elsevier; 2010. str. 598-604.
3. Škerk V. Liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa. Medicus 2012;21:61-6.
4. Škerk V, Štimac G, Kraus O. Suvremeno liječenje sindroma prostatitisa. Medix 2011;17:126-30.
5. Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New Prospects for Chronic Prostatitis. Acta Clin Croat 2011;40:109-16.
6. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998;159:1224-8.
7. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH i sur. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. Urology 2003;61:60-4.
8. Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol 1996;155:965-8.
9. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. URL: <http://www.agreecollaboration.org/>
10. Škerk V, Andrašević AT, Andrašević S i sur. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections - Croatian national guidelines. Lijec Vjesn 2009;131:105-18.
11. European Association of Urology: Guidelines on urinary and male genital tract infections. Arnhem, the Netherlands: Drukkerij Gelderland bv, 2014: p. 66-70.
12. Clinical Effectiveness Group. United Kingdom national guideline on the management of prostatitis. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2008. URL: <http://www.bashh.org>
13. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). URL: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
14. Krhen I, Škerk V, Schoenwald S, Mareković Z. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89-98.
15. Stamey TA. Urinary infection in males. U: Stamey TA, ur. Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore: Wilkins & Wilkins, 1980, str. 342-429.
16. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236-7.
17. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease

- (NIDDK).Chronic prostatitis workshop. Bethesda, Maryland, 1995, Dec 7-8.
18. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19 Suppl 3:S119-25.
 19. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5(5):492-518.
 20. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978;120(2):266.
 21. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):205-11.
 22. Meares EM, Jr. Prostatitis. *Med Clin North Am* 1991;75(2):405-24.
 23. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997;49(6):809-21.
 24. Nickel JC, Lower urinary tract evaluation. Prostatitis and related conditions, in Campbell's urology, Walsh PC, Editor. 2002, Saunders: Philadelphia; London. p. 4 v. (xl, 3954 p.).
 25. Krieger JN. Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin* 1998;47:4-15.
 26. Neal DE. Acute bacterial prostatitis. U: Nickel JC, ur. *Textbook of prostatitis*. Isis Medical Media: Oxford. 1999. str. 115-122.
 27. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr i sur. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162(2):369-75.
 28. Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 Suppl 1: S91-5.
 29. Weidner W, Wagenlehner FM, Marconi M, Pilatz A, Pantke KH, Diemer T. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: andro logical implications. *Andrologia* 2008;40(2):105-12.
 30. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. U: Armstrong D, Cohen J, ur. *Infectious Diseases*. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999. str. 1-58.
 31. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y i sur. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176 (1): 119-24.
 32. Weidner W, Ludwig M, Braehler E, Schiefer HG. Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):103-6.
 33. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for

microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia* 2003;35(5):258-62.

34. Cai T, Mazzoli S, Bartoletti R, Tiscione D, Malossini G. May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatitis infection? Chronic prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: a challenge for the urologist. *Andrologia* 2011;43:84.
35. Magri V, Marras E, Škerk V i sur. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia* 2010;42:366-75.
36. Smelov V, Gorelov A, Smelova N, Krylova T. Singledrug or combined antibacterial therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis and *Chlamydia trachomatis*? *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S83-7.
37. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother* 2001;13:664-5.
38. Stimac G, Spajic B, Reljic A i sur. Effect of histological inflammation on total and free serum prostate-specific antigen values in patients without clinically detectable prostate cancer. *Korean J Urol* 2014;55(8):527-32.
39. Stimac G, Reljic A, Spajic B i sur. Aggressiveness of inflammation in histological prostatitis – correlation with total and free prostate specific antigen levels in men with biochemical criteria for prostate biopsy. *Scott Med J* 2009;54(3):8-12.
40. Lee JC, Muller CH, Rothman I i sur. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol* 2003;169(2):584-8.
41. Blenk H, Hofstetter A. Complement C3, coeruleplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostatic adenitis and their diagnostic value. *Infection*. 1991;19 Suppl 3:S138-40.
42. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am* 1989;16(4):763-72.
43. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Schiefer HG, Weidner W. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology* 1999; 53(2):340–5.
44. Ludwig M. Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia* 2008;40(2):76–80.
45. Strohmaier WL, Bichler KH. Comparison of symptoms, morphological, microbiological and urodynamic findings in patients with chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. Is it possible to differentiate separate categories? *Urol Int* 2000;65(2):112–6.
46. Bjerklund Johansen TE, Grüneberg RN, Guibert J i sur. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457-66.
47. Magri V, Perletti G, Bartoletti R i sur. Critical issues in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:75-82.
48. L'opez-Plaza L, Bostwick DG. Prostatitis. *Pathology of the prostate*, ur. Bostwick DG. New York:

Churchill Livingstone, 1990.

49. Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987;80(12):1533–6.
50. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA i sur. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):1-4.
51. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int* 2004;93(1):93–6.
52. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:71-5.
53. Škerk V, Mareković I, Markovinović L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy* 2005;52:9-11.
54. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:337-44.
55. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49(6):269–79.
56. Kurzer E and Kaplan S, Cost effectiveness model comparing trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2002;42(2):163–6.
57. Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):23-6.
58. Kolumbić Lakoš A, Škerk V, Maleković G i sur. A switch therapy protocol with intravenous azithromycin and ciprofloxacin combination for severe, relapsing chronic bacterial prostatitis: a prospective non-comparative pilot study. *J Chemother* 2011;23:350-3.
59. Perletti G, Škerk V, Magri V i sur. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Mol Med Report* 2011;4:1035-44.
60. Magri V, Montanari E, Škerk V i sur. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2011;13:819-27.
61. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S i sur. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Urol Int* 1993;51(3):129-32.
62. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457-62.
63. Naber KG. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(1): 18–27.

64. Bundrick W, Heron SP, Ray P i sur. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62(3): 537–41.
65. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F i sur. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, randomized, double-blind trial. *J Chemother* 2007;19(3):304–8.
66. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, noncomparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(2):143–9.
67. 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(2):145–53.
68. Etienne M, Chavanet P, Sibert L i sur. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008;8:12.
69. Škerk V, Krhen I, Lisić M i sur. Azithromycin: 4.5- or 6.0- gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis* - a randomized study. *J Chemother* 2004;16:408-10.
70. Škerk V, Krhen I, Lisić M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-91.
71. Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR. Management of Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Evidence-Based Approach. *Urology* 2006;67(5):881-888.
72. Jang T, Schaeffer A. Chronic prostatitis. *Clinical Evidence*. Volume 13, 2005.
73. Nickel JC, Downey J, Arden D, Clark J, Nickel K. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:551-554.
74. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744-748.
75. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ i sur. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41(4):301-7.
76. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, Shattock R, Hay P. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int* 2006;97:1043-1046.
77. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ i sur. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002;167:753-756.
78. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE i sur. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil-activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology*

2000;56:1025-1029.

79. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol* 2002;168:331-335.
80. John H, Maake C, Barghorn A i sur. Immunological alterations in the ejaculate of chronic prostatitis patients: clues for autoimmunity. *Andrologica* 2003;35:294-299.
81. Batstone GR, Doble A, Gaston JS. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Clin Exp Immunol* 2002;128:302.
82. Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn* 2006; 25:46-49.
83. Zermann, DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt R. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 161;903-908.
84. Alexander RB, Propert KJ, Scaheffer AJ i sur. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581-9.
85. Jung K ET, Meyer A, Lein M i sur. Ratio of free to total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998;159:1595-8.
86. Meyer A, Jung K, Lein M i sur. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. *Int J Cancer* 1997;74:630-6.
87. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA i sur. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167(4):1723-6.
88. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306.
89. Barbaliás GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159(3):883-7.
90. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J i sur. Guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology, 2014.
91. NICE. Neuropathic pain – pharmacological management. Clinical guideline 173, 2013
92. NICE. Depression in adults. Clinical guideline 90, 2009.
93. NICE. Depression in adults with a chronic physical health problem. Clinical guideline, 2009.
94. NICE. Lower urinary tract symptoms. Clinical guideline 97, 2010.
95. British Society for Sexual Medicine. Guidelines on the management of erectile dysfunction. [www.bssm.org.uk/downloads/ BSSM_ED_Management_Guidelines_2013.pdf](http://www.bssm.org.uk/downloads/BSSM_ED_Management_Guidelines_2013.pdf)

- referencu 11 provjeriti
- reference 90 – 95 citirati kroz tekst
- dodati referencu Vraneš J, Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. Med Glas 2009; 6:147-165.
- Halmed: Sažetak opisa svojstava lijeka, (<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-560.pdf>)