

Leczenie zakażeń dróg moczowych u nieciężarnych kobiet



WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW

ACOG Practice Bulletin, numer 91, marzec 2008

Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych lekarze rozpoznają zakażenie układu moczowego (ZUM) co najmniej raz w roku u 11% kobiet, a prawdopodobieństwo jego wystąpienia w ciągu życia kobiety wynosi 60%.^{1,2} Mimo tak częstego występowania ZUM w strategiach rozpoznawania tej choroby panuje zamęt, a zmiany oporności drobnoustrojów wywołujących te zakażenia wymagają wprowadzenia zmian w tradycyjnych schematach leczenia. Celem tego opracowania jest przedstawienie sposobów rozpoznawania, leczenia i zapobiegania niepokwiklanemu bakteryjnemu zapaleniu pęcherza i ostremu bakteryjnemu odmiedniczkowemu zapaleniu nerek u kobiet niebędących w ciąży. Powikłane ZUM (tj. występujące u chorych na cukrzycę, z nieprawidłowościami anatomicznymi, po przebytej operacji urologicznej, z kamicą moczową w wywiadzie, cewnikiem w pęcherzu moczowym, obrażeniami rdzenia kręgowego, zaburzeniami układu odpornościowego lub u ciężarnych) to zróżnicowana grupa zakażeń, która wykracza poza ramy tej publikacji.

Wprowadzenie

Definicje

Zakażenie układu moczowego jest jednym z najczęstszych bakteryjnych za-

każeń występujących u dorosłych, które może dotyczyć dolnych i górnych dróg moczowych. Mianem bezobjawowego bakteriomoczu określa się obecność istotnej liczby bakterii w moczu u osób bez objawów. Jeśli zakażenie jest ograniczone do dolnych dróg moczowych i występują zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz oraz parcia naglące, a niekiedy tkliwość w okolicy nadłonowej, mamy do czynienia z zapaleniem pęcherza moczowego. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jest zakażeniem miąższu nerek i układu kielichowo-miedniczkowego ze współistniejącym istotnym bakteriomoczem, którym towarzyszą zwykle gorączka i ból w okolicy lędźwiowej. Nawracające po właściwym leczeniu ZUM wywoływane przez ten sam drobnoustroj określa się mianem nawrotowego ZUM. Ponowne zakażenie jest to nawrót ZUM spowodowany bakterią wyhodowaną po leczeniu i uzyskaniu jałowego posiewu moczu lub wywołany zakażeniem inną bakterią.

Częstość występowania i epidemiologia

Zakażenie układu moczowego powoduje znaczne obciążenie kliniczne i finansowe systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych. Około 62,7 miliona dorosłych w wieku od 20 lat wżwyż zgłasza co najmniej jeden epizod ZUM lub zapalenia pęcherza moczowego,³ w tym 50,8 miliona (81%) stanowią kobiety. Oszacowano, że w 2000 r. z powodu ZUM do gabinetów lekarskich i przychodni zgłosiło się 11 milionów dorosłych w wieku 20 i więcej lat (w tym około 9 milio-

nów kobiet). Poniesione przez system opieki zdrowotnej w 2000 r. koszty rozpoznawania i leczenia ZUM oszacowano na 3,5 miliarda dolarów.^{2,3} Ponad połowa kobiet przynajmniej raz w życiu zachoruje na ZUM,¹ a u 3-5% wszystkich kobiet pojawią się liczne nawroty.⁴ Częstość występowania bezobjawowej bakteriurii jest również większa u kobiet niż u mężczyzn, stwierdza się ją bowiem u 5-6% młodych, aktywnych seksualnie kobiet w porównaniu z mniej niż 0,1% młodych mężczyzn. Częstość ta zwiększa się do 20% u kobiet w wieku powyżej 65 lat.⁵

Patofizjologia i mikrobiologia

Zakażenia dróg moczowych są wynikiem interakcji między czynnikami biologicznymi i behawioralnymi charakterystycznymi dla gospodarza a zjadliwością drobnoustrojów. Większość z nich jest spowodowana zakażeniami wstępującymi z cewki moczowej do pęcherza. Żeńska cewka moczowa jest krótka, a w dolnej jednej trzeciej skolonizowana przez drobnoustroje patogene pochodzące z fizjologicznej flory pochwy lub florę jelitową. Bakterie przemieszczają się w górę cewki moczowej podczas jej masażu, stosunku płciowego oraz wprowadzania narzędzi/cewnika do pęcherza. W kolonizacji i zakażeniu w obrębie pęcherza moczowego główną rolę odgrywają czynniki bakteryjne. Choć ZUM może wywołać wiele szczepów bakteryjnych, najczęściej (80-90%) patogenem jest pałeczka okrężnicy (*Escherichia coli*, głównie serotypy antygenowe O, K i H).^{1,4-6} Wymienione serotypy *E. coli* cechują się wieloma

Dokument ten został opracowany przez ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology z udziałem Jeanne Sheffield, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicytom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Tych wytycznych nie należy traktować jako wyłącznego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

RAMKA

Czynniki ryzyka zakażenia dróg moczowych u kobiet przed i po menopauzie

Kobiety przed menopauzą

- Przebyte zakażenia dróg moczowych
- Częsta lub niedawna aktywność seksualna
- Stosowanie krążków dopochwowych
- Stosowanie środków plemnikobójczych
- Przebyte liczne porody
- Cukrzyca
- Otyłość
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- Wrodzone wady anatomiczne
- Kamica układu moczowego
- Zaburzenia neurologiczne lub choroby wymagające wprowadzenia cewnika moczowego na stałe lub powtarzanego cewnikowania pęcherza moczowego

Kobiety po menopauzie

- Zanik nabłonka pochwy
- Niecałkowite opróżnianie pęcherza
- Niewłaściwa higiena okolicy krocza
- Cystocele, rectocele, uretrocele, wypadanie macicy lub kikutu pochwy
- Przebyte zakażenia dróg moczowych
- Cukrzyca typu 1

czynnikami zjadliwości, ułatwiającymi kolonizację i zapalenie pochwy oraz dróg moczowych. Swoiste czynniki zjadliwości, takie jak obecność rzęsek typu 1, rzęsek P lub S, ułatwiają wiązanie z komórkami nabłonka pochwy i dróg moczowych. Te czynniki zwiększają również oporność na aktywność bakteriodoboczą surowicy i fagocytów organizmu gospodarza. Ponadto niektóre podgrupy *E. coli* wywołują wstępujące zakażenia mięszu nerek, przyczyniając się do rozwoju odmiedniczkowego zapalenia nerek (głównie *E. coli* z rzęskami P).

Pozostałe 10-20% ZUM powodują zakażenia innymi drobnoustrojami, rzadko kolonizującymi pochwę i okolice cewki moczowej.^{1,4-6} Częstą przyczyną zakażeń dolnych dróg moczowych jest gronkowiec saprofityczny (*Staphylococcus saprophyticus*) hodowany u 3% nieciężarnych, aktywnych seksualnie kobiet w wieku rozrodczym, chorych na odmiedniczkowe zapalenie nerek.⁷ U kobiet chorych na zapalenie pęcherza moczowego lub odmiedniczkowe zapalenie nerek hoduje się również szczepy *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* i *Enterobacter*, zwłaszcza wtedy, gdy występują nieprawidłowości strukturalne dróg

moczowych, kamica nerek lub po cewnikowaniu dróg moczowych.^{5,6} U chorych z nieprawidłowościami strukturalnymi rozpoznawano też zakażenia szczepami *Enterococcus*. U kobiet, którym cewnikowano drogi moczowe, coraz częściej stwierdza się zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi, w tym paciorkowcami z grupy B, z którymi współistnieją zakażenia grzybicze.⁶ Z dróg moczowych rzadko hoduje się drobnoustroje beztlenowe i mykoplazmy, które prawdopodobnie odgrywają mniejszą rolę w patogenezie ZUM.

Chociaż do zakażeń dróg moczowych dochodzi głównie drogą wstępującą, niekiedy ich przyczyną bywa rozsiew drogą krwi lub układu chłonnego. Drobnoustroje docierające z krwią mogą się rozsiewać w mięszu nerek podczas epizodów bakteriemii. Ropnie nerek tworzą się czasem z powodu bakteriemii w przebiegu bakteryjnego zapalenia wsierdzia wywołanego zakażeniem gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*). Opisywano też rzadkie występowanie odmiedniczkowego zapalenia nerek wywołanego posocznicy grzybiczą w przebiegu zakażenia szczepami *Candida* u hospitalizowa-

nych chorych. Zakażenie drogą układu chłonnego jest rzadką przyczyną ZUM, chociaż istnieją połączenia z układem chłonnym wzdłuż moczowodów i w nerkach, opisywano też zwrotny odpływ chłonki do nerek.⁸

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia ZUM u kobiet są różne w różnych grupach wiekowych. U dziewcząt w wieku szkolnym są nimi wady wrodzone układu moczowego oraz wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego. Czynniki ryzyka typowe dla kobiet przed i po menopauzie wymieniono w ramce. Wraz z wiekiem zwiększa się częstość występowania ZUM, prawdopodobnie z powodu niedoboru estrogenów i zaniku nabłonka pochwy, zaburzeń w oddawaniu moczu oraz niedostatecznej dbałości o higienę.^{7,9} U kobiet po menopauzie ważnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć ponowne pojawienie się ZUM jest również wcześniej przebyte zakażenie dróg moczowych.¹⁰

Rozpoznawanie**Wywiad i badanie przedmiotowe**

Ostre bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego często ujawnia się klinicznie zaburzeniami w oddawaniu moczu, w tym częstomoczem i parciami nagłącymi z powodu podrażnienia błony śluzowej cewki moczowej i pęcherza. Kobiety skarżą się też na ból lub ucisk nad spojeniem łonowym, rzadko natomiast obserwuje się krwiomocz. Niepowikłane zakażenie dolnych dróg moczowych rzadko przebiega z gorączką. Podobne dolegliwości mogą wywołać ostre zapalenie cewki moczowej wywołane zakażeniem dwoinką rzeżączki (*Neisseria gonorrhoeae*) lub *Chlamydia trachomatis*, albo ból z powodu zakażenia narządów płciowych wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) typu 1 bądź 2 – należy zatem wykluczyć te przyczyny.

W przeciwieństwie do tego w przebiegu odmiedniczkowego zapalenia nerek obserwuje się jednoczesne występowanie gorączki z dreszczami i bólem w okolicy lędźwiowej oraz roz-

maicie nasilone zaburzenia w oddawaniu moczu, parcia naglące i częstomocz. Silny ból w okolicy lędźwiowej promieniujący do pachwiny przemawia raczej za kamicą nerkową. Niekiedy ból nerki może promieniować do innych okolic jamy brzusznej, sugerując konieczność wykluczenia kamicy dróg żółciowych, zapalenia pęcherzyka żółciowego, zmian zapalnych w obrębie miednicy, owrzodzenia żołądka lub zapalenia wyrostka robaczkowego. U kobiet w podeszłym wieku ZUM przebiega niekiedy bezobjawowo, występuje ono od razu w postaci wstrząsu septycznego (posocznicy), dając wstępnie jedynie objawy nietrzymania moczu lub objawy nietrzymania i zakażenia pojawiają się jednocześnie.

Badania laboratoryjne

Bakteriomocz rozpoznaje się podczas badania próbki moczu pobranej w warunkach jałowych ze środkowego strumienia moczu. Za istotny bakteriomocz tradycyjnie przyjmuje się wyhodowanie 100 000 bakterii pojedynczego szczepu w mililitrze moczu. To badanie cechuje się znakomitą swoistością, ale jego czułość wynosi zaledwie 50%.¹ Czułość wzrasta, jeśli bakteriomocz rozpoznaje się po wykryciu 1000-10 000 bakterii w mililitrze moczu pobranego od chorego z objawami, nie wpływając przy tym znacząco na swoistość badania. Zastosowanie wskaźników oceniających występowanie w moczu esterazy lub azotynów leukocytów jest metodą bardzo szybką i tanią, której czułość wynosi 75%, a swoistość 82%.^{1,11} Jest to dobre badanie przesiewowe, ale uzyskanie ujemnego wyniku u kobiety z objawami zakażenia nakazuje i tak wykonanie badania ogólnego moczu lub posiewu moczu, ponieważ ocena za pomocą tego wskaźnika często przynosi wyniki fałszywie ujemne. Zwykle badanie ogólne moczu pozwala na rozpoznanie ropomoczu, za który uznaje się występowanie 10 leukocytów w mililitrze moczu, ale sam ropomocz nie jest wiarygodnym czynnikiem przepowiadającym zakażenie. Współistnienie ropomoczu i bakteriomoczu w badaniu mikrosko-

powym znacząco zwiększa prawdopodobieństwo występowania ZUM. Pomiar objętości moczu zalegającej po mikcji, wykonywanie badania urodynamicznego, cystouretroskopii lub badań obrazowych nie są uzasadnione ekonomicznie, chyba że u kobiety występują objawy powikłanego zakażenia lub kamicy nerek. Wykonanie tych badań rzadko jest jednak konieczne do rozpoznania ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego lub odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Oporność na leki przeciwbakteryjne

Podstawową konsekwencją bezkrytycznego zapisywania antybiotyków jest coraz większa oporność bakterii na te leki. Dane przedstawiające profile wrażliwości na antybiotyki wykazują alarmująco częstsze występowanie oporności na amoksycylinę i połączenie trymetoprymu z sulfametoksazolem, wynoszące w niektórych populacjach nawet więcej niż 30%.^{12,13} Wykonanie posiewu moczu i oznaczenie wrażliwości bakterii na antybiotyki jest szczególnie przydatne u chorych na ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i ułatwia zastosowanie właściwego sposobu leczenia. W celu ustalenia empirycznego leczenia chorych na ZUM należy przeanalizować dane pochodzące z obserwacji miejscowego rejonu ambulatoryjnego lub szpitalnego, jeśli są one dostępne. Dane te trzeba okresowo uaktualniać, bowiem wrażliwość bakterii z czasem się zmienia. Wskaźniki oporności przekraczające 15-20% stwarzają konieczność zmiany rodzaju antybiotyku.

Ogólne zasady leczenia

Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego

Dawniej leczenie chorych na niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego polegało na podawaniu przez 7-10 dni leków przeciwbakteryjnych. Uzyskane niedawno dane wskazują, że równie skuteczne jest leczenie trwające 3 dni, a wskaźnik wyleczeń przekracza 90%. Leki, których stosowa-

wanie zaleca się przez 3 dni, wymieniono w tabeli. Takie postępowanie jest podyktowane coraz częstszą opornością głównych bakterii wywołujących zakażenia dróg moczowych, bardzo szybkim wydalaniem leków z moczem oraz niemożnością całkowitego wyjałowienia pochwy ze szczepów Gram-ujemnych, co zwiększa ryzyko nawrotów zakażenia.^{5,14}

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

Odmiedniczkowe zapalenie nerek tradycyjnie jest leczone w szpitalu antybiotykami podawanymi pozajelitowo. Ostatnio jednak coraz częściej leczy się je ambulatoryjnie, jeśli to możliwe, co pozwala na zaoszczędzenie kosztów, choć takie postępowanie oparto na wynikach zaledwie kilku badań przeprowadzonych z udziałem dużych grup chorych.¹⁴ Jeśli kobieta jest poza tym zdrowa, w stabilnym stanie klinicznym i toleruje doustne przyjmowanie antybiotyków oraz płynów, leczenie ambulatoryjne jest akceptowalne i równie skuteczne.¹⁴ Podejmując decyzję o zastąpieniu leczenia szpitalnego ambulatoryjnym, należy wziąć pod uwagę rzetelność chorej oraz jej sytuację społeczną. Po pobraniu próbki moczu do badania bakteriologicznego rozpoczyna się leczenie antybiotykami wybranym empirycznie, co opisano bliżej w następnej części artykułu. U większości chorych na ostre zapalenie w pierwszej linii leczenia nie wykorzystuje się antybiotyków β -laktamowych. Wiele bakterii wywołujących odmiedniczkowe zapalenie nerek jest opornych na działanie ampicyliny, a wśród kobiet leczonych antybiotykami β -laktamowymi stwierdza się częste nawroty zakażenia. Jeśli natomiast przyczyną choroby jest zakażenie bakteriami Gram-dodatnimi, można zastosować amoksycylinę lub jej połączenie z kwasem klawulanowym. Niezależnie od schematu leczenia antybiotyk podaje się doustnie lub pozajelitowo standardowo przez 2 tygodnie, osiągając wyleczenie niemal u 100% chorych. Wyniki obserwowane po 2 tygodniach leczenia są porównywalne z uzyskiwanymi po sześciotygodniowym leczeniu pozaje-

TABELA

Schematy leczenia chorych na niepowikłane ostre bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego

Lek przeciwbakteryjny	Dawka	Działania niepożądane
Trymetoprym-sulfametoksazol	Jedna tabletkę (zawierająca 160 mg trymetoprymu i 800 mg sulfametoksazolu) dwa razy na dobę przez 3 dni	Gorączka, wysypka, nadwrażliwość na światło, neutropenia, małopłytkowość, jadłowstręt, nudności i wymioty, świąd, ból głowy, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna martwica naskórka
Trymetoprym	100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni	Wysypka, świąd, nadwrażliwość na światło, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka oraz aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Cyprofloksacyna	250 mg dwa razy na dobę przez 3 dni	Wysypka, splątanie, napady drgawek, niepokój, ciężka nadwrażliwość, hipoglikemia, hiperglikemia oraz pęknięcie ścięgna Achillesa (u chorych powyżej 60 r.ż.)
Lewofloksacyna	250 mg raz na dobę przez 3 dni	Jak dla cyprofloksacyny
Norfloksacyna	400 mg dwa razy na dobę przez 3 dni	Jak dla cyprofloksacyny
Gatyfloksacyna	200 mg raz na dobę przez 3 dni	Jak dla cyprofloksacyny
Makrokryształy nitrofurantoiny	50-100 mg cztery razy na dobę przez 7 dni	Jadłowstręt, nudności, wymioty, nadwrażliwość, neuropatia obwodowa, zapalenie wątroby, niedokrwistość hemolityczna oraz reakcje ze strony płuc
Makrokryształy jednowodzianu nitrofurantoiny	100 mg dwa razy na dobę przez 7 dni	Jak dla makrokryształów nitrofurantoiny
Trometamina fosfomycyny	3 g (puder) w pojedynczej dawce	Biegunka, nudności, wymioty, wysypka i nadwrażliwość

litowym, a częstość nawrotów jest taka sama. W ciągu 48-72 h od rozpoczęcia leczenia powinna być widoczna wyraźna poprawa kliniczna. Po zakończeniu dwutygodniowego leczenia zwykle wykonuje się kontrolny posiew moczu.

Nawracające zakażenia dróg moczowych

U kobiet ZUM często nawracają, a w ciągu roku po pierwszym zakażeniu nawrót następuje u 25-50% z nich. U 3-5% wszystkich kobiet przez wiele lat występują liczne nawroty schorzenia.^{1,4} Na początku leczenia trzeba zwrócić uwagę na występowanie znanych czynników ryzyka nawrotów zakażenia. Należą do nich: częste stosunki płciowe, długotrwałe stosowanie środków plemnikobójczych, stosowanie krążków dopochwowych, rozpoczęcie współżycia z nowym partnerem, zachorowanie na ZUM po raz pierwszy w młodym wieku oraz ZUM występujące u matki.^{15,16} Powinno się doradzać zmiany zachowania, takie jak zastępowanie środków plemnikobójczych innymi formami antykoncepcji. Zakażenie zwalcza się 3-dniowym

kursem jednego z leków przeciwbakteryjnych wymienionych w tabeli. Po 1-2 tygodniach należy wykonać posiew moczu, aby potwierdzić jego wyjałowienie.

U kobiet z częstymi nawrotami ZUM stałe profilaktyczne stosowanie takich leków, jak nitrofurantoina, norfloksacyna, cyprofloksacyna, trymetoprym, trymetoprym z sulfametoksazolem lub inny z leków wymienionych w tabeli raz na dobę, zmniejsza ryzyko nawrotu o 95%.⁴ Po 6-12 miesiącach takiego leczenia chorą ocenia się ponownie. Jeśli nawroty zakażenia wiążą się z aktywnością seksualną, korzystne może się okazać stosowanie profilaktyki po odbytym stosunku płciowym. Polega ona na przyjmowaniu po stosunku pojedynczej dawki jednego z leków wymienionych w tabeli. Stwierdzono, że takie postępowanie skutecznie zapobiega nawrotom ZUM.^{1,17,18}

Zakażenia dróg moczowych u kobiet po menopauzie

Na leczenie kobiet po menopauzie z powodu ZUM wpływa wiele czynni-

ków. Przyczyną zakażeń są u nich inne drobnoustroje niż u młodszych kobiet. W posiewach moczu rzadko hoduje się gronkowca saprofitycznego (*Staphylococcus saprophyticus*), powszechnie natomiast stwierdza się bakterie Gram-ujemne i pałeczki jelitowe (*Enterococcus*). Najczęstszym drobnoustrojem wywołującym ZUM jest pałeczka okrężnicy (*E. coli*). Na wybór leków, mający na celu ograniczenie ich toksyczności i interakcji, wpływają też zmiany farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.^{19,20} Mimo tych zmian w kilku badaniach wystarczająco dokładnie oceniono metody leczenia tej grupy kobiet. Na podstawie metaanalizy 13 badań, w których uczestniczyło ogółem 1435 starszych kobiet z ZUM, stwierdzono, że trwające 3-6 dni leczenie antybiotykiem jest równie skuteczne jak dłuższa terapia (1-2-tygodniowa), powoduje przy tym mniej działań niepożądanych.²⁰ Natomiast podanie pojedynczej dawki nie jest równie skuteczne jak schemat dłuższego leczenia i nie powinno się tego stosować. W innym randomizowanym badaniu kontrolowanym oceniano

optymalny czas trwania leczenia antybiotykami kobiet w wieku 65 lat lub starszych, chorych na niepowikłane ZUM. Wykazano, że schemat 3-dniowy jest równie skuteczny jak 7-dniowy, a przy tym lepiej tolerowany.²¹

Leczenie rozpoczynane przez chorą

Wiele kobiet, u których ZUM nawracają, obawia się ponownego wystąpienia dolegliwości. Ponieważ koszt wizyty w przychodni oraz w szpitalnej izbie przyjęć stale się zwiększa, cenną metodą jest leczenie rozpoczynane przez chorą. Należy zapisać chorej jeden z wymienionych w tabeli leków przeznaczonych do stosowania w schemacie 3-dniowym i zalecić rozpoczęcie leczenia wówczas, gdy pojawią się objawy. Niektórzy lekarze zaopatrują chore również we wskaźnik do badania moczu, aby mogły zacząć przyjmować leki wtedy, gdy pojawi się ropomocz. Jeśli w ciągu 48 godzin nie nastąpi poprawa, należy przeprowadzić ocenę kliniczną. Stwierdzono, że leczenie rozpoczynane przez chorą jest bezpieczne, skuteczne i uzasadnione ekonomicznie.²²⁻²⁴

Aspekty kliniczne i zalecenia

Czy właściwe jest empiryczne leczenie zakażenia dróg moczowych niepoprzedzone badaniem ogólnym moczu?

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powszechnie rozpoczynają empiryczne leczenie kobiet z objawami zakażenia dolnych dróg moczowych bez wykonania przedtem badań laboratoryjnych. Uznano, że jest to strategia efektywna kosztowo, zmniejszająca liczbę wykonywanych badań diagnostycznych i wizyt w przychodni.^{25,26} Wiele kobiet, zwłaszcza po menopauzie, u których nie potwierdzono ZUM wynikami badań laboratoryjnych, miewa jednak okresowo zaburzenia w oddawaniu moczu, parcia nagłące lub częstomocz. Zastosowanie u nich leczenia empirycznego sprawia, że niepotrzebnie przyjmują antybiotyk, co sprzyja rozwojowi oporności bakterii. Poszukiwanie ropomoczu w badaniu ogólnym moczu lub badaniu moczu z użyciem wskaźnika zwiększa

prawdopodobieństwo rozpoznania zakażenia o co najmniej 25%.^{1,27-29} Zatem kobiety, u których wcześniej nie potwierdzono ZUM wynikami badań laboratoryjnych, powinny się zgłosić do ambulatorium w celu wykonania badania moczu – ogólnego lub za pomocą wskaźnika. Jeśli zakażenia często nawracają, a ich występowanie potwierdzono we wcześniejszych badaniach, kobietę można leczyć empirycznie, bez powtarzania testów w kierunku ropomoczu.

Kiedy należy wykonać posiew moczu?

W początkowym okresie leczenia z powodu objawowego zakażenia dolnych dróg moczowych, przebiegającego z ropomoczem lub bakteriomoczem, wykonywanie posiewu moczu nie jest konieczne. Jeśli jednak w ciągu 48 h leczenia nie następuje poprawa lub chora ma nawrót zakażenia, wykonanie posiewu moczu ułatwia ukierunkowanie leczenia. Badania bakteriologiczne wymagają też wszystkie kobiety z zakażeniem górnych dróg moczowych.

Które chore wymagają dalszej oceny?

Kobiety rzadko wymagają wykonywania badań obrazowych dróg moczowych, ponieważ te badania nie są efektywne kosztowo i nie dostarczają przydatnych informacji u chorych na niepowikłane zakażenia dolnych lub górnych dróg moczowych. Dalsza ocena wskazana jest u kobiet, u których zakażenie nie odpowiada na właściwe leczenie przeciwbakteryjne lub pogarsza się ich stan kliniczny. Najlepszą metodą oceny utrudnienia odpływu z górnych dróg moczowych jest badanie ultrasonograficzne nerek. Przydatna bywa również urografia. Tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym lub tomografia rezonansu magnetycznego dobrze odzwierciedlają obraz mięszu nerek i ułatwiają wykluczenie ropnia nerki lub ropowicy.

Jak należy leczyć kobietę z powodu niepowikłanego ostrego bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego?

U chorych na niepowikłane ostre bakteryjne zapalenie pęcherza mo-

czowego zaleca się obecnie 3-dniową kurację lekiem przeciwbakteryjnym, pozwalającym na wyjałowienie moczu u ponad 90% z nich. W tabeli wymieniono zalecane obecnie schematy leczenia zarówno 3-dniowe, jak i tygodniowe. Najchętniej podaje się przez 3 dni trymetoprym z sulfametoksazolem, uzyskując wyleczenie u 94% chorych. Jeśli jednak oporność na połączenie tych leków przekracza 15-20%, należy wybrać inny z wymienionych schematów. Równie skuteczne okazały się: trymetoprym stosowany sam, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, norfloksacyna oraz gatyfloksacyna. Fluorochinolony są wprawdzie bardzo skuteczne, nie należy ich jednak stosować w pierwszej linii leczenia, jeśli oporność na trymetoprym z sulfametoksazolem jest w danej populacji niewielka. Obecnie rzadko obserwuje się oporność na fluorochinolony, ale nadmierne wykorzystywanie może upośledzić ich skuteczność u chorych na powikłane ZUM oraz zakażenia innych układów i narządów, w tym dróg oddechowych. Większość ekspertów zgadza się, że stosowanie sulfonamidów, ampicyliny i amoksycyliny jest mniej skuteczne niż podawanie trymetoprymu z sulfametoksazolem i fluorochinolonów (patrz poprzednia część artykułu), nie zaleca się zatem ich wykorzystywania w pierwszej linii leczenia.

U nieciążarnych chorych na ostre zapalenie pęcherza moczowego nie oceniono dobrze przydatności nitrofurantoiny, często stosowanej w populacji ciężarnych. Nie zaleca się jej podawania w 3-dniowym schemacie, okazała się jednak skuteczna w 7-dniowym schemacie przeciwbakteryjnym i wymieniono ją w tabeli. Oporność na nitrofurantoinę nadal jest niewielka (poniżej 5%).¹ Rzadkie powodowanie oporności i zdolność do osiągania dużych stężeń w moczu sprawiają, że nitrofurantoina jest skuteczna w leczeniu kobiet z niepowikłanym zapaleniem pęcherza, zwłaszcza jeśli występuje u nich znaczna oporność na leki pierwszej linii. Nie jest natomiast skuteczna w zwalczaniu zakażenia *Proteus mirabilis*. Co ważne, u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforano-

wej nitrofurantoina powoduje niekiedy niedokrwiłość hemolityczną, należy zatem unikać jej stosowania w tej grupie chorych.³⁰ W porównaniu z makrokrystaliczną nitrofurantoiną, wymagającą częstego dawkowania (cztery razy na dobę) i stwarzającą duże prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, makrokrystaliczny jednowodnian nitrofurantoiny jest podawany dwa razy na dobę i rzadziej powoduje działania niepożądane.

Jak leczyć kobiety chore na niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek?

U kobiet zgłaszających się z powodu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek przed rozpoczęciem leczenia przeciwbakteryjnego należy pobrać próbkę moczu do badania bakteriologicznego z określeniem wrażliwości bakterii. Po przeprowadzeniu oceny klinicznej rozpoczyna się nawodnienie dożylnie. Kobiety w ciężkim stanie ogólnym, z powikłaniami, nietolerujące doustnego przyjmowania leków ani płynów oraz wzbudzające podejrzenie, że podczas leczenia ambulatoryjnego nie będą przestrzegać zaleceń lekarza, należy przyjąć do szpitala i podać im pozajelitowo empiryczny antybiotyk o szerokim zakresie działania. Wybierając ten antybiotyk, trzeba uwzględnić swoistą oporność bakterii występującą w danej populacji. Po uzyskaniu wyniku posiewu moczu z określeniem wrażliwości bakterii można w miarę potrzeby zmienić antybiotyk. Większość kobiet można leczyć ambulatoryjnie, niektórym zaś podaje się dożylnie płyny i pozajelitowo pierwszą dawkę antybiotyku, po czym są wypisywane ze szpitala z zaleconym schematem leczenia doustnego.

Schemat początkowego leczenia przeciwbakteryjnego ustala się empirycznie. Jeśli barwienie metodą Grama pozwala rozpoznać zakażenie szczepem Gram-dodatnim, dopuszcza się stosowanie amoksycyliny lub ampicyliny. Drobnoustroje Gram-dodatnie występujące w skupiskach (prawdopodobnie gronkowce) można zacząć leczyć cefalosporyną. W pozostałych sytuacjach nie zaleca się stosowania antybiotyków

β -laktamowych.¹⁴ W pierwszej linii leczenia wykorzystuje się obecnie fluorochinolony podawane przez 2 tygodnie. W regionach, w których oporność jest niewielka, dopuszczalną alternatywą jest połączenie trymetoprymu z sulfometoksazolem.³¹ U chorych w ciężkim stanie lub z posocznicą moczową, wymagających leczenia w szpitalu, dostępnymi antybiotykami o szerokim zakresie działania, podawanymi dożylnie, są: aminoglikozydy z ampicyliną, piperacylina lub cefalosporyny pierwszej generacji, aztreonam, cefalosporyny trzeciej generacji, piperacylina z tazobaktamem oraz fluorochinolony stosowane wyłącznie lub w skojarzeniach, w zależności od stanu poszczególnych chorych. U wszystkich chorych leczonych z powodu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek zarówno w szpitalu, jak i poza, należy przeprowadzić pełne 14-dniowe leczenie przeciwbakteryjne. Postępowanie u chorych z poważnymi powikłaniami odmiedniczkowego zapalenia nerek, takimi jak wstrząs septyczny, zespół ostrej niewydolności oddechowej oraz niewydolność wielonarządowa, wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

W ciągu 48-72 h powinna wystąpić wyraźna odpowiedź kliniczna. Jeśli się jej nie stwierdza lub stan chorej się pogarsza, konieczna może być zmiana leczenia na podstawie wyników wrażliwości uzyskanych w pierwszym badaniu bakteriologicznym moczu. U chorych na niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych.

Czy u chorych na ostre niepowikłane bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego podanie pojedynczej dawki leku jest równie skuteczne jak dłuższe leczenie?

Bakteriobójcze lub bakteriostatyczne stężenie antybiotyków, podawanych w pojedynczej dawce, utrzymuje się przez 12-24 h. Korzyści wynikające z zastosowania pojedynczej dawki leku polegają na zmniejszeniu kosztów, możliwości bezpośredniej obserwacji leczenia i wyeliminowaniu ryzyka nieprzeprzeżenia zaleceń, rzadszym wy-

stępowaniu działań niepożądanych oraz zmniejszeniu szansy na rozwój oporności. Takie postępowanie powinno się zatem ograniczyć do grupy młodych, aktywnych seksualnie kobiet, bez wad rozwojowych dróg moczowych, u których objawy utrzymują się nie dłużej niż tydzień. Uważa się, że podanie pojedynczej dawki jest mniej skuteczne niż schemat 3-dniowy w wyjąłowaniu moczu i wyleczeniu.^{14,20,32,33} W kilku niedawno przeprowadzonych badaniach oceniano przydatność zastosowania pojedynczej dawki gatyfloksacyliny, trometaminy fosfomycyny, rufloksacyliny i pefloksacyliny. Wczesne wyniki, ocenione na podstawie wskaźników klinicznego wyleczenia i pomiaru pewnych parametrów, okazały się obiecujące, ale obserwowane działania niepożądane i większe odsetki nawrotów nakazują konieczność przeprowadzenia dalszych badań.^{14,34,35}

Jaka jest skuteczność działań zapobiegających nawrotom zapalenia pęcherza moczowego?

Jak wspomniano wcześniej, pierwszą linią działań zapobiegających nawrotom zapalenia pęcherza moczowego jest profilaktyczne lub przerywane stosowanie antybiotyków. Umożliwia ono zapobieganie nawrotom u 95% chorych.⁴ Sugeruje się również wykorzystywanie innych metod, w tym nie tylko leków. Niewiele dowodów wskazuje na jakikolwiek znaczący wpływ obfitego nawodnienia na zapobieganie nawrotom. W praktyce takie postępowanie teoretycznie pogłębia problem zalegania moczu, zmniejsza wartość pH moczu, wpływając na przeciwbakteryjne działanie leków w samym moczu, zmniejsza też stężenia antybiotyków w drogach moczowych. Nie zaleca się go obecnie w zapobieganiu nawrotom ZUM. Nie udowodniono również skuteczności oddawania moczu zaraz po stosunku płciowym,^{1,36} mycia się pod prysznicem lub wycierania,¹ ani korzystnego wpływu dopochwowego stosowania pałeczek kwasu mlekowego.³⁷

Wykazano natomiast, że picie soku żurawinowego zmniejsza częstość występowania objawowych ZUM. Przyczynia się do tego hamowanie

przez proantocyjanidynę przylegania występujących w moczu drobnoustrojów do komórek nabłonka dróg moczowych.^{38,39} W przeprowadzonej niedawno metaanalizie, oceniającej skuteczność picia soku żurawinowego i stosowania żurawiny w innych postaciach, sok okazał się skuteczniejszy niż placebo.⁴⁰ Autorzy jednego z badań włączonych do tej metaanalizy podali, że zarówno picie soku żurawinowego, jak i przyjmowanie żurawiny w tabletkach znacząco zmniejszyły (odpowiednio do 18 i 20%) liczbę kobiet, u których w ciągu roku wystąpiło co najmniej jedno ZUM z objawami, w porównaniu z wynoszącą 32% częstością obserwowaną w grupie placebo.⁴¹ Nie uzyskano jednak wystarczających danych, aby określić czas trwania leczenia i stężenia żurawiny wymaganego w celu długotrwałego zapobiegania nawrotom ZUM.

W zapobieganiu ZUM od dawna wykorzystuje się sole metenaminy (hipuran i sól migdałową). Powstaje z nich formaldehyd działający bakteriostatycznie.⁴² Podczas metaanalizy 11 badań, w których zastosowano hipuran metenaminy, stwierdzono wprawdzie, że jest on dobrze tolerowany, nie udowodniono jednak jego korzystnego wpływu na zapobieganie ZUM.⁴³

Częstość nawrotów obserwowana wśród kobiet po menopauzie jest znaczna. Na jej zwiększenie wpływają prawdopodobnie niedobór estrogenów oraz towarzyszący mu zanik nabłonka dróg moczowych. Oceniano przydatność stosowania egzogennych estrogenów doustnie i dopochwowo, uzyskiwano jednak rozmaite wyniki. Pewną skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania nawrotów ZUM wykazały krążki dopochwowe uwalniające estrogeny^{44,45} oraz stosowane miejscowo kremy z estrogenem.⁴⁶ Chociaż w jednym z badań stwierdzono korzystny wpływ przyjmowanych doustnie estrogenów,⁴⁷ w innych, większych badaniach nie obserwowano zmniejszenia częstości występowania ZUM u kobiet po menopauzie otrzymujących doustne estrogeny.^{48,49} Ostateczne wprowadzenie leczenia estrogenami w celu zapobie-

gania nawrotom ZUM wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań z udziałem dużych grup chorych.

Proponowano długotrwałe zwiększanie odporności na nawroty ZUM dzięki stosowaniu szczepionek podawanych w błonę śluzową pochwy. Punktami uchwytu ich działania byłyby rzęski typu I i II. W jednym z badań wyniki takiego postępowania były dość zachęcające,⁵⁰ obecnie jednak żadna z takich szczepionek nie jest wykorzystywana w praktyce klinicznej.

Czy kobiety z bezobjawowym bakteriomoczem wymagają leczenia?

U nieciężarnych kobiet przed menopauzą nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku bezobjawowego bakteriomoczu ani leczenia z tego powodu. Nie wykazano szkodliwego wpływu bezobjawowego bakteriomoczu w tej populacji, a leczenie nie zmniejszało częstości występowania objawowych zakażeń.⁵¹ W wydanych w 2005 r. aktualnych wytycznych Infections Diseases Society of America dotyczących rozpoznawania i leczenia bezobjawowego bakteriomoczu u dorosłych wymieniono swoiste grupy kobiet wymagające leczenia z tego powodu. Należą do nich kobiety w ciąży, kobiety poddawane zabiegom urologicznym, podczas których może dojść do krwawienia z dróg moczowych, a także te, u których po usunięciu cewnika utrzymwanego w drogach moczowych bakteriomocz związany z cewnikowaniem utrzymuje się przez 48 h. Nie zaleca się natomiast leczenia chorych na cukrzycę, kobiet w podeszłym wieku przebywających w domach opieki lub innych instytucjach, chorych po urazach rdzenia kręgowego ani po założeniu cewnika.⁵¹

Podsumowanie rekomendacji i wniosków

Poniższe rekomendacje i wnioski oparto na przekonujących i zgodnych dowodach naukowych (stopień zaleceń A):

- U nieciężarnych kobiet przed menopauzą nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku

bezobjawowego bakteriomoczu ani leczenia z jego powodu.

- Oporność populacyjna przekraczająca 15–20% wymaga zmiany antybiotyku.
- Niezależnie od faktu leczenia w szpitalu lub poza nim, u wszystkich chorych na odmiedniczkowe zapalenie nerek należy przeprowadzić pełną antybiotykoterapię trwającą 14 dni.
- Trzydniowy schemat leczenia przeciwbakteryjnego najlepiej stosować u kobiet chorych na niepowikłane ostre bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, w tym u kobiet w wieku 65 lat lub starszych.

Poniższe rekomendacje i wnioski oparto głównie na ograniczonych i niespójnych dowodach naukowych (stopień zaleceń B):

- Rozpoczęcie leczenia objawowego zakażenia dróg moczowych z ropomoczem lub bakteriomoczem nie wymaga wykonywania posiewu moczu.

Poniższe rekomendacje i wnioski oparto głównie na konsensusie i opinii ekspertów (stopień zaleceń C):

- Antybiotyki β-laktamowe, takie jak cefalosporiny pierwszej generacji i amoksylicyna są mniej skuteczne w leczeniu chorych na ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego niż leki przeciwbakteryjne wymienione w tabeli.
- Czułość rozpoznawania bakteriomoczu u chorych z objawami zwiększa się dzięki zmniejszeniu granicznej liczby kolonii bakteryjnych do 1000–10 000 w mililitrze moczu, nie wpływając przy tym znacząco na swoistość badania.

Copyright © March 2008 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

PIŚMIENNICTWO

1. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349: 259–66. (Level III)

2. Griebing TL. Urinary tract infection in women. In: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Urologic diseases in America. NIH Publication No. 07-5512. Washington, DC: Government Printing Office; 2007. p. 587–619. Available at: http://kidney.niddk.nih.gov/statistics/uda/Urinary_Tract_Infection_in_Women-Chapter18.pdf. Retrieved December 4, 2007. (Level II)
3. Griebing TL. Urinary tract infection in men. In: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Urologic diseases in America. NIH Publication No. 07-5512. Washington, DC: Government Printing Office; 2007. p. 621–45. Available at: http://kidney.niddk.nih.gov/statistics/uda/Urinary_Tract_Infection_in_Men-Chapter19.pdf. Retrieved December 4, 2007. (Level II)
4. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259–68. (Level III)
5. Hooton TM, Stamm WE. The vaginal flora and urinary tract infections. In: Mobley HL, Warren JW. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 1996. p. 67–94. (Level III)
6. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113 (suppl 1A):145–195. (Level III)
7. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005;142:20–7. (Level II-2)
8. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 875–905. (Level III)
9. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085–92. (Level III)
10. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004; 117:903–11. (Level II-2)
11. Hurlbut TA 3rd, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582–8. (Level III)
12. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551–81. (Level III)
13. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 281:736–8. (Level II-3)
14. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745–58. (Level III)
15. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxonyl-9 spermicides. *Epidemiology* 2002;13:431–6. (Level II-2)
16. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182: 1177–82. (Level II-2)
17. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Postintercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935–9. (Level II-2)
18. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994;152:136–8. (Level II-1)
19. Borrego F, Gleckman R. Principles of antibiotic prescribing in the elderly. *Drugs Aging* 1997;11:7–18. (Level III)
20. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD001535. DOI: 10.1002/14651858.CD001535. (Level III)
21. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004; 170:469–73. (Level I)
22. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135: 9–16. (Level II-2)
23. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207–11. (Level II-3)
24. Wong ES, McKeivitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1985;102:302–7. (Level II-1)
25. Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44: 49–60. (Level III)
26. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract* 2000;50:635–9. (Level III)
27. Sultana RV, Zalstein S, Cameron P, Campbell D. Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection. *J Emerg Med* 2001;20:13–9. (Level II-3)
28. Fahey T, Webb E, Montgomery AA, Heyderman RS. Clinical management of urinary tract infection in women: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003;20:1–6. (Level II-2)
29. McIsaac WJ, Low DE, Biringer A, Pimlott N, Evans M, Glazier R. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. *Arch Intern Med* 2002; 162:600–5. (Level II-2)
30. Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP* 1990;24:1210–3. (Level II-2)
31. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283: 1583–90. (Level I)
32. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990; 12:458–67. (Level III)
33. Leibovici L, Wysenbeek AJ. Single-dose antibiotic treatment for symptomatic urinary tract infections in women: a meta-analysis of randomized trials. *Q J Med* 1991;78: 43–57. (Level III)
34. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21:1864–72. (Level I)
35. Richard GA, Mathew CP, Kirstein JM, Orchard D, Yang JY. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology* 2002;59:334–9. (Level I)
36. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study. *Ann Intern Med*;107:816–23. (Level II-2)
37. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:239–43. (Level II-1)
38. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984;131:1013–6. (Level III)
39. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the antiadherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173–81. (Level III)
40. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub3. (Level III)
41. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62. (Level I)
42. Mayrer AR, Andriole VT. Urinary tract antiseptics. *Med Clin North Am* 1982;66:199–208. (Level III)
43. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265. pub2. (Level III)
44. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 1072–9. (Level I)
45. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottenstreich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36:1362–8. (Level II-2)
46. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6. (Level I)
47. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139–42. (Level I)
48. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Obstet Gynecol* 2001;98:1045–52. (Level I)
49. Oliveria SA, Klein RA, Reed JI, Cirillo PA, Christos PJ, Walker AM. Estrogen replacement therapy and urinary tract infections in postmenopausal women aged 45–89. *Menopause* 1998;5:4–8. (Level II-2)
50. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkhawaji JE, Schmidt DM, Levenson GE. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol* 2003; 170:867–9. (Level I)
51. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society* [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 2005;40:1556]. *Clin Infect Dis* 2005;40: 643–54. (Level III)