



e-ISSN 2353-8791

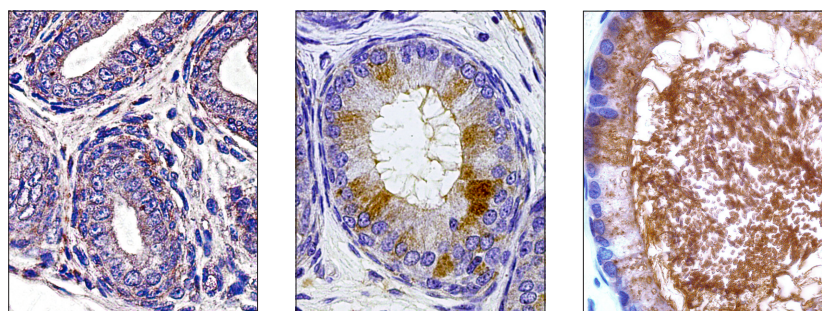
ICV = 49,19

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 4 • Numer 1 • Czerwiec 2017
Volumin 4 • Number 1 • June 2017

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Reakcja immunohistochemiczna (brązowe zabarwienie) w przewodzie najądrza szczura dla najądrzowo-specyficznej, sekrecyjnej formy peroksydazy glutationowej (GPX5). Panel lewy: słaba reaktywność enzymu w bazalnych rejonach komórek nabłonkowych przewodu najądrza 7-dniowego szczura. Panel środkowy: umiarkowana reaktywność enzymu w nadjądrowym rejonie cytoplazmy niektórych komórek nabłonkowych i w ich stereocyliach przewodu najądrza 28-dniowego szczura. Panel prawy: intensywna reaktywność enzymu w cytoplazmie komórek nabłonkowych, stereocyliach i plemnikach w świetle przewodu najądrza 90-dniowego szczura. Mikrofotografie autorstwa dr n. med. Agnieszki Kolasy-Wołoskiuk, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Immunohistochemical reaction (brown staining) of the epididymal-specific, secretional isoform of glutathione peroxidase (GPX5) in the epididymal duct of rat. Left Panel: weak enzyme reactivity in the basal region of epithelial cells in epididymal duct of 7-day-old rat. Middle panel: moderate enzyme reactivity in the overnuclear cytoplasm of some epithelial cells and in their stereocillia in epididymal duct of 28-day-old rat. Right panel: intensive enzyme reactivity in the cytoplasm of epithelial cells, their stereocillia and spermatozoa accumulated in the lumen of epididymal duct of 90-day-old rat. Micrographs by PDh, Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Department of Histology and Embryology, Pomeranian Medical University in Szczecin.

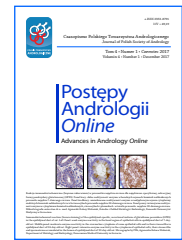


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr hab. n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki
(Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

Adres redakcji:

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczer

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Kamil Gill

Skład i łamanie:

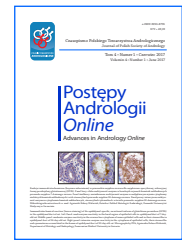
Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

CONTENTS

Tom 4
Volumin 4
Strony 1–116
Pages 1–116
Czerwiec 2017
July 2017

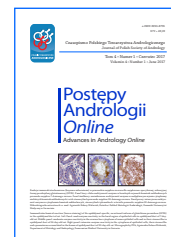
O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Gerhard van der Horst, Stefan S du Plessis</i> Not just the marriage of Figaro: but the marriage of WHO/ESHRE semen analysis criteria with sperm functionality	6
<i>Agnieszka Cegłowska, Jolanta Słowikowska-Hilczler</i> Azoospermia – przyczyny, diagnostyka, leczenie Azoospermia – causes, diagnostics, treatment	22
Rekomendacje medyczne Medical recommendation – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczler</i>	34
Komentarz do rekomendacji EAU dotyczących postępowania w zakażeniach układu moczowego Comment to the EAU guidelines on urological infections – <i>Marcin Radko</i>	35
<i>M. Grabe (przewodniczący), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt</i> Rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach układu moczowego Guidelines on Urological Infections Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej Translation and elaboration of Polish version: <i>Marcin Radko, Katarzyna Marchlewska, Jolanta Słowikowska-Hilczler</i>	36
Sprawozdanie z Międzynarodowego Kongresu Andrologicznego Report form International Congress of Andrology – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczler</i>	109
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	111



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (*Open Access*).

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac pogładowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii. <http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

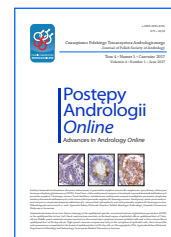
Jolanta Słowikowska-Hilczer
President
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

NOT JUST THE MARRIAGE OF FIGARO: BUT THE MARRIAGE OF WHO/ESHRE SEMEN ANALYSIS CRITERIA WITH SPERM FUNCTIONALITY

Gerhard van der Horst^{1,2}, Stefan S du Plessis²

¹Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Belville, South Africa, ²Division of Medical Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa

Corresponding author: Gerhard van der Horst, Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Belville, South Africa; Tel: +27 21 959 2183 (gvdhorst7@gmail.com)

Received: 23.04.2017 r. Accepted: 21.06.2017 r.



Gerhard van der Horst – graduated from the University of Port Elizabeth/NMMU – PhD in Zoology and University of Stellenbosch – PhD in Human and Animal Physiology in South Africa. Founder member of the “Andrology Workshop” and later the Reproductive Biology Society of South Africa. Gerhard van der Horst served two terms as the President of the Physiology Society of South Africa. The author is currently an Emeritus Professor of Physiology at the University of the Western Cape, an Extra-Ordinary Professor of Physiology, Division of Medical Physiology, University of Stellenbosch. He is a research associate at the National Zoological Gardens in

Pretoria and Senior consultant to Microptic SL, Spain, involved in new developments in Computer-Aided Sperm Analysis (CASA). The Professor is a National Research Foundation (NRF)-rated scientist and published more than 100 research articles and 250 conference presentations. His main research interest is comparative spermatology, CASA (from invertebrates to vertebrates including primates) and sperm competition.



Stefan S du Plessis – MSc, PhD, MBA graduated from Stellenbosch University in South Africa, where he is the Professor and Head of the Division of Medical Physiology at the Faculty of Medicine and Health Sciences (SU). He is responsible for undergraduate teaching and postgraduate training. Under his leadership the Stellenbosch University Reproductive Research Group (SURRG) was founded and he has supervised numerous postgraduate students. As an National Research Foundation (NRF)-rated scientist he has published more than 75 articles, 30 book chapters and 4 books. Currently he serves on the executive committee of the Physiology Society of Southern

Africa (PSSA) and the editorial board of BioMed Central (BMC) Urology, while he is also a former recipient of a Fulbright Fellowship. His research interest is specifically related to the impact of non-communicable diseases as well as lifestyle factors on sperm physiology.

Abstract

The authors present a critical review of the WHO5 (2010) manual of semen analysis and what it should be used for: The analysis of sperm quality and not analysis to predict fertility outcome per se. We show the strengths and shortcoming of WHO5 and then ask for a better “marriage” among these parameters and the outcome of sperm functionality and fertilization/live birth outcome. For many decades the basis of the WHO manual for semen analysis has not changed and we emphasize that sperm functionality testing has not really been considered/performed in the routine andrology laboratory. There is a need to first develop more objective and quantitative

methodology such as computer-aided sperm analysis, to analyse sperm quality and sperm functionality that relates in many instances to fertilization/live birth outcome: 1) sperm cervical mucous penetration using computer aided sperm analysis (CASA), 2) endpoint of capacitation, hyperactivation as measured accurately by CASA, 3) acrosome reaction quantitatively, 4) chromatin maturity and DNA fragmentation quantitatively, 4) where possible oocyte binding tests (hemizona), 5) relationships of vitality and hypo-osmotic swelling test using modern technology 6) measurement of oxidative stress, 7) analysis of semen using proteomics (proteins that are importantly functionally expressed in seminal plasma) as well as 8) metabolomics representing a systematic study of the unique metabolic fingerprints (chemical) that specific cellular processes leave behind and inform us about function/dysfunction, 9) patient profile (obesity, smoking, age, stress, female cryptic choice, environment and many other patient characteristics) as important determinants in fertility outcome. We believe we can intelligently in the end construct a matrix which combine all these factors and others in the future that inform us about potential fertility outcome. But then realize WHO5/ESHRE current guidelines are not particularly informative in the above context.

Key words: semen, sperm, WHO5, sperm functionality

Abbreviations

AB – aniline blue staining, ALH – amplitude of lateral head displacement, AO – acridine orange test, AR – acrosome reaction, ART – assisted reproductive techniques, CASA – computer-aided sperm analysis, CE-MS – capillary electrophoresis-mass spectrometry, CMA3 – chromomycin A3, DAF-2DA – 4,5-diaminofluorescein diacetate, DCF – 2,7-dichlorofluorescein, DHE – dihydroethidium, ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology, FISH – fluorescent in situ hybridization, GC-MS – gas chromatography coupled to mass spectrometry, HA – hyperactivation, Ha – hyaluronic acid, HBA – hyaluronan binding assay, HOS test – hypo-osmotic swelling test, HPLC – high-performance liquid chromatography, HspA2 – heat shock protein A2, HZA – hemizona assay, HZI – hemizona index, ICSI – intracytoplasmic sperm injection, IUI – intrauterine insemination, IVF – *in vitro* fertilization, LIN – linearity, MAI – multiple anomalies index, MS – mass spectrometry, NMR – nuclear magnetic resonance, ORP – oxidation reduction potential, ROS – reactive oxygen species, SCD/Halo – sperm chromatin dispersion test, SCA – Sperm Class Analyzer, SCMPT – sperm cervical mucous penetration test, SCSA – sperm chromatin structure assay, SDF – sperm DNA fragmentation, STR – straightness, PCR – polymerase chain reaction, PNA – *Arachis hypogaea* agglutinin, PSA – *Pisum sativum* agglutinin, QPCR – quantitative PCR, TAC – total antioxidant capacity, TB – toluidine blue, TUNEL – terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling, TZI – teratozoospermic index, WHO – World Health Organization, WHO4 – WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction 4th ed. (1999), WHO5 – WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. (2010), VAP – average path velocity, VCL – curvilinear velocity, ZP – zona pellucida

Introduction

Just like in *The Marriage of Figaro*, the second play in a trilogy of operas (following *The Barber of Seville*), Sperm Functionality Testing should become an integral part of testing potential male fertility and as part of manuals of guidance bodies such as the World Health Organization /European Society of Human Reproduction and Embryology (WHO/ESHRE).

In essence there should be a matrimonial bond between Sperm Functionality and the existing Basic Semen Analysis. However, such a bond will come with various challenges similar to those faced in *The Marriage of Figaro*. Our title suggests that a great deal more is needed than just standardized semen analysis and our basic aim is to suggest a more holistic approach to better understand male fertility as related to semen analysis, sperm functional testing and associated molecular biology. This should include the marriage of many complimentary analyses and approaches as well as proper investigation of the patient and the couple; but not exclude any new developments as we envision that emerging technologies will continue to be included as “new plays” in this evolving field of male fertility diagnostics.

Historical background on standardization of semen analysis

The first WHO semen analysis manual was published in 1980, and it was updated in 1987, 1992, 1999 (so called WHO4) and then lastly in 2010 (WHO5). In all these editions there were concerted efforts to standardize and improve methodology and technology to evaluate semen quality. It was particularly the first three editions that came under scrutiny for the lack of detailed descriptions, procedures and standardization for the various semen analyses procedures. Improved methodology and standardization required internal and external quality control and resulted in cut-off values for semen quality to be modified (table 1 after [Esteves, 2014](#)). It was only in the 1999 (WHO4) and 2010 (WHO5) editions that more progress was made; emphasis in the WHO4 was based on new scientific information, while with WHO5 was more based on clinical outcomes, but certainly not without some criticisms.

Basic semen analysis (WHO5)

Is basic semen evaluation useful in predicting fertility? It is believed that many users of the WHO5 manual are

Table 1. Cut-off reference values for semen characteristics as published in consecutive WHO (World Health Organization) manuals (modified from [Esteves, 2014](#))

Semen/sperm characteristics	WHO 1980	WHO 1987	WHO 1992	WHO 1999	WHO 2010
Semen volume (mL)	ND	>2	>2	>2	1.5
Sperm concentration (10^6 /mL)	20–200	>20	>20	>20	15
Total sperm in ejaculate (10^6)	ND	>40	>40	>40	39
Total percentage motile sperm	60	>50	>50	>50	40
Progressive motility (5%)	>2	25	>25 (grade a)	>25% (grade a)	32% (a + b)
Vitality (% alive)	ND	>50	>75	>75	>58
Normal morphology (%)	80.5	>50	>30	14	4

ND – non detected

Table 2. Distribution of values, lower reference limits and their 95% CI for semen and sperm parameters from fertile men whose partners had a time-to-pregnancy of 12 months or less. Light grey shaded area currently accepted (WHO5) (modified from WHO5 and [Cooper et al. \(2010\)](#))

Semen/sperm characteristics	N	Centiles			
		2.5	95% CI	5	95% CI
Semen volume (mL)	1941	1.2	1.0–1.3	1.5	1.4–1.7
Sperm concentration (10^6 /mL)	1859	9	8–11	15	12–16
Total sperm in ejaculate (10^6)	1859	23	18–29	39	33–46
Total percentage motile sperm (%)	1781	24	33–37	40	38–42
Progressive motility (%)	1780	28	25–29	32	31–34
Vitality (% alive)	428	53	48–56	58	55–63
Normal morphology (%)	1851	3	2–3	4	3–4

CI – confidence interval; N – number of subjects; WHO5 – World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. (2010)

under the wrong impression that it predicts human fertility outcome. This is incorrect for many reasons, but at the same time it does not imply that it is of limited or no use ([Jequier, 2010](#)). It certainly supports defining the general quality of a semen sample as poor, medium or good, but cannot predict fertility *per se*. It certainly points in the direction of potential fertility particularly in view of the ranges of cut-off values as proposed by [Cooper et al. \(2010\)](#) (table 2) and provide a much better basis for measuring sperm quality rather than a single cut-off value for each parameter. This has fortunately been incorporated in WHO5 as an Appendix. Apart from predicting the quality of a semen sample it may also indicate the general reproductive health of the donor and it is important from a general Andrology point of view of understanding the patient.

Limitations of conventional semen analysis and factors that can affect the evaluation

Semen quality is commonly taken as a surrogate indicator of male fertility. However, there is little consensus as to the power of conventional semen analysis in predicting future fertility. Nonetheless, a multitude of studies proclaim significant correlations between individual parameters and fertilization, pregnancy and birth rate after both natural conception or assisted reproductive techniques (ART) interventions.

For the first time the reference values for semen analysis as included in WHO5 are based on controlled studies comprising fathers with a known time to pregnancy. The goal of WHO5 was therefore to provide evidence-based thresholds through the lower reference limits to help clinicians approximate a patient's fertility. What needs to be kept in mind is that meeting the lower reference values does not ensure fertility or *vice versa*. Basic semen analysis merely acts as a tool to quantify semen quality and we should not place excessive expectations on it.

Conventional semen analysis including the use of the WHO5 manual provide very good guidelines for standardization in determining important semen characteristics such as semen volume, agglutination, viscosity, sperm concentration, sperm motility, sperm morphology, vitality and many other facets such as immunological tests and biochemistry of seminal plasma such as fructose, citric acid and zinc (figure 1). It is sometimes ignored that the WHO5 manual has a subtitle, “*examination and processing of human semen*”, and should be used in this context and not as an absolute reference to what is fertile or sub-fertile or infertile.

As with any predictive formulae, the WHO5 guidelines have some limitations and caveats ([Bonde, 2010](#); [Boyd, 2010](#), [Esteves et al., 2012](#)). We would like to highlight a few limitations of the original design and study that led to establishing the new WHO5 lower reference values for semen analysis:

- the studies and data used were not sufficiently representative. Only 10% of the study population came

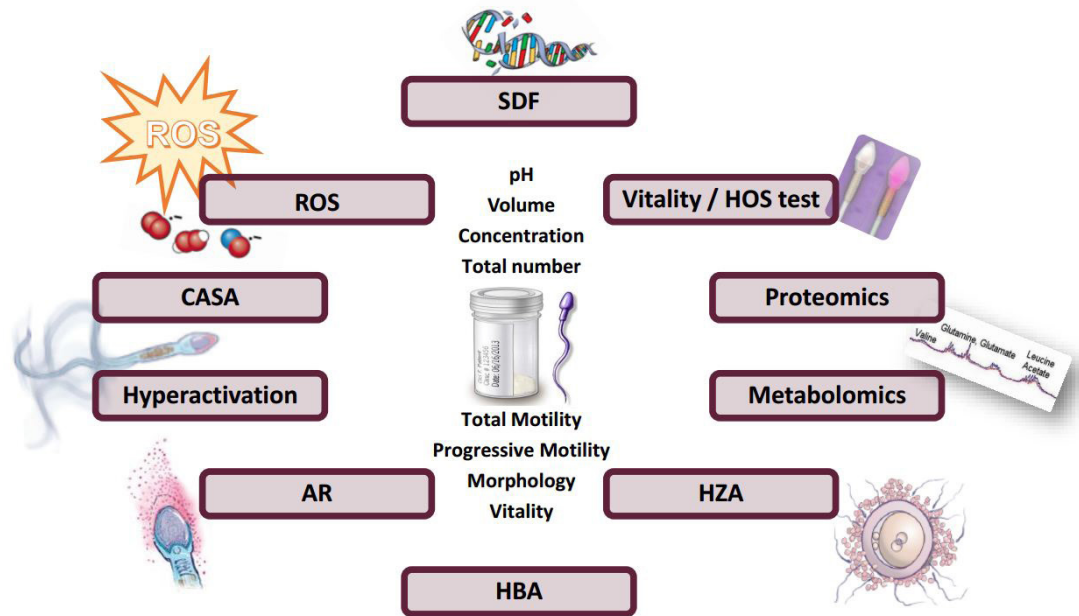


Fig. 1. Basic and functional semen tests. AR – acrosome reaction; CASA – computer-aided sperm analysis; HBA – hyaluronan binding assay; HOS test – hypo-osmotic swelling test; HZA – hemizona assay; ROS – reactive oxygen species; SDF – sperm DNA fragmentation

from the Southern hemisphere (Australia), while 55% of data originated from four European cities and 30% from the USA. A large proportion of studies have overlapping authorship or collaboration among authors,

- only a single semen sample was collected to represent each man, which is problematic due to the heterogeneity of semen,
- different evaluation criteria were used for morphology analysis (Tygerberg “strict” vs. David’s).

A further limitation of basic semen analysis is that it cannot predict and diagnose idiopathic or unexplained infertility as $\pm 30\%$ of men with difficulty of fathering a child display no demonstrable abnormalities; yet again pointing towards inclusion of functional assays to test the impact of sperm dysfunction.

While the manual has been put together by experts with very good consequence (*Jequier, 2010*) there are shortcomings relating to both the manual itself, but more so to the use and application of the manual globally (*Handelsman and Cooper, 2010a, 2010b; Lu and Gu, 2010*). The main shortcoming relates to the fact that many of the central tests such as sperm motility, sperm morphology and vitality rely on subjective manual observations and according to Eliasson are not outcome-based as the WHO5 claims (*Eliasson, 2010*).

Handelsman and Cooper (2010b) provide an excellent summary on the major objections to WHO5. Both *Eliasson (2010)* and *Björndahl (2010)* raise valid objections to WHO5 combining “a” and “b” motility ratings for fast progressive sperm. *Handelsman and Cooper (2010b)* furthermore quote *Eliasson* stating his serious objections to strict criteria for many reasons. *Auger (2010)* states: “... whether the actual sperm morphology of 4% *per se* is useful is questionable: the likely more relevant parameter

is the total number of morphologically normal spermatozoa in the ejaculate and men with even lower percentages of normal forms than fathers may well have far fewer total spermatozoa as well” (*Handelsman and Cooper (2010b)*). *Sadeghi (2010)* in an editorial raises similar objections.

Moreover, a diagnosis for fertility cannot be based on one semen parameter alone. Various factors can affect basic semen analysis, as described in WHO5, and thus impact on the clinical utility thereof. These issues can render the results obsolete or difficult to interpret if not placed in perspective; therefore, physicians should exercise caution when making inferences. This can include factors such as, but not limited to: intra-patient variability of semen parameters with repeat testing, ethnic and geographical variations in semen parameters, declining sperm quality, incorrect laboratory handling of sperm, inter-technician variability, lack of standardization and consensus on appropriate techniques.

It is well known that there is inherent variability from one ejaculate to the next due to pre-analytic influences (e.g. environmental exposures, abstinence duration) as well as intrinsic biological variation. Within-patient coefficient of variation for all semen parameters between two routinely performed semen analyses were reported to be between 28–34% (*Leushuis et al., 2010*). Similarly, other studies demonstrated significant changes in volume (decrease), concentration (decrease) as well as motility (increase) with shorter abstinence periods (*Mayorga-Torres et al., 2015*). Similarly, variations in semen parameters have also been shown based on ethnicity and geographical location, e.g. a significant proportion of Asian men had values below that of the WHO reference values or their European counterparts (*Barazani et al., 2014*). It is

tempting to suggest that semen quality (specifically sperm count) is on the decline (*Sengupta et al., 2017*), however, there are many critics negating this hypothesis. In contrast, it is fair to say that male reproductive health does appear to be under threat (testicular dysgenesis syndrome) due to environmental exposure, which could ultimately impact sperm quality (*Bay et al., 2006; Lewis, 2007*).

As mentioned previously incorrect handling of the semen sample and spermatozoa in the laboratory can also affect the outcome of semen analysis. Excessive centrifugation can lead to reactive oxygen species (ROS) generation, whilst removal of the seminal plasma also leads to removal of important antioxidants, rendering the spermatozoa even more vulnerable to oxidative stress in the short term. Exposing the gametes to, type/intensity of light sources, temperature fluctuations and inconsistencies with regards to the time before analysis occurs are additional factors that can cause variation in results (*Lewis, 2007*).

Despite the improvement in training there still remains paucity in continuous proficiency testing of technicians (*Franken and Oehninger, 2012*). Due to human subjectivity inter- and intra-technician inconsistency regularly leads to discrepancies when evaluating the same specimen (*Alvarez et al., 2005; Riddell et al., 2005*). Many studies have shown that the coefficient of variation for technicians in evaluating sperm morphology range from 10 to 80%, thus questioning the usefulness of these parameters for measuring sperm quality and leave alone fertility (*Handelsman and Cooper, 2010b*). Other studies also proved manual analysis to be subjective and accordingly variable (*Esteves, 2014; Pacey, 2006*) and that as much as 12% of errors surround the diagnostic process and actually impact on patient care (*Goldschmidt and Lent, 1995*).

The lack of standardization within and between laboratories as well as the dearth in consensus on specific tests and analysis methods are also causes of concern. In a study conducted on more than 500 laboratories in the USA it became evident that nearly 40% did not report abstinence length or the specific criteria used for morphology analysis, while more than half of them did not perform quality control for any of the commonly assessed parameters (*Keel et al., 2002*). These findings were corroborated by surveys on laboratory practices conducted in the UK (*Riddell et al., 2005*) as well as shortcomings related to standardized methodology and problems associated with subjective sperm evaluations in many laboratories globally (*Esteves et al., 2012; Lu et al., 2010; Pacey, 2010; Walczak-Jedrzejowska et al., 2013*). It is therefore vital that quality assurance must form an integral part of any laboratory, whilst appropriate record keeping will also help with proper clinical diagnosis and management of the infertile male. The importance of specialised Andrology laboratories with expertise from embryologists to clinicians (Urologists) can therefore not be underestimated.

One of the authors (*Gerhard van der Horst*) visited 40 “sperm analysis laboratories” in 30 countries (mainly Europe and Russia) during the past five years and observed the following typical deviations from WHO5/ESHRE guidelines that may affect the outcome of basic semen analysis:

- non-standardization of temperature control of semen sample, consumables and temperature stage,
- inconsistent timing related to determination of sperm motility and sperm vitality after collection,
- inaccurate semen volume determination through measuring in a graduated tube instead of weighing the semen sample on a sensitive balance,
- not using positive displacement pipettes when determining sperm concentration,
- sub-optimal microscope settings, because of incorrect setting of Köhler illumination and critical illumination, essential for meeting optical resolution requirements,
- incorrect methods for making sperm morphology and vitality smears,
- not adhering to WHO5 guidelines for re-assessing concentration, motility and morphology when differences between replicate counts are not acceptable.

The informative paper of *Walczak-Jedrzejowska et al. (2013)* reported similar and additional shortcomings in a recent survey of Polish laboratories evaluating semen quality. In ESHRE accredited facilities well defined internal and external quality assurance is performed by qualified embryologists, spermatologists and andrologists. This is also supported through guidelines and subsequent training courses (*Björndahl et al., 2002; Pacey, 2010*). On the other hand, *Jequier (2005)* is of strong opinion that quality assurance in semen analysis is not essential because the results generated do not adequately predict fertility. *Pacey (2006)* contests both aspects and makes a case based on the paper by *Bonde et al. (1998)* that some aspects of semen analysis do relate to fertilization outcome. In contrast, *Jequier (2005)* makes such an important statement and point about semen analysis and infertility: “What the clinician needs for the correct management of infertility in the male is a diagnosis. Infertility is not a diagnosis: it is only a symptom. The analysis of semen only occasionally gives the clinician a diagnosis, as for the most part, the changes that take place in semen are largely non-specific”. It brings us back to the point that we need different strategies for evaluating semen quality and what it means *versus* what is regarded as a fertile male *versus* what is needed in assisted reproductive strategies.

As long as the three critical aspects of basic semen analysis as well as other facets such as semen viscosity are not analysed objectively and/or with automated proven technology, there will always be discrepancies that are simply unscientific, leave alone outcome-based and may be to the disadvantage of the patient. There is a paucity by WHO5 to update the importance of newer

computer-aided sperm analysis (CASA) technology in measuring most of the semen/sperm parameters objectively and reliably (despite shortcomings; see section on CASA). Also the use of CASA in the objective quantification of sperm functionality is very much under played (See section under sperm functionality relating to CASA) (*Mortimer et al., 2015*). At least *Handelsman and Cooper (2010b)* make some positive comments as to how CASA could be used to predict progressive motility more accurately and objectively for a potential WHO6 manual.

Very few semen analysis laboratories make use of any sperm functional tests as suggested in the WHO5 manual and this is surprising as most of these tests are listed under the heading Research and thus not considered as a core part of the analysis. Many important and existing sperm functional tests actually relate to the challenges that sperm experience in the female reproductive tract and are merely mentioned or not even included in WHO5 despite their ability to shed light on fertilization outcome (see later). There is accordingly a great need to make these shortcomings more widely known and develop measures that will decrease the misuse of clearly prescribed and standardized conditions and analysis of semen parameters.

Sperm functional testing and beyond: the role of computer-aided sperm analysis (CASA)

CASA has developed remarkably fast during the past 30 years. Initially it was predominantly used for measuring sperm concentration and sperm motility and later also used for sperm morphology assessment (*van der Horst and Maree, 2009; Maree et al., 2010; Maree and van der Horst, 2013; Mortimer et al., 2015*). While the early developmental stages of CASA introduced a new era of objective analysis, it was not commonly used in semen evaluation in the clinical setting and even currently there is some scepticism about its role in clinical spermatology (*Talarczyk-Desole et al., 2017; WHO, 2010*). In contrast many clinics across the globe use CASA systems because of more objective analysis and despite the shortcomings in clinical practise support its use as a consistent clinical tool (*Mortimer and Mortimer, 2013; Mortimer et al., 2015*) and in a Urology setting it has proved to be invaluable in varicocelelectomy (*Ariagno et al., 2017*) showing decreased sperm motility.

Mortimer et al. (2015) alluded to the problems of CASA in routine semen analysis and indicated that ideally it should be used for sperm functional studies. Earlier in this review it was indicated that more attention should be devoted to sperm functionality and its relationship to fertility. Particularly in the last decade much attention has been devoted to relate sperm functional techniques to fertility outcome but also develop CASA techniques/modules that can measure some of these functional aspects automatically, objectively and quantitatively (see aspects below).

Sperm cervical mucous penetration test

The sperm cervical mucous penetration test (SCMPT) has its origins in 1866 when Sims (quoted by *van der Horst, 2016*) showed that fertile males had many sperm passing through the cervical mucous. More recently, two versions of the test namely vanguard distance and actual swim-up sperm count or decrease of sperm count along a capillary tube has been used and it was established that the sperm count provided a better outcome in relation to sperm motility (*Ola et al., 2003*). However, this test was adopted only much later, but in a more detailed form. The WHO5 provided detailed instructions to the sampling, storage (freezing) of cervical mucous and subjective evaluation of this test. Apart from the fact that it is difficult for most andrology/fertility centres to routinely sample/obtain cervical mucous of similar or a particular quality (close to ovulation), it can be conceived that the characteristics of the cervical mucous vary from female to female. It is accordingly most difficult to standardize SCMPT in any setting including establishing accurately on a subjective basis which sperm pass the SCMPT assay.

Mortimer and Mortimer (2013) have come forward with a technique to measure a subpopulation of sperm with specific kinematics to penetrate through seminal plasma (surrogate to cervical mucous). Instead of exposing sperm in semen to cervical mucous or similar medium, it is exposed to its own seminal plasma. Two main advantages of this approach is that seminal plasma share some viscosity characteristics of cervical mucous, and, secondly, sperm is challenged by the viscosity of its own seminal plasma and makes more physiological sense since the seminal plasma actually represents the first barrier for sperm to cross. Kinematic cut-off points (average path velocity – VAP>25 μ m/s; straightness – STR>80%; amplitude of lateral head displacement – ALH>2.5) are then used to determine the number of sperm in the ejaculate that pass these criteria (ideally >5 million sperm/ejaculate). In view of the common current use of CASA in the clinical setting this surrogate of SCMPT could be valuable as a further adjunct to sperm functionality. Many studies, even in the past, have in principle shown that ability for sperm to pass through cervical mucous are of prognostic value (*Aitken et al., 1985; Eggert-Kruse et al., 1989*).

Vitality and hypo-osmotic swelling

The eosin-nigrosin test or dye exclusion test is universally accepted for determining the percentage live sperm in a sperm sample. The WHO5 manual suggests an eosin-nigrosin combination dye made up in 0.9% saline and evaluation should include the use of an $\times 100$ objective lens. The basic rationale and validity of the eosin-nigrosin test is undisputable. However, there are three major disadvantages to this technique as described in WHO5; in low concentration samples it may take very

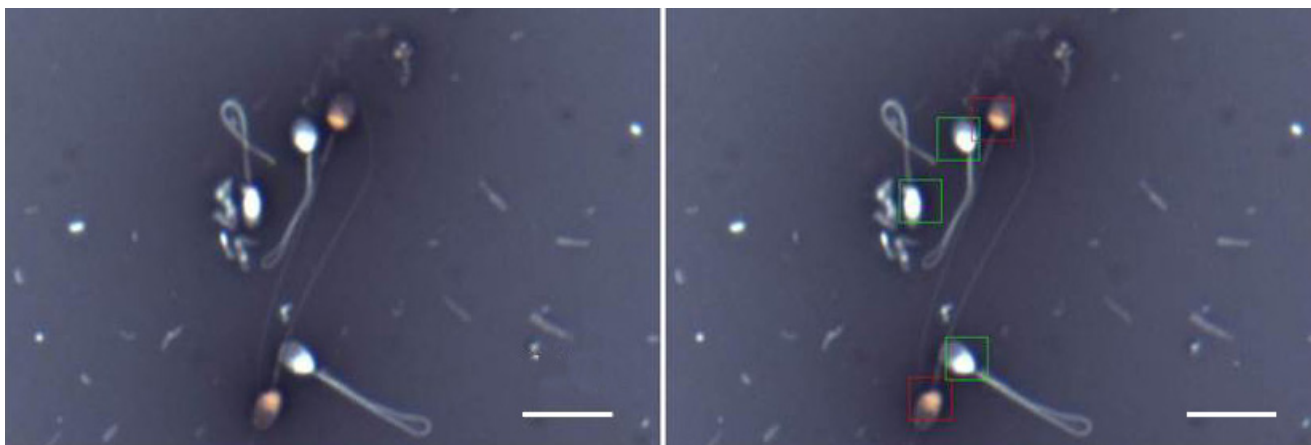


Fig. 2. Measuring vitality of spermatozoa. White sperm cells are alive and underwent hypo-osmotic swelling (note sperm tail swelling after exposure to the hypo-osmotic solution), while pink sperm cells are dead and show no swelling. The panel on the right shows the correct classification with the BrightVit module of the SCA CASA (Sperm Class Analyser computer-aided sperm analysis system) SCA 6.2 (Microptic SL, Barcelona, Spain¹): viable cells framed by green squares and non-viable cells framed by red squares. Scale bar = 10 μ m

1 Specialized functional test allows simultaneous assessment of the sperm head (eosine staining) and tail (hypo-osmotic swelling) cellular membrane integrity (editor footnote).

long to count 100 to 200 cells; it is in several instances difficult on a subjective basis to distinguish between live and dead; because of the background noise it cannot be used in CASA analysis.

A modified eosin-nigrosin stain, BrightVit, has since been developed by Microptic SL (2016) that is also hypo-osmotic and amenable to CASA analysis using the 20 \times objective. Accordingly, at low magnification it is faster since more cells are captured per field and as many as 500 cells can be captured in less than 5 minutes and it is objective using the relevant SCA (Sperm Class Analyser) CASA module. The same slides can also be used for the determination of hypo-osmotic swelling (HOS test) and this is almost equivalent to the percentage live cells. In both instances vitality should not be less than the percentage sperm motility and be higher than 58% to qualify for a good semen sample (figure 2).

A more accurate method to determine vitality is by using a fluorescent technique involving Sybr-14 or Hoechst in combination with propidium iodide and a fluorescent microscope (Garner and Johnson, 1995). CASA systems such as the SCA (Microptic SL, Barcelona) has automated this and vitality measurement is objective and very fast.

The vitality tests discussed above are particularly useful in cases of asthenozoospermia (very low sperm motility), and when to decide in the *in vitro* fertilization (IVF) laboratory on the best strategy when there is only 10% motility but 60% vitality for example. The cut-off point for good quality sperm for the HOS test is similar than for vitality (>58%).

Hyperactivation

Hyperactivation (HA) was first described independently by Yanagimachi (1969) as well as Gwatkin and Andersen

(1969) in the hamster. Hyperactivation of sperm is associated with vigorous motility (Yanagimachi, 1969), including rapid speed and large high amplitude flagellar waves (whiplash tail movements) with a large space gain compared to non HA sperm (Mortimer *et al.*, 2015). It was soon established that HA is an important endpoint of capacitation required for the acrosome reaction and eventual fertilization. HA is typically associated with various Ca²⁺ signals (Alasmari *et al.*, 2013) and particularly Ca²⁺ moving into sperm and involving CatSper 1¹ directly or indirectly (Tamburrino *et al.*, 2015). Progesterone is among several chemicals that seem to play an important role in priming sperm to become hyperactivated.

It was only in 1984 that Burkman *et al.* showed by means of CASA the relationship of HA with fertile and oligozoospermic groups in humans, while Mortimer (1997), and Mortimer *et al.* (2015) confirmed the importance of HA in sperm functional testing and its relationship with fertility. It is currently accepted that HA >20% relates to a high quality sperm and fertilization success in humans and animals (Burkman *et al.*, 1984; McPartlin *et al.*, 2009; Mortimer *et al.*, 2015).

Different modern CASA systems such as the HT²-IVOS II and the SCA versions 5 and 6 are programmed to measure sperm hyperactivation routinely in capacitation medium using Boolean arguments for different kinematic parameters such as curvilinear velocity (VCL), linearity (LIN) and ALH and or the D fractal (Mortimer *et al.*, 2015). If performed under standardized conditions this provides an objective assessment to potential fertility outcome (figure 3).

1 CatSper1 is a member of the sperm specific cation channels (editor footnote).

2 Hamilton Thorne Inc (editor footnote).

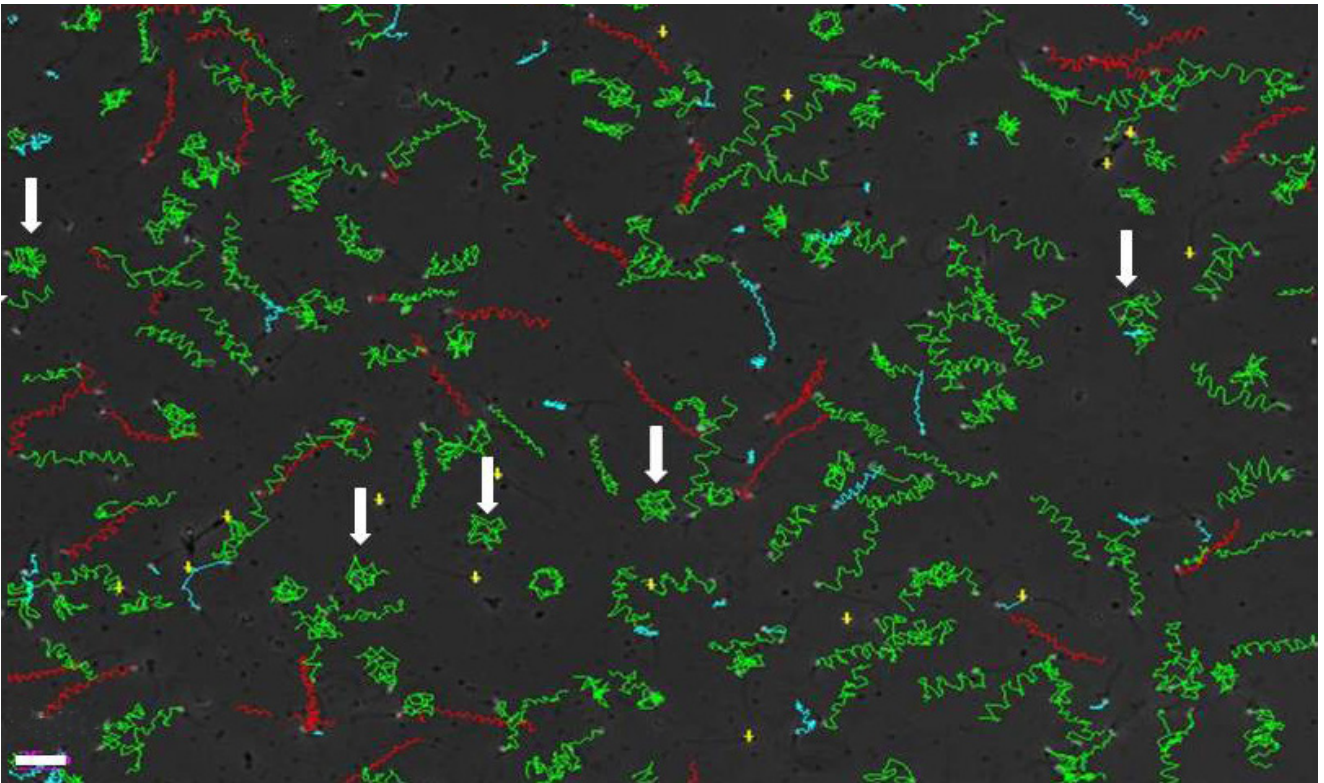


Fig. 3. CASA (computer-aided sperm analysis) tracks of human spermatozoa showing several hyperactivated spermatozoa (see arrows pointing to starspin type hyperactivation tracks). A capacitation medium was used and this example has > 30% hyperactivation. Scale bar = 25 μm

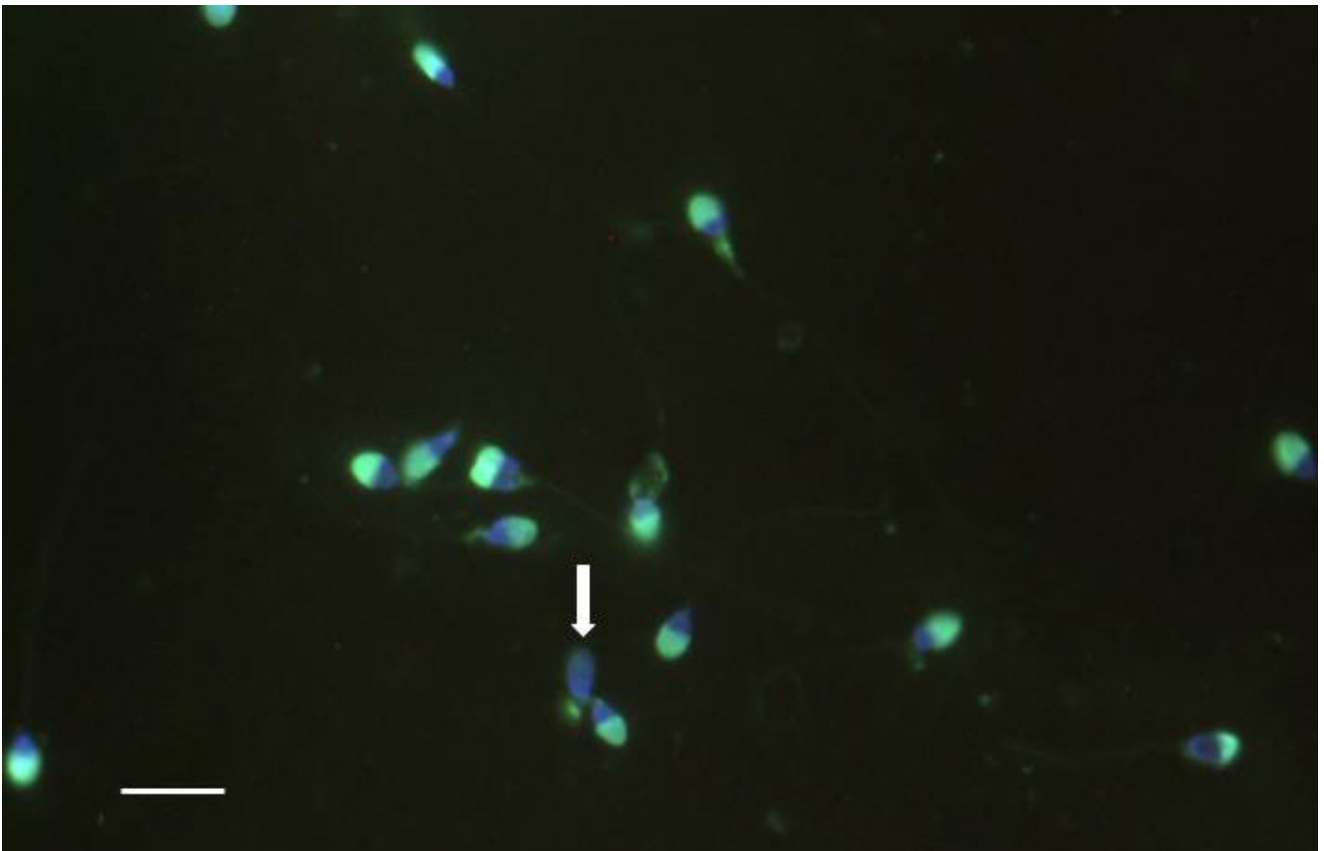


Fig. 4. Measuring acrosomal status of human spermatozoa with the FluoAcro kit (Microptic SL, Barcelona, Spain¹). Sperm head with intact acrosome fluoresces green (stained with PNA – Peanut agglutinin derived from *Arachis hypogaea*²), while with reacted acrosome (arrow) fluoresces only blue (stained with Hoechst). Scale bar = 10 μm

¹ Specialized functional test allows simultaneous assessment of the sperm acrosome status (PNA staining) and sperm viability (Hoechst staining) (editor footnote).
² Fluorescein isothiocyanate-conjugated peanut agglutinin – FITC-PNA binds to the outer acrosome membrane (editor footnote).

Acrosome reaction

HA and acrosome reaction (AR) are intimately related. AR cannot occur if sperm capacitation has not taken place with HA as a central capacitation landmark. Many of the mechanisms associated with HA, such as an increase in intra cellular calcium and Ca^{2+} signalling also relates to the acrosome reaction and progesterone also appears to be important in the AR.

Two important facets are required when considering the acrosome reaction. Firstly, it is important to establish that most sperm are acrosome intact. Secondly, sperm need to be able to undergo the acrosome reaction (Cummins *et al.*, 1991). The most commonly accepted techniques also prescribed by WHO5 is the use of the agglutinins from *Pisum sativum* (PSA) and *Arachis hypogaea* (PNA) among others but a brightfield microscopic technique using a tri-stain combination have been used in the past with success (Henkel *et al.*, 1993; Talbot and Chacon, 1981). In this latter case solubilized zonae have been used to induce the acrosome reaction and have been found to be of prognostic value.

Jamil and White (1981) established the principle of the acrosome induced reaction test using Ca^{2+} ionophore. Mortimer (1994) described a very detailed modified technique for AR based on the principles of and a combination of PNA and Hoechst for the evaluation of live and dead acrosome intact/reacted sperm followed by exposure to Ca^{2+} ionophore to induce the acrosome reaction. WHO5 (2010) cautioned that the concentration of Ca^{2+} ionophore may be too high and needs to be reduced to what may be more physiological. It was demonstrated by several researchers that 5 $\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} ionophore can be used to induce the acrosome reaction and that it may have a potential in the clinical laboratory and relate to fertilization outcome (Pampiglione *et al.*, 1993; Zeginiadou *et al.*, 2000). Figure 4 depicts intact acrosomes using PNA and Hoechst staining showing acrosomes in green (intact) and one sperm stained by Hoechst only (acrosome reacted) (van der Horst, unpublished using Microptic FluoAcro kit). We have also established that a 1 $\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} ionophore concentration is ideal for inducing the acrosome reaction and is in line with previous suggestions to lower Ca^{2+} ionophore concentrations to acceptable (physiological?) levels.

Oxidative stress

The concept that excessive production of ROS is related to abnormal semen parameters, sperm damage and impaired sperm function has been generally accepted. ROS, such as hydrogen peroxide, superoxide anions, and hydroxyl radicals are formed as by-products of oxygen metabolism and in semen it can originate from either intrinsic production by the spermatozoa themselves or from external sources such as leukocytes that are mostly omnipresent in the ejaculate (Lackner *et al.*, 2010).

Physiological levels of ROS are vital for a number of critical sperm functions such as capacitation and the acrosome reaction (reviewed in du Plessis *et al.*, 2015). However, when excessive amounts of ROS are produced and the enzymatic (e.g. catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) and non-enzymatic antioxidants (e.g. Vitamin C, glutathione, albumin) are unable to eradicate it, oxidative stress develops with damaging consequences to the spermatozoa (Kothari *et al.*, 2010). Due to their inability to repair damage and high levels of polyunsaturated fatty acids sperm are particularly susceptible to ROS-mediated damage (e.g. lipid peroxidation of plasma membrane, impaired motility, nuclear and mitochondrial DNA fragmentation) (du Plessis *et al.*, 2010). Several studies have reported that 25–40% of infertile men show elevated ROS levels and reduced total antioxidant capacity (TAC) in their semen compared to fertile counterparts (Agarwal *et al.*, 2014; Barazani *et al.*, 2014; Mayorga-Torres *et al.*, 2017; du Plessis *et al.*, 2008; Tremellen, 2008).

Tests to determine potential oxidative injury include assessment of ROS generation as well as antioxidant capacity analysis (Lewis, 2007). For various reasons these tests are not routinely included during the screening and evaluation of men with fertility problems, despite their superior diagnostic and prognostic properties. Multiple assays to measure ROS exist and the most commonly performed analysis are chemiluminescent based. This includes the use of probes such as luminol, lucigenin, dihydroethidium (DHE), 2,7-dichlorofluorescein (DCF) and 4,5-diaminofluorescein diacetate (DAF-2DA) of which the illumination can be detected by a chemiluminometer, flow cytometer or fluorescent microscope (Hamada *et al.*, 2013; Lampiao *et al.*, 2006a, 2006b; Mahfouz *et al.*, 2010).

Total antioxidant capacity (TAC) of the seminal plasma can be measured colorometrically and together with the ROS results a ROS-TAC score can be calculated. Unfortunately, these methods have limitations to be used routinely for diagnostic purposes as they require large volumes of semen and are cumbersome, costly and time consuming. Recently it has been shown that oxidation reduction potential (ORP), which is a direct measurement of oxidative stress or redox potential can be determined with great success in small volumes of semen in real time (Agarwal *et al.*, 2016b). This relatively inexpensive test provides boundless research and clinical opportunities.

The extent of ROS induced oxidative stress damage can also be assessed indirectly by measuring the levels of lipid peroxidation and DNA damage sustained by spermatozoa. Despite the use of ROS testing by certain andrology laboratories as an advanced test in the evaluation and diagnosis of unexplained male infertility, universally acceptable and standardized seminal ROS, ROS-TAC and ORP assays as well as cut-off ranges remains to be established in order to successfully predict fertility outcomes and guide treatment options (ART and antioxidant therapy).

Sperm DNA fragmentation

Sperm DNA fragmentation (SDF) has been linked to various pathologies (e.g. varicocele) and abnormal sperm parameters. However, impaired sperm chromatin is also found in men displaying semen parameters within the normal ranges ([Agarwal et al., 2016a](#); [Esteves, 2016](#)). During spermatogenesis histones are replaced by protamines which help to compact and protect the DNA during transit. Within limits, a certain amount of SDF can be repaired by the oocyte's cytoplasm; if this damage exceeds the repair threshold it can cause infertility issues ([Agarwal et al., 2016a](#)).

Various assays have been developed to measure SDF and chromatin abnormalities ranging from rather sophisticated to relatively simple cytochemical assays, with some relating to DNA maturity/compaction, while others measure the levels of SDF directly or indirectly (table 3). Of these assays the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling (TUNEL), the sperm chromatin structure assay (SCSA) and the sperm chromatin dispersion test (SCD) are the most routinely used and cut-off levels have been defined in the literature. As these tests measure different expressions of sperm DNA damage the results are not necessarily interchangeable ([Esteves, 2016](#)).

Fluorescence *in situ* hybridization analysis (FISH) of sperm is another useful test related to DNA and

chromosomes. This cytogenetic technique is able to detect sperm aneuploidy and helps to quantify complex chromosomal rearrangements, such as translocations and inversions. FISH analysis of sperm can be successfully used as a screening tool for men with severe male factor infertility, especially in cases of prior repeated IVF/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure or recurrent pregnancy loss ([Hwang et al., 2010](#)).

Defective protamination and abortive apoptosis can possibly explain the generation of DNA fragmentation within the testis, while outside of the testis oxidative stress is the major cause of SDF during transit through the epididymis and post-ejaculation ([Esteves, 2016](#)). It has been well documented that SDF correlates significantly with impaired reproductive outcomes (*in vivo* and *in vitro* conception, pregnancy loss, health of offspring), however, some controversy regarding the validity and clinical significance of these techniques still exist. It is commonly accepted that consensus should be reached regarding standardization, clinical significance and establishing of recognized reference ranges. Despite recently conceding that SDF results might be clinically informative w.r.t. intrauterine insemination (IUI), IVF and ICSI, the [Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine's \(2013; 2015\)](#) practice guidelines currently still recommend against the routine use of sperm DNA testing; however, it should be noted that SDF testing is not a replacement for the standard semen

Table 3. Different sperm DNA integrity testing methods

Assay/Test	Principle/Method	Outcome/Product
Acridine orange test (AO)	Fluoresces green when bound to ds (non-denatured) DNA Fluoresces red when bound to ss (denatured) DNA	Provide quantity of sperm with DNA damage (%SDF)
Aniline blue staining (AB)	Stains remnant histones dark blue Protamine-rich nuclei remain unstained	Marker of sperm chromatin maturity and compaction
Toluidine blue (TB) ¹	Normal sperm appear light blue abnormal DNA condensed sperm appear dark blue or violet	Measures damaged chromatin (%SDF)
Chromomycin A3 (CMA3) ²	Protamine deficient sperm appear bright yellow Sperm with normal protamination appear yellowish-green	Associated with poorly packaged sperm chromatin
Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling (TUNEL)	Quantifies the enzymatic incorporation of dUTP (modified nucleotides) into free ends of DNA (nicks)	Measures "true" ss and ds DNA fragmentation (%SDF)
Sperm chromatin dispersion test (SCD/Halo)	Different patterns of DNA dispersion after denaturation; Big or medium halo – non-fragmented DNA; Small or no halo – fragmented DNA	Measures fragmented DNA (%SDF)
Sperm chromatin structure assay* (SCSA)	Measures DNA stability and susceptibility to denaturation	SDF index (%)
Single cell gel electrophoresis assay (Comet)	Quantify the amount of DNA fragments migrating from the sperm head	Analyse different types of DNA damage (ss/ds breaks, altered bases); Quantifies the degree of SDF
Quantitative PCR (QPCR)	QPCR of nuclear and mitochondrial DNA	Quantitative data on the number of DNA lesions per kb of DNA
Fluorescent <i>in situ</i> hybridization (FISH)	Cytogenetic technique using chromosome specific probes	Detects aneuploidy

* – modification of the acridine orange test; ds – double stranded; SDF – sperm DNA fragmentation; dUTP – deoxyuridine triphosphate; PCR – polymerase chain reaction; ss – single stranded (adapted from [Agarwal et al., 2016a](#); [Aitken, 2006](#));

¹ TB has affinity to sperm DNA phosphate residues (editor footnote).

² CMA3 competitively binds to GC-rich sequence of DNA (editor footnote).

analysis, but should rather be seen as an adjunct (*Agarwal et al.*, 2013).

■ Sperm zona pellucida binding testing

During sperm-egg interaction the zona pellucida (ZP), which consists of various glycoproteins (ZP1, ZP2, ZP3) and surrounds the oocyte, is responsible for species specific sperm recognition. However, it also serves as a binding site for sperm and acts as a natural ligand to induce the acrosome reaction (*Aitken*, 2006; *Oehninger et al.*, 2014). The interaction between spermatozoa and the ZP is a critical event leading to fertilization and reflects multiple sperm functions (*Vasan*, 2011). Quantification of sperm-ZP binding led to the development of the hemizona assay (HZA) (*Burkman et al.*, 1988). The HZA is a highly significant internally controlled functional bioassay and is one of only a few sperm-oocyte interaction tests.

The HZA is performed by incubating matching halves of a ZP with sperm from a patient and fertile donor (control) respectively. Binding capacity is expressed as a hemizona index (HZI) and calculated by expressing the number of tightly bound patient sperm as a percentage of the number of tightly bound control sperm. However, as the binding is species specific it limits the usefulness of this assay as only human zona can be used (*Vasan*, 2011).

It is well documented that the HZI relate to spermatozoal events leading to fertilization as only capacitated and acrosome reacted sperm (thus normal functioning spermatozoa) can bind to the ZP (*Franken and Oehninger*, 2012). The HZA is also highly predictive of IVF (*Oehninger et al.*, 2000) and IUI fertilization and pregnancy outcomes (*Arslan et al.*, 2006).

Results from this functional assay help to determine the clinical management of men for whom conventional IUI and IVF therapy is likely to be unsuccessful and whom should rather be referred to ICSI (*Aitken*, 2006; *Oehninger et al.*, 2014).

■ Hyaluronian binding assay

Sperm plasma membrane remodelling occurs during the maturational steps of spermiogenesis. This promotes the formation of ZP-binding sites and the expression of Hyaluronic acid (Ha) receptors which are localised on the acrosome membrane (*Cayli et al.*, 2003). These membrane changes are further accompanied by cytoplasmic extrusion and synthesis HspA2, another cellular marker of maturity.

Ha-binding has been shown to correlate significantly with viability, acrosome intactness and sperm maturity (*Huszar et al.*, 2003). Not all sperm binds to Ha and various experiments have shown that those able to bind

Ha have completed cytoplasmic extrusion and membrane remodelling, as well as the replacement of histones with protamines (*Huszar et al.*, 2006). Sperm motility and viability is a prerequisite for Ha-binding ability, while only sperm with an intact or slightly reacted acrosomal cap are able to bind. Furthermore, enrichment of morphologically normal sperm, as evaluated by Tygerberg Strict Criteria, was also observed in Ha-bound spermatozoa. Interestingly, it is estimated that the selection power of Ha for normal spermatozoa are relatively similar to that of ZP (*Prinosilova et al.*, 2009; *Ye et al.*, 2006).

Positive correlations were found between the hyaluronian binding assay (HBA) test and total motile sperm count, progressive motility and sperm concentration, thereby proving to be a useful tool in verifying sperm quality (*Yildirim et al.*, 2015). The HBA also selects for sperm with less DNA fragmentation and low frequency of chromosomal abnormalities (*Nasr-Esfahani et al.*, 2008).

HBA binding has diagnostic and prognostic utilities. *Huszar et al.* (2006) were able to identify and classify three sperm populations based on Ha-binding, i.e. (i) sperm that bind permanently (mature), sperm that continuously bind and release (intermediate maturity) as well as those that exhibit no binding (immature). These HBA results can assist clinicians in the therapeutic approach to ART as it is a convenient and reproducible laboratory test for identifying and assigning patients for either IVF or ICSI treatment (*Oehninger et al.*, 2014). HBA scores are not only significantly associated with fertilization rates and biochemical pregnancies (*Worriolow et al.*, 2013), but Ha selected sperm will also ameliorate the risks related to ICSI fertilization with sperm of diminished maturity (*Huszar et al.*, 2006).

■ Proteomics

Proteomics allows for the characterisation of the semen profile at a molecular level as it offers a comprehensive analysis of all the proteins expressed by the spermatozoon or those present in the seminal plasma (*Kashou et al.*, 2011; *du Plessis et al.*, 2011). Sperm proteomics are evolving rapidly and researchers believe that identification of proteins expressed differentially between normal and diseased state holds the key to better diagnosing and understanding of phenotypical and functional aberrations leading to male infertility (*Barazani et al.*, 2014).

Human sperm and seminal plasma are particularly suited for non-invasive proteomic analysis as it is easily obtained, isolated and purified. Several methods have been developed to separate and digest the proteins where after the peptides are subjected to liquid chromatography and mass spectrometry. This helps to identify the proteins by mapping peptide mass as well as by sequencing the peptides by fragmentation characteristics according to mass-to-charge ratio of ions. The data acquired are analysed via bioinformatics through submitting the

amino acid sequences into various data basis (e.g. Mascot, SEQUEST) to search for matching peptide sequences in order to identify the most likely protein(s). Pathway analysis can also be performed (using e.g. Reactome) to reveal the cellular, metabolic and regulatory roles of these proteins.

By comparing findings from studies on proteins from spermatozoa or seminal plasma, from infertile men with those from normozoospermic fertile men, putative biomarkers have already been identified that will aid in clinical application for functional diagnosis of e.g. idiopathic infertility. A number of studies have characterized irregularities in proteins from asthenozoospermic (Zhao *et al.*, 2007), oligozoospermic (Hosseinifar *et al.*, 2013) and immature samples (Sharma *et al.*, 2013c). Proteomics also exposed reduced protamine content in infertile men, which relates to DNA fragmentation (De Mateo *et al.*, 2007; Intasqui *et al.*, 2013). Pathological conditions such as varicocele (Hosseinifar *et al.*, 2013) and elevated ROS (Hamada *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2013a, 2013b) levels displayed differentially expressed protein profiles.

The groundwork of ascertaining and cataloguing seminal protein profiles has already been laid. Many of the proteins differentially expressed between control and pathological sperm and seminal plasma samples represents potential novel proteomic biomarkers for diagnosing male infertility with prognostic abilities of identifying the best treatments (e.g. therapeutic, surgical, ART) (Barazani *et al.*, 2014).

Metabolomics

Metabolomics is a systematic approach to study the metabolites within cells or fluids as small-molecule biomarkers which represent chemical phenotyping. Identifying the metabolome and its dynamic changes can subsequently be associated with the physiological or pathological state (Courant *et al.*, 2013; Deepinder *et al.*, 2007; Egea *et al.*, 2014). This can be performed through various techniques including e.g. nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, mass spectrometry (MS), gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), high-performance liquid chromatography (HPLC), capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-MS), and optical spectroscopy.

Recent studies have demonstrated the potential role of this rapid, noninvasive analysis in the investigation of infertile men. To date a total of 69 metabolites have been identified in spermatozoa (Paiva *et al.*, 2015), while metabolomic profiling of seminal plasma is also explored as an approach for acceptable diagnosis in the evaluation and characterization of male fertility/infertility such as idiopathic infertility, testicular failure, azoospermia and ductal obstruction (e.g. differences in citrate, lactate, glutamate, cholesterol glycerylphosphorylcholine and glycerylphosphorylethanolamine) (Deepinder *et al.*,

2007; Hamamah *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2016). Gupta *et al.*, (2011) was able to identify 10 seminal plasma metabolites of which 5 could possibly be used as biomarkers of infertility.

Zhou *et al.* (2016) also concluded in their novel study that plasma metabolomics has a diagnostic future as they were able to discriminate with very high sensitivity and specificity between controls, men with seminal plasma abnormalities and those with erectile dysfunction. However, more studies are necessary to identify the complete sperm and seminal plasma metabolome in order to recognise infertility biomarkers with certainty (Egea *et al.*, 2014).

Concluding remarks

It is clear that there are many conflicts in this Marriage of Figaro. It is not only a conflict of manual *versus* more objective analysis of basic semen parameters or actually adhering to the WHO5 guidelines or the importance of using sperm functional tests. It is of importance to realize what each of these aspects is intended for, their strengths, and weaknesses and how they can be combined in good matrimony to advise us better about male fertility.

Firstly, the WHO5 manual and similar guidelines for ESHRE are intended to provide basic guidelines and standard methodology for semen and sperm quality determination and in this respect remains a cornerstone. It is not a manual to be used for evaluating fertilization success or live birth outcome. One of the major problems is that in many (most?) andrology, embryology and fertility laboratories or centres the WHO5 is used to provide some kind of fertility outcome. The authors are in agreement that several facets of the WHO5 semen analysis are “outcome-based”, but then a single or two or three parameters cannot be used to predict fertilization success or live birth outcome or determine a specific assisted reproductive technique. In this context much work is needed to develop mathematical models that will use various sperm parameters and sperm functional aspects to construct a greater likelihood for fertilization success than before.

Secondly, the unfaithful *Figaro Marriage* continues despite the fact that methodology is abused in many semen analysis laboratories. Thirdly, the very good intention of including sperm functionality in WHO5 is almost never used/clinically applied but reserved for research only. There are many sperm functional techniques that have been simplified and particular in view of the fact that CASA will/should become more common many of these aspects can be incorporated as routine tests.

The question remains “So how will these conflicts be resolved in order to routinely assess male fertility potential better in the laboratory?” The following provide some guidelines and are not rules or absolute endpoints:

- the WHO5 manual for semen analysis should be used for what it is intended for, i.e. to evaluate semen quality according to very specific consensus methodologies. However, this will only be realized if laboratories follow these procedures correctly and this is not currently the case,
- more objective technologies such as CASA should be used to replace manual methods, but only if these new technologies have proven to be more consistent. The CASA technologies should include at least fully automated analysis of sperm concentration, sperm motility, sperm morphology including the multiple anomalies index (MAI) and the teratozoospermic index (TZI), sperm vitality and HOS test and sperm fragmentation,
- sperm functionality as outlined should be seriously addressed and incorporated; especially those functional aspects relating to challenges in the female reproductive tract and actually relate to fertility (SCMPT, capacitation with HA as endpoint, acrosome reaction and sperm zona binding). Most of these aspects can be objectively determined using various CASA systems while several can also be performed manually (acrosome reaction),
- one of the reasons why there may have been “resistance” to apply sperm functional analysis in the routine laboratory is because they are too tedious, too complex and takes too much time. But many of these tests have been simplified and fully automated for CASA such as sperm mucous penetration, HA and some chromatin assays,
- a real problem is what happens from one WHO edition to the next? Several years lapse, despite development of newer and sometimes better technologies which unfortunately do not receive WHO/ESHRE accreditation/approval in the *interim*. Thus are they now by default disqualified despite that they may represent new information for improvement or often new innovations? While WHO/ESHRE guidelines must serve as a “watchdog” for standardization of semen analysis, it must not exclude new/alternative developments and different views based on good scientific/patient outcome basis particularly if they can be defended.,
- the marriage requires that we systematically establish a matrix where sperm functional tests, sperm quality parameters and many other factors such as female cryptic choice and psychological factors including stress, as well as the total patient/couple is considered as well as combined in models that assist us to predict better, the challenge then is: “Does all of this strengthen the marriage or might it lead to matrimonial problems and ultimately a divorce?” It is strongly suggested that we accept this challenge and in future provide simple, but more comprehensive semen/sperm analysis, including many complimentary techniques providing us with a better understanding of male fertility/

infertility instead of just qualifying the semen by quality mainly as has been done for four decades.

It is perhaps useful to quote *Aitken (2010)* on commenting on WHO5 and pointing to future needs: “Clearly, laboratory seminology is still very much in its infancy. In as much as the creation of a conventional semen profile will always represent the foundations of male fertility evaluation, the 5th edition of the WHO manual is a definitive statement on how such assessments should be carried out and how the quality should be controlled. However, future editions of the WHO manual will inevitably move beyond the provision of consensus protocols for the conventional semen profile and into the assessment of biochemical criteria, which will shed light on the underlying pathophysiology of the infertile condition and suggest strategies for its effective management and prevention”.

The average andrology laboratory needs to be accommodated in this respect and also in terms of sperm functionality in the broadest sense with techniques that are simple to perform, provided they are objective and move away from the current subjectivity. In this context the WHO/ESHRE guidelines need to move faster, more boldly, steer clear of subjective methods and adopt fresher ones. Hopefully a new edition will soon adopt more quantitative sperm functional aspects with hopefully better fertility prediction.

References

- Agarwal A., Majzoub A., Esteves SC., Ko E., Ramasamy R., Zini A.*: Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol.* 2016a, 5, 935–950. DOI: 10.21037/tau.2016.10.03. PMID: 28078226.
- Agarwal A., Sharma R., Roychoudhury S., du Plessis S.S., Sabanegh E.*: MiOXSYS – A novel method of measuring oxidation reduction potential in semen and seminal plasma. *Fertil Steril.* 2016b, 106, 566–573. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.013. PMID: 27260688.
- Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S.*: The Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Men's Health.* 2014, 32, 1–17. DOI: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1. PMID: 24872947.
- Agarwal A., Zini A., Sigman M.*: Is sperm DNA integrity assessment useful? *J Urol.* 2013, 190, 1645–1647. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.004. PMID: 23933459.
- Aitken R.J.*: Sperm function tests and fertility. *Int J Androl.* 2006, 29, 69–75. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00630.x. PMID: 16466526.
- Aitken R.J.*: Whither must spermatozoa wander? The future of laboratory seminology. *Asian J Androl.* 2010, 12, 99–103. DOI: 10.1038/aja.2008.42. PMID: 20111089.
- Aitken R.J., Sutton M., Warner P., Richardson D.W.*: Relationship between the movement characteristics of human spermatozoa and their ability to penetrate cervical mucus and zona-free hamster oocytes. *J Reprod Fertil.* 1985, 73, 441–449. PMID: 3989795.
- Alasmari W., Barratt C.L.R., Publicover S.J., Whalley K.M., Foster E., Kay V. et al.*: The clinical significance of calcium signalling pathways mediating human sperm hyperactivation. *Human Reprod.* 2013, 28, 866–876. DOI: 10.1093/humrep/des467. PMID: PMC3600839.
- Alvarez C., Castilla J.A., Ramirez J.P., Vergara F., Yoldi A., Fernandez A. et al.*: External quality control program for semen analysis: Spanish experience. *J Assist Reprod Genet.* 2005, 22, 379–387. DOI: 10.1007/s10815-005-7461-2. PMID: 16331534.

- Ariagno J.I., Mendeluk G.R., Furlan M.J., Sardi M., Chenlo P., Curi S.M. et al.: Computer-Aided Sperm Analysis: A Useful Tool to Evaluate Patient's Response to Varicocele. *Asian J Androl* 2017, 19, 449–452. DOI: 10.4103/1008-682X.173441.
- Arslan M., Moshedi M., Arslan E.O., Taylor S., Kanik A., Duran H.E. et al.: Predictive value of the hemizona assay for pregnancy outcome in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2006, 85, 1697–1707. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.054. PMID: 16682031.
- Auger J.: Assessing human sperm morphology: top models, underdogs or biometrics? *Asian J Androl*. 2010, 12, 36–46. DOI: 10.1038/aja.2009.8. PMID: 20111080.
- Barazani Y., Agarwal A., Sabanegh E.: Functional testing and the role of proteomics in the evaluation of male infertility. *J Urol*. 2014, 84, 255–266. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.043. PMID: 25065986.
- Bay K., Aslund C., Skakkebaek N.E., Andersson A.M.: Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrinedisruptors: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, 20, 77–90. DOI: 10.1016/j.beem.2005.09.004. PMID: 16522521.
- Bonde J.P.: Semen analysis from an epidemiologic perspective. *Asian J Androl*. 2010, 12, 91–94. DOI: 10.1038/aja.2008.49. PMID: 20111087.
- Bonde J.P., Ernst E., Jensen T.K., Hjollund N.H., Kolstad H., Henriksen T.B. et al.: Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first pregnancy planners. *Lancet*. 1998, 352, 1172–1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10514-1. PMID: 9777833.
- Björndahl L.: The usefulness and significance of assessing rapidly progressive spermatozoa. *Asian J Androl*. 2010, 12, 33–35. DOI: 10.1038/aja.2008.50. PMID: 20111079.
- Björndahl L., Barratt C.L., Fraser L.R., Kvist U., Mortimer D.: ESHRE basic semen analysis courses 1995–1999: immediate beneficial of standardized training. *Hum Reprod*. 2002, 17, 1299–1305. PMID: 11980755.
- Boyd J.C.: Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations. *Asian J Androl*. 2010, 12, 83–90. DOI: 10.1038/aja.2009.9. PMID: 20111086.
- Burkman L.J.: Characterization of hyperactivated motility by human spermatozoa during capacitation: comparison of fertile and oligozoospermic sperm populations. *Arch Androl*. 1984, 13, 153–165. DOI: org/10.3109/01485018408987514.
- Burkman L.J., Coddington C.C., Franken D.R., Kruger T.F., Rosenwaks Z., Hog G.D.: The hemizona assay (HZA): development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human zona pellucida to predict fertilization potential. *Fertil Steril*. 1988, 49, 688–697. PMID: 3350165.
- Cayli S., Jakab A., Ovari L., Delpiano E., Celik-Ozenci C., Sakkas D. et al.: Biochemical markers of sperm function: male fertility and sperm selection for ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2003, 7, 462–470. PMID: 14656409.
- Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker H.W., Behre H.M., et al.: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010, 16, 231–245. DOI: 10.1093/humupd/dmp048. PMID: 19934213.
- Courant F., Antignac J.P., Monteau F., Le Bizec B.: Metabolomics as a potential new approach for investigating human reproductive disorders. *J Proteome Res*. 2013, 12, 2914–2934. DOI: 10.1021/pr400204q. PMID: 2365142.
- Cummins J.M., Pember S.M., Jequier A.M., Yovich J.L.: PEA test of the human sperm acrosome reaction following ionophore challenge. Relationship to fertility and other seminal parameters. *J Androl*. 1991, 12, 98–103. PMID: 2050585.
- Deepinder F., Chowdary H.T., Agarwal A.: Role of metabolomic analysis of biomarkers in the management of male infertility. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007, 7, 351–359. DOI: 10.1586/14737159.7.4.351. PMID: 17620044.
- Egea R.R., Puchalt N.G., Escrivá M.M., Varghese A.C.: OMICS: Current and future perspectives in reproductive medicine and technology, *J Hum Reprod Sci*. 2014, 7, 73–92. DOI: 10.4103/0974-1208.138857. PMID: 25191020.
- Eggert-Kruse W., Leinhos G., Gerhard I., Tilgen W., Runnebaum B.: Prognostic value of in vitro sperm penetration into hormonally standardized human cervical mucus. *Fertil Steril*. 1989, 51, 317–323. PMID: 2912776.
- Eliasson R.: Semen analysis with regard to sperm number, sperm morphology and functional aspects *Asian J Androl*. 2010, 12, 26–32. DOI: 10.1038/aja.2008.58. PMID: 20111078.
- Esteves S.C.: Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination. *Int Braz J Urol*. 2014, 40, 443–453. DOI: 10.1590/S1677-5538. PMID: 25254609.
- Esteves S.C.: Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Gen*. 2016, 33, 1319–1335. DOI: 10.1007/s10815-016-0763-8.
- Esteves S.C., Zini A., Aziz N., Alvarez J.G., Sabanegh E.S., Agarwal A.: Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. *Urology*. 2012, 79, 16–22. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.003. PMID: 22070891.
- Franken D.R., Oehninger S.: Semen analysis and sperm function testing. *Asian J Androl*. 2012, 14, 6–13. DOI: 10.1038/aja.2011.58. PMID: 22179512.
- Garner D.L., Johnson L.A.: Viability assessment of mammalian sperm using SYBR-14 and propidium iodide. *Biol Reprod*. 1995, 53, 276–284. PMID: 7492679.
- Goldschmidt H.M.J., Lent R.W.: Gross errors and work flow analysis in the clinical laboratory. *Klin Biochem Metab*. 1995, 3, 131–140.
- Gupta A., Mahdi A.A., Ahmad M.K., Shukla K.K., Jaiswer S.P., Shankwai S.N.: ¹H NMR spectroscopic studies on human seminal plasma: A probative discriminant function analysis classification model. *J Pharm Biomed*. 2011, 54, 106–113. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.07.021. PMID: 20719458.
- Gwatkin R., Andersen O.: Capacitation of hamster spermatozoa by bovine follicular fluid. *Nature*. 1969, 224, 1111–1112. PMID: 5353721.
- Hamada A., Sharma R., du Plessis S.S., Willard B., Yadav S.P., Sabanegh E. et al.: Two-dimensional differential in-gel electrophoresis-based proteomics of male gametes in relation to oxidative stress. *Fertil Steril*. 2013, 99, 1216–1226. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.046. PMID: 23312230.
- Hamamah S., Seguin F., Bujan L., Barthelemy C., Mieusset R., Lansac J.: Quantification by magnetic resonance spectroscopy of metabolites in seminal plasma able to differentiate different forms of azoospermia. *Hum Reprod*. 1998, 13, 132–135. PMID: 9512244.
- Handelsman D.J., Cooper T.G.: Foreword to semen analysis in 21st century medicine special issue in *Asian Journal of Andrology*. 2010. *Asian J Androl*. 2010a, 12, 7–10. DOI: 10.1038/aja.2009.49. PMID: 20111074.
- Handelsman D.J., Cooper T.G.: Afterword to semen analysis in 21st century medicine special issue in *Asian Journal of Andrology*. 2010. *Asian J Androl*. 2010b, 12, 118–123. DOI: 10.1038/aja.2009.50. PMID: 20111092.
- Henkel R., Müller C., Miska W., Gips H., Schill W.B.: Determination of the acrosome reaction in human spermatozoa is predictive of fertilization *in vitro*. *Hum Reprod*. 1993, 8, 2128–2132. PMID: 8150915.
- Hosseinfar H., Gourabi H., Salekdeh G.H., Alikhani M, Mirshavaladi S., Sabbaghian M. et al.: Study of sperm protein profile in men with and without varicocele using two-dimensional gel electrophoresis. *Urology*. 2013, 81, 296–300. DOI: 10.1016/j.urology.2012.06.027. PMID: 23374786.
- Huszar G., Celik-Ozenci C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L.: Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity: viability and unreacted acrosomal status. *Fertil Steril*. 2003, 79, 1616–1624. PMID: 12801568.
- Huszar G., Ozkavucu S., Jakab A., Celik-Ozenci C., Sati G.L., Cayli S.: Hyaluronic acid binding ability of human sperm reflects cellular maturity and fertilizing potential: selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006, 18, 260–267. DOI: 10.1097/01.gco.0000193018.98061.2f. PMID: 16735824.
- Hwang K., Weedin J.W., Lamb D.J.: The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility. *Ther Adv Urol*. 2010, 2(4), 157–169. DOI: 10.1177/1756287210373758. PMID: 21789092.
- Intasqui P., Camargo M., Del Giudice P.R., Spaine D.M., Carvalho V.M., Cardozo K.H. et al.: Unraveling sperm proteome and post genomic pathways associated with sperm nuclear DNA fragmentation. *J Assist Genet*. 2013, 30, 1187–1202. DOI: 10.1007/s10815-013-0054-6. PMID: 23893156.
- Jamil K., White G.: Induction of the acrosome reaction with ionophore A23187 and calcium. *Arch Androl*. 1981, 7, 283–292. PMID: 6797354.

- Jequier A.M.*: Is quality assurance in semen analysis still really necessary? A clinician's viewpoint. *Hum Reprod.* 2005, 20, 2039–2042. PMID: 15845596.
- Jequier A.M.*: Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian J Androl.* 2010, 12, 11–13. DOI: 10.1038/aja.2009.12. PMID: 20111075.
- Kashou A.H., Benjamin D.J., Agarwal A., du Plessis S.S.*: The advent of sperm proteomics has arrived. *TORSJ*, 2011, 4. DOI: 10.2174/1874255601103010092.
- Keel B.A., Sternbridge T.W., Pineda G., Serafy N.T.Sr.*: Lack of standardization in performance of the semen analysis among laboratories in the United States. *Fertil Steril.* 2002, 78, 603–608. PMID: 12215340.
- Kothari S., Thompson A., Agarwal A., du Plessis S.S.*: Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian J Exp Biol.* 2010, 48, 425–435. PMID: 20795359.
- Lackner J.E., Agarwal A., Mahfouz R., du Plessis S.S., Schatzl G.*: The association between leukocytes and sperm quality is concentration dependent. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010, 8, 12. DOI: 10.1186/1477-7827-8-12. PMID: 20137070.
- Lampiao F., Strijdom H., du Plessis S.S.*: Direct nitric oxide measurement in human spermatozoa: flow cytometric analysis using the fluorescent probe, diamino fluorescein. *Int J Androl.* 2006a, 29, 564–567. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2006.00695.x. PMID: 16968498
- Lampiao F., Strijdom H., du Plessis S.S.*: Reactive oxygen species measurement in human spermatozoa by flow cytometry using the fluorescent probe, 2,7-dichlorofluorescein-diacetate (DCFH-DA). *Med Tech SA.* 2006b, 20, 7–8.
- Leushuis E., van der Steeg J.W., Steures P., Repping S., Bossuyt P.M., Blankenstein M.A. et al.*: Reproducibility and reliability of repeated semen analysis in male partners of subfertile couples. *Fertil Steril.* 2010, 94, 2631–2635. PMID: 20434148. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.021.
- Lewis S.E.M.*: Is sperm evaluation useful in predicting human fertility? *Reprod.* 2007, 134, 31–40. DOI: 10.1530/REP-07-0152. PMID: 17641086.
- Lu J.C., Zhang H.Y., Hu Y.A., Huang Y.F., Lü N.Q.*: A survey on the status of semen analysis in 118 laboratories in China. *Asian J Androl.* 2010, 12, 104–110. PMID: 19234484. DOI: 10.1038/aja.2008.41.
- Lu W.H., Gu I.Q.*: Insights into semen analysis: a Chinese perspective on the fifth edition of the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. *Asian J Androl.* 2010, 12, 605–606. DOI: 10.1038/aja.2010.36. PMID: 20543855.
- Mahfouz R.Z., du Plessis S.S., Aziz N., Sharma R., Sabanegh E., Agarwal A.*: Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertil Steril.* 2010, 93, 814–821. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.068. PMID: 19100530.
- Maree L., du Plessis S.S., Menkveld R., van der Horst G.*: Morphometric dimensions of the human sperm head depend on the staining method used. *Hum. Reprod.* 2010, 25, 1369–1382 DOI: 10.1093/humrep/deq075. PMID: 20400771.
- Maree L., van der Horst G.*: Quantification and identification of sperm subpopulations using computer-aided sperm analysis and species-specific cut-off values for swimming speed. *Biotechnic & Histochem.* 2013, 88, 181–193. DOI: 10.3109/10520295.2012.757366. PMID: 23331185.
- de Mateo S., Martinez-Heredia J., Estanyol J.M., Dominguez-Fandos D., Vidal-Taboada J.M., Balleca J.L. et al.*: Marked correlations in protein expression identified by proteomic analysis of human spermatozoa. *Proteomics.* 2007, 7, 4264–4277. DOI: 10.1002/pmic.200700521. PMID: 18040982.
- Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Agarwal A., du Plessis S.S., Cadavid Á.P., Cardona Maya W.D.*: Influence of ejaculation frequency on seminal parameters. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, 13, 1–7. DOI: 10.1186/s12958-015-0045-9. PMID: 25994017.
- Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid A.P., du Plessis S.S., Cardona Maya W.D.*: Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility. *Andrologia.* 2017, 49. DOI: 10.1111/and.12659. PMID: 27506165.
- McPartlin L.A., Suarez S.S., Czaya C.A., Hinrichs K., Bedford-Guaus S.J.*: Hyperactivation of stallion sperm is required for successful in vitro fertilization of equine oocytes. *Biol Reprod.* 2009, 81, 199–206. DOI: 10.1095/biolreprod.108.074880. PMID: 19208544.
- Mortimer D.*: Practical Laboratory Andrology. Oxford University Press, Oxford, 1994. DNLM/DLC for Library of Congress 92-48921
- Mortimer S.T.*: A critical review of the physiological importance and analysis of sperm movement in mammals. *Hum Reprod Update.* 1997, 3, 403–439. PMID: 9528908.
- Mortimer D., Mortimer S.*: Computer-Aided Sperm Analysis (CASA) of Sperm Motility and Hyperactivation. Douglas T. Carrell and Kenneth I. Aston (eds.) Springer, *Spermatogenesis: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology. 2013, 927, 77–88. DOI: 10.1007/978-1-62703-038-0_8.
- Mortimer S.T., van der Horst G., Mortimer D.*: The future of computer-aided sperm analysis. *Asian J Androl.* 2015, 17, 545–553. DOI: 10.4103/1008-682X.154312. PMID: 25926614.
- Nasr-Esfahani M.H., Razavi S., Tavalae M.*: Failed fertilization after ICSI and spermiogenic defects. *Fertil Steril.* 2008, 89, 892–900. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.012. PMID: 17583699.
- Oehninger S., Franken D.R., Ombelet W.*: Sperm functional tests. *Fertil Steril.* 2014, 102, 1528–1561. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.044. PMID: 25450304.
- Oehninger S., Franken D.R., Sayed E.M., Barosso G., Kohm P.*: Sperm function and assays and their predictive value for fertilization outcome in IVF therapy: a meta analysis. *Hum Reprod Update.* 2000, 6, 1160–1168. PMID: 10782574.
- Ola B., Afnan M., Papaioannou S., Sharif K., Bjorndahl L., Coomarasamy A.*: Accuracy of sperm-cervical mucus penetration tests in evaluating sperm motility in semen: a systematic quantitative review. *Hum Reprod.* 2003, 18, 1037–1046. DOI: 10.1093/humrep/deg209.
- Pacey A.A.*: Is quality assurance in semen analysis still really necessary? A view from the andrology laboratory. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1105–1109. DOI: 10.1093/humrep/dei460. PMID: 16396933.
- Pacey A.A.*: Quality assurance and quality control in laboratory andrology. *Asian J Androl.* 2010, 12, 21–25. DOI: 10.1038/aja.2009.16. PMID: 20111077.
- Paiva C., Amaral A., Rodriguez M., Canyellas N., Correig X., Balleca J.L. et al.*: Identification of endogenous metabolites in human sperm cells using proton nuclear magnetic resonance (H-NMR) spectroscopy and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Androl.* 2015, 3, 496–505. DOI: 10.1111/andr.12027. PMID: 25854681.
- Pampiglione J.S., Tan S.L., Campbell S.*: The use of the stimulated acrosome reaction test as a test of fertilizing ability in human spermatozoa. *Fertil Steril.* 1993, 59, 1280–1284. PMID: 8495778.
- du Plessis S.S., Agarwal A., Halabi J., Tvrda E.*: Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human J Assist Reprod Genet. 2015, 32, 509–520. DOI: 10.1007/s10815-014-0425-7. PMID: 25646893.
- du Plessis S.S., Kashou A.H., Benjamin D.J., Yadav S.P., Agarwal A.*: Proteomics: a subcellular look at spermatozoa. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011, 9, 36–48. DOI: 10.1186/1477-7827-9-36. PMID: 21426553.
- du Plessis S.S., Makker K., Desai N.R., Agarwal A.*: Impact of oxidative stress on IVF. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2008, 3, 539–554. DOI: 10.1586/17474108.3.4.53.
- du Plessis S.S., McAllister D.A., Luu A., Savia J., Agarwal A., Lampiao F.*: Effects of H₂O₂ exposure on human sperm motility parameters, reactive oxygen species levels and nitric oxide levels. *Andrologia.* 2010, 42, 206–210. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00980.x
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*: The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril.* 2013, 99(3), 673–677. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.049. PMID: 23391408.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*: Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015, 103, 18–25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103. PMID: 25597249.
- Prinosilova P., Kruger T., Sati L., Ozkavukcu S., Vigue L., Kovanci E. et al.*: Selectivity of hyaluronic acid binding for spermatozoa with normal Tygerberg strict morphology. *Reprod Biomed Online.* 2009, 18, 177–260. PMID: 19192336.
- Riddell D., Pacey A., Whittington K.*: Lack of compliance by UK andrology laboratories with World Health Organization recommendations for sperm morphology assessment. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3441–3446. DOI: 10.1093/humrep/dei230. PMID: 16055460.

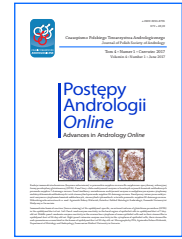
- Sengupta P., Borges E Jr., Dutta S., Krajewska-Kulak E.: Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Hum Exp Toxicol.* 2017. DOI: 10.1177/0960327117703690. PMID: 28413887.
- Sharma R., Agarwal A., Mohanty G., du Plessis S.S., Gopalan B., Willard B. et al.: Proteomic analysis of seminal fluid from men exhibiting oxidative stress. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013a, 11, 85–105. DOI: 10.1186/1477-7827-11-85. PMID: 24004880.
- Sharma R., Agarwal A., Mohanty G., Hamada A.J., Gopalan B., Wilard B., et al.: Proteomic analysis of human spermatozoa proteins with oxidative stress. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013b, 11, 48–66. DOI: 10.1186/1477-7827-11-48. PMID: 23688036.
- Sharma R., Agarwal A., Mohanty G., Jesudasan R., Gopalan B., Willard B., et al.: Functional proteomics of seminal plasma proteins in men with various semen parameters. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013c, 11, 38–58. PMID: 23663294. DOI: 10.1186/1477-7827-11-38.
- Sadeghi M.R.: The New 2010 WHO Manual and the Need to Address some Related Dilemmas (Editorial). *J Reprod Infertil.* 2010, 11, 159. PMID: PMC3719300. PMID: 23926483.
- Talbot P., Chacon R.: A triple-stain technique for evaluating normal acrosome reactions of human sperm. *J. Exp Zool.* 1981, 218, 201–208. DOI:10.1002/jez.1402150210. PMID: 6168732.
- Tamburrino L., Marchiani S., Vicini E., Muciaccia B., Cambi M., Pellegrini S., Forti G., Muratori M., Baldi E.: Quantification of CatSper1 expression in human spermatozoa and relation to functional parameters. *Hum Reprod.* 2015, 30, 1532–1544. DOI: 10.1093/humrep/dev103. PMID: 25983333.
- Tremellen K.: Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod. Update.* 2008, 14, 243–258. DOI: 10.1093/humupd/dmn004. PMID: 18281241.
- Talarczyk-Desole J., Berger A., Taszarek-Hauke G., Hauke J., Pawelczyk L., Jedrzejczak P.: Manual vs. Computer-Assisted Sperm Analysis: can CASA replace manual assessment of human semen in clinical practice? *Ginekologia Polska.* 2017, 88, 52–56. DOI: 10.5603/GP.a2017.0012. PMID: 28326513.
- van der Horst G., Maree L.: SpermBlue®: a new universal stain for human and animal sperm which is also amenable to sperm morphology analysis. *Biotech Histochem.* 2009, 84, 299–308. DOI: 10.3109/10520290902984274. PMID: 19488904.
- van der Horst G.: Standardization of semen analysis for humans. <http://www.microopticsl.com/standardization-of-semen-analysis-for-humans/2016> (Visited 10 April 2017).
- Vasan S.S.: Semen analysis and sperm function tests: How much to test? *Indian J Urol.* 2011, 27, 41–48. DOI:10.4103/0970-1591.78424. PMID:21716889.
- Walczak-Jedrzejowska R., Marchlewska K., Oszukowska E., Filipiak E., Bergier L., Slowikowska-Hilczler J.: Semen analysis standardization: is there any problem in Polish laboratories? *Asian J Androl.* 2013, 15, 616–621. DOI: 10.1038/aja.2013.48. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23817502
- World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*, 3rd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1992.
- World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*, 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999.
- World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Worriolow K.C., Eid S., Woodhouse D., Perloe M., Smith S., Witmyer J. et al.: Use of hyaluronan in the selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): significant improvement in clinical outcomes-multicenter, double-blinded and randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2013, 28, 306–320. DOI: 10.1093/humrep/des417.
- Ye H., Huang G.N., Gao Y., Liu D.Y.: Relationship between human sperm-hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional *in vitro* fertilization. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1545–1550. DOI:10.1093/humrep/del008. PMID: 16595551.
- Yanagimachi R.: In vitro capacitation of hamster spermatozoa by follicular fluid. *J Reprod Fert.* 1969, 18, 275–286. PMID: 5815307.
- Yildirim M., Duvan C.I., Pekel A., Ayrim A., Kafali H.: Can Hyaluronan Binding Assay Predict the Outcome of Intrauterine Insemination in Couples with Unexplained or Mild Male Factor Infertility? *J Reprod Infertil.* 2015, 16, 18–23. PMID: 25717431.
- Zeginiadou T., Papadimas J., Mantalenakis S.: Acrosome reaction: methods for detection and clinical significance *Andrologia*, 2000, 32, 6, 335–343. PMID: 11131842.
- Zhang X., Diao R., Zhu X., Li Z., Cai Z.: Metabolic characterization of asthenozoospermia using nontargeted seminal plasma metabolomics. *Clin Chim Acta.* 2015, 450, 254–261. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.001. PMID: 26342261.
- Zhao C., Huo R., Wang F.Q., Lin M., Zhou Z.M., Sha J.H.: Identification of several proteins involved in regulation of sperm motility by proteomic analysis. *Fertil Steril.* 2007, 87, 436–438. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.057. PMID: 17074334.
- Zhou X., Wang Y., Yun Y., Xia Z., Lu H., Luo J., Liang Y.: A potential tool for diagnosis of male infertility: Plasma metabolomics based on GC-MS. *Talanta.* 2016, 147, 82–91. DOI: 10.1016/j.talanta.2015.09.040. PMID: 26592580.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

AZOOSPERMIA – PRZYCZYNY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE

AZOOSPERMIA – CAUSES, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Agnieszka Cegłowska¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer²

¹Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

²Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. S. Sterlinga 5, 91-425 Łódź

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. S. Sterlinga 5, 91-425 Łódź; jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 21.12.2016 r. Zaakceptowano/accepted: 15.03.2017 r.



Agnieszka Cegłowska – dr n. med., absolwentka Akademii Medycznej w Łodzi, lekarz specjalista ginekologii i położnictwa, w trakcie specjalizacji z endokrynologii i szkolenia andrologicznego, lekarz Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Klinicznego Szpitala im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie; członek Europejskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Polskiego Towarzystwa Andrologicznego; pierwszy autor i współautor 10 cytowanych publikacji naukowych z zakresu ginekologii, położnictwa i endokrynologii. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad kobiecą i męską

niepłodnością.

Agnieszka Cegłowska – MD, graduate of the Medical University of Lodz, specialist of gynecology and obstetrics, in the course of specialization of endocrinology and andrology; works in Department of Gynecological Endocrinology in Clinical Hospital of Duchess of Mazovia in Warsaw; fellow of European Society of Human Reproduction and Embryology, Polish Society of Reproduction Medicine and Embryology and Polish Society of Andrology; the first author and co-author of 10 quoted publications in the field of gynecology, obstetrics and endocrinology. Her professional and scientific work is associated with female and male infertility.

Streszczenie

Azoospermia to brak plemników w ejakulacie, również w osadzie pozostałym po jego odwirowaniu. Jest istotną przyczyną męskiej niepłodności. Pod względem przyczyn, diagnostyki i sposobu leczenia wyróżnia się azoospermię nieobturacyjną (60%) oraz azoospermię obturacyjną (40%). Leczenie operacyjne azoospermii obturacyjnej daje dużą szansę na uzyskanie ciąży, a w przypadku nieskuteczności tego postępowania pozyskuje się plemniki z najdrza lub jądra w celu przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego. Leczenie hormonalne w azoospermii nieobturacyjnej jest często nieskuteczne, a jedyną szansą na uzyskanie własnego biologicznie potomstwa może być pozyskanie plemników dla procedury *in vitro*. Duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem nowych testów genetycznych w diagnostyce przedkoncepcyjnej męskiej niepłodności oraz ocenie dziedziczenia zaburzeń u potomstwa.

Słowa kluczowe: jądra, nasienie, plemniki, niepłodność męska

Abstract

Azoospermia is the absence of sperm cells in the ejaculate, also in the sediment after spinning. It is a key reason of male infertility. In terms of reasons, diagnostics and treatment methods obstructive azoospermia (40%) and nonobstructive azoospermia (60%) are recognized. The operative treatment of obstructive azoospermia gives a big chance of pregnancy, but if it is non efficient the sperm cells are aspirated from epididymis or testis for *in vitro* fertilization. The hormonal treatment in nonobstructive azoospermia is often ineffective, but the only chance to have biologically own offspring may be sperm retrieval for *in vitro* fertilization. Hopefully new genetic tests can help in preconceptional diagnostics of male infertility and in assessment of inheritance of these abnormalities in offspring.

Key words: testes, ejaculate, spermatozoa, male infertility

Skróty / Abbreviations

ART – metoda rozrodu wspomaganego medycznie (ang. *assisted reproductive technique*), AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii (ang. *azoospermia factor*), CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów (ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*), CFTR – regulator przewodnictwa przez błonowy w zwłóknieniu torbielowatym (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), CGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. *comparative genomic hybridization*), CNV – warianty liczby kopii genów (ang. *copy number variation*), CIS – rak *in situ* (łac. *carcinoma in situ*), CUAVD – wrodzony jednostronny brak nasieniowodów (ang. *congenital unilateral absence of the vas deferens*), EDO – niedrożność przewodu wytryskowego (ang. *ejaculatory duct obstruction*), *FGF8* – gen kodujący czynnik wzrostu fibroblastów 8 (ang. *fibroblast growth factor 8 gene*), *FGFR1* – gen kodujący receptor typu 1 dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 1 gene*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), GCNIS – nowotwór z komórek płciowych *in situ* (ang. *germ cell neoplasia in situ*), GCT – inwazyjny nowotwór z komórek płciowych (ang. *germ cell tumor*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), hMG – ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. *human menopausal gonadotropin*), ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IHH – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (ang. *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*), IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro fertilization*), *KAL1* – gen kodujący białko anosminę 1 (ang. *anosmin-1 gene*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), mRNA – matrycowy RNA (ang. *messenger RNA*), miRNA – mikroRNA (ang. *microRNA*), NAG – obojętna α -glukozydaza (ang. *neutral α -glucosidase*), NOA – azoospermia nieobturacyjna (ang. *nonobstructive azoospermia*), OA – azoospermia obturacyjna (ang. *obstructive azoospermia*), PESA – przezskórna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*), piRNA – niekodujące cząsteczki RNA tworzące kompleksy z białkami piwi (ang. *piwi-interacting RNA*), SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*), SCO – zespół samych komórek Sertolego (ang. *Sertoli cell only syndrome*), sncRNA – małe niekodujące RNA (ang. *small non-coding RNA*), T – testosteron, TESA – przezskórna aspiracja plemników z jąder i najądrzy (ang. *testicular epididymal sperm aspiration*), TESE – pobranie plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*), TRUS – ultrasonografia przezodbytnicza (ang. *transrectal ultrasound*), TURED – przezcewkowe wycięcie ujęć przewodów wytryskowych (ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), YCMD – mikrodelecje chromosomu Y (ang. *Y chromosome microdeletions*)

Definicja. Według nomenklatury Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) terminem „azoospermia” określa się brak plemników w ejakulacie, również w osadzie pozostałym po jego odwirowaniu (15 min, 3000 g) (WHO, 2010). Inne podobne określenie nomenklaturowe to „aspermia”, które dotyczy braku ejakulatu np. z powodu braku ejakulacji, ejakulacji wstecznej, zablokowania dróg wyprowadzających nasienie. Z kolei „kryptozoospermia” oznacza brak plemników w preparatach bezpośrednich z nasienia, dopiero po odwirowaniu ejakulatu, stwierdza się ich obecność.

Klasyfikacja. Klasyfikacja przyczyn męskiej niepłodności na przedjądrowe, jądrowe i pozajądrowe odzwierciedla także przyczyny azoospermii (Kula i Słowikowska-Hilczler, 2016). Jako bardziej praktyczny przyjęto podział azoospermii na dwie grupy różniące się etiologią, diagnostyką i sposobem leczenia (Adamopoulos i wsp., 2010; Tüttelmann i Nieschlag, 2010; Wosnitzer i wsp., 2014):

- azoospermie obturacyjną – związaną z niedrożnością przewodów wyprowadzających plemniki (OA, ang. *obstructive azoospermia*),

- azoospermie nieobturacyjną, zwaną także sekrecyjną – niezwiązaną z niedrożnością przewodów wyprowadzających plemniki (NOA, ang. *nonobstructive azoospermia*).

Azoospermia obturacyjna

Etiologia. Azoospermia obturacyjna stanowi 7–51% przypadków azoospermii i jest spowodowana niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki od sieci jądra do cewki moczowej (Jarvi i wsp., 2010; Oszukowska i wsp., 2016). Najczęstszymi przyczynami są jatrogenne następstwa zabiegów operacyjnych lub diagnostycznych na nasieniowodach (wazektomia, operacje przepukliny pachwinowej, niepoprawnie wykonana wazografia) lub najądrzy, np. mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), przezskórna aspiracja plemników z najądrzy (PESA, ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*) i hydrocelectomia. Rzadszymi przyczynami są wady genetyczne,

np. wrodzony obustronny brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*), będący następstwem mutacji genu odpowiedzialnego za przewodnictwo przez błonowe w zwłóknieniu torbielowatym (CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), na długim ramieniu chromosomu 7, całkowity lub częściowy brak najądrzy, niedrożność przewodu wytryskowego (EDO, ang. *ejaculatory duct obstruction*). Czynnikiem powodującym OA może być również zapalenie narządów męskiego układu moczowo-płciowego o różnej etiologii (Filipiak i wsp., 2015; Weidner i wsp., 2010).

Diagnostyka. Badaniem fizykalnym stwierdza się prawidłowej wielkości i konsystencji jądra oraz często twarde, tkliwe najądrza. Diagnostyka endokrynologiczna wskazuje na prawidłowe stężenia gonadotropin: hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*, hormon folikulotropowy, folikulina) i luteinizującego

(LH, ang. *luteinizing hormone*, hormon luteotropowy), testosteronu i inhibiny B, co potwierdza niezakłóconą aktywność osi sprzężenia zwrotnego podwzgórze-przysadka-jądra (Andersson i wsp., 2004; Behre i wsp., 2010; Forti i wsp., 2010; Simoni i Nieschlag, 2010; Sochaj, 2015) (tabela 1). Ważnym badaniem jest ocena aktywności obojętnej α -glukozydazy (NAG, ang. *neutral α -glucosidase*) w płazmie nasienia (norma ≥ 20 IU/ejakulat) (Cooper i wsp., 2010; Dohle, 2010; Yeung i Cooper, 2010; WHO, 2010). Obniżenie aktywności NAG może wskazywać na niedrożność przewodów najądrza i nasieniowodów. Rozpoznanie CBAVD wymaga uzupełnienia diagnostyki o ocenę mutacji genu CFTR (Celep i wsp., 2006; Krausz, 2010; Simoni i Wieacker, 2010; Song i wsp., 2016) (rycina 1, tabela 2). Uzupełnienie diagnostyki o badanie ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*) przezmosznowe lub przezodbytnicze (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*)

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa w azoospermii obturacyjnej i nieobturacyjnej

Przyczyna	NAG	FSH	LH	Inhibina B	Testosteron	Objętość jąder
Azoospermia obturacyjna	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Azoospermia nieobturacyjna						
Hipogonadyzm pierwotny	↔	↑	↑	↓	↓	↓
Hipogonadyzm wtórny	↔	↓	↓	↓	↓	↓

FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon luteinizujący; NAG – obojętna α -glukozydaza

Table 1. Differential diagnostics in obstructive and non-obstructive azoospermia

Cause	NAG	FSH	LH	Inhibin B	Testosterone	Testicular volume
Obstructive azoospermia	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Non-obstructive azoospermia:						
Primary hypogonadism	↔	↑	↑	↓	↓	↓
Secondary hypogonadism	↔	↓	↓	↓	↓	↓

FSH – follicle stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; NAG – neutral α -glucosidase

Tabela 2. Zalety i wady dostępnych testów genetycznych (Song i wsp., 2016)

Metoda	Zalety	Wady
CGH z wykorzystaniem mikromacierzy	CNV obecne, mniejsze koszty niż sekwencjonowanie	ograniczone rozwiązanie, brak SNP/ pojedynczej mutacji w porównaniu do kompleksowej analizy
weryfikacja SNP z wykorzystaniem mikromacierzy	ocena polimorfizmu pojedynczego nukleotydu / CNV obecne, mniejsze koszty niż sekwencjonowanie	ograniczone rozwiązanie, brak informacji o pojedynczej mutacji w porównaniu do kompleksowej analizy
Sekwencjonowanie eksomu	rozwiązanie wysokiej jakości: polimorfizm pojedynczego nukleotydu, mutacja, obecne	ograniczenie do kodowanych regionów, kompleksowa analiza, bardziej kosztowne niż mikromacierze
Sekwencjonowanie całego genomu	rozwiązanie wysokiej jakości, SNP, mutacja, CNV obecne, włączając niekodowane rejony	kompleksowa analiza, ok. 10 × bardziej kosztowna niż sekwencjonowanie ¹ eksomu

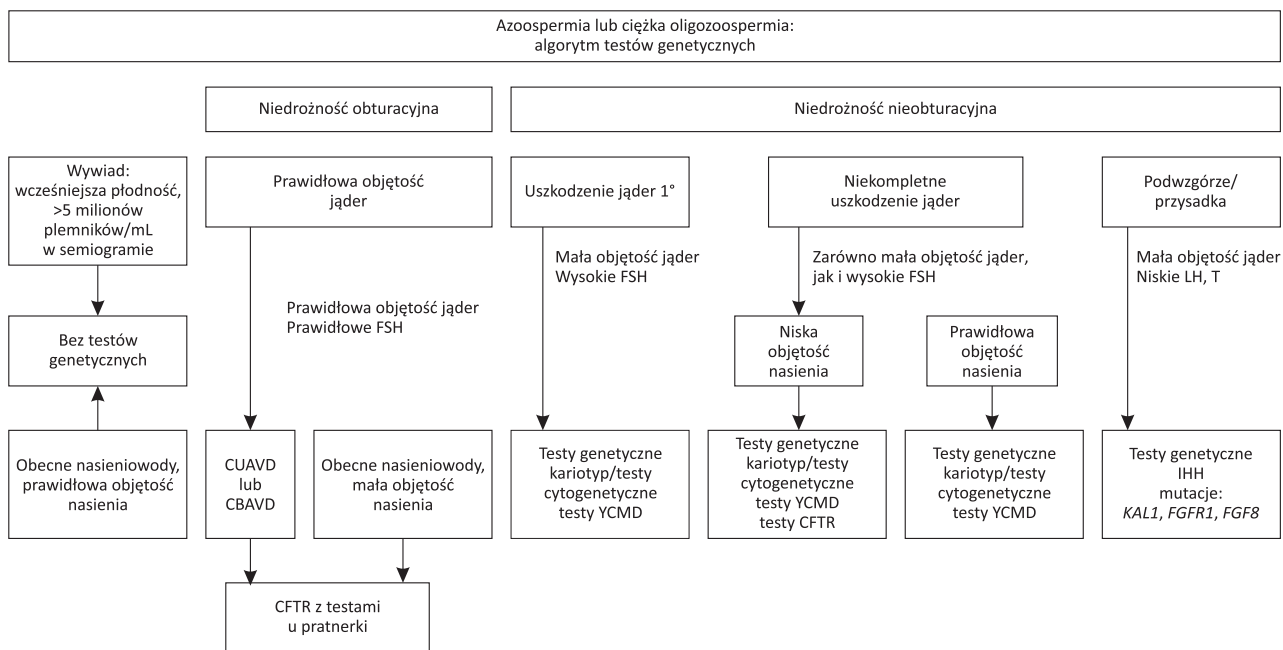
CGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa, CNV – warianty liczby kopii genów, SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu

¹ sekwencja eksonów wszystkich genów, czyli ich odcinków kodujących (przyp. red.)

Table 2. Advantages and disadvantages of available genetic tests (Song et al., 2016)

Method	Advantages	Disadvantages
CGH microarray	CNV information, less costly than sequencing	limited resolution, no SNP/point mutation information, relatively complex analysis
SNP microarray	SNP/CNV information, less costly than sequencing	limited resolution, no point mutation, relatively complex analysis
Whole genome sequencing	high-resolution: SNP/ mutation/ CNV information, including noncoding regions	complex analysis, about 10 × more costly than exome sequencing

CGH – comparative genomic hybridization; CNV – copy number variation; SNP – single nucleotide polymorphism



Ryc. 1. Algorytm diagnostyki genetycznej (Wosnitzer, 2014). CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów, CFTR – białkowy regulator przewodnictwa przez błonowy w zwłóknieniu torbielowatym, CUAVD – wrodzony jednostronny brak nasieniowodów, *FGF8* – gen kodujący czynnik wzrostu fibroblastów 8, *FGFR1* – gen kodujący receptor typu 1 dla czynnika wzrostu fibroblastów, FSH – hormon folikulotropowy, IHH – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy, *KAL1* – gen kodujący białko anosminę 1, LH – hormon luteinizujący, T – testosteron, YCMD – mikrodelecje chromosomu Y

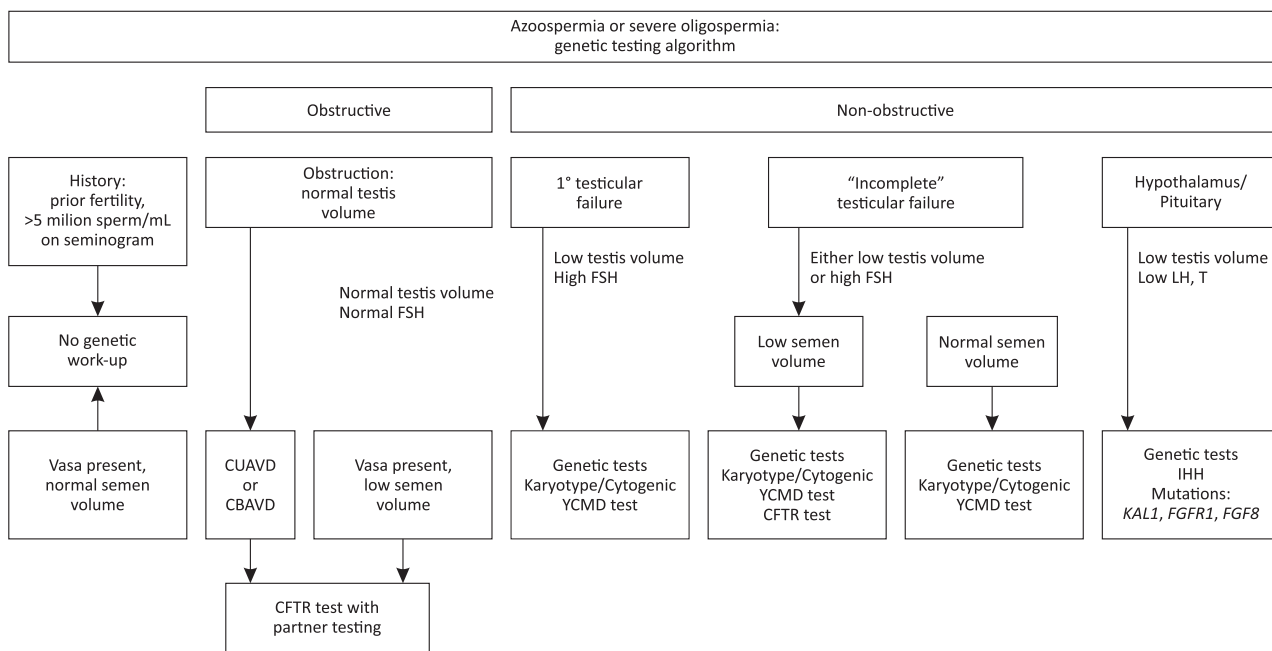


Fig. 1. Algorithm of genetic diagnostics (Wosnitzer, 2014). CBAVD – congenital bilateral absence of the vas deferens, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CUAVD – congenital unilateral absence of the vas deferens, *FGF8* – fibroblast growth factor 8 gene, *FGFR1* – fibroblast growth factor receptor 1 gene, FSH – follicle-stimulating hormone; IHH – idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, *KAL1* – anosmin-1 gene, LH – luteinizing hormone, T – testosterone, YCMD – Y chromosome microdeletions

pozwole ocenić budowę anatomiczną najądrzy, prostaty i pęcherzyków nasiennych (Behre i Zitzmann, 2010; Fisch i wsp., 2006; Isidori i Lenzi, 2008). Biopsja jądra chirurgiczna (otwarta) lub gruboigłowa (przezskórna) i badanie histopatologiczne wycinka to najlepsze, ale ostateczne metody oceny struktury jądra i stanu nabłonka plemnikotwórczego. Jest ona polecana w przypadku możliwej obecności plemników w jądrach i akceptacji ich

wykorzystania do metod rozrodu wspomaganego medycznie (ART, ang. *assisted reproductive technique*) przez nieplodną parę (Deja, 2009; Dohle i wsp., 2012). **Terapia.** Leczenie OA jest zwykle leczeniem operacyjnym obejmującym mikrochirurgiczną rekonstrukcję przewodów wyprowadzających plemniki (vasovasostomia lub vasoepididymostomia) z możliwym pozyskaniem plemników do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang.

in vitro fertilization), również na wypadek nieskutecznej operacji. Efektywność operacji rekonstrukcyjnych szacowana jest obecnie dla vasovasostomii na 70–95,5% uzyskania drożności i 36–92% uzyskania ciąży, a dla vasoepididymostomii na 30–90% uzyskania drożności i 20–50% uzyskania ciąży (Engelmann i Gralla, 2010; Wostnizer i wsp., 2014). Inna technika operacyjna stosowana w przypadku EDO polega na przezcewkowym wycięciu ujęć przewodów wytryskowych (resekcja wzgórek nasiennej) (TURED, ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), która może być uzupełniona pozyskaniem plemników do IVF. U pacjentów z CBAVD lub takich, u których nie udaje się przywrócić drożności przewodów wyprowadzających plemniki, leczeniem z wyboru jest MESA lub przezskórna aspiracja plemników z jąder i najądrzy (TESA, ang. *testicular epididymal sperm aspiration*) w celu przeprowadzenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego: IVF lub wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*). Wyniki uzyskania ciąży po zastosowaniu plemników świeżych lub mrożonych pobranych z najądrza lub jądra są porównywalne (van Wely i wsp., 2015).

Azoospermia nieobturacyjna

Etiologia. Azoospermia nieobstrukcyjna stanowi 60% przyczyn azoospermii i jest spowodowana pierwotnym lub wtórnym uszkodzeniem czynności jąder (Kula i Słowikowska-Hilczner, 2016). Przyczyny NOA dzieli się na:

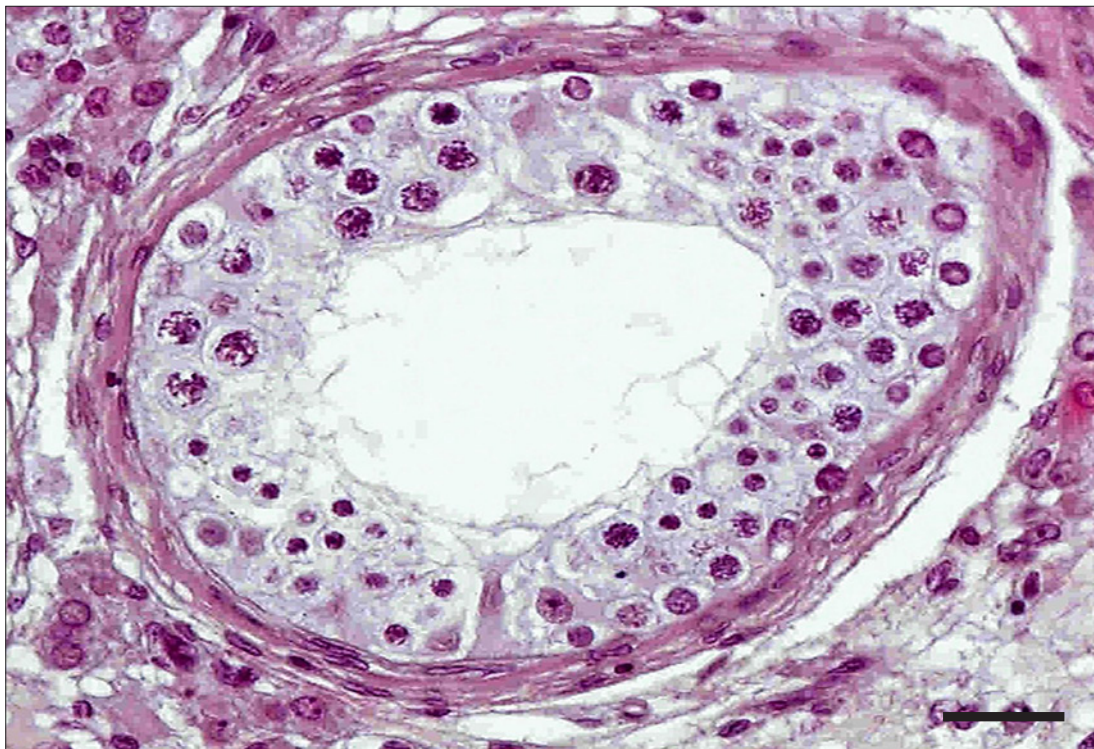
- przedjądrowe – genetyczne, np. zespół Kallmana, wrodzona niedoczynność przysadki, i nabyte, np. nowotwory okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, zapalenia, urazy, naświetlania ośrodkowego układu nerwowego, hiperprolaktynemia,
- jądrowe – genetyczne, np. zespół Klinefeltera, dysgenезja jąder, mikrodelecje regionu AZF (ang. *azoospermic factor*) chromosomu Y, niewrażliwość na androgeny, i nabyte będące następstwem działania chorób, np. nowotwory, zapalenia, urazy jąder, oraz czynników fizycznych i chemicznych uszkadzających jądra, np. zwiększona temperatura, radio- i chemioterapia, niektóre leki, ksenoestrogeny.

Diagnostyka. Dla różnicowania przyczyn NOA istotne są wyniki badań hormonalnych oraz pomiarów wielkości jąder. W uszkodzeniu pierwotnym jąder podwyższone są stężenia FSH i LH (>8 IU/L) i obniżone stężenie inhibiny B (<100 ng/mL) we krwi, a wielkość jąder jest poniżej dolnej granicy normy (<12 mL) (tabela 1). We wtórnym zaburzeniu czynności jąder niskie stężenia FSH i LH (<1 IU/L) oraz małe jądra. W postaci niekompletnej można stwierdzić zwiększone stężenie FSH z prawidłową objętością jąder lub prawidłowe stężenie FSH z małymi jądrami albo prawidłowe FSH z prawidłową objętością jąder (Andersson i wsp., 2004; Behre i wsp., 2010; Forti i wsp., 2010; Kula i Słowikowska-Hilczner, 2016; Simoni i Nieschlag, 2010; Sochaj, 2015; Wostnizer i wsp., 2014).

W badaniu histopatologicznym biopsatów z jąder z NOA stwierdza się:

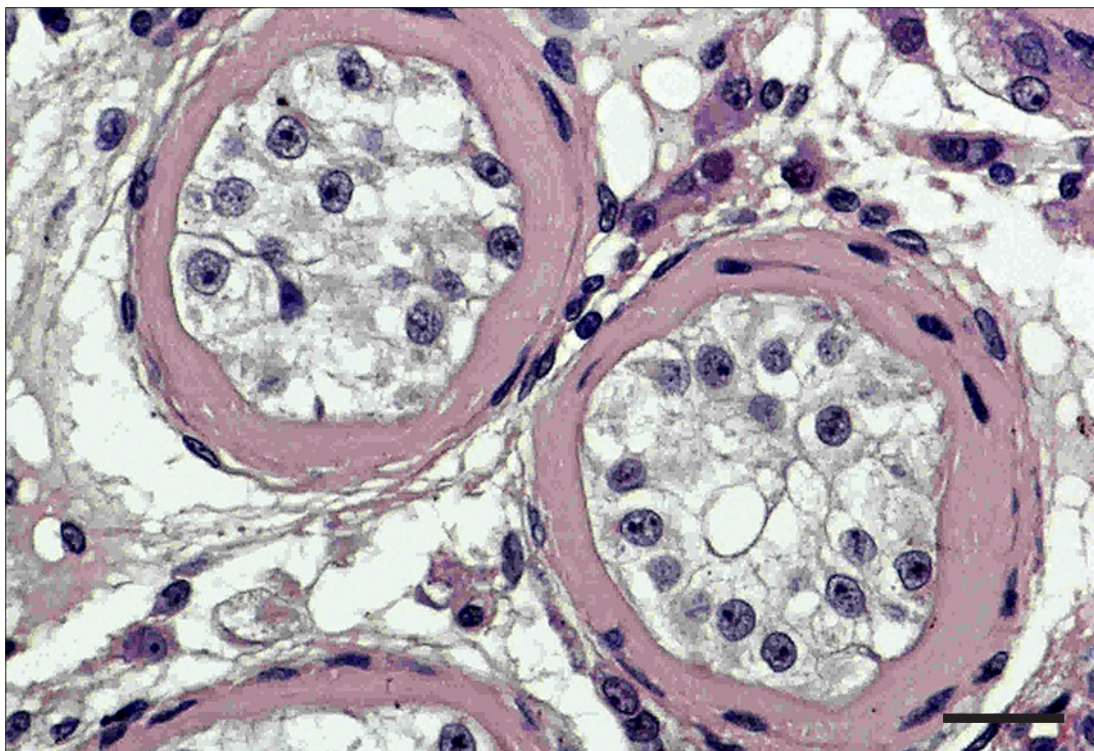
- hipospermatogenezę – znacznie zmniejszona liczebność komórek spermatogenezy i pojedyncze plemniki,
- zatrzymanie dojrzewania komórek spermatogenezy (ang. *spermatogenesis maturation arrest*) na różnych etapach rozwoju (spermatogonii, spermatocytów, spermatyd) (rycina 2),
- zespół samych komórek Sertolego (SCO, ang. *Sertoli cell only syndrome*) – brak jest komórek płciowych (rycina 3),
- niedojrzałość struktury jądra – kanaliki plemnikotwórcze o zmniejszonej średnicy, bez światła, zawierające komórki początkowych etapów spermatogenezy i niedojrzałe komórki Sertolego, przestrzenie międzykanalikowe są małe, brak jest komórek Leydiga (rycina 4),
- dysgenезję struktury jądra – kanaliki plemnikotwórcze o zmniejszonej średnicy, w obrębie światła częste są tzw. ciała hialinowe, płodowe komórki płciowe i spermatogonie oraz niedojrzałe komórki Sertolego, przestrzenie międzykanalikowe są znacznie poszerzone (rycina 5),
- zanik kanalików plemnikotwórczych – zwłóknienie błony kanalikowej, zanik nabłonka plemnikotwórczego, a w ostatnim stadium całkowity brak nabłonka i światła kanalików (tzw. cienie kanalikowe) (rycina 6),
- nowotwór z komórek płciowych *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*) – przetrwałe płodowe komórki płciowe (tzw. gonocyty) zmienione nowotworowo w kanalikach o zmniejszonej średnicy, a w sąsiedztwie mogą się znajdować kanaliki o większej średnicy z pełną spermatogenezą (rycina 7),
- inwazyjny nowotwór z komórek płciowych (GCT, ang. *germ cell tumour*) – nasieniaki (łac. *seminoma*), raki zarodkowe (łac. *carcinoma embryonale*), kosmówczaki (łac. *choriocarcinoma*), potworniaki (łac. *teratoma*) (rycina 8),
- hipoplazję komórek Leydiga – w przestrzeniach międzykanalikowych obecne tylko komórki fibroblastopodobne, które są prekursorami komórek Leydiga,
- hiperplazję komórek Leydiga – zwiększona liczebność komórek Leydiga, miejscami mogą powstawać mikrogruczolaki,
- nowotwór z komórek Leydiga (łac. *leydigoma*) – zwykle nowotwór łagodny,
- mieszany obraz histologiczny.

Diagnostyka genetyczna NOA obejmuje najczęściej wykonanie kariotypu i oceny mikrodelecji w długim ramieniu chromosomu Y u pacjentów z niepłodnością pierwotną, bez podejrzenia niedrożności dróg wyprowadzających nasienie lub toksycznego uszkodzenia. Ocena kariotypu pozwala na określenie liczbowych i strukturalnych nieprawidłowości chromosomalnych, które w NOA szacuje się na 19% (Alhalabi i wsp., 2015) (rycina 1, tabela 2). Najczęstszym zaburzeniem genetycznym jest zespół Klinefeltera (w 80% z kariotypem



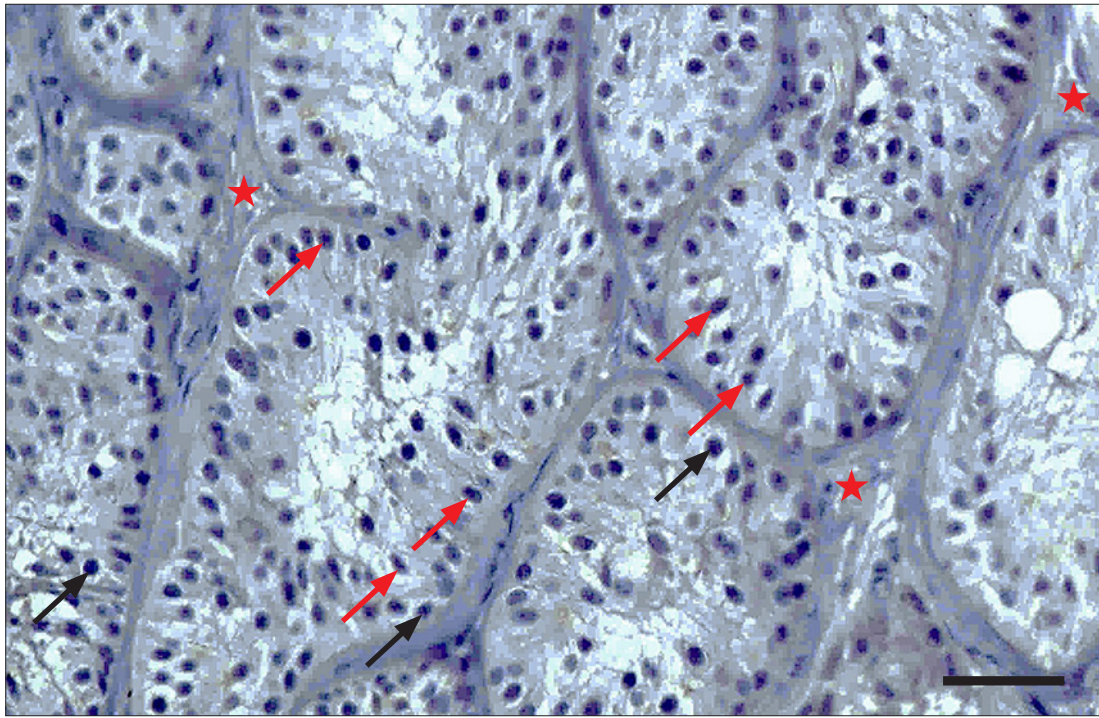
Ryc. 2. Przekrój poprzeczny przez kanalik plemnikotwórczy jądra dorosłego mężczyzny. Zatrzymanie dojrzewania komórek spermatogenezy na etapie spermatocytów. Barwienie hematoksylina i eozyną. Skala = 20 μm

Fig. 2. Cross section through the seminiferous tubule of an adult man testis. Spermatogenesis maturation arrest at the stage of spermatocytes. Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 20 μm



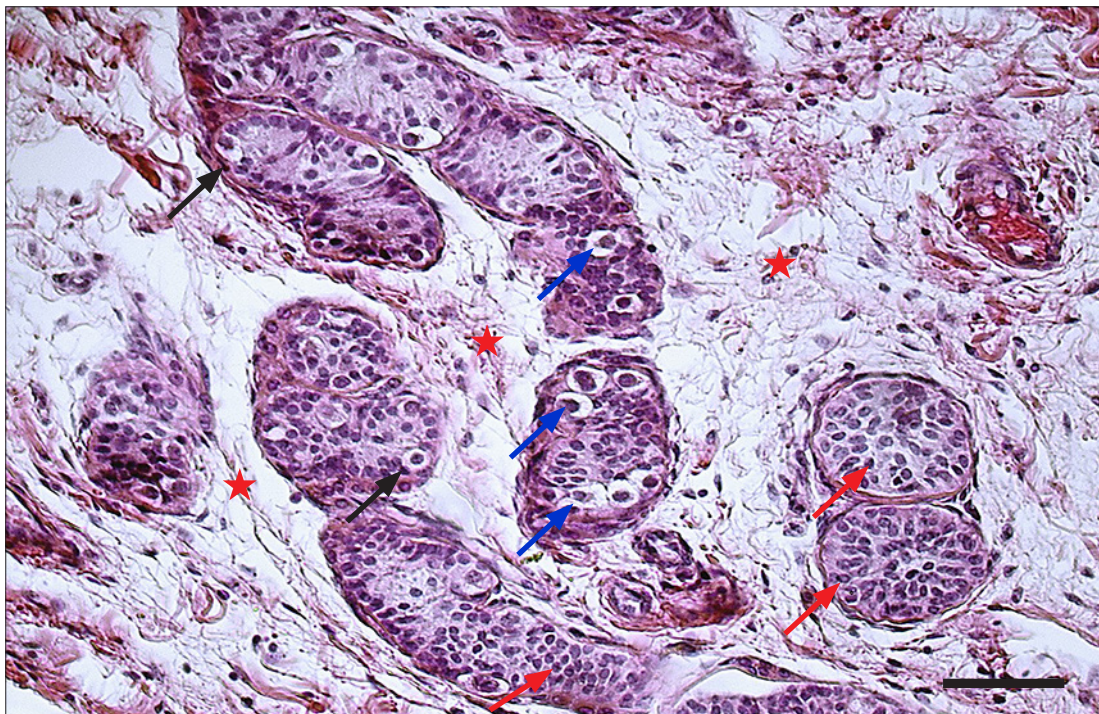
Ryc. 3. Przekrój poprzeczny przez kanaliki plemnikotwórcze jądra dorosłego mężczyzny. Zespół samych komórek Sertolego. Pogrubiała blaszka właściwa kanalika. Barwienie hematoksylina i eozyną. Skala = 20 μm

Fig. 3. Cross section through the seminiferous tubules of an adult man testis. Sertoli cell only syndrome. Lamina propria of tubule is thickened. Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 20 μm



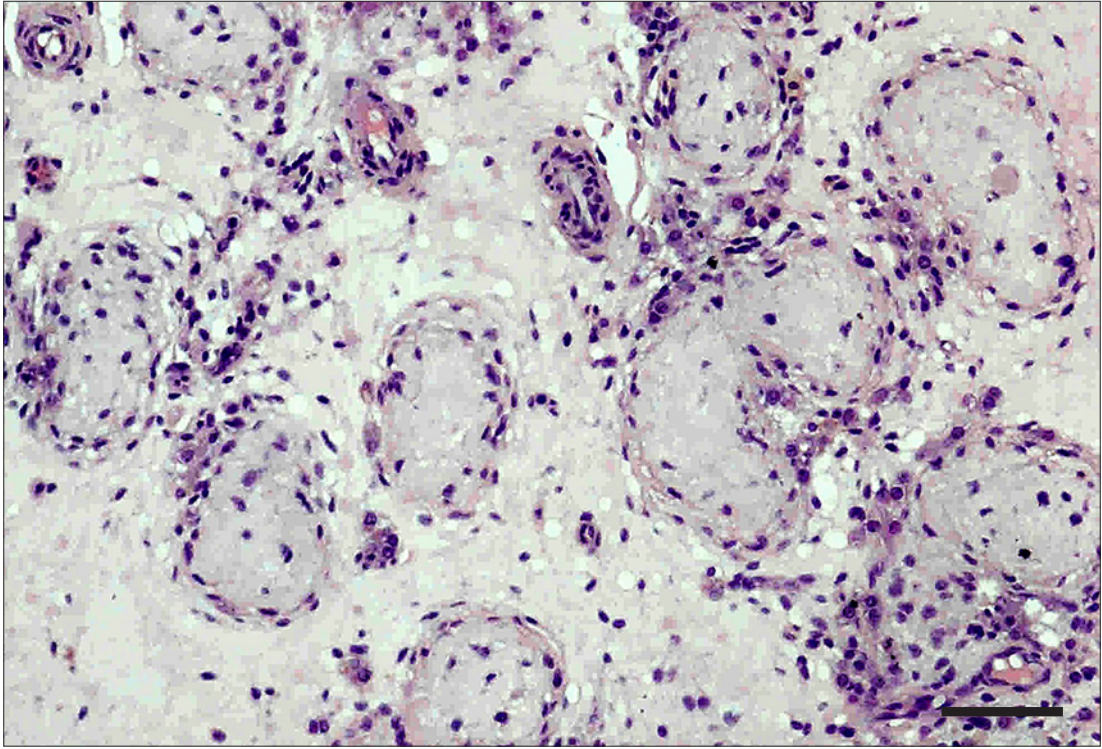
Ryc. 4. Niedojrzała struktura jądra chłopca w okresie przeddojrzwaniowym. Przekroje poprzeczne przez kanaliki plemnikotwórcze o zmniejszonej średnicy, bez światła, zawierające pojedyncze spermatogonie (strzałki czarne) i niedojrzałe komórki Sertolego (strzałki czerwone). Przestrzenie międzykanalikowe są małe, bez komórek Leydiga (gwiazdki). Barwienie hematoksyliną i eozyną. Skala = 40 μ m

Fig. 4. Immature structure of a prepubertal boy testis. Cross section through the seminiferous tubules with decreased diameter, without lumen, containing single spermatogonia (black arrows) and immature Sertoli cells (red arrows). Intertubular spaces are small, without Leydig cells (asterisks). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 40 μ m



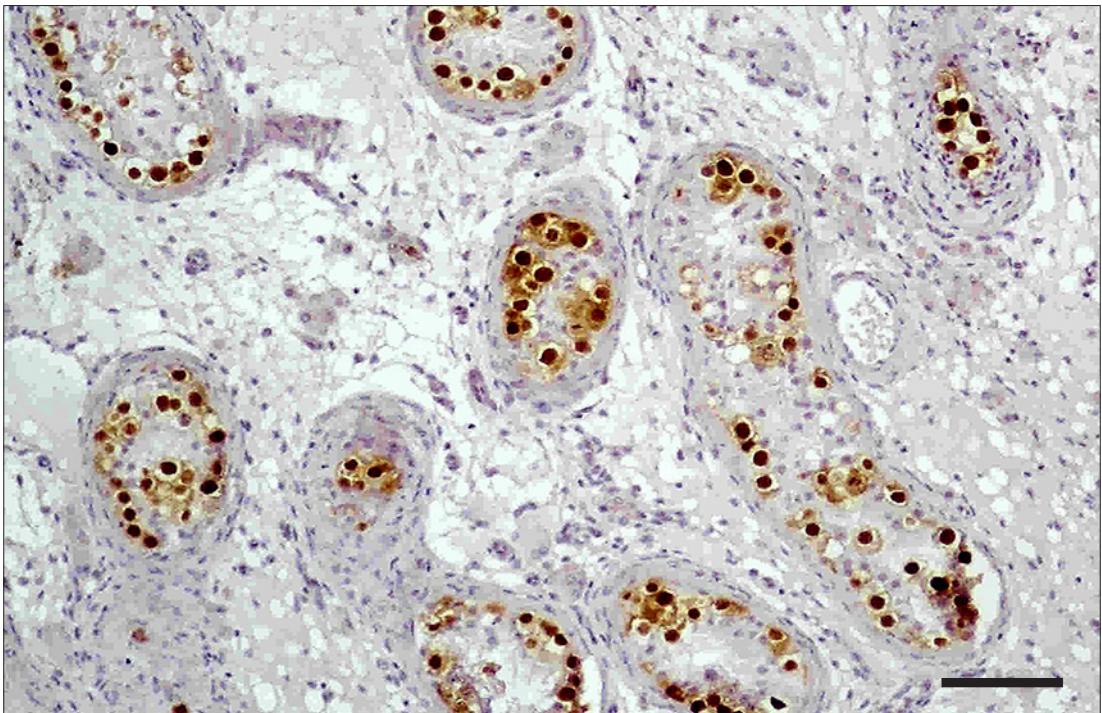
Ryc. 5. Struktura dysgenetycznego jądra dziecka. Przekroje przez kanaliki plemnikotwórcze o zmniejszonej średnicy, zawierające płodowe komórki płciowe (strzałka niebieska), spermatogonia (strzałki czarne) i niedojrzałe komórki Sertolego (strzałki czerwone). Przestrzenie międzykanalikowe są znacznie poszerzone, brak jest komórek Leydiga (gwiazdki). Barwienie hematoksyliną i eozyną. Skala = 40 μ m

Fig. 5. Structure of dysgenetic testis of a child. Section through the seminiferous tubules with decreased diameter, without lumen, containing fetal germ cells (blue arrow), spermatogonia (black arrows) and immature Sertoli cells (red arrows). Intertubular spaces are increased, without Leydig cells (asterisks). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 40 μ m



Ryc. 6. Zanik kanalików plemnikotwórczych jądra dorosłego mężczyzny. Zwłóknienie blaszki właściwej kanalika i całkowity zanik nabłonka plemnikotwórczego, tzw. cienie kanalikowe. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Skala = 40 μ m

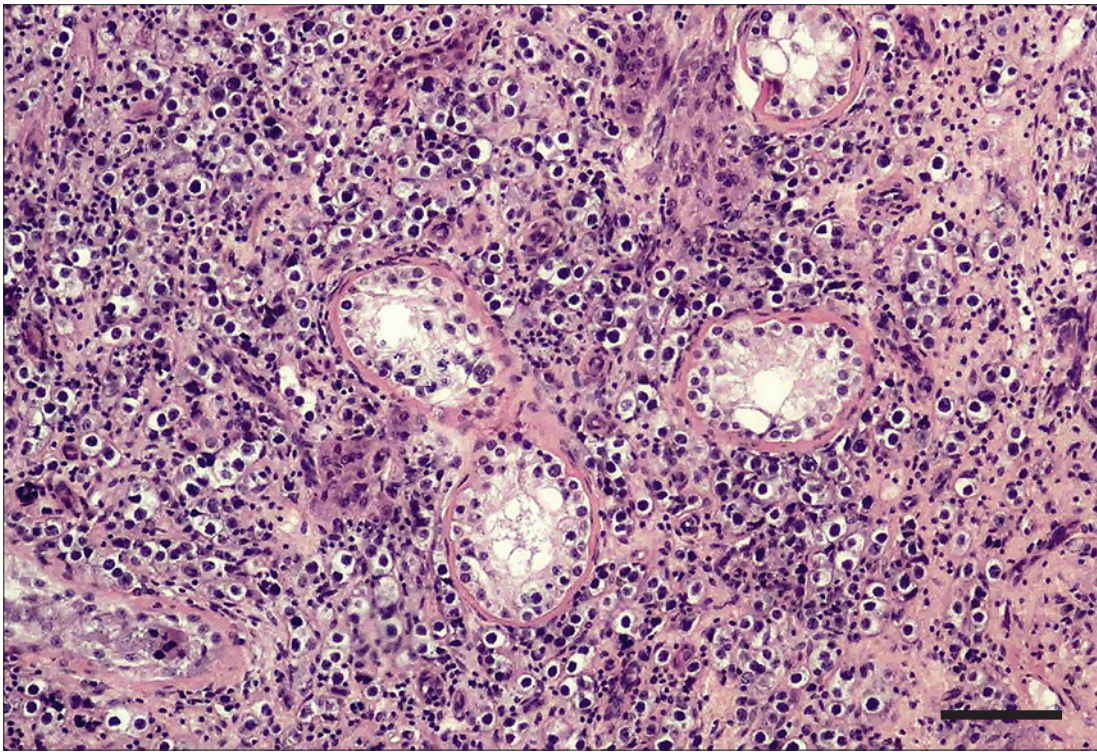
Fig. 6. Atrophy of seminiferous tubules in an adult man testis. Fibrosis of lamina propria and total atrophy of seminiferous epithelium (tubular shadows). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 40 μ m



Ryc. 7. Nowotwór z komórek płciowych *in situ*. Zmienione nowotworowo przetrwałe płodowe komórki płciowe w kanalikach plemnikotwórczych o zmniejszonej średnicy i pogrubiałej blaszce właściwej w dysgenetycznym jądrze dorosłego mężczyzny. Pozytywna reakcja immunohistochemiczna z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko OCT3/4¹ w jądrach płodowych komórek płciowych (brązowe zabarwienie). Barwienie hematoksyliną. Skala = 40 μ m

Fig. 7. Germ cell neoplasia *in situ*. Persisted fetal germ cells transformed neoplastically in seminiferous tubules with decreased diameter and thickened lamina propria in a dysgenetic testis of an adult man. Positive immunohistochemical reaction with antibodies against OCT3/4 in fetal germ cells (brown staining). Hematoxylin staining. Scale bar = 40 μ m

1 OCT3/4 – czynnik transkrypcyjny zawierający homeodomenę klasy 5 POU, znany również jako POU5F1. Istotny we wczesnych etapach embriogenezy, jeden z kluczowych regulatorów pluripotencji. Wykazuje swoją ekspresję w jądrach wczesnych komórek embrionalnych, płciowych i macierzystych. Marker m. in. nowotworów wywodzących się z pierwotnych płodowych komórek płciowych i raków zarodkowych (przyjp. red.)



Ryc. 8. Inwazyjny nowotwór z komórek płciowych – nasieniak (łac. *seminoma*) w jądrze dorosłego mężczyzny. Widoczne kanalikule plemnikotwórcze ze zmienionymi nowotworowo przetrwałymi płodowymi komórkami płciowymi i niedojrzałymi komórkami Sertolego. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Skala = 40 μ m

Fig. 8. Invasive germ cell neoplasia – seminoma in the testis of an adult man. Seminiferous tubules with persisted fetal germ cells transformed neoplastically. Hematoxylin and eosine staining. Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 40 μ m

47,XXY). Częstość występowania tego schorzenia określa się na 1/500–1000 mężczyzn (Nieschlag, 2013; Purwin i Słowikowska-Hilczer, 2015). Mutacje w regionie AZF na długim ramieniu chromosomu Y stwierdzono u 10–20% mężczyzn z azoospermią (Fu i wsp., 2015; Miyamoto i wsp., 2015; Liu i wsp., 2016; Wosnitzer, 2014). Umieszczenie mutacji w określonym regionie AZF determinuje skuteczność pozyskania plemników z biopsji oraz efektywność uzyskania ciąży przy użyciu tak pobranych gamet (Choi i wsp., 2004; Liu i wsp., 2016). Najlepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z mikrodelecjami w rejonie AZFc. Męskie potomstwo tych pacjentów dziedziczy te same nieprawidłowości genetyczne co ich ojcowie i wykazuje podobne zaburzenia płodności.

Trwają intensywne prace nad poszukiwaniem testów genetycznych, które usprawniłyby diagnostykę i leczenie NOA oraz ciężkiej oligozoospermii (rycina 1). Biorąc pod uwagę fakt, iż spermatogeneza jest złożonym procesem sterowanym wielogenowo (ponad 2000 genów) oraz zależnym od działania czynników środowiskowych, wydaje się, że zastosowanie w praktyce testów genetycznych może mieć duże znaczenie w algorytmie diagnostyczno-terapeutycznym. Duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem do praktyki testów molekularnych nasienia, takich jak:

- analiza małych niekodujących RNA (sncRNA, ang. *small non-coding RNA*), matrycowych RNA (mRNA, ang. *messenger RNA*), mikro RNA (miRNA, ang. *micro*

RNA), niekodujących cząsteczek RNA tworzących kompleksy z białkami piwi (piRNA, ang. *piwi-interacting RNA*),

- analiza modyfikacji epigenetycznych (modyfikacje chemiczne w obrębie histonów i/lub protamin),
- analiza produktów potranslacyjnej modyfikacji genów i genów naprawy DNA (ang. *DNA damage repair genes*),
- analiza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*),
- identyfikacja innych czynników zaburzających spermatogenezę.

Wymienione powyżej analizy różnią się rodzajem i złożonością przekazywanej informacji oraz kosztami (Bieniek i wsp., 2016; Hong i wsp., 2016; Song i wsp., 2016) (tabela 2). Wstępne badania nowych testów diagnostyki genetycznej prowadzone na modelu zwierzęcym napotykały trudności w sytuacji ekstrapolowania ich zastosowania u ludzi. Są jednak nadal niezbędnym i cennym źródłem wiedzy (Massart i wsp., 2012).

Terapia. Wydaje się, iż brak jest istotnej skuteczności w leczeniu hormonalnym wszystkich pacjentów z NOA. Próby podawania preparatów o działaniu antyestrogennym (kломifen, tamoksyfen, inhibitory aromatazy) i słabo działających androgenów (undecylenian testosteronu) oraz preparatów ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) lub menopauzalnej (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*), a także preparatów czystego FSH i LH tylko w niektórych

przypadkach prowadzą do pojawienia się plemników w nasieniu lub do zwiększenia liczebności dojrzałych spermatyd w jądrach (Ramasamy i wsp., 2009; Reifsnnyder i wsp., 2012; Rohayem i wsp., 2015). Mechanizm działania preparatów o działaniu antyestrogennym polega na wyeliminowaniu hamującego wpływu estradiolu na przysadkę, co powoduje zwiększenie wydzielania gonadotropin pod warunkiem, że przysadka nie jest uszkodzona. Podwyższone stężenia FSH i LH stymulują spermatogenezę i biosyntezę testosteronu w jądrach. Jednak zbyt mało jest badań klinicznych przeprowadzonych na większych grupach pacjentów z NOA, aby określić jednoznacznie wskazania do podawania tych preparatów (Anawalt, 2013; Chua i wsp., 2013; Koukkou i wsp., 2012). Są one stosowane na razie poza zarejestrowanymi wskazaniami (ang. *off-label*). Jedynym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania gonadotropin u pacjentów z NOA jest hipogonadyzm hipogonadotropowy. Substytucyjne podawanie jedynie preparatów testosteronu prowadzi do zablokowania wydzielania gonadotropin przez przysadkę, a tym samym do zatrzymania czynności plemnikotwórczej i hormonalnej jąder, nie poprawia więc płodności.

Leczenie operacyjne żyłaków powrózków nasieniowych u pacjentów z NOA może usprawnić spermatogenezę na drodze poprawy krążenia w obrębie jąder, obniżenia stresu oksydacyjnego i zmniejszenia temperatury w jądrach. Skuteczność tej metody ocenianej pojawieniem się plemników w ejakulacji wynosi 22–55% (Wosnitzer i wsp., 2014). Szacuje się, iż ogranicza ona wykonanie zabiegu TESA i pobrania plemników z jąder (TESE, ang. *testicular sperm extraction*) oraz procedury ICSI u 10–40% mężczyzn (Wosnitzer i wsp., 2014).

Pozyskiwanie plemników lub spermatyd z jąder i wykorzystanie ich do ICSI jest często jedynym możliwym sposobem uzyskania własnego biologicznie potomstwa przez pacjentów z NOA (Świniarski, 2015) (tabela 3). U mężczyzn z zespołem Klinefeltera plemniki

w nasieniu znajduje się w 10–50% przypadków (Aksklaede i Juul, 2013; Ramasamy i wsp. 2009; Rohayem i wsp., 2015). Zespół Klinefeltera jest najczęstszą genetyczną przyczyną męskiej niepłodności i występuje u 11% mężczyzn z NOA (Nieschlag, 2013). Skuteczne naturalne zapłodnienie plemnikami mężczyzny z kariotypem 47,XXY opisano w 1982 roku (Laron i wsp., 1982), a za pomocą ICSI w 1997 roku (Bourne i wsp., 1997). U chłopców w okresie dojrzewania płciowego lub młodych mężczyzn szansa na uzyskanie plemników z jąder wydaje się największa, gdyż wraz z wiekiem postępuje degeneracja kanalików jądra i zanik nabłonka plemnikotwórczego (Aksklaede i Juul, 2013; Bryson i wsp., 2014; Damani i wsp., 2001; Ramasamy i wsp., 2009; Rohayem i wsp., 2015; Scuriano i wsp., 2009). Większość potomstwa mężczyzn z zespołem Klinefeltera ma prawidłowy kariotyp (Lanfranco i wsp., 2004; Morel i wsp., 2003), ale ze względu na zwiększone ryzyko autosomalnych aneuploidii w plemnikach (głównie trisomii 13, 18 i 21 pary chromosomów) istotna jest przedkonceptyjna i przedimplantacyjna diagnostyka genetyczna (Nieschlag, 2013; Purwin i Słowikowska-Hilczler, 2015).

Dysgeneza jąder może być różnie zaawansowana: od całkowitego braku struktury jąder do nieznacznych zaburzeń rozwoju kanalików plemnikotwórczych. Im większy stopień zaburzenia, tym mniejsza szansa na istnienie prawidłowej spermatogenezy, za to duże ryzyko występowania GCT (Rajpert-DeMeyts, 2006; Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczler i wsp., 2007). W przypadku podejrzenia dysgenezy jąder takie gonady są zwykle usuwane w okresie przeddojrzewaniowym jako prewencja nowotworowa. Pozbawia się jednak te osoby szansy na płodność, gdyż nie wykluczone, że plemniki (zwykle pojedyncze) mogą się pojawić w gonadach dorosłych osób. W ostatnich latach coraz więcej jest zwoleńników pozostawiania gonad dysgenetycznych oraz wykonania biopsji i oceny histopatologicznej bioptatu w kierunku ryzyka zmian nowotworowych (Dieckmann i wsp., 2011; Słowikowska-Hilczler i wsp., 2015).

Tabela 3. Skuteczność leczenia azoospermii nieobturacyjnej z pozyskaniem plemników do IVE/ICSI za pomocą microTESE w Uniwersytecie Cornell (Nowy Jork, USA) w zależności od przyczyny (Wosnitzer i wsp., 2014)

Choroba	% uzyskanych plemników	% uzyskanych ciąż
Wnętrostwo	64	50%
Azoospermia po chemioterapii	48	40%
Zespół Klinefeltera (47,XXY i mozaiki)	65	40%
Mikrodelecja w rejonie AZFc chromosomu Y	72	46%
Zatrzymanie spermatogenezy	50	29%
Zespół samych komórek Sertolego	44	46%

AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii, ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej, IVF – zapłodnienie pozaustrojowe, microTESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder

Table 3. The effectiveness of nonobstructive azoospermia treatment with sperm retrieval using microTESE for IVE/ICSI at Cornell University (New York, USA) depending on the cause (Wosnitzer et al., 2014).

Condition	Sperm retrieval rate (%)	Pregnancy rate (%)
Cryptorchidism	6	50
Post-chemotherapy azoospermia	48	40
Klinefelter syndrome (47,XXY and mosaics)	65	40
Microdeletion of AZFc region in Y chromosome	72	46
Spermatogonial maturation arrest	50	29
Sertoli cell only syndrome	44	46

AZF – azoospermia factor; ICSI – intracytoplasmic sperm injection; IVF – *in vitro* fertilization; microTESE – microsurgical testicular sperm extraction

Piśmiennictwo

- Adamopoulos D., Mitos G., Nicolopoulou S.: Defining male factor infertility. W: Clinical Andrology. EAU/ESAU course guidelines. Red. L. Bjorndahl, A. Giwercman, H. Tournaye, W. Weidner. Informa Health, 2010, 293–300.
- Aksglade L., Juul A.: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013, 168 (4), 67–76. doi: 10.1530/EJE-12-0934. PMID: 23504510.
- Alhalabi M., Kenj M., Monem F., Mahayri Z., Abou Alchamat G., Madania A.: High prevalence of genetic abnormalities in Middle Eastern patients with idiopathic non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2015, 30 (6), 799–805. doi: 10.1007/s10815-013-9995-z. PMID: 23615726.
- Anawalt B.D.: Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98 (9), 3532–3542. doi:10.1210/jc.2012-2400. PMID: 24014811.
- Andersson A.-M., Petersen J.H., Jorgensen N., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.: Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2873–2879. doi: 10.1210/jc.2003-032148. PMID: 15181071.
- Behre H.M., Nieschlag E., Weidner W., Wieacker P.: Diseases of seminal ducts. W: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2010, 273–288.
- Behre H., Zitzmann M.: Imaging diagnostics. W: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 101–107.
- Bieniek J.M., Drabovich A.P., Lo K.C.: Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl.* 2016, 18(3), 426–433. doi: 10.4103/1008-682X.175781. PMID: 26975492.
- Bourne H., Stern K., Clarke G., Pertile M., Speirs A., Baker H.W.: Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2447–2450. doi: 10.1093/humrep/12.11.2447. PMID: 9436682.
- Bryson C.F., Ramasamy R., Sheehan M., Palermo G.D., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol.* 2014, 191 (1), 175–178. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.065. PMID: 23911635.
- Celep F., Karaguzel A., Ozeren M., Bozkaya H.: The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006, 127, 106–109. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.12.019. PMID: 16443317.
- Choi J.M., Chung P., Veeck L., Mielnik A., Palermo G.D., Schlegel P.N.: AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2004, 81(2), 337–341. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.030. PMID: 14967370.
- Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M.: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013, 1 (5), 749–757. doi: 10.1111/j.2047-927.2013.00107.x. PMID: 23970453.
- Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker H.W., Behre H.M. *i wsp.*: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010, 16 (3), 231–245. doi: 10.1093/humupd/dmp048. PMID: 19934213.
- Damani M.N., Mittal R., Oates R.D.: Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril.* 2001, 76, 1054–1056. doi: 10.1016/S0015-0281(01)02837-0. PMID: 11704135.
- Deja T.: Pozyskiwanie plemników u pacjentów z azoospermią. *Przegl Urol* 2009, 6 (58), 49–52.
- Dieckmann K.P., Kulejewski M., Heinemann V., Loy V.: Testicular biopsy for early cancer detection – objectives, technique and controversies. *Int J Androl.* 2011, 34, e7–13. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01152.x. PMID: 21615417.
- Dohle G.R.: Clinical investigation of the infertile man. W: Clinical andrology. EAU/ESAU course guidelines. Red. L. Bjorndahl, A. Giwercman, H. Tournaye, W. Weidner. Informa Health, 2010, 293–300. doi: 10.1038/aja.2011.57. PMID: 22157985.
- Dohle G.R., Elzanaty S., van Casteren N.J.: Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012, 14 (1), 88–93. doi: 10.1038/aja.2011.57. PMID: 22157985.
- Engelmann U., Gralla O.: Vasectomy and refertilization. W: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin, 2010, 565–576.
- Filipiak E., Marchlewska K., Oszukowska E., Walczak-Jedrzejowska R., Swierczynska-Cieplucha A., Kula K. *i wsp.*: Presence of aerobic microorganisms and their influence on basic semen parameters in infertile men. *Andrologia.* 2015, 47 (7), 826–831. doi: 10.1111/and.12338. PMID: 25209133.
- Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T.: Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol.* 2006, 24 (6), 604–610. doi:10.1007/s00345-006-0129-4. PMID: 17077974.
- Forti G., Corona G., Maggi M.: Clinical investigation and laboratory analyses in male hypogonadism. EAU/ESAU course guidelines. Red. L. Bjorndahl, A. Giwercman, H. Tournaye, W. Weidner. Informa Health, 2010, 245–259.
- Fu L., Mao X., Chen S., Zhang H., Wang M., Huang G. *i wsp.*: Analysis of microdeletions of azoospermia factor genes on Y chromosome in infertile males. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015, 32 (1), 85–88. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.01.019. PMID: 25636108.
- Hong Y., Wang Ch., Fu Z., Liang H., Zhang S., Lu M. *i wsp.*: Systematic characterization of seminal plasma piRNAs as molecular biomarkers for male infertility. *Sci Rep.* 2016, 6, 224–229. doi: 10.1038/srep24229. PMID: 27068805.
- Isidori A.M., Lenzi A.: Scrotal ultrasound: morphological and functional atlas. Forum Service Editore s.r.l., Genua, 2008.
- Jarvi K., Lo K., Fischer A., Grantmyre J., Zini A., Chow V. *i wsp.*: CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J.* 2010, 4, 3, 163–167. doi:10.5489/cuaj.10050. PMID 20514278
- Koukkou E., Billa E., Kapolla N., Pappa A., Venaki E., Andreou L. *i wsp.*: An empiric treatment for idiopathic oligozoospermia revisited: a 20-year investigative saga. *Andrologia.* 2012, 44 (5), 337–342. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01286.x. PMID: 22946848.
- Krausz C.: Genetic causes of male infertility and their impact on future generations. W: Clinical andrology. EAU/ESAU course guidelines. Red. L. Bjorndahl, A. Giwercman, H. Tournaye, W. Weidner. Informa Health, 2010, 39–48.
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Choroby jąder. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016, 1371–1380.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004, 364, 273–283. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6. PMID: 15262106.
- Laron Z., Dickerman Z., Zamir R., Galatzer A.: Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl.* 1982, 8, 149–151. doi: 10.3109/01485018208987032. PMID: 6803694.
- Liu X.G., Hu H.Y., Guo Y.H., Sun Y.P.: Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res.* 2016, 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15028426. PMID: 27313142.
- Massart A., Lissens W., Tournaye H., Stouffs K.: Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl.* 2012, 14, 40–48. doi: 10.1038/aja.2011.67. PMID:22138898.
- Miyamoto T., Minase G., Okabe K., Ueda H., Sengoku K.: Male infertility and its genetic causes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015, 41 (10), 1501–1505. doi: 10.1111/jog.12765. PMID: 26178295.
- Morel F., Bernicot I., Herry A., Le Bris M.J., Amice V., De Braekeleer M.: An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1644–1646. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00343-1. PMID: 12801572.
- Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome: the commonest form of hypogonadism, but of ten overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, 110 (20), 347–353. doi: 10.3238/arztebl.2013.0347. PMID: 2382548.
- Oszukowska E., Walczak-Jedrzejowska R., Marchlewska K., Lipiński M., Różański W., Słowikowska-Hilczler J.: Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki jako przyczyna niepłodności u mężczyzny. *Postepy Androl Online*, 2016, 3(2), 6–15. [przełgądany: 15.12.2016 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>

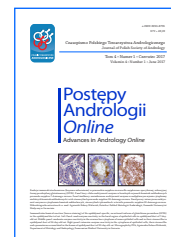
- Purwin T., Słowikowska-Hilczler J.: Zespół Klinefeltera – aktualne zalecenia odnośnie postępowania medycznego. *Postępy Andrologii Online*, 2015, 2(2), 12–24. [przełączany: 10.04.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Rajpert-DeMeyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006, 12, 303–323. doi: 10.1093/humupd/dmk006. PMID: 16540528.
- Ramasamy R., Ricci J.A., Palermo G.D., Gosden L.V., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 2009, 182(3), 1108–1113. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.019. PMID: 19616796.
- Reifsnnyder J.E., Ramasamy R., Hussein J., Schlegel P.N.: Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2012, 188 (2), 532–536. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.002. PMID: 22704105.
- Rohayem J., Fricke R., Czeloth K., Mallidis C., Wistuba J., Krallmann C. i wsp.: Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology* 2015, 3 (5), 868–875. doi: 10.1111/andr.12067. PMID: 26235799.
- Scuriano R.B., Luna Hisano C.V., Rahn M.I., Brugo Olmedo S., Rey Valzacchi G., Coco R. i wsp.: Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod*. 2009, 24, 2353–2361. doi: 10.1093/humrep/dep.180. PMID: 19443454.
- Simoni M., Nieschlag E.: Endocrine laboratory diagnosis. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 109–118.
- Simoni M., Wieacker P.: Cytogenetic and molecular genetic investigations. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 131–136.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-DeMeyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001, 16, 972–978. PMID: 11331648.
- Słowikowska-Hilczler J., Gumińska A., Kula K.: Pathogenesis and active prevention of testicular germ cell neoplasia. *J Reprod Med Endocrinol*. 2007, 4, 313–321.
- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Wolski J.K., Oszukowska E., Hilczler M., Jakubowski L. i wsp.: The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015, 53 (3), 218–226. doi: 10.5603/FHC.a2015.0021. PMID: 26314751.
- Sochaj M.: Diagnostyka niepłodnego mężczyzny. *Przeł Urol*. 2015, 5 (93), 43–48.
- Song S.H., Chiba K., Ramasamy R., Lamb D.J.: Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian J Androl*. 2016, 18 (3), 350–355. doi:10.4103/1008-682X.178857. PMID: 27048782.
- Świniarski P.P.: Plemniki w rozrodzie wspomaganym oraz transplantacja komórek rozrodczych. *Przeł Urol*. 2015, 5 (93), 49–51.
- Tüttelmann F., Nieschlag E.: Classification of andrological disorders. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 100–105.
- Weidner W., Diemer T., Wagenlehner F.M.: Male infertility in chronic urogenital infections and inflammation with special reference to ejaculate findings. W: *Clinical andrology. EAU/ESAU course guidelines*. L. Bjorndahl, A. Giwercman, H. Tournaye, W. Weidner. Informa Health, 2010, 293–300.
- van Wely M., Barbey N., Meissner A., Repping S., Silber S.J.: Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference? *Hum Reprod*. 2015, 30 (4), 761–766. 015. doi: 10.1093/humrep/dev032. PMID: 25740877.
- WHO: Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. WHO Press, 2010.
- Wosnitzer M.: Genetic evaluation of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2014, 3 (1), 17–26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.02.04. PMID: 26813518.
- Wosnitzer M., Goldstein M., Hardy M.P.: Review of azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014, 4, e28218. eCollection 2014. doi:10.4161/spmg.28218 PMID: 25105055.
- Yeung C., Cooper T.: Sperm quality and function tests. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 151–166.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE MEDYCZNE

MEDICAL RECOMMENDATION

Rekomendacje medyczne (zwane inaczej wytycznymi lub zaleceniami) są dokumentem, który tworzony jest w celu zapewnienia jednolitego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w danej dziedzinie medycyny. Takie dokumenty stosowane były w medycynie podczas całej jej historii. Jednak w przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń, które oparte były często na tradycyjnych praktykach, niesprawdzonych teoriach i irracjonalnych wierzeniach, nowoczesne wytyczne medyczne oparte są na aktualnych danych uzyskanych w badaniach naukowych, co nazywane jest medycyną opartą na dowodach (EBM, ang. *evidence based medicine*). Rekomendacje są formułowane przez uznanych specjalistów z danej dziedziny i powstają jako konsensus ich opinii na dany temat.

Andrologia jest dziedziną medycyny, która powstała na pograniczu endokrynologii, urologii, medycyny rozrodu, seksuologii i pediatrii, dlatego rekomendacje odnośnie postępowania w zaburzeniach andrologicznych są często tworzone w ramach różnych specjalizacji. Europejska Akademia Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), której zadaniem jest m.in. kształcenie w dziedzinie andrologii, poleca lekarzom andrologom oraz kandydatom do zdobycia tytułu androloga klinicznego zapoznanie się z Rekomendacjami

Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*). Przedstawiciele EAA i EAU wypracowali bowiem wspólny program nauczania tematyki andrologicznej.

W 2015 r. ukazało się nowe, zaktualizowane wydanie Rekomendacji EAU. Aby ułatwić polskim lekarzom zapoznanie się z tymi Rekomendacjami, Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) podjęło się ich tłumaczenia na język polski. Dotychczas zostały przetłumaczone rekomendacje odnośnie postępowania w męskim hipogonadyzmie, zaburzeniach seksualnych u mężczyzn i w męskiej niepłodności oraz postępowania w zakażeniach układu płciowego. Polskie wersje Rekomendacji EAU będą się ukazywały w częściach w czasopiśmie „Postępy Andrologii Online”, a także będą umieszczone na stronie internetowej PTA. Mamy nadzieję, że Rekomendacje podniosą wiedzę i umiejętności lekarzy zajmujących się problemami andrologicznymi w Polsce, a także będą pomocne w wyjaśnieniu często kontrowersyjnych zagadnień.

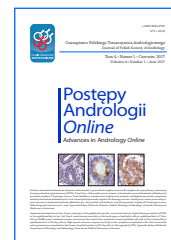
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczner
Przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO DOTYCZĄCYCH POSTĘPOWANIA W ZAKAŻENIACH UKŁADU MOCZOWEGO

COMMENT TO THE EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS

Od 2016 r. przez kolejne 3 lata powstają aktualizowane podrozdziały wytycznych, które po zakończeniu będą stanowiły zupełnie nowe rekomendacje. Dla podrozdziałów wytycznych dotyczących postępowania w zakażeniach układu moczowego, które nie są objęte aktualizacjami z 2016 r. i 2017 r. nadal obowiązującymi są rekomendacje z 2015 r. Są one dostępne w wersji angielskiej na stronie internetowej Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) Uroweb (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>).

Rekomendacje dotyczące zakażeń układu moczowego z 2017 r. są scaleniem wytycznych z 2015 r. i 2016 r. W kolejnych latach zgodnie z założeniem EAU powstać ma zbiór nowych wytycznych pokrywających całą tematykę związaną z zakażeniami w urologii. Ustalając wytyczne dotyczące postępowania w zakażeniach urologicznych z 2016 r. zestawiono nowe i istotne dowody, które uzyskano poprzez wnikliwą ocenę piśmiennictwa naukowego. Wszystkie rozdziały zostały napisane w oparciu o metodyczne przeglądy priorytetowych tematów i pytań nadawanych przez panel wytycznych. Opinie te wydawano w oparciu o systematyczny przegląd bazy Cochrane'a (<http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematicreviews>).

W wytycznych z 2016 r. wzięto pod uwagę nurtującą problematykę związaną z zakażeniami w urologii:

1. Jaka jest dokładność diagnostyczna alternatywnych badań moczu w porównaniu ze standardowymi posiewami moczu w diagnostyce bakteriurii

u dorosłych pacjentów poddawanych interwencji urologicznej?

2. Jaka jest najlepsza i najskuteczniejsza strategia postępowania antybakteryjnego u mężczyzn z ostrym zapaleniem najądrza?

3. Jakie strategie techniczne lub proceduralne są skuteczne w celu zmniejszenia powikłań zakaźnych po biopsji gruczołu krokowego?

W roku 2017 pod uwagę wzięte zostały i zaktualizowane kolejne tematy i pytania:

1. Jakie jest najskuteczniejsze postępowanie u dorosłych z bezobjawową bakteriurią?

2. Jaka jest najlepsza strategia profilaktyki przeciwbakteryjnej w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakaźnych po biopsji gruczołu krokowego?

Dodatkowo bardzo wyraźny nacisk jest kładziony na racjonalną antybiotykoterapię, mającą na celu zmniejszenie powikłań związanych z ich nadużywaniem. W najnowszych wytycznych poświęcono również znacznie więcej uwagi postępowaniu w bezobjawowej bakteriurii u ciężarnych. Najważniejszy wniosek z analizy przeglądu bazy Cochrane'a to rekomendacja aby leczyć bezobjawową bakteriurię poprzez 2–7 dniowy schemat terapii przeciwbakteryjnej.

Rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach układu moczowego z 2015 r. są nadal obowiązującymi wytycznymi z niewielkimi zmianami systematycznie wprowadzanymi od 2016 r.

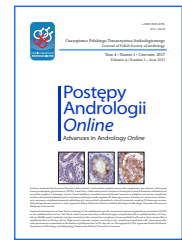
Dr n. med. Marcin Radko



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ZAKAŻENIACH UKŁADU MOCZOWEGO GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS

M. Grabe (przewodniczący), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej/Translation and elaboration of Polish version:

Marcin Radko¹, Katarzyna Marchlewska², Jolanta Słowikowska-Hilczer²

¹ Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej (MON) w Warszawie ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 23.08.2016 r. Zaakceptowano/accepted: 22.03.2017 r.



European
Association
of Urology

© European Association of Urology 2015

Skróty / Abbreviations

ABU – bezobjawowy bakteriomocz (ang. *asymptomatic bacteriuria*); AIDS – zespół nabytego braku odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*); APCKD – wrodzona wielotorbielowatość nerek u dorosłych (ang. *adult polycystic kidney disease*); BLI – inhibitor β -laktamaz (ang. *β -lactamase inhibitor*); BOO – niedrożność ujścia pęcherza moczowego (ang. *bladder outlet obstruction*); BPH – łagodny przerost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*); CD – marker powierzchniowy (ang. *cluster of differentiation*); CDC – Centra Kontroli Chorób (ang. *Centers for Disease Control*); cfu – jednostka tworząca kolonię (ang. *colony forming unit*); CIC – czyste przerywane cewnikowanie (ang. *clean intermittent catheterization*); CNI – inhibitor kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitor*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); CPSI – wskaźnik objawów przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego (ang. *Chronic Prostatitis Symptom Index*); CVO₂ – ośrodkowe żyłne stężenie tlenu (ang. *central venous oxygen*); CVP – ośrodkowe ciśnienie żyłne (ang. *central venous pressure*); CY – zapalenie pęcherza moczowego (łac. *cystitis*); DMSA – kwas 2,3-dimerkaptobursztynowy (ang. *2,3-dimercaptosuccinic acid*); DRE – badanie przezodbytnicze (ang. *digital rectal examination*); DTPA – pentaocetan dietylenowy triaminy (ang. *ethylene triamine pentaacetic acid*); EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*); EBM – medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*); EPS – wydzielina gruczołu krokowego (ang. *expressed prostatic secretion*); ESBL – rozszerzone spektrum β -laktamaz (ang. *extended-spectrum beta-lactamases*); ESWL – litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ang. *extracorporeal shock wave lithotripsy*); EUCAST – Europejski Komitet Wrażliwości na Środki Przeciwdrobnoustrojowe (ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*); GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*); GPIU – globalne występowanie zakażeń urologicznych (ang. *global prevalence infection in urology*); GR – stopień rekomendacji (ang. *grade of recommendation*); HD – hemodializa (ang. *hemodialysis*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); ICUD – międzynarodowe konsultacje chorób urologicznych (ang. *international consultation on urological diseases*); IL – interleukina (ang. *interleukin*); i.m. – domięśniowo (łac. *intramuscular*); i.v. – dożylnie (łac. *in vene*); LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego (ang. *level of evidence*); LUTD – zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract dysfunction*); LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); MAG-3 – merkapto-acetylo-triglicyna (ang. *mercapto-acetyl-triglycine*); MAGI – zakażenie męskich dodatkowych gruczołów płciowych (ang. *male accessory*

gland infection); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); MSU – próbka moczu ze środkowego strumienia (ang. *mid-stream sample of urine*); NAAT – testy amplifikacji kwasu nukleinowego (ang. *nucleic acid amplification test*); NGU – niegonokokowe zapalenie cewki moczowej (łac. *nongonococcal urethritis*); OPM – odpływ pęcherzowo-moczowodowy (łac. *refluxus vesicoureteralis*); PCNL – przezskórna nefrolitotomia (ang. *percutaneous nephrolithotomy*); PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); PN – odmiedniczkowe zapalenie nerek (łac. *pyelonephritis*); p.o. – doustnie (łac. *per os*); PNL – przezskórna nefrolitotrypsja (ang. *percutaneous nephrolithotripsy*); PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*); RIRS – zabieg giętkiej nefroskopii (ang. *retrograde intrarenal surgery*); SIRS – zespół zapalnej odpowiedzi układowej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*); SMX – sulfametoksazol (łac. *sulfamethoxazolium*); STD – choroby przenoszone drogą płciową (ang. *sexually transmitted diseases*); TK – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); TMP – trimetoprym (ang. *trimetoprim*); TUR-BT – przezcewkowe usunięcie pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of the bladder tumour*); TUR-P – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of the prostate*); USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*); URS – ureteroskopia (ang. *ureterorenoscopy*); URSL – litotrypsja ureteronerkowa (ang. *ureterorenoscopic lithotripsy*); US – urosepsja (łac. *urosepsis*); VCU – cystourethrografia mikcyjna (ang. *voiding cystourethrography*); WBC – krwinki białe (ang. *white blood cells*); ZBMM – zespół bólowy miednicy mniejszej (ang. *chronic pelvic pain syndrome*); ZUM – zakażenia układu moczowego (ang. *urinary tract infections*)

Spis treści

1.	WSTĘP	42
1.1.	Cel	42
1.2.	Historia publikacji	42
1.3.	Skład panelu specjalistów opracowujących rekomendacje	42
1.4.	Podstawowe informacje	42
1.4.1.	Rozwój oporności bakteryjnej	42
1.4.2.	Patogeneza zakażenia układu moczowego	43
1.4.3.	Badania laboratoryjne i mikrobiologiczne	43
2.	METODOLOGIA	44
3.	WYTYCZNE	45
3A.	KLASYFIKACJA ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO	45
3A.1.	Wstęp	45
3A.1.1.	Podział anatomiczny	45
3A.1.2.	Stopień ciężkości zakażenia	45
3A.2.	Patogeny	45
3A.3.	Systemy klasyfikacji zakażeń układu moczowego	45
3B.	BEZOBJAWOWY BAKTERIOMOCZ (BAKTERIURIA) U DOROSŁYCH	47
3B.1.	Wstęp	47
3B.2.	Metody	47
3B.3.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	47
3B.4.	Badania diagnostyczne	47
3B.5.	Sposoby postępowania	47
3B.5.1.	Pacjenci bez zidentyfikowanych czynników ryzyka	47
3B.5.2.	Pacjenci z bezobjawowym bakteriomoczem i nawrotowymi zakażeniami układu moczowego, poza tym zdrowi	48
3B.5.3.	Kobiety ciężarne	48
3B.5.4.	Pacjenci ze zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka	48
3B.5.4.1.	Bezobjawowy bakteriomocz u kobiet w okresie pomenopauzalnym	48
3B.5.4.2.	Cukrzyca	48
3B.5.4.3.	Pacjenci zakładów opieki (zinstytucjonalizowani)	48
3B.5.4.4.	Pacjenci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych	48
3B.5.4.5.	Pacjenci zacewnikowani	48
3B.5.4.6.	Pacjenci z bezobjawowym bakteriomoczem poddawani implantacji/założeniu lub wymianie cewnika	48
3B.5.4.7.	Pacjenci z przeszczepioną nerką	49
3B.5.4.8.	Pacjenci o obniżonej odporności oraz ciężko chorzy z kandydurią	49
3B.5.5.	Przed zabiegiem operacyjnym	49
3B.5.6.	Leczenie farmakologiczne	49

3B.6. Kontrola po leczeniu	49
3C. ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO I ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK U DOROSŁYCH	49
3C.1. Wstęp	49
3C.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	49
3C.3. Ostre zapalenie pęcherza moczowego (zakażenie dolnych dróg moczowych) u osób dorosłych	50
3C.3.1. Rozpoznanie/Diagnostyka	50
3C.3.1.1. Objawy kliniczne	50
3C.3.1.2. Diagnostyka różnicowa	50
3C.3.1.3. Diagnostyka laboratoryjna	50
3C.3.2. Postępowanie	50
3C.3.3. Kontrola po leczeniu	51
3C.4. Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek u dorosłych	52
3C.4.1. Rozpoznanie/Diagnostyka	52
3C.4.1.1. Objawy kliniczne	52
3C.4.1.2. Diagnostyka różnicowa	52
3C.4.1.3. Diagnostyka laboratoryjna	52
3C.4.1.4. Diagnostyka obrazowa	52
3C.4.2. Postępowanie	52
3C.4.2.1. Łagodne i umiarkowane przypadki ostrego nieskomplikowanego odmiedniczkowego zapalenia nerek	52
3C.4.2.2. Ciężkie przypadki ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek	53
3C.4.3. Kontrola po leczeniu	53
3C.5. Nawracające niepowikłane zakażenie układu moczowego u kobiet	54
3C.5.1. Ocena diagnostyczna	54
3C.5.2. Postępowanie i kontrola po leczeniu	54
3C.5.2.1. Czynniki ryzyka i zmiany zachowań	54
3C.5.2.2. Profilaktyka nieantybiotykowa	55
3C.5.2.3. Profilaktyka antybiotykowa	56
3D. POWIKŁANE ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO Z UROLOGICZNYMI I NEFROLOGICZNYMI CZYNNIKAMI RYZYKA U DOROSŁYCH	56
3D.1. Wstęp	56
3D.2. Klasyfikacja	57
3D.3. Rozpoznanie/Diagnostyka	57
3D.3.1. Objawy kliniczne	57
3D.3.2. Posiewy moczu	57
3D.3.3. Mikrobiologia (spektrum i oporność na antybiotyki)	57
3D.3.4. Szczególne rodzaje powikłanych zakażeń układu moczowego	58
3D.3.5. Szczególne rodzaje zakażeń nerek	58
3D.3.6. Zakażenie układu moczowego jako powikłanie po przeszczepie nerek	58
3D.4. Postępowanie	59
3D.4.1. Dobór antybiotyków	59
3D.4.2. Czas trwania antybiotykoterapii	60
3D.4.3. Leczenie w przypadkach szczególnych	60
3D.4.3.1. Wrodzona wielotorbielowatość nerek u dorosłych	60
3D.4.3.2. Szczególne rodzaje skomplikowanych zakażeń układu moczowego	60
3D.4.3.3. Szczególne rodzaje zakażeń nerek	60
3D.4.3.4. Zakażenia układu moczowego jako powikłanie po przeszczepie nerek	60
3D.5. Kontrola po leczeniu	61
3E. SEPSA Z PUNKTEM WYJŚCIA Z UKŁADU MOCZOWEGO (UROSEPSA)	61
3E.1. Wstęp	61
3E.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	61
3E.3. Klasyfikacja	62
3E.4. Diagnostyka	62

3E.4.1.	Patofizjologia i markery biochemiczne	62
3E.4.1.1.	Cytokiny jako markery reakcji septycznej	63
3E.4.1.2.	Prokalcytonina jako marker sepsy	63
3E.5.	Postępowanie	63
3E.5.1.	Profilaktyka	63
3E.5.1.1.	Środki zapobiegawcze o skuteczności potwierdzonej lub prawdopodobnej	63
3E.5.1.2.	Odpowiednia okołooperacyjna profilaktyka antybakteryjna	64
3E.5.1.3.	Środki zapobiegawcze o dyskusyjnej skuteczności oraz przynoszące efekt przeciwny	64
3E.5.2.	Leczenie	64
3E.5.2.1.	Odbarczenie przeszkody w odpływie moczu	64
3E.5.2.2.	Terapia przeciwdrobnoustrojowa	65
3E.5.2.3.	Leczenie uzupełniające	65
3F.	ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO ZWIĄZANE Z CEWNIKOWANIEM	65
3F.1.	Wstęp	65
3F.2.	Metody	65
3F.3.	Klasyfikacja	65
3F.4.	Diagnostyka	66
3F.5.	Postępowanie	66
3F.6.	Podsumowanie rekomendacji	66
3G.	ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI	67
3G.1.	Wstęp	67
3G.2.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	68
3G.3.	Klasyfikacja	69
3G.4.	Diagnostyka	69
3G.4.1.	Badanie fizykalne	69
3G.4.2.	Diagnostyka laboratoryjna	69
3G.4.2.1.	Pobranie próbki moczu	69
3G.4.2.2.	Kwantyfikacja bakteriomoczu	69
3G.4.2.3.	Inne wskaźniki biochemiczne	70
3G.4.3.	Diagnostyka obrazowa dróg moczowych	71
3G.4.3.1.	Ultrasonografia	71
3G.4.3.2.	Badania radioizotopowe	71
3G.4.3.3.	Cystouretrografia	71
3G.4.3.4.	Dodatkowe metody obrazowania	72
3G.4.3.5.	Badanie urodynamiczne	72
3G.4.4.	Schemat postępowania diagnostycznego	72
3G.5.	Postępowanie	72
3G.5.1.	Ciężkie zakażenia układu moczowego	72
3G.5.2.	Nieskomplikowane zakażenia układu moczowego	73
3G.5.3.	Profilaktyka	73
3H.	ZAPALENIE CEWKI MOCZOWEJ	73
3H.1.	Wstęp	73
3H.2.	Metody	73
3H.3.	Epidemiologia, etiologia i patogenez	73
3H.4.	Diagnostyka	74
3H.5.	Postępowanie	75
3H.5.1.	Leczenie gonokokowego zapalenia cewki moczowej	75
3H.5.2.	Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego chlamydiami	75
3H.5.3.	Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez <i>Mycoplasma genitalium</i>	75
3H.5.4.	Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez <i>Ureaplasma urealyticum</i>	75
3H.5.5.	Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez <i>Trichomonas vaginalis</i>	75
3H.5.6.	Leczenie niegonokokowego zapalenia cewki moczowej	75

3H.6. Kontrola po leczeniu i zapobieganie	75
3I. BAKTERYJNE ZAPALENIA GRUCZOŁU KROKOWEGO	76
3I.1. Wstęp	76
3I.2. Epidemiologia, etiologia i patogenezę	76
3I.3. Diagnostyka	76
3I.3.1. Wywiad i objawy	76
3I.3.1.1. Kwestionariusze objawowe	76
3I.3.2. Badania kliniczne	77
3I.3.3. Posiewy z moczu i z wydzieliny stercza	77
3I.3.4. Biopsja stercza	77
3I.3.5. Inne badania	77
3I.3.6. Dodatkowe narzędzia diagnostyczne	78
3I.3.6.1. Badanie nasienia	78
3I.3.6.2. Antygen swoisty dla stercza	78
3I.4. Postępowanie	78
3I.4.1. Antybiotyki	78
3I.4.2. Dosterczowe iniekcje antybiotyków	78
3I.4.3. Drenaż i zabiegi operacyjne	78
3J. ZAPALENIE JĄDRA I NAJĄDRZA	78
3J.1. Wstęp	78
3J.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	80
3J.3. Klasyfikacja	80
3J.4. Diagnostyka	80
3J.4.1. Diagnostyka różnicowa	80
3J.5. Postępowanie	81
3K. ZGORZEL (GANGRENA) FOURNIERA	81
3K.1. Wstęp	81
3K.2. Rozpoznanie/Diagnostyka	81
3K.2.1. Mikrobiologia	81
3K.3. Postępowanie	81
3L. CHOROBY PRZENOSZONE DROGĄ PŁCIOWĄ	82
3M. ZAKAŻENIA SPECYFICZNE	82
3M.1. Gruźlica urogenitalna	82
3M.2. Bilharczoza (schistosomatoza) urogenitalna	83
3N. OKOŁOOPERACYJNA PROFILAKTYKA ANTYBIOTYKOWA W ZABIEGACH UROLOGICZNYCH	83
3N.1. Wstęp	83
3N.1.1. Cele okołoperacyjnej profilaktyki przeciwbakteryjnej	85
3N.2. Czynniki ryzyka	85
3N.3. Zasady profilaktyki antybiotykowej	86
3N.3.1. Ramy czasowe	86
3N.3.2. Droga podania	86
3N.3.3. Czas trwania	86
3N.3.4. Wybór antybiotyku	86
3N.3.5. Schematy profilaktyki antybiotykowej w określonych procedurach urologicznych	87
3N.4. Profilaktyka antybiotykowa w określonych procedurach urologicznych	87
3N.4.1. Procedury diagnostyczne	87
3N.4.1.1. Przewodnicząca biopsja gruboigłowa stercza	87
3N.4.1.2. Cystoskopia	89
3N.4.2. Zabiegi endourologiczne (wejście do dróg moczowych)	90
3N.4.2.1. Przewodnikowe usunięcie pęcherza moczowego	90
3N.4.2.2. Przewodnikowa resekcja gruczołu krokowego	90

3N.4.2.3. Ureteroskopia	90
3N.4.2.4. Przeskórna nefrolitotrypsja	90
3N.4.2.5. Litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową	90
3N.4.3. Zabiegi laparoskopowe.	90
3N.4.4. Operacje otwarte lub laparoskopowe bez otwarcia dróg moczowych (czyste procedury)	90
3N.4.5. Operacje otwarte lub laparoskopowe z otwarciem dróg moczowych (procedury czyste-skażone)	90
3N.4.6. Otwarte operacje urologiczne z użyciem segmentu jelita (procedury czyste-skażone lub skażone)	90
3N.4.7. Pooperacyjny drenaż dróg moczowych	91
3N.4.8. Implantacja protez	91
4. DODATEK.	91
4.1. Kryteria diagnostyczne zakażeń układu moczowego zmodyfikowane zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych i Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (<i>Naber i Adam, 1998; Scholz i Naber, 1999; Vogel i Bordmann, 2004</i>)	91
4.2. Bakterie w zakażeniach urologicznych	92
4.3. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii przeciwbakteryjnej w urologii	93
4.4. Rekomendacje dotyczące leczenia przeciwbakteryjnego w niewydolności nerek.	94
4.5. Substancje antybakteryjne	96
5. PIŚMIENNICTWO	97
6. KONFLIKT INTERESÓW	108

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem „Rekomendacji dotyczących postępowania w zakażeniach układu moczowego” jest dostarczenie zarówno urologom, jak i lekarzom innych specjalności wytycznych medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, ang. *evidence based medicine*) dotyczących leczenia i profilaktyki zakażeń układu moczowego (ZUM, ang. *urinary tract infections*). Wytyczne te obejmują zakażenia męskich i żeńskich dróg moczowych, infekcje męskich narządów płciowych oraz tematy takie jak ZUM w urologii pediatricznej i czynniki ryzyka (np. immunosupresja, niewydolność nerek i cukrzyca). Dużo uwagi poświęca się okołozabiegowej profilaktyce antybiotykowej, dążąc do zmniejszenia nadużywania antybiotyków. Zachęcamy do prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych według ścisłych uznanych międzynarodowo definicji i klasyfikacji przedstawionych w niniejszych rekomendacjach.

1.2. Historia publikacji

Pierwotne wytyczne dotyczące zakażeń układu moczowego i infekcji męskiego układu rozrodczego po raz pierwszy opublikowane zostały w Rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) w 2001 r. oraz w czasopiśmie „*European Urology*” (Naber i wsp., 2001a). Druga zaktualizowana wersja została włączona do Rekomendacji EAU w 2006 r. Podręcznik EAU/ICUD (Europejskie Towarzystwo Urologiczne / Międzynarodowe konsultacje chorób urologicznych, ang. *European Association of Urology / International Consultation on Urological Diseases*) na temat infekcji układu moczowo-płciowego (Naber i wsp., 2010), który zgromadził prace światowych ekspertów w tej dziedzinie, został opublikowany w 2010 r. i stał się publikacją referencyjną dla obecnych wytycznych. Niektóre rozdziały zostały następnie ponownie napisane i zaktualizowane w latach 2011–2013 (np. klasyfikacja ZUM, nieskomplikowane ZUM, sepsa/posocznica, bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego i profilaktyka antybiotykowa). Wytyczne obejmujące szczególne schorzenia układu moczowo-płciowego były również kilkukrotnie publikowane i wielokrotnie cytowane (Bichler i Savatovsky, 2006; Çek i wsp., 2005; Schneede i wsp., 2003).

Zmodyfikowana klasyfikacja ZUM była wprowadzana stopniowo i w obecnych wytycznych określenie poziomu anatomicznego i stopnia ciężkości zakażenia, zaprezentowane poglądowo na rycinie 1, służą jako podstawa struktury tego rozdziału. Został wprowadzony nowy rozdział (rozdział 3B.) na temat bezobjawowego bakteriomoczu (ABU, ang. *asymptomatic bacteriuria*), w celu podkreślenia znaczenia unikania nadmiernego leczenia przeciwbakteryjnego w przypadku kolonizacji komensalem. Czynniki ryzyka i czynniki komplikujące ZUM zostały przedstawione w rozdziale 3C. poświęconym zapaleniom pęcherza moczowego i odmiedniczkowemu zapaleniu nerek. Tekst został znacząco skrócony, tak aby

pozostały tylko kluczowe informacje, a także ponownie sformatowany według wzoru rekomendacji EAU dotyczących wytycznych nieonkologicznych, tak aby wszystkie wytyczne pozostawały w podobnym formacie. Dokument ten został poddany weryfikacji przed publikacją.

Standardowa procedura w przypadku wytycznych EAU obejmuje roczną ocenę nowo opublikowanej literatury w zakresie urologii, która prowadzi do przyszłych aktualizacji. Krótszy dokument „*Pocket Guidelines*” jest również dostępny zarówno w formie drukowanej, jak i w postaci aplikacji dla urządzeń mobilnych. Wersje te są skrócone i dlatego mogą wymagać porównania z pełną wersją Rekomendacji. Wszystkie rekomendacje są dostępne na stronie internetowej EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.3. Skład panelu specjalistów opracowujących rekomendacje

Panel specjalistów opracowujących rekomendacje składa się z grupy urologów specjalizujących się w leczeniu ZUM i infekcjach męskich narządów płciowych.

1.4. Podstawowe informacje

Zakażenia układu moczowego należą do jednych z najczęściej występujących chorób zakaźnych, znacznie obciążających społeczeństwo finansowo. W USA zakażenia układu moczowego są powodem ponad 7 mln wizyt lekarskich rocznie (Foxman, 2002). W celu ich leczenia przepisywanych jest ok. 15% z wszystkich zaordynowanych antybiotyków (Mazzulli, 2002). Dane z niektórych krajów europejskich wskazują na podobny współczynnik (UVI, 2007). W USA ZUM stanowią więcej niż 100 000 hospitalizacji rocznie, najczęściej z powodu odmiedniczkowego zapalenia nerek (Foxman, 2002). Dane te nie uwzględniają powikłanego ZUM związanego z pacjentami urologicznymi, których częstość występowania nie jest znana. Zakażenia układu moczowego stanowią co najmniej 40% wszystkich nabytych zakażeń szpitalnych i w większości przypadków są związane z cewnikowaniem (Rüden i wsp., 1997). Bakteriuria rozwija się u do 25% pacjentów, u których wymagane jest utrzymywanie cewnika dopęcherzowego przez tydzień lub więcej z dobowym ryzykiem na poziomie 5–7% (Maki i Tambyah, 2001; Tambyah i wsp., 2010). W ostatnim czasie badania na temat globalnego występowania zakażeń urologicznych (GPIU, ang. *global prevalence infection in urology*) wykazały, że 10–12% pacjentów hospitalizowanych na oddziałach urologicznych nabywa infekcje związane z opieką zdrowotną. Szczepy wyhodowane od tych pacjentów są jeszcze bardziej lekooporne (Bjerklund Johansen i wsp., 2007).

1.4.1. Rozwój oporności bakteryjnej

Obecny stan rozwoju oporności drobnoustrojów na antybiotyki jest alarmujący (Carlet i wsp., 2011). Stosowanie antybiotyków w różnych krajach europejskich odzwierciedla globalny wzrost szczepów opornych (Gyssens, 2011). Obecność bakterii wytwarzających rozszerzone

spektrum β -laktamaz (ESBL, ang. *extended-spectrum beta-lactamases*), wykazujących odporność na większość antybiotyków z wyjątkiem karbapenemów, stale wzrasta (*Oteo i wsp.*, 2010b). Jeszcze bardziej niepokojące są ostatnie doniesienia z wszystkich kontynentów na temat pojawiania się i wzrostu częstotliwości występowania różnych organizmów wytwarzających karbapenemazy, co czyni je opornymi nawet na tę grupę antybiotyków.

Szczególnie kłopotliwe jest zwiększenie oporności na antybiotyki o szerokim spektrum działania, takie jak fluorochinolony i cefalosporyny, ze względu na nadmierne stosowanie tych dwóch grup antybiotyków oraz równoległy rozwój krzyżowej oporności na inne antybiotyki (*Cassier i wsp.*, 2011). Jest to szczególnym zagrożeniem dla pacjentów poddawanych zabiegom urologicznym, a w szczególności dla mężczyzn poddawanych biopsji gruczołu krokowego.

Dlatego konieczne jest zwrócenie bacznej uwagi na tę groźbę. W najbliższych 5–10 latach oczekiwać możemy tylko kilku nowych antybiotyków. Racjonalne stosowanie już dostępnych antybiotyków jest jedyną opcją opóźnienia rozwoju oporności bakteryjnej (*Gyssens*, 2011) – społeczność urologiczna ma obowiązek uczestniczyć w tej walce. Istotne jest, aby wziąć pod uwagę lokalne środowisko mikrobiologiczne i wzór oporności, a także czynniki ryzyka wyhodowania opornych bakterii u poszczególnych pacjentów.

Rozwój oporności bakteryjnej jest zagrożeniem dla:

- leczenia zakażeń układu moczowego,
- profilaktyki okołoperacyjnej w chirurgii urologicznej.

Istnieje bezpośredni związek pomiędzy stosowaniem antybiotyków i rozwojem oporności bakteryjnej.

Istnieje pilna potrzeba zwalczania rozwoju oporności bakteryjnej poprzez racjonalne stosowanie dostępnych antybiotyków.

1.4.2. Patogeneza zakażenia układu moczowego

Mikroorganizmy mogą dotrzeć do dróg moczowych drogą krwiopochodną lub limfatyczną, ale są liczne kliniczne i eksperymentalne dowody na to, że najczęstszym szlakiem jest wstępowanie mikroorganizmów z cewki moczowej, co prowadzi do zakażenia dróg moczowych, zwłaszcza bakteriami pochodzenia jelitowego (np. *Escherichia coli* i inne *Enterobacteriaceae*). Zapewnia to logiczne wytłumaczenie większej częstości ZUM u kobiet niż u mężczyzn oraz zwiększonego ryzyka zakażenia po cewnikowaniu lub instrumentacji pęcherza moczowego. Jednorazowa instalacja cewnika do pęcherza moczowego u pacjentów ambulatoryjnych powoduje ZUM w 1–2% przypadków. Stała obecność cewnika z systemem otwartego drenażu powoduje bakteriomocz w prawie 100% przypadków w ciągu 3–4 dni. Zastosowanie systemów zamkniętego drenażu, takich jak zastawka zapobiegająca przepływowi wstecznemu, opóźnia wystąpienie

infekcji, ale ostatecznie jej nie zapobiega. Uważa się, że migracja bakterii w przestrzeni między cewką moczową a cewnikiem prowadzi do rozwoju bakteriomoczu u prawie wszystkich pacjentów w ciągu ok. 4 tyg.

Krwiopochodne ZUM jest ograniczone do kilku stosunkowo rzadko występujących mikroorganizmów, takich jak *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* Sp. i *Mycobacterium tuberculosis*, które powodują pierwotne zakażenia w innych częściach ciała. *Candida albicans* często powoduje klinicznie objawowe ZUM poprzez drogę krwiopochodną, jakkolwiek również jest rzadką przyczyną infekcji wstępującej, przy obecnym cewniku lub po antybiotykoterapii.

Pojęcie zjadliwości bakteryjnej lub patogeniczności w drogach moczowych odnosi się do faktu, że nie wszystkie gatunki bakterii są jednakowo zdolne do wywoływania infekcji. Im bardziej zagrożone są naturalne mechanizmy obronne (przeszkoda w drogach moczowych lub cewnikowanie pęcherza moczowego), tym mniejszy poziom wirulencji szczepu bakteryjnego jest konieczny do wywołania infekcji. Potwierdzeniem tego jest dobrze udokumentowana obserwacja *in vitro* wskazująca, że bakterie izolowane od pacjentów z powikłanym ZUM często nie wykazują wysokiej wirulencji. Koncepcja wirulencji sugeruje także, że niektóre szczepy bakterii w obrębie gatunku są wyjątkowo wyposażone w wyspecjalizowane czynniki wirulencji, np. różne rodzaje fimbrii i pili, które umożliwiają wstępowanie bakterii z flory kału, przedsionka pochwy lub okolic ujścia zewnętrznego cewki moczowej do pęcherza, skąd mogą też osiągnąć nerki i wywołać zapalenie ogólnoustrojowe.

1.4.3. Badania laboratoryjne i mikrobiologiczne

Istotnym do rozpoznania ZUM jest miano bakterii. *Kass* (1960) opracował koncepcję znamiennej bakteriurii – $>10^5$ jednostek tworzących kolonie (cfu, ang. *colony forming unit*) w 1 mL – w kontekście odmiedniczkowego zapalenia nerek w ciąży. Pojęcie to wprowadziło mikrobiologię ilościową w diagnostyce chorób zakaźnych. Dopiero od niedawna stało się jasne, że nie ma sztywnie ustalonego miana bakterii wskazującego na znaczącą bakteriurię, które może być zastosowane do wszystkich rodzajów ZUM i we wszystkich przypadkach (*Hooton i wsp.*, 2013). Jak opisano w dodatku 4.1., następujące miano bakterii są klinicznie istotne:

- $\geq 10^3$ cfu/mL uropatogenów w próbce moczu ze środkowego strumienia (MSU, ang. *mid-stream sample of urine*) w niepowikłanym ostrym zapaleniu pęcherza moczowego u kobiet,
- $\geq 10^4$ cfu/mL uropatogenów w MSU w ostrym niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek u kobiet,
- $\geq 10^5$ cfu/mL uropatogenów w MSU u kobiet lub $\geq 10^4$ cfu/mL uropatogenów w MSU u mężczyzn lub w próbce moczu z cewnika u kobiet w powikłanym ZUM.

W próbce moczu pobranej z nakłucia nadłonowego każde miano bakterii jest istotne. Problemy pojawiające się przy znikomej bakteriurii muszą być jednak brane pod uwagę. Jeśli korzystamy z dawki zakażającej (ang. *inoculum*) w ilości 0,1 mL moczu i 10 identycznych kolonii jest niezbędnych dla znamienności statystycznej, to przy tych parametrach najniższe miano uropatogenów będzie wynosiło 100 cfu/mL. Bakteriurię bezobjawową rozpoznajemy, gdy dwukrotnie wyhodowano ten sam szczep bakterii (w większości przypadków jedynie gatunki są rozpoznane) w mianie $\geq 10^5$ cfu/mL w 2 próbkach pobranych w odstępie >24 godz.

Oczywistym jest, że mogą występować różnice wynikające ze sposobu pobierania próbki moczu, hodowli drobnoustrojów i jakości badań laboratoryjnych. Należy zatem stosować dwa poziomy standardów. Standard podstawowy jest niezbędny do rutynowej oceny, podczas gdy standardy podwyższone są wymagane do oceny naukowej oraz w okolicznościach szczególnych, np. gorączka niewiadomego pochodzenia u pacjentów z obniżoną odpornością. W badaniach naukowych niezbędne jest doprecyzowanie metod pobierania próbek, takich jak np. okres utrzymywania moczu w pęcherzu – parametry te muszą być brane pod uwagę i dokładnie rejestrowane.

W rutynowej ocenie klinicznej kilka podstawowych kryteriów musi być branych pod uwagę przed postawieniem zasadniczego rozpoznania, w tym:

- objawy kliniczne,
- wyniki wybranych badań laboratoryjnych: krwi, moczu, wydzieliny gruczołu krokowego (EPS, ang. *expressed prostatic secretion*),
- dowody obecności mikroorganizmów uzyskane poprzez posiewy lub w wyniku innych specyficznych testów.

Większość z tych badań może być wykonana w każdym laboratorium. Należy jednak pamiętać, że stosowane metody badań mikrobiologicznych i definicje muszą przestrzegać akceptowanych norm w odniesieniu do transportu próbki, identyfikacji patogenu oraz lekowrażliwości. Metody i definicje mikrobiologiczne mogą się różnić między krajami i instytucjami. Jednym z takich przykładów jest klasyfikacja granicznej wrażliwości na patogeny. Ważne jest, aby zgłosić nie tylko wyniki, ale także zastosowane metody i standardy, takie jak wyznaczone przez Europejski Komitet Wrażliwości na Środki Przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST, ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) (EUCAST, 2000a, 2000b) lub Narodowy Komitet Standardów Klinicznych dla Badań Laboratoryjnych (NCCLS, ang. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (NCCLS, 2004). Mieszanie wyników uzyskanych za pomocą różnych metod (np. różnice oporności bakterii) może być problematyczne i wymagać dokładnej interpretacji. Badania histopatologiczne wykazują czasem obecność nieswoistego stanu zapalnego. Tylko w niektórych przypadkach – np. zapalenie gruczołu krokowego u pacjentów, którzy mają podwyższony poziom

antygeny specyficzne dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*) – takie wyniki badań mogą pomóc w ustaleniu odpowiedniego leczenia. Natomiast w wybranych stanach zapalnych, takich jak gruźlica czy promienica, wyniki badania histopatologicznego mogą być niezbędne do postawienia rozpoznania. Na ogół jednak badania histologiczne są niezbyt przydatne do podejmowania decyzji terapeutycznych.

2. METODOLOGIA

Podręcznik EAU/ICUD na temat ZUM (*Naber i wsp., 2010*), o którym mowa w rozdziale 1.2., powstał w oparciu o usystematyzowany przegląd literatury. Każdy rozdział powstał pod przewodnictwem jednego eksperta i kilku współautorów. Dostępne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz wysokiej jakości artykuły przeglądowe i kontrolowane badania służyły jako odniesienia w każdym rozdziale, a rekomendacje przeszły przez wnikliwe konsultacje. Kryteria dowodów i zalecenia dostosowano do stosowanych w innych wytycznych EAU i zawartych w kolejnych aktualizacjach niniejszych rekomendacji w latach 2011–2013. Następnie zalecenia zostały dostosowane na podstawie rocznej oceny nowo opublikowanej literatury w tej dziedzinie urologii.

Nowe wytyczne na temat ABU (rozdział 3B.) oparte są na usystematyzowanym przeszukiwaniu baz artykułów naukowych przy użyciu określenia „bezobjawowa bakteriuria”. Panel wybrał opinie, metaanalizy i badania z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*) i przypisał do odpowiednich grup pacjentów.

Należy podkreślić, że wytyczne przedstawiają najlepsze dostępne dane. Oczekuje się, że postępowanie zgodne z tymi wytycznymi doprowadzi do najkorzystniejszego rezultatu. Jednakże wytyczne nie zastępują doświadczenia klinicznego, gdy podejmowane są decyzje co do leczenia indywidualnego pacjenta. Wytyczne jedynie pomagają podejmować te decyzje. Przy podejmowaniu decyzji trzeba również brać pod uwagę wartości i preferencje uznawane przez pacjentów oraz indywidualne okoliczności.

Referencje użyte w tekście zostały ocenione zgodnie z ich poziomem wiarygodności dowodu naukowego (LE, ang. *level of evidence*), a zalecenia zostały sklasyfikowane według stopni rekomendacji (GR, ang. *grade of recommendation*), zgodnie z systemem klasyfikacji zaadoptowanym z Oksfordzkiego Centrum ds. oceny poziomu dowodów naukowych w medycynie (ang. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*) (*Phillips i wsp., 2009*). Celem klasyfikacji według GR jest zapewnienie przejrzystości między dowodami i podanymi zaleceniami.

W rekomendacjach EAU z 2015 r. wszystkie standardowe informacje o LE i GR zostały wycofane z poszczególnych rozdziałów wytycznych w celu uzyskania ich zwięzłości.

Tabela A. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego

Poziom	Typ dowodu
1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
1b	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji
2b	dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

Tabela B. Stopnie rekomendacji

Stopień	Charakter zaleceń
A	na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia
B	na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

3. WYTYCZNE

3A. KLASYFIKACJA ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

3A.1. Wstęp

Poniższe wytyczne obejmują ZUM oraz zakażenia męskich dodatkowych gruczołów płciowych (MAGI, ang. *male accessory gland infection*) – oba rodzaje infekcji są ściśle ze sobą związane u mężczyzn. Rozdziały 3A–H dotyczą ZUM, a rozdziały 3I–K odnoszą się do MAGI. Tradycyjnie ZUM są klasyfikowane na podstawie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych i wyników mikrobiologicznych. W celach praktycznych ZUM podzielono na niepowikłane i powikłane oraz zespół uogólnionej reakcji zapalnej (urosepsa). Ten model klasyfikacji jest instrumentem przydatnym w codziennej praktyce lekarskiej, jak również w badaniach klinicznych. Krytyczny przegląd obecnych klasyfikacji przeprowadzono z inicjatywy EAU/ICUD (*Bjerklund Johansen i wsp., 2011*) – dodatek 4.1. Ogólnym celem jest zapewnienie klinicyście i badaczowi standaryzowanych narzędzi i nomenklatury

ZUM. Niniejsze wytyczne dają krótkie podsumowanie wstępnego udoskonalenia systemu klasyfikacji ZUM na podstawie:

- podziału anatomicznego,
- stopnia ciężkości zakażenia,
- czynników ryzyka,
- wyników badań mikrobiologicznych.

Objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych koncentrują się na poziomie anatomicznym i stopniu nasilenia infekcji. Analiza czynników ryzyka przyczynia się do określenia możliwości zastosowania dodatkowego środka terapeutycznego (np. drenażu).

3A.1.1. Podział anatomiczny

Objawy (dodatek 4.1.) koncentrują się na anatomicznym poziomie infekcji:

- cewka moczowa: zapalenie cewki moczowej (UR, łac. *urethritis*),
- pęcherz moczowy: zapalenie pęcherza moczowego (CY, łac. *cystitis*),
- nerka: odmiedniczkowe zapalenie nerek (PN, łac. *pyelonephritis*),
- krew: urosepsa (US – łac. *urosepsis*).

Rycina 1 ilustruje podstawową strategię diagnostyki i leczenia ZUM. Zapalenie cewki moczowej jako słabo poznane nie zostało obecnie wzięte pod uwagę. Również MAGI, zapalenie jąder, zapalenie najądra oraz zapalenie gruczołu krokowego nie zostały ocenione.

Bezobjawowy bakteriomocz powinien być brany pod uwagę jako szczególna jednostka, ponieważ może mieć swoje źródło zarówno w dolnych, jak i górnych drogach moczowych i nie wymaga leczenia, dopóki pacjent nie jest poddawany urologicznej interwencji chirurgicznej lub jest w ciąży.

3A.1.2. Stopień ciężkości zakażenia

Stopień ciężkości zakażenia wyrażony jest w skali 1–6 i jest związany z różnym ryzykiem zgonu (rycina 1).

3A.2. Patogeny

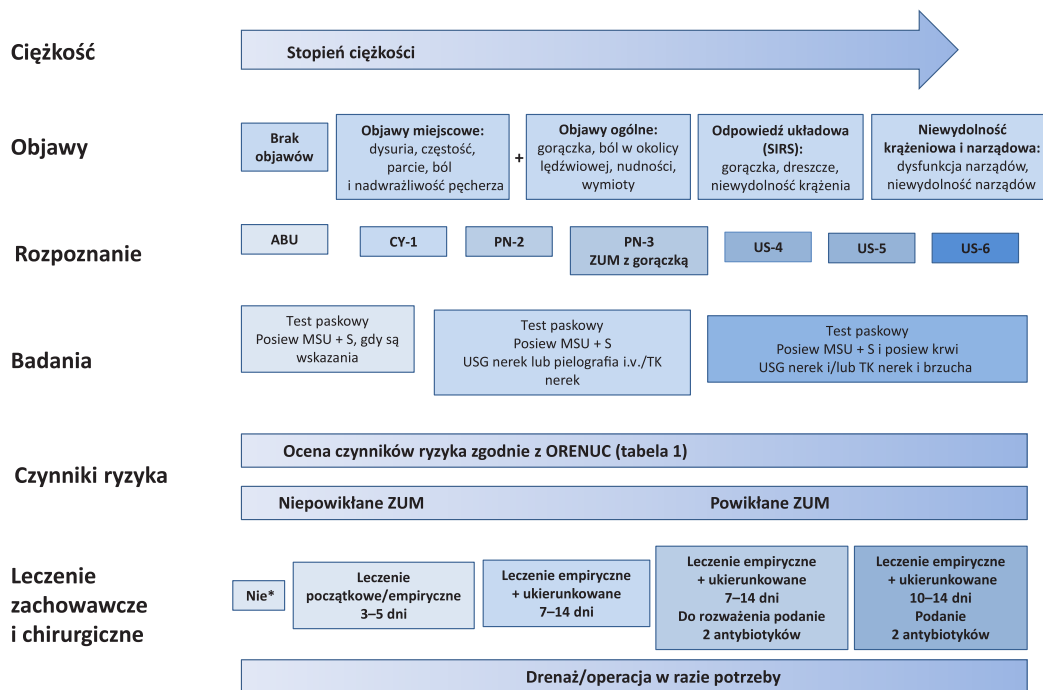
Posiew moczu zazwyczaj pozwala zidentyfikować czynnik chorobotwórczy ($>10^4$ cfu/mL) i jego wrażliwość. Obie cechy mogą być wprowadzone do końcowej klasyfikacji klinicznej fazy zakażenia. Stopień wrażliwości jest zdefiniowany od klasy a (wrażliwy) do c (oporny). Lista najczęstszych patogenów znajduje się w dodatku 4.2.

3A.3. Systemy klasyfikacji zakażeń układu moczowego

Na rycinie 2 zestawiono parametry, które tworzą poszczególne klasy ZUM.

Poprzez zebranie różnych parametrów ZUM można podzielić w następujący sposób (*Bjerklund Johansen i wsp., 2011*) (przykłady):

- CY-1R: *Escherichia coli*: nieskomplikowane zapalenie pęcherza moczowego z powtarzającą się wrażliwością na standardowe antybiotyki,



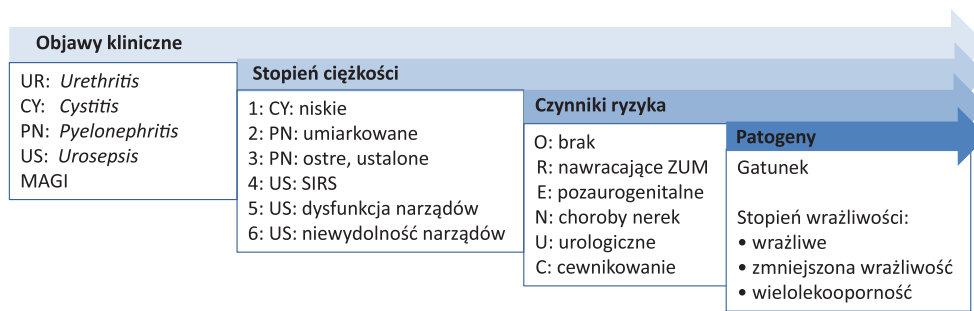
* Dwa wyjątki: w okresie ciąży i przed urologicznym zabiegiem operacyjnym

Ryc. 1. Klasyfikacja zakażeń układu moczowego (ZUM) w formie proponowanej przez Europejską Sekcję Zakażeń w Urologii EAU (ESIU) (Bjerklund Johansen i wsp., 2011). ABU – bezobjawowy bakteriomocz, CY – zapalenie pęcherza moczowego, i.v. – dożylnie, MSU – próbka moczu ze środkowego strumienia, PN – odmiedniczkowe zapalenie nerek, S – lekowrażliwość/antybiogram, SIRS – zespół zapalnej odpowiedzi układowej, TK – tomografia komputerowa; US – urosepsa

Tabela 1. Indywidualne czynniki ryzyka w zakażeniach układu moczowego (ZUM)

Typ	Kategoria czynników ryzyka	Przykłady czynników ryzyka
O	nieznane	zdrowe kobiety w okresie przedmenopauzalnym
R	nawrotowe ZUM bez ryzyka ciężkiego ZUM/urosepsy	– zachowania seksualne i mechaniczne metody antykoncepcyjne – zaburzenia hormonalne po okresie menopauzy – kontrolowana cukrzyca
E	pozaurogenitalne czynniki ryzyka ZUM ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego ZUM/urosepsy	– ciąża – płeć męska – źle kontrolowana cukrzyca – immunosupresja* – choroby tkanki łącznej* – wcześniaki i noworodki
N	choroby nerek z ryzykiem ciężkiego ZUM/urosepsy	– istotna niewydolność nerek* – nefropatia w przebiegu wielotorbielowości nerek
U	czynniki urologiczne z ryzykiem wystąpienia ciężkiego ZUM/urosepsy, które mogą być rozwiązane poprzez leczenie	– niedrożność moczowodu (np. złóg, zwężenie) – przejściowe/krótkoterminowe cewnikowanie – bezobjawowy bakteriomocz** – kontrolowane zaburzenia czynności pęcherza neurogennego – operacja urologiczna
C	stałe cewnikowanie dróg moczowych oraz nierozwiązane czynniki urologiczne z dużym ryzykiem ciężkiego ZUM/urosepsy	– długotrwałe cewnikowanie dróg moczowych – nierozwiązana uropatia zaporowa / przeszkoda w odpływie moczu – źle kontrolowany pęcherz neurogeny

* niezbyt dobrze zdefiniowane; ** zwykle w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka (tj. ciąża, zabiegi urologiczne)



Ryc. 2. Parametry w klasyfikacji zakażeń układu moczowego (ZUM) i stopnia ich nasilenia. C – cewnikowanie, CY – zapalenie pęcherza moczowego, E – pozaurogenitalne, MAGI – zakażenia męskich dodatkowych gruczołów płciowych, N – choroby nerek, O – nieznane, PN – odmiedniczkowe zapalenie nerek, R – nawracające, SIRS – zespół zapalnej odpowiedzi układowej, U – czynniki urologiczne, UR – zapalenie cewki moczowej, US – urosepsa

- PN-3U: *Klebsiella pneumoniae*: ciężkie odmiedniczkowe zapalenie nerek (z wysoką gorączką i wymiotami) związane z chorobą urologiczną (np. kamica lub niedrożność) wywołane przez *Klebsiella sp.* o umiarkowanym profilu oporności,
- US-5C: *Enterococcus sp.*: ciężka urosepsa wywołana wrażliwym na antybiotyki *Enterococcus sp.* u pacjenta z założonym na stałe cewnikiem.

3B. BEZOBJAWOWY BAKTERIOMOCZ (BAKTERIURIA) U DOROSŁYCH

3B.1. Wstęp

Obecność ABU jest powszechna i odpowiada kolonizacji komensalicznej (Lutay i wsp., 2013). Badania kliniczne wykazały, że ABU może chronić przed nadkażeniem objawowym ZUM. Tak więc leczenie ABU powinno być wdrażane tylko w przypadku udowodnionej korzyści dla pacjenta, unikając ryzyka wyselekcjonowania szczepu opornego na środki przeciwdrobnoustrojowe i zwalczania potencjalnie ochronnego szczepu ABU (Cai i wsp., 2012; Hansson i wsp., 1989). Celem tych wytycznych jest pomoc lekarzom w podjęciu decyzji, czy ABU należy leczyć, czy nie.

3B.2. Metody

Wytyczne w sprawie ABU są oparte na usystematyzowanym przeszukiwaniu artykułów naukowych z użyciem terminu „bezobjawowa bakteriuria”. Panel specjalistów wybrał opinie, metaanalizy i badania kliniczne z randomizacją, przypisane do różnych grup pacjentów omówionych w wytycznych.

3B.3. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Bezobjawowy bakteriomocz występuje u ok. 1–5% zdrowych kobiet w okresie przedmenopauzalnym, zwiększa się do 4–19% u zdrowych starszych kobiet i mężczyzn, 0,7–27% u pacjentów z cukrzycą, 2–10% u kobiet w ciąży, 15–50% w populacji zinstytucjonalizowanych osób starszych i 23–89% u pacjentów z urazami rdzenia kręgowego (Nicolle i wsp., 2005). U młodszych mężczyzn ABU występuje rzadko, a po jego wykryciu należy brać pod uwagę przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

Spektrum bakterii ABU jest podobne do gatunków wywołujących zarówno niepowikłane, jak i złożone/powikłane ZUM, zależnie od obecności innych czynników ryzyka (rozdział 3A., C. i D.).

3B.4. Badania diagnostyczne

Bezobjawowy bakteriomocz, w którym wykazano obecność bakterii w mianie $>10^5$ cfu/mL w dwóch kolejnych próbkach moczu pobranych ze środkowego strumienia u kobiet (Kass, 1956), a w jednej próbce u mężczyzn bez występowania objawów ze strony układu moczowego (Gleckman i wsp., 1979). Obecność bakterii o mianie 10^2 cfu/mL w moczu pobranym podczas jednorazowego cewnikowania jest również wystarczająca do rozpoznania ABU (Nicolle i wsp., 2005; Warren i wsp., 1982b). Postępowanie diagnostyczne powinno obejmować określenie objętości zalegającego moczu po mikcji w cystoskopii i/lub poprzez obrazowanie dolnych dróg moczowych, lecz nie jest postępowaniem obowiązkowym w przypadku ujemnego wywiadu (LE: 4, GR: A). Wykazanie stałej obecności bakterii wytwarzających ureazę, takich jak *Proteus mirabilis*, jest wskazaniem do wykluczenia kamicy dróg moczowych (Kunin, 1997). U mężczyzn należy wykonać badanie przezodbytnicze (DRE, ang. *digital rectal examination*) prostaty celem wykluczenia chorób gruczołu krokowego, w tym przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego (rozdział 3I.).

3B.5. Sposoby postępowania

3B.5.1. Pacjenci bez zidentyfikowanych czynników ryzyka

Bezobjawowy bakteriomocz nie powoduje chorób nerek lub ich uszkodzenia (Tencer, 1988). Retrospektywne badania populacji dzieci i kobiet wykazały, że leczenie ABU zwiększa ryzyko późniejszego objawowego ZUM w porównaniu do nieleczonych grup kontrolnych (Cai i wsp., 2012; Hansson i wsp., 1989). Reasumując – badania przesiewowe i leczenie ABU nie jest zalecane u pacjentów (kobiety i młodzi mężczyźni) bez czynników ryzyka (LE: 1B, GR: A).

3B.5.2. Pacjenci z bezobjawowym bakteriomoczem i nawrotowymi zakażeniami układu moczowego, poza tym zdrowi

Wykazano działanie ochronne spontanicznie występującego ABU u kobiet z nawracającymi, objawowymi ZUM i bez zidentyfikowanych czynników ryzyka (Cai i wsp., 2012). Dlatego leczenie ABU u kobiet z nawracającym, objawowym ZUM nie jest zalecane (LE: 1b, GR: A). Jednakże okresowa likwidacja szczepu będącego czynnikiem sprawczym nawracających epizodów ZUM może być uzasadniona (LE: 4, GR: C). U mężczyzn z nawracającymi, objawowymi ZUM i ABU należy wziąć pod uwagę przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego, a w przypadku potwierdzenia rozpoznania należy włączyć leczenie (rozdział 3I.).

3B.5.3. Kobiety ciężarne

Bezobjawowy bakteriomocz jest częstym zjawiskiem podczas ciąży (2–10%) i koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego ZUM i odmiedniczkowego zapalenia nerek (Nicolle i wsp., 2005). Dowody na istnienie związku pomiędzy ABU a porodami przedwczesnymi/niską wagą urodzeniową są jednak słabe (Smail, 2007). Badania przesiewowe i leczenie ABU u kobiet w ciąży są zalecane przez wiele wytycznych, ale dowody na poprawę wyników są nikłe (Kazemier i wsp., 2014). Dlatego ogólne zalecenia nie są wdrażane, a w razie wątpliwości zaleca się konfrontację z krajowymi wytycznymi dotyczącymi kobiet ciężarnych.

3B.5.4. Pacjenci ze zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka

3B.5.4.1. Bezobjawowy bakteriomocz u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Starsze kobiety mają zwiększoną częstość występowania ABU. Sposób postępowania w tych przypadkach jest taki sam jak dla kobiet przed menopauzą (rozdział 3B.5.2.) (Mody i Juthani-Mehta, 2014).

3B.5.4.2. Cukrzyca

Cukrzyca, również dobrze kontrolowana, jest skorelowana z wyższą częstotliwością ABU kobiet (Turan i wsp., 2008; Zhanel i wsp., 1991). Eredykcja ABU nie zmniejsza ryzyka wystąpienia pełnoobjawowego zakażenia dróg moczowych i zakaźnych powikłań cukrzycy. Nielezione ABU nie koreluje z wyższą częstotliwością występowania nefropatii cukrzycowej (Harding i wsp., 2002). Badania przesiewowe i leczenie ABU w dobrze kontrolowanej cukrzycy nie są zalecane (LE: 1B, GR: A), jednakże źle prowadzona cukrzyca może być czynnikiem ryzyka wystąpienia objawowego ZUM i powikłań infekcyjnych.

3B.5.4.3. Pacjenci zakładów opieki (zinstytucjonalizowani)

Częstotliwość ABU jest wysoka (15–50%) u zinstytucjonalizowanych pacjentów w podeszłym wieku (Nicolle,

1997b). Różnicowanie z objawowym ZUM jest trudne u wielu chorych obciążonych chorobami internistycznymi oraz neurologicznymi i prawdopodobnie jest wielokrotnie przyczyną niepotrzebnej antybiotykoterapii (Silver i wsp., 2009; Trautner, 2011). Wykazano, że leczenie ABU w tej grupie pacjentów nie jest związane z korzystnymi efektami (Nicolle, 2002). Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę możliwy efekt ochronny spontanicznego ABU (rozdział 3.5.4.4.). Dlatego też badania przesiewowe i leczenie ABU nie są zalecane w tej grupie pacjentów (LE: 1b, GR: A).

3B.5.4.4. Pacjenci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych

Pacjenci z zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych (LUTD, ang. *lower urinary tract dysfunction*), jak np. z pęcherzem neurogennym, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, chorzy z niepełnym opróżnianiem pęcherza moczowego, pacjenci z zastępczym pęcherzem jelitowym, wstawką jelitową, po ileo-cystoplastyce, pacjenci stosujący czyste przerywane cewnikowanie (CIC, ang. *clean intermittent catheterization*), z ortotopowym pęcherzem z jelita krętego, konty-nentnymi zbiornikami często mają skolonizowane drogi moczowe (Nicolle, 2014b; Wullt i wsp., 2004). Badania nie wykazały żadnych korzyści w leczeniu ABU w tych grupach pacjentów (Nicolle, 2014b; Wullt i wsp., 2004).

Wykazano dobry efekt zabezpieczający celową kolonizację szczepu ABU (*E. coli* 83972) przed nawrotowym, klinicznie objawowym ZUM (Darouiche i wsp., 2005; Sunden i wsp., 2010) u pacjentów z LUTD, u których nie rozwinęło się spontaniczne ABU. Badania przesiewowe i leczenie ABU w tych grupach pacjentów nie są zalecane (LE: 2b, GR: B). Jeśli u pacjentów z tych grup rozwijają się pełnoobjawowe, nawrotowe ZUM (rozdział 3B.5.2.), należy wziąć pod uwagę potencjalny efekt ochronny spontanicznie rozwiniętej ABU przed podjęciem decyzji o leczeniu (LE: 4, GR: B).

3B.5.4.5. Pacjenci zacewnikowani

Pacjenci zacewnikowani, z wytworzoną cystostomią lub nefrostomią, z czasem stają się nosicielami ABU. Antybiotykoterapia u tych chorych nie przynosi żadnych korzyści. Dotyczy to również pacjentów z ABU z założonymi cewnikami moczowodowymi / szynujące moczowody typu JJ (Tenke i wsp., 2008), których leczenie nie jest zalecane – część 3F (LE: 4, GR: C).

3B.5.4.6. Pacjenci z bezobjawowym bakteriomoczem poddawani implantacji/założeniu lub wymianie cewnika

Uważa się, że ABU u chorych poddawanych prostej implantacji lub wymianie cewników dopęcherzowych nie jest czynnikiem ryzyka *per se* i nie ma potrzeby wykonywania u tych chorych kontrolnych posiewów, jak też ich leczenia (LE: 4, GR: C). U pacjentów poddanych implantacji lub wymianie drenów nefrostomijnych i stentów

wewnętrznych (cewników typu JJ) ABU jest uważane za czynnik ryzyka powikłań zakaźnych (procedura zanieczyszczona) – zaleca się wykonywanie posiewów kontrolnych i leczenie zakażeń przed zabiegiem (LE: 4, GR: C).

3B.5.4.7. Pacjenci z przeszczepioną nerką

Na podstawie wyniku retrospektywnego badania obserwacyjnego nie stwierdzono krótko- i długoterminowych korzyści wynikających z antybiotykoterapii ABU u pacjentów nieobciążonych z przeszczepioną nerką (*Green i wsp., 2013*). W związku z tym nie zaleca się leczenia ABU u tych chorych (LE: 3, GR: B). Niezbędne są jednak prospektywne randomizowane badania porównawcze w celu potwierdzenia tego zalecenia (*Nicolle, 2014a*).

3B.5.4.8. Pacjenci o obniżonej odporności oraz ciężko chorzy z kandydurią

Te grupy pacjentów muszą być rozpatrywane indywidualnie, a korzyści z badań przesiewowych i leczenia ABU powinny być oddzielnie oceniane w każdym przypadku (LE: 4, GR: C). Pacjenci z bezobjawową kandydurią mogą, ale nie muszą mieć innych zaburzeń lub wady dróg moczowych. Leczenie bezobjawowej kandydury nie jest zalecane u pacjentów nieobciążonych (*Sobel i wsp., 2000*) (LE 1b, GR: A).

3B.5.5. Przed zabiegiem operacyjnym

W przypadku podejmowania procedur diagnostycznych i terapeutycznych poza drogami moczowymi, tzn. bez naruszenia ich ciągłości (procedury czyste), ABU nie jest ogólnie uważana za czynnik ryzyka ZUM, a badania przesiewowe i leczenie ABU nie są konieczne (LE: 4, GR: C). W procedurach, w których dochodzi do naruszenia ciągłości dróg moczowych i uszkodzenia śluzówki, szczególnie w endoskopii urologicznej, bakteriuria jest określana jako czynnik ryzyka. W przypadku braku ABU (jałowego posiewu moczu) procedury te są zazwyczaj klasyfikowane jako czyste-skażone. Obecność bakteriomoczu, cewników odprowadzających mocz i uropatii zaporowej kwalifikuje te procedury jako skażone (zanieczyszczone – poziom III A). Posiew moczu musi zostać wykonany przed tego typu interwencjami, a w przypadku ABU należy włączyć leczenie przedoperacyjne (LE: 3, GR: B). Zalecenia dotyczące profilaktyki antybiotykowej w różnych rodzajach zabiegów urologicznych są podane w rozdziale 3N.

3B.5.6. Leczenie farmakologiczne

Jeżeli zostanie podjęta decyzja o eradykacji ABU, zaleca się identyczny dobór i czas stosowania antybiotyków jak w nieskomplikowanym (tabela 3 i 4) lub powikłanym (tabela 7) ZUM – zależnie od płci, etiologii oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie powinno być celowane i indywidualnie dostosowane. Jeśli wystąpi przykry zapach moczu i łagodne objawy dyzuryczne, opcją wartą rozważenia jest zastosowanie hipuranu methenaminy

w dawce 1 g 2–3 razy dziennie i/lub zwiększone spożycie wody (LE: 4, GR: C).

3B.6. Kontrola po leczeniu

W przypadku podjęcia leczenia ABU o skuteczności leczenia zapewni pobranie kontrolnego posiewu moczu po zakończeniu leczenia.

3C. ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO I ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK U DOROSŁYCH

3C.1. Wstęp

Rozdział ten jest streszczeniem zaleceń EAU/ICUD na temat infekcji układu moczowo-płciowego (rozdział 3. – nieskomplikowane/niepowikłane ZUM, rozdział 4. – nawrotowe ZUM u dorosłych i częściowo rozdział 7. – nefropatie i niedobory odpornościowe) (*Naber i wsp., 2010*).

Ostre, niepowikłane ZUM u dorosłych to sporadyczne lub nawrotowe epizody nabytego ostrego zapalenia pęcherza moczowego i ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u poza tym zdrowych osób, biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka O i R oraz częściowo E w klasyfikacji ORENUC (tabela 1). Tego typu ZUM są obserwowane głównie u kobiet nieobciążonych nieprawidłowościami strukturalnymi i czynnościowymi w obrębie dróg moczowych, chorobami nerek lub chorobami współistniejącymi, które to obciążenia mogą prowadzić do ciężkich powikłań i w związku z tym wymagają dodatkowego leczenia (*Hooton i Stamm, 1997; Wagenlehner i wsp., 2011b*). Dotyczy to tylko nielicznej grupy mężczyzn.

3C.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Prawie połowa wszystkich kobiet doświadcza co najmniej jednego epizodu ZUM w ciągu życia. Prawie 1 na 3 kobiety będzie miała co najmniej jeden epizod ZUM do 24. r.ż. (*Foxman, 2003*).

Tabela 2. Najważniejsze związane z wiekiem znane i możliwe czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego (ZUM) u kobiet (*Foxman i wsp., 2001; Hooton, 2010; Nicolle, 1997b*)

Młode kobiety w okresie przedmenopauzalnym	Starsze kobiety w okresie postmenopauzalnym
– stosunek płciowy	– dodatni wywiad ZUM przed menopauzą
– korzystanie ze środków plemnikobójczych	– nietrzymanie moczu
– nowy partner seksualny	– zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów
– dodatni wywiad ZUM u matki	– cystocoele
– dodatni wywiad ZUM w dzieciństwie	– zaleganie moczu po mikcji
	– brak ekspresji genu <i>Le</i> (układ antygenów Lewisa)
	– cewnikowanie i gorszy stan funkcjonalny starszych kobiet w zakładach opieki

Tylko niewielka liczba mężczyzn w wieku 15–50 lat cierpi z powodu ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego (Stamm, 1997). Według weryfikacji przeprowadzonej przez Fünfstück i wsp. (2012) zakażenia układu moczowego (zapalenie pęcherza moczowego i odmiedniczkowe zapalenie nerek) występują częściej u pacjentów z cukrzycą, która może stanowić niezależny czynnik ryzyka. Trudne jest określenie wpływu samej niewydolności nerek na epidemiologię ZUM z powodu wpływu chorób leżących u jej podstaw (Fünfstück i wsp., 2006).

Rola immunosupresji *per se* w rozwoju ZUM również pozostaje nierozstrzygnięta (Tolkoff-Rubin i Rubin, 1997). U mężczyzn z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) i zespołem nabytego braku odporności (AIDS, ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) wykazano ścisły związek między liczbą limfocytów z markerem powierzchniowym CD4 (ang. *cluster of differentiation*) a ryzykiem bakteriomoczu, zwłaszcza u pacjentów, u których liczba limfocytów T CD4 wynosi <200/mL (van Dooyeweert i wsp., 1997). Około 40% chorych z bakteriomoczem nie wykazuje żadnych objawów. Brak jest dowodów na to, aby leczenie ABU w tej grupie pacjentów przynosiło jakiegokolwiek korzyści (Nicolle, 2014c).

Wachlarz patogenów etiologicznych jest podobny w niepowikłanych ZUM górnej i dolnej części układu moczowego. Wiodącą rolę pełni tu *E. coli* jako czynnik chorobotwórczy w 70–95% przypadków i *Staphylococcus saprophyticus*, odpowiedzialny za 5–10% przypadków. Również inne *Enterobacteriaceae* są sporadycznie izolowane, takie jak *Proteus mirabilis* i *Klebsiella sp.* (Naber i wsp., 2008) (LE: 2a).

3C.3. Ostre zapalenie pęcherza moczowego (zakażenie dolnych dróg moczowych) u osób dorosłych

3A.3.1. Rozpoznanie/Diagnostyka

3C.3.1.1. Objawy kliniczne

Rozpoznanie ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego można z dużym prawdopodobieństwem postawić na podstawie wywiadu (objawy dyzuryczne, częste oddawanie moczu, parcia naglące) i braku upławów lub podrażnienia dróg rodnych u tych kobiet, które nie mają innych czynników ryzyka charakterystycznych dla powikłanego ZUM (Stamm i Hooton, 1993; Wagenlehner i wsp., 2011b) (LE: 2a, GR: B). Dolegliwości z układu moczowo-płciowego u starszych kobiet niekoniecznie są wynikiem ZUM (Foxman i wsp., 2001).

U chorych na cukrzycę ze stabilną glikemią sporadyczne, a nawet nawracające zapalenie pęcherza moczowego może być również uznane za niepowikłane. Jednakże pacjenci z długotrwałą cukrzycą mogą mieć zaburzenia oddawania moczu z powodu neuropatii, co może być istotnym czynnikiem ryzyka powikłań (Fünfstück i wsp., 2012).

U zdrowych pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek bez innych istotnych strukturalnych i czynnościowych zaburzeń w obrębie dróg moczowych i nerek sporadyczne i nawracające zapalenie pęcherza moczowego można również uznać za niepowikłane, ponieważ nie należy spodziewać się poważniejszych powikłań.

3C.3.1.2. Diagnostyka różnicowa

Objawowe ZUM należy odróżnić od bezobjawowego bakteriomoczu, którego nie uznaje się za zakażenie, a jest jedynie kolonizacją komensalem, która zazwyczaj nie powinna być leczona z wyjątkiem sytuacji, gdy kolonizacja jest istotnym czynnikiem ryzyka w sytuacjach szczególnych – część 3B.

3C.3.1.3. Diagnostyka laboratoryjna

Badanie testem paskowym moczu jest alternatywą do posiewu moczu, uzasadnioną metodą w diagnostyce ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego (Bradbury, 1988; Lifshitz i Kramer, 2000) (LE: 2a, GR: B).

Zaleca się wykonanie posiewu moczu w sytuacji:

- podejrzenia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek,
- nieustępujących lub ponownie występujących objawów w ciągu 2–4 tyg. po zakończeniu leczenia,
- u kobiet, które zgłaszają nietypowe objawy (Fihn, 2003; Foxman i Brown, 2003),
- ciężarnych,
- mężczyzn z podejrzeniem ZUM (LE: 4, GR: B).

Miano >10³ cfu/mL jest mikrobiologicznie diagnostyczne u kobiet zgłaszających objawy ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego (Kunin, 1997) (LE: 3, GR: B).

Kobiety z nietypowymi objawami ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego albo ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz ci chorzy, którzy nie reagują na odpowiednią kurację antybiotykową, powinni zostać poddani dodatkowym badaniom diagnostycznym (LE: 4, GR: B).

U mężczyzn należy zawsze przeprowadzić pełną ocenę urologiczną, w tym DRE, aby wykluczyć istotne czynniki sprzyjające (LE: 4, GR: A).

3C.3.2. Postępowanie

Zalecana jest antybiotykoterapia, ponieważ sukces kliniczny jest znacznie bardziej prawdopodobny u kobiet leczonych antybiotykami w porównaniu z placebo (Falagas i wsp., 2009) (LE: 1a, GR:A). Dobierając antybiotyk, należy kierować się (Wagenlehner i wsp., 2011b):

- spektrum jego działania i wrażliwością patogenów etiologicznych,
- skutecznością w odniesieniu do danego wskazania wykazaną w badaniach klinicznych,
- tolerancją i możliwymi działaniami niepożądanymi,
- niekorzystnymi skutkami ekologicznymi,
- kosztami,
- dostępnością.

Zgodnie z tymi zasadami i dostępnymi wzorami wrażliwości patogenów w Europie za leki pierwszego rzutu,

jeśli są dostępne, uważa się: trometamol fosfomycyny 3 g w pojedynczej dawce, pivmecillinam 400 mg 2 razy dziennie przez 3 dni oraz nitrofurantoinę makrokryształiczną 100 mg 2 razy dziennie przez 5 dni (*Gupta i wsp., 2007; Lecomte i Allaert, 1997; Nicolle, 2000*) (LE: 1a, GR: A) (tabela 3). Zalecenia te są aktualne tylko dla kobiet. Większość *E. coli* ESBL(+) jest wciąż wrażliwa na fosfomycynę. Jednakże w Hiszpanii zaobserwowano równoległy wzrost użycia fosfomycyny i odporności *E. coli* ESBL(+) na fosfomycynę (*Oteo i wsp., 2010a*).

Alternatywne antybiotyki to trimetoprim samodzielnie lub w połączeniu z sulfonamidami i fluorochinolonami. Kotrimoksazol (160/800 mg 2 razy dziennie przez 3 dni) lub trimetoprim (200 mg przez 5 dni) powinny być traktowane jako leki pierwszego rzutu w obszarach o wiadomej <20% oporności *E. coli* (*Gupta i Stamm, 2002; Warren i wsp., 1999*) (LE: 1b, GR: B). Pomimo nadal obserwowanych na niektórych obszarach niskich oporności patogenów w stosunku do fluorochinolonów ich stosowanie jako leczenia pierwszego rzutu nie jest zalecane ze względu na działania niepożądane, w tym negatywne skutki ekologiczne i potencjalną możliwość wytworzenia oporności bakteryjnej (tabela 3).

Aminopenicyliny nie nadają się do leczenia empirycznego ze względu na wysoką oporność *E. coli* na ten antybiotyk na całym świecie. Aminopenicyliny w połączeniu z inhibitorami beta-laktamaz, takie jak: ampicylina/sulbaktam, amoksycylina/kwas klawulanowy i cefalosporyny doustne, są nieskuteczne w terapii krótkoterminowej i nie są zalecane do leczenia empirycznego ze względu na ekologiczne skutki uboczne, ale mogą być stosowane w niektórych szczególnych przypadkach (*Hooton i wsp., 2005, 2012*). Krótkotrwałe leczenie przeciwbakteryjne może być również brane pod uwagę w terapii zapalenia pęcherza moczowego w ciąży (*Vazquez i Villar, 2000*

(LE: 1a, GR: A), lecz nie wszystkie antybiotyki są dopuszczalne w czasie ciąży. Ogólnie penicyliny, cefalosporyny, fosfomycyna, nitrofurantoina (nie w przypadku niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i w końcowym okresie ciąży), trimetoprim (nie w pierwszym trymestrze) oraz sulfonamidy (nie w ostatnim trymestrze) mogą być brane pod uwagę.

U mężczyzn zaleca się leczenie przez co najmniej 7 dni, najlepiej trimetoprimem z ko-trimoksazolem lub fluorochinolonami, jeśli jest to zgodne z wynikami wrażliwości bakteryjnej (LE: 4, GR: B).

U pacjentów z niewydolnością nerek spowolnione wydalanie nerkowe może mieć wpływ na wybór środków przeciwdrobnoustrojowych. Większość antybiotyków ma jednak szerokie spektrum terapeutyczne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki aż do współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) <20 mL/min, z wyjątkiem antybiotyków potencjalnie nefrotoksycznych (np. aminoglikozydów). Połączenie diuretyków pętlowych (np. furosemidu) i cefalosporyny jest nefrotoksyczne. Nitrofurantoina i tetracyklina (ale nie doksycyklina) są przeciwwskazane.

3C.3.3. Kontrola po leczeniu

Rutynowe badanie ogólne moczu oraz posiewy moczu po zakończeniu leczenia u pacjentów bezobjawowych nie są wskazane (*Nicolle i wsp., 2005*) (LE: 2b, GR: B), z wyjątkiem ciężarnych i tych przypadków, gdzie leczenie miało na celu wyeliminowanie ABU (rozdział 3B.5.3). U kobiet, u których objawy nie ustępują po zakończeniu leczenia, oraz tych, u których objawy ustępują, ale nawracają w ciągu 2 tyg., należy wykonać posiew moczu z antybiogramem (LE: 4, GR: B). W takiej sytuacji należy przyjąć, że organizmy chorobotwórcze nie są podatne na pierwotnie używane środki przeciwbakteryjne. Należy rozważyć

Tabela 3. Zalecane leczenie przeciwbakteryjne w ostrym niepowikłanym zapaleniu pęcherza moczowego u poza tym zdrowych kobiet

Antybiotyk	Zalecana dawka dzienna	Czas trwania terapii	Komentarz
Leki pierwszego rzutu			
Fosfomycyn trometamol	3,0 g pojedyncza dawka	1 dzień	
Nitrofurantoina makrokryształiczna	100 mg 2×/dzień	5 dni	nie w niedoborze G6PD
Pivmecillinam	400 mg 2×/dzień	3 dni	
Alternatywne leczenie			
Ciprofloksacyna	250 mg 2×/dzień	3 dni	nie w ciąży
Lewofloksacyna	250 mg 1×/dzień	3 dni	nie w ciąży
Ofloksacyna	200 mg 2×/dzień	3 dni	nie w ciąży
Cefalosporyny (np. cefadroksyl)	500 mg 2×/dzień	3 dni	lub inny (patrz dodatek 4.5)
Jeśli wiadomy lokalny wzór oporności (<i>E. coli</i> oporność <20%)			
Trimetoprim	200 mg 2×/dzień	5 dni	TMP nie w I trymestrze ciąży
Trimetoprim + sulfametoksazol	160/800 mg 2×/dzień	3 dni	SMX nie w III trymestrze ciąży

G6PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa; SMX – sulfametoksazol; TMP – trimetoprym

ponowne leczenie w schemacie 7-dniowym przy użyciu innego środka (LE: 4, GR: C).

3C.4. Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek u dorosłych

3C.4.1. Rozpoznanie/Diagnostyka

3C.4.1.1. Objawy kliniczne

Rozpoznanie ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek mogą sugerować objawy takie jak: bóle w okolicy lędźwiowej, nudności i wymioty, gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) i/lub tkliwość okolicy lędźwiowej/kąta żebrowo-kręgowego, mogące występować przy jednoczesnym braku objawów zapalenia pęcherza moczowego (*Scholes i wsp., 2005*).

Szczególną uwagę należy poświęcić kobietom w ciąży z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, ponieważ tego rodzaju infekcja może mieć nie tylko negatywny wpływ na matkę z uwagi na niedokrwistość, niewydolność nerek i niewydolność oddechową, ale także ma wpływ na nienarodzone dziecko ze względu na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego (*Hill i wsp., 2005*).

Większość mężczyzn z ZUM przebiegającym z gorączką ma jednocześnie zapalenie gruczołu krokowego wywołujące przejściowe podwyższenie PSA i zwiększoną objętość gruczołu (*Ulleryd, 2003*). Tak więc ocena prostaty powinna być wykonywana rutynowo u mężczyzn z gorączką w przebiegu ZUM, odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub nawracającym ZUM oraz występującymi czynnikami komplikującymi (LE: 4, GR: A).

Ścisłego monitorowania wymagają pacjenci z cukrzycą – ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek może wywoływać zaburzenia metaboliczne, m.in. hipo- i hiperglikemię, odwodnienie hiperosmolarne lub kwasicę ketonową (*Fünfstück i wsp., 2012*). U chorych z cukrzycą może również dojść do progresji wysoce śmiertelnego zakażenia mięszu nerek spowodowanego przez organizmy gazotwórcze (rozedmowe odmiedniczkowe zapalenie nerek), znamienne histologicznie, przez ropną infiltrację z tworzeniem mikroropni i rozwoju ostrej niewydolności nerek (*Cattell, 1992*).

Pochodzenie mikroorganizmów może być krwiopochodne. Wewnątrznerkowe ropnie mogą pękać, prowadząc do rozwoju ropni przynerkowych i okołonerkowych oraz nacieku na mięśnie lędźwiowe. U chorych na cukrzycę często dochodzi do martwicy brodawek nerkowych, co szczególnie w połączeniu z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek prowadzi do bliznowacenia mięszu nerek, jednak trudno wykluczyć zatykanie kanałków przez złuszczone brodawki nerkowe jako przyczynę nefropatii.

Ryzyko przewlekłej choroby nerek i niewydolności nerek wywołanej przez odmiedniczkowe zapalenie nerek jest niskie. Należy obserwować wyjściowe zmiany chorobowe, jak np. odpływy pęcherzowo-moczowodowe, nadużywanie środków przeciwbólowych, kamicę nerkową i niedrożność dróg moczowych. Jednak ostre zakażenia bakteryjne, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek,

może znacząco wpłynąć na postępowanie przewlekłej choroby nerek. Odwrotnie – przewlekła niewydolność nerek może wpływać na ciężkość przebiegu zakażenia (*Fünfstück i wsp., 2006*).

3C.4.1.2. Diagnostyka różnicowa

Ważne jest, aby za pomocą właściwego obrazowania bardzo wczesnie różnicować ostre niepowikłane i powikłane, głównie zaporowe, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ponieważ to ostatnie może bardzo szybko doprowadzić do urosepsy.

3C.4.1.3. Diagnostyka laboratoryjna

Rutynowo zaleca się wykonanie badania ogólnego moczu (np. przy użyciu metody paskowej) z oceną obecności białych i czerwonych krwinek oraz azotynów (*Fulop, 2012*) (LE: 4, GR: C). Miana bakterii $>10^4$ cfu/mL wskazują na klinicznie istotną bakteriurię (*Rubin i wsp., 1992*) (LE: 2b, GR: C).

3C.4.1.4. Diagnostyka obrazowa

Należy wykonać badanie ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*) górnych dróg moczowych celem wykluczenia niedrożności dróg moczowych i kamicy nerek (LE: 4, GR: C). Należy rozważyć dodatkowe badania, takie jak spiralna TK, urografia lub scyntygrafia nerek z zastosowaniem kwasu dimerkaptopurynowego znakowanego izotopem technetu ($^{99}\text{Tc-DMSA}$, kwas 2,3-dimerkaptobursztynowy, ang. *2,3-dimercaptosuccinic acid*) w przypadku utrzymywania się gorączki przez 3 dni pomimo leczenia (LE: 4, GR: C). Do rozpoznania czynników komplikujących u kobiet w ciąży obrazowymi metodami preferencyjnymi są USG i rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), pozwalające na uniknięcie ryzyka napromieniowania płodu (LE: 4, GR: B).

3C.4.2. Postępowanie

W wyniku braku odpowiednich badań kontrolnych spektrum i wzory wrażliwości uropatogenów na danym obszarze, które powodują niepowikłane zapalenia pęcherza moczowego, mogą być stosowane jako przewodnik do terapii empirycznej (*Naber i wsp., 2008*) (LE: 4, GR: B). Jednakże wiadomo, że *Staphylococcus saprophyticus* rzadziej wywołuje ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek w porównaniu do ostrego zapalenia pęcherza moczowego (LE: 4, GR: B).

3C.4.2.1. Łagodne i umiarkowane przypadki ostrego nieskomplikowanego odmiedniczkowego zapalenia nerek

W łagodnych i umiarkowanych przypadkach ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek (tabela 4) doustna 10–14-dniowa terapia jest najczęściej wystarczająca (LE: 1b, GR: B). Fluorochinolony stosowane przez 7–10 dni mogą być zalecane jako leki pierwszego rzutu, jeśli współczynnik oporności *E. coli* wynosi $<10\%$ (*Talan i wsp., 2000*) (LE: 1b, GR: A). Jeśli

dawka fluorochinolonów jest zwiększona, leczenie może być prawdopodobnie zredukowane do 5 dni (*Klausner i wsp., 2007; Peterson i wsp., 2008*) (LE: 1b, GR: B). Jednak w populacjach niektórych części świata wykazano coraz większą liczbę opornych na fluorochinolony *E. coli*, co ogranicza empiryczne stosowanie fluorochinolonów. Fluorochinolony są również przeciwwskazane w ciąży.

Alternatywą mogą być doustne cefalosporyny trzeciej generacji, takie jak cefpodoksym lub ceftibuten (*Cronberg i wsp., 2001; Naber i Hauke, 2001*) (LE: 1b, GR: B). Jednak dostępne badania wykazały jedynie podobną kliniczną, lecz nie mikrobiologiczną, skuteczność w porównaniu do ciprofloksacyny.

W wyniku zwiększenia częstości występowania oporności *E. coli* >10% kotrimoksazol nie nadaje się do terapii empirycznej na większości obszarów, ale może być wykorzystany po potwierdzeniu wrażliwości w posiewie z antybiogramem (*Stamm i wsp., 1987*) (LE: 1b, GR: B).

Co-amoxiclav (amoksycylina z kwasem klawulanowym) nie jest zalecany jako lek pierwszego rzutu dla empirycznej terapii doustnej ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek (LE: 4, GR: B). Zalecane jest jego stosowanie po potwierdzeniu obecności wrażliwych bakterii Gram-dodatnich (LE: 4, GR: C).

W populacjach o wysokim poziomie oporności *E. coli* (>10%) na fluorochinolony i wytwarzających b-laktamazy o rozszerzonym ESBL należy rozpatrywać wstępne leczenie empiryczne aminoglikozydami i karbapenemami do czasu uzyskania wyniku antybiotykowrażliwości wskazującego na możliwość skorzystania z preparatów doustnych (LE: 4, GR: B).

3C.4.2.2. Ciężkie przypadki ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek

Pacjenci z ciężką postacią odmiedniczkowego zapalenia nerek, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie z powodu objawów ogólnoustrojowych, takich jak

nudności i wymioty, muszą być wstępnie leczeni jednym z antybiotyków podawanych pozajelitowo (dożylnie) (tabela 5).

Hospitalizację należy rozważyć, jeśli za pomocą dostępnych procedur diagnostycznych nie można wykluczyć czynników komplikujących i/lub gdy pacjent ma kliniczne objawy posocznicy (LE: 4, GR: B).

Po osiągnięciu poprawy stanu ogólnego u pacjenta można zastosować schemat leczenia doustnego za pomocą jednego z wymienionych w tabeli 4 antybiotyków aktywnych wobec patogenu, aż do ukończenia 1–2-tygodniowego kursu terapii (LE: 1b, GR: B).

U kobiet ciężarnych można również wziąć pod uwagę ambulatoryjne leczenie odmiedniczkowego zapalenia nerek odpowiednimi antybiotykami, pod warunkiem, że objawy są łagodne oraz możliwa jest stała obserwacja chorej (*Millar i wsp., 1995; Wing i wsp., 1998*) (LE: 1b, GR: A). W cięższych przypadkach odmiedniczkowego zapalenia nerek niezbędna jest zazwyczaj hospitalizacja i leczenie wspomagające. Po uzyskaniu poprawy klinicznej terapia pozajelitowa może być zamieniona na terapię doustną na łączny czas leczenia trwający 7–10 dni (LE: 4, GR: B).

U mężczyzn z ZUM przebiegającym z gorączką, odmiedniczkowym zapaleniem nerek, nawrotowym zakażeniem lub gdy podejrzewany jest czynnik komplikujący minimalny czas trwania leczenia wynosi 2 tyg. Zaleca się stosowanie fluorochinolonów z uwagi na częste współwystępowanie zapalenia gruczołu krokowego (*Ulleryd i Sandberg, 2003*) (LE: 2a, GR: B).

3C.4.3. Kontrola po leczeniu

Rutynowe badanie ogólne moczu oraz posiewy moczu po zakończeniu leczenia u pacjentów bezobjawowych nie są konieczne (LE: 4, GR: C), z wyjątkiem ciężarnych, u których leczenie miało na celu wyeliminowanie ABU (rozdział 3B.5.3.).

Tabela 4. Zalecane przeciwbakteryjne leczenie empiryczne w łagodnych i umiarkowanych przypadkach ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek

Antybiotyk	Zalecana dawka dzienna	Czas trwania terapii	Przypisy
Ciprofloksacyna	500–750 mg 2×/dzień	7–10 dni	<i>Talan i wsp. (2000)</i>
Lewofloksacyna	250–500 mg 1×/dzień	7–10 dni	<i>Richard i wsp. (1998)</i>
Lewofloksacyna	750 mg 1×/dzień	5 dni	<i>Klausner i wsp. (2007), Peterson i wsp. (2008)</i>
Alternatywne leczenie			
(podobna kliniczna, lecz nie mikrobiologiczna, skuteczność w porównaniu do fluorochinolonów)			
Cefpodoksym	200 mg 2×/dzień	10 dni	<i>Naber i Hauke (2001)</i>
Ceftibuten	400 mg 1×/dzień	10 dni	<i>Cronberg i wsp. (2001)</i>
Po potwierdzeniu wrażliwości (nie w leczeniu empirycznym)			
Trimetoprim + Sulfametoksazol	160/800 mg 2×/dzień	14 dni	<i>Rubin i wsp. (1992)</i>
Koamoksiklaw ^{1,2}	0,5/0,125 g 3×/dzień	14 dni	

Uwaga: fluorochinolony są przeciwwskazane w ciąży.

¹ Niebadane w monoterapii w niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek.

² Głównie w leczeniu zakażeń patogenami Gram-dodatnimi.

Tabela 5. Zalecane przeciwbakteryjne leczenie empiryczne w przypadkach ciężkiego ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek

Antybiotyki	Zalecana dawka dzienna	Przypisy
Ciprofloksacyna	400 mg 2×/dzień	<i>Talan i wsp. (2000)</i>
Lewofloksacyna ¹	250–500 mg 1×/dzień	<i>Richard i wsp. (1998)</i>
Lewofloksacyna	750 mg 1×/dzień	<i>Klausner i wsp. (2007)</i>
Alternatywne leczenie		
Cefotaksym ²	2 g 3×/dzień	
Ceftriakson ^{1,4}	1–2 g 1×/dzień	<i>Wells i wsp. (2004)</i>
Ceftazidim ²	1–2 g 3×/dzień	<i>Mouton i Beuscart (1995)</i>
Cefepim ^{1,4}	1–2 g 2×/dzień	<i>Giamarellou (1993)</i>
Koamoksiklaw ^{2,3}	1,5 g 3×/dzień	
Piperacilina/Tazobaktam ^{1,4}	2,5–4,5 g 3×/dzień	<i>Naber i wsp. (2002)</i>
Gentamycyna ²	5 mg/kg m.c. 1×/dzień	
Amikacyna ²	15 mg/kg m.c. 1×/dzień	
Ertapenem ⁴	1 g 1×/dzień	<i>Wells i wsp. (2004)</i>
Imipenem/Cilastatyna ⁴	0,5/0,5 g 3×/dzień	<i>Naber i wsp. (2002)</i>
Meropenem ⁴	1 g 3×/dzień	<i>Mouton i Beuscart (1995)</i>
Doripenem ⁴	0,5 g 3×/dzień	<i>Naber i wsp. (2009b)</i>

Uwaga: fluorochinolony są przeciwwskazane w ciąży.

¹ Badane niższe dawki, lecz wyższe zalecane przez ekspertów.

² Niebadane w monoterapii w niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek.

³ Głównie w leczeniu zakażeń patogenami Gram-dodatnimi.

⁴ Identyczny protokół leczenia niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek, jak w przypadku powikłanego zakażenia układu moczowego.

U pacjentów, u których objawy odmiedniczkowego zapalenia nerek nie ustępują w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia lub nawracają w ciągu 2 tyg. od zakończenia leczenia, należy wykonać posiewy moczu i odpowiednie badania, takie jak USG, scyntyografię nerek lub tomografię komputerową (TK, ang. *computed tomography*) (LE: 4, GR: B).

U chorych nieobciążonych nieprawidłowościami strukturalnymi i czynnościowymi w obrębie dróg moczowych należy przyjąć, że organizmy chorobotwórcze nie są wrażliwe na środki stosowane pierwotnie, i rozważyć alternatywne leczenie w oparciu o wyniki posiewów (LE: 4, GR: B).

Należy ponownie rozważyć rozpoznanie niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek u tych chorych, u których nawrót choroby spowodowany jest tym samym patogenem. Odpowiednie kroki diagnostyczne są niezbędne, aby wykluczyć jakiegokolwiek czynniki komplikujące/ryzyka (LE: 4, GR: C).

3C.5. Nawracające niepowikłane zakażenie układu moczowego u kobiet

3C.5.1. Ocena diagnostyczna

Nawrotowe ZUM są częste wśród młodych, zdrowych kobiet, które nie są obciążone nieprawidłowościami anatomicznymi i fizjologicznymi w zakresie dróg moczowych (*Hooton, 2001*) (LE: 2a). W tabeli 2 wymieniono powszechnie znane czynniki ryzyka.

Wykonanie posiewów moczu jest niezbędne w diagnostyce nawrotowego ZUM (LE: 4, GR: A). Badania

obrazowe górnych dróg moczowych i cystoskopia nie są rutynowo zalecane u kobiet z nawrotowym ZUM (*Fowler i Pulaski, 1981*) (LE: 1b, GR: B), lecz powinny być wykonane w nietypowych przypadkach. Należy również wykluczyć zaleganie moczu (LE: 4, GR: B).

Nawracające ZUM u mężczyzn nie są omawiane w tym rozdziale, gdyż mogą być objawem zaostrzenia przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego (rozdział 3I.). Również nie są omawiane nawracające ZUM związane z występowaniem czynników komplikujących, takich jak np. obecność cewników w drogach moczowych, kamica dróg moczowych i pęcherz neurogeny.

3C.5.2. Postępowanie i kontrola po leczeniu

Zapobieganie nawrotowym ZUM obejmuje: 1) poradę i zmianę zachowań, m.in. unikanie czynników ryzyka; 2) stosowanie środków o charakterze przeciwbakteryjnym innych niż antybiotyki; 3) antybiotykową profilaktykę przeciwbakteryjną, które powinny być stosowane w tej kolejności. Wskazana jest diagnostyka i jeśli to możliwe wyeliminowanie urologicznych czynników komplikujących. Znaczne zaleganie moczu powinno być leczone w sposób najbardziej optymalny, który obejmuje również CIC, jeśli jest to konieczne.

3C.5.2.1. Czynniki ryzyka i zmiany zachowań

Wskazywano na szereg zachowań, takich jak pobór płynów i zachowanie higieny osobistej (np. przyjmowanie małych ilości płynów, nawykowe postkoitalne

opóźnione oddawanie moczu, podcieranie krocza od tyłu do przodu po defekacji, rzadkie podmywanie krocza i noszenie ciasnej bielizny), które mogą zwiększać ryzyko ZUM. Jednak badania nad tymi czynnikami ryzyka konsekwentnie negowały ich związek z nawracającymi ZUM.

U młodych zdrowych kobiet stosunek płciowy jest uznawany za czynnik ryzyka najczęściej związany z nawrotowym ZUM. Inne czynniki ryzyka to stosowanie środków plemnikobójczych, nowy partner seksualny, dodatni wywiad ZUM u matki, dodatni wywiad ZUM w dzieciństwie.

Najczęstsze czynniki ryzyka o kobiet w okresie postmenopauzalnym zostały podane w tabeli 2. Dowody wskazują na to, że ZUM u dzieci i dorosłych są związane z mutacjami genetycznymi, które wpływają na układ odpornościowy (Hooton, 2010).

3C.5.2.2. Profilaktyka nieantybiotykowa

Istnieje wiele przeciwdrobnoustrojowych środków zalecanych w nawrotowym ZUM, lecz jedynie kilka z nich jest wynikiem dobrze zaprojektowanych badań, mogących spełnić wymogi rekomendacji opartych na faktach (Beerepoot i wsp., 2013; Wagenlehner i wsp., 2013b).

Hormonoterapia

U kobiet w okresie postmenopauzalnym dopochwowa, lecz nie doustna suplementacja estrogenowa wykazała korzystne działanie w zapobieganiu nawrotowym ZUM, jakkolwiek podrażnienie pochwy wystąpiło u 6–20% poddanych tej terapii (Beerepoot i wsp., 2013; Raz i Stamm, 1993) (LE: 1b, GR: C).

Profilaktyka immunoaktywna

OM-89 (Uro-Vaxom®) jest środkiem wystarczająco dobrze udokumentowanym, w przypadku którego wykazano większą skuteczność od placebo w kilku randomizowanych badaniach. Dlatego też może być zalecany do immunoprofilaktyki u pacjentek z nawrotowym niepowikłanym ZUM (Bauer i wsp., 2002; Beerepoot i wsp., 2013; Naber i wsp., 2009a) (LE: 1a, GR: B). Jego efektywność w innych grupach pacjentów oraz skuteczność w porównaniu do antybiotykowej profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej pozostaje do ustalenia. Szczepionka dopochwowa Urovac® nieznacznie zmniejszyła częstość epizodów nawrotowego ZUM. Zastosowanie szczepionki podstawowej, po której stosuje się szczepionkę przypominającą, wydłużyło odstęp czasu do ponownego zakażenia (Beerepoot i wsp., 2013) (LE: 1a, GR: C). Nadal brakuje większych badań III fazy dla innych produktów immunoterapeutycznych podawanych pozajelitowo. W mniejszym badaniu II fazy StroVac® i Solco-Urovac® okazały się być skuteczne, gdy podawane były z cyklem dawek przypominających (LE: 1a, GR: C). W przypadku innych produktów immunoterapeutycznych brak jest kontrolowanych badań, dlatego też nie jest możliwe ustalenie zaleceń co do ich stosowania.

Zastosowanie probiotyków (*Lactobacillus spp.*) w profilaktyce

Dostępność probiotyków, których skuteczność w profilaktyce ZUM została klinicznie udowodniona, obecnie nie jest powszechna. W profilaktyce powinno stosować się tylko i wyłącznie szczepy *Lactobacillus*, na których przeprowadzono szczegółowe badania.

Uzasadnione jest zastosowanie dostępnych na rynku probiotyków dopochwowych zawierających *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14, które można stosować raz lub dwa razy w tygodniu, w celu zapobiegania nawrotowym ZUM (Anukam i wsp., 2006) (LE: 4, GR: C). Zastosowanie dopochwowe *Lactobacillus crispatus* zredukowało częstość nawrotowych ZUM u kobiet w wieku przedmenopauzalnym w jednym z badań (Stapleton i wsp., 2011) (LE: 1b, GR: B).

Codziennie stosowanie doustnych produktów zawierających szczepy *Lactobacillus* GR-1 i RC-14 jest dopuszczalne, zważywszy, że mogą one przywrócić naturalną mikroflorę pochwy, która konkuruje z patogenami wywołującymi zakażenia układu moczowo-płciowego, a także zapobiega bakteryjnemu zapaleniu pochwy. Jest to stan, który znacznie zwiększa ryzyko ZUM (Wagenlehner i wsp., 2013b). Jednakże doustnie przyjmowana profilaktyka probiotykami nie zmniejszyła częstości nawrotowych ZUM (Beerepoot i wsp., 2013). Dlatego też nie jest możliwe ustalenie zaleceń co do jej stosowania.

Podsumowując, dane zbiorcze z metaanaliz dostępnych badań z randomizacją nie wykazują żadnych przekonujących korzyści ze stosowania produktów *Lactobacillus* w profilaktyce nawrotowych ZUM. Jednak różnice w skuteczności pomiędzy dostępnymi preparatami sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych badań, zanim jakiegokolwiek zalecenie dotyczące ich stosowania mogą być wydane. Rekomendacje: nie stosować poza badaniami klinicznymi.

Zastosowanie żurawiny w profilaktyce

Poprzednie ograniczone badania sugerują, iż żurawina (łac. *Vaccinium macrocarpon*) jest przydatna w zmniejszaniu częstości ZUM u kobiet (Kontiokari i wsp., 2001; Stothers, 2002). Ostatnia metaanaliza 24 badań obejmująca 4473 uczestników wykazała, że produkty żurawinowe nie zmniejszają znacząco występowania objawowego ZUM ogółem, ani też w każdej z następujących podgrup: dzieci z nawracającymi ZUM, osób starszych i kobiet z nawracającymi ZUM, kobiet w ciąży, chorych na raka oraz osób z pęcherzem neurogennym lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego (Jepson i wsp., 2012). Ze względu na te sprzeczne wyniki wszelkie zalecenia codziennego spożycia produktów żurawiny nie mogą być wydane.

Zastosowanie D-mannozy w profilaktyce

W niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazano, że dzienna dawka 2 g D-mannozy była znacznie skuteczniejsza od placebo i równie skuteczna jak 50 mg

nitrofurantoiny w zapobieganiu nawrotowego ZUM (*Kranjcec i wsp.*, 2014). Badanie wykazuje skuteczność D-mannozy w profilaktyce, lecz jest niewystarczające do stworzenia rekomendacji. Obecnie D-mannoza powinna być stosowana wyłącznie w ramach wysokiej jakości badań klinicznych.

Wlewki dopęcherzowe

Dopęcherzowe wlewki kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny były używane celem odbudowy warstwy glikozaminoglikanów w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, pęcherza nadreaktywnego, popromiennego zapalenia pęcherza moczowego oraz w profilaktyce nawrotowego zapalenia układu moczowego. Niedawny przegląd 27 badań klinicznych zakończony został wnioskiem, że pilnie potrzebne są badania na dużą skalę, aby podkreślić korzyści z tego typu terapii (*Madersbacher i wsp.*, 2013). Dlatego też obecnie nie jest możliwe ustalenie zaleceń co do ich stosowania.

3C.5.2.3. Profilaktyka antybiotykowa

Profilaktyka antybakteryjna może być podawana ciągle (codziennie, raz w tygodniu) przez dłuższy czas (3–6 miesięcy) lub w postaci pojedynczej dawki postkoitalnej. Ciągła lub postkoitalna profilaktyka antybakteryjna (*Albert i wsp.*, 2004) dla zapobiegania nawrotowym ZUM powinna być rozważana dopiero po próbie doradztwa i modyfikacji zachowań oraz gdy przedsięwzięte metody były nieskuteczne (LE: 4, GR: B).

U kobiet z nawracającymi niepowikłanymi zapaleniami pęcherza moczowego samokontrola i samodzielnie podjęte leczenie w krótkim schemacie leczenia antybakteryjnego mogą być brane pod uwagę (*Schaeffer i Stuppy*, 1999) (LE: 2b, GR: A). Wybór antybiotyku jest taki sam jak w przypadku sporadycznego, niepowikłanego, ostrego ZUM (tabela 3).

Należy rozważyć profilaktykę postkoitalną u kobiet w ciąży z wywiadem częstych ZUM przed okresem ciąży, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia (*Pfau i Sacks*, 1992) (LE: 2b, GR: B).

Schematy ciągłej profilaktyki antybakteryjnej u kobiet z nawracającymi ZUM obejmują np. nitrofurantoinę makrokryształiczną 50 mg lub 100 mg raz na dobę, fosfomicynę 3 g co 10 dni, a w trakcie ciąży np. cefaleksynę 125 mg lub 250 mg, alternatywnie cefaklor 250 mg raz dziennie (*Hooton*, 2001).

Wybór antybiotyków powinien być oparty na identyfikacji mikroorganizmu wywołującego ZUM i jego wrażliwości, na wywiadzie z chorym dotyczącym uczuleń na leki oraz po wzięciu pod uwagę niekorzystnych efektów ekologicznych, w tym potencjału wytworzenia oporności na wybrany środek przeciwbakteryjny. Korzystając z tych zasad, należy wziąć pod uwagę kilka kwestii:

- występowanie ekologicznych efektów ubocznych doprowadziło do tego, że doustne fluorochinolony i cefalosporyny nie są już rutynowo zalecane, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych,

- ogólnościowy wzrost oporności *E. coli* na trimetoprim wzbudza duże wątpliwości co do zasadności stosowania trimetoprimu z sulfonamidami lub bez sulfonamidów jako skutecznego środka profilaktycznego,
- niedawno pojawiły się ostrzeżenia agencji rządowych co do długoterminowego profilaktycznego stosowania nitrofurantoiny z powodu rzadkich, ale poważnych płucnych i wątrobowych działań niepożądanych tego leku (ansm.sante.fr, 2011).

Ogólnie podkreśla się konieczność ponownego rozpatrzenia zasadności stosowania długoterminowej profilaktyki antybakteryjnej w nawrotowych ZUM. W każdym indywidualnym przypadku należy wziąć pod uwagę alternatywne, skuteczne środki zapobiegawcze.

3D. POWIKŁANE ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO Z UROLOGICZNYMI I NEFROLOGICZNYMI CZYNNIKAMI RYZYKA U DOROSŁYCH

3D.1. Wstęp

Rozdział ten jest streszczeniem zaleceń EAU/ICUD na temat infekcji układu moczowo-płciowego (rozdział 7. – ZUM u chorych z nefropatiami, po przeszczepie i niedoborami odpornościowymi, rozdział 8. – ZUM u chorych z zaburzeniami urologicznymi) (*Naber i wsp.*, 2010).

Powikłane ZUM są infekcjami powiązаныmi ze strukturalnymi i funkcjonalnymi nieprawidłowościami układu moczowo-płciowego lub obecnością choroby podstawowej, która zwiększa ryzyko pojawienia się komplikacji i poważniejszego przebiegu choroby, niż można by się spodziewać u chorego nieprezentującego czynników ryzyka (rozdział 3C.), a także braku powodzenia w leczeniu. Przykłady czynników ryzyka należących głównie do kategorii N, U i C klasyfikacji ORENUC podano w tabeli 1.

Wiele rodzajów bakterii może spowodować powikłane ZUM. To spektrum jest znacznie szersze niż w niepowikłanym ZUM. Wrażliwość patogenów na środki przeciwdrobnoustrojowe jest też dużo mniejsza, co jest jatrogennym powikłaniem leczenia powikłanych ZUM.

Dominującymi patogenami na czeluście z *E. coli* są *Enterobacteriaceae*. Jednakże niefermentujące (np. *Pseudomonas aeruginosa*) i Gram-dodatnie ziarniaki (np. gronkowce i enterokoki) mogą również odgrywać ważną, zależną od warunków wyjściowych rolę.

Strategia leczenia uzależniona jest od nasilenia choroby. Leczenie obejmuje trzy cele: wyeliminowanie czynnościowych i anatomicznych przeszkód w odpływie moczu, antybiotykoterapię oraz leczenie wspomagające. Hospitalizacja chorego jest często nieodzowna. W celu uniknięcia powstawania szczepów opornych w leczeniu należy kierować się w miarę możliwości wynikami posiewu moczu.

Miarą skuteczności terapii po zakończeniu leczenia chirurgicznego zaburzeń urologicznych lub eliminacji czynników ryzyka i związanego z nimi ZUM jest posiew

moczu wykonany po 1–2 tyg. po zakończeniu leczenia, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych lub okresowej kontroli.

3D.2. Klasyfikacja

Czynniki ryzyka niepowikłanych (prostych) oraz powikłanych (skomplikowanych) ZUM związane z organizmem pacjenta wymieniono w tabeli 6. Powikłane ZUM pojawiają się w niejednorodnych grupach pacjentów. Wiek ani płeć pacjenta nie są częścią *per se* definicji powikłanego ZUM. W odniesieniu do rokowania i badań klinicznych zaleca się zastosowanie podziału pacjentów z powikłanym ZUM z przyczyn urologicznych na co najmniej dwie grupy (Naber, 1999):

- tych, u których czynniki ryzyka mogą zostać wyeliminowane przez terapię, np. poprzez usunięcie złogu lub założonego na stałe cewnika – odpowiednik kategorii U w klasyfikacji ORENUC (tabela 1),
- tych, u których czynniki ryzyka nie mogą zostać wyeliminowane w sposób całkowity lub chociażby zadowalający w czasie leczenia, np. założony na stałe cewnik, kamica rezydualna lub pęcherz neurogeny – odpowiednik kategorii C w klasyfikacji ORENUC (tabela 1).

Tabela 6. Czynniki predysponujące do powikłanego zakażenia układu moczowego

Obecność cewnika dopęcherzowego, cewnika moczowodowego, stentu cewki lub moczowodu bądź przerywane cewnikowanie pęcherza
Zaleganie po mikcji >100 mL
Uropatia odpływowa (górných lub dolnych dróg moczowych), np. niedrożność ujścia pęcherza moczowego (BOO), włączając pęcherz neurogeny, złóg, guz
Refluks pęcherzowo-moczowodowy lub inne zaburzenia czynnościowe
Stan po modyfikacji chirurgicznej dróg moczowych (pęcherz jelitowy, wstawka jelitowa)
Uszkodzenia nabłonka urotelialnego-popromienne lub chemiczne
Zakażenia układu moczowego okołoperacyjne lub pooperacyjne, włączając przeszczep nerek

3D.3. Rozpoznanie/Diagnostyka

3D.3.1. Objawy kliniczne

Powikłane ZUM w przeciwieństwie do ABU związane są z występowaniem objawów klinicznych (np. dyzurja, parcia naglące, objaw Goldflama, ból okolicy nadłonowej i gorączka). U niektórych chorych objawy mogą być nietypowe, np. u pacjentów z pęcherzem neurogenym i w zakażeniach związanych z obecnością cewnika. Obraz kliniczny może być podobny zarówno do obrazu ciężkiej postaci obturacyjnego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek z rychłą urosepsą, jak również do

pooperacyjnego ZUM związanego z obecnością cewnika, które może ustąpić samoczynnie po usunięciu cewnika. Należy również uznać, że objawy, a w szczególności objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*), nie są spowodowane jedynie ZUM, lecz również przez inne zaburzenia urologiczne, takie jak łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) lub przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TUR-P, ang. *transurethral resection of the prostate*).

Niezależnie od zaburzeń urologicznych inne towarzyszące schorzenia, takie jak cukrzyca (10%) i niewydolność nerek, które same w sobie mogą być związane z zaburzeniami urologicznymi (Sharifi i wsp., 1996), są często czynnikami ryzyka powikłanego ZUM.

3D.3.2. Posiewy moczu

Znamienna bakteriuria w powikłanym ZUM to miano $\geq 10^5$ cfu/mL ze środkowego strumienia moczu dla kobiet oraz $\geq 10^4$ cfu/mL ze środkowego strumienia moczu dla mężczyzn (Rubin i wsp., 1992, 1993). Dla moczu pobranego poprzez jednorazowe cewnikowanie miano to wynosi $\geq 10^4$ cfu/mL. Ropomocz oznacza ≥ 10 białych krwinek w polu widzenia (powiększenie $\times 400$) w osadzie z odwirowanej porcji moczu lub na 1 mL nieodwirowanego moczu. Do rutynowej oceny zastosowanie znajduje również metoda paskowa, w tym test na obecność esterazy leukocytarnej, hemoglobiny i reakcji azotowej.

3D.3.3. Mikrobiologia (spektrum i oporność na antybiotyki)

Chorzy z powikłanym ZUM, zarówno poza-, jak i wewnątrzszpitalnym, zazwyczaj prezentują większą różnorodność drobnoustrojów z częstszym występowaniem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz wyższym wskaźnikiem niepowodzenia leczenia w przypadku braku możliwości wyeliminowania czynników ryzyka.

Sama obecność szczepu opornego nie wystarcza do rozpoznania powikłanego ZUM. Do tego konieczna jest również obecność nieprawidłowości w zakresie układu moczowego (anatomicznych lub czynnościowych) lub istniejąca choroba zasadnicza predysponująca do ZUM.

Wiele rodzajów bakterii może spowodować powikłane ZUM. To spektrum jest znacznie szersze niż w niepowikłanym ZUM. Wrażliwość patogenów na środki przeciwdrobnoustrojowe jest też dużo mniejsza, co jest jatrogennym powikłaniem leczenia powikłanych ZUM. Najczęściej hodowanymi drobnoustrojami są *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia spp.* i enterokoki. Dominującymi patogenami są *Enterobacteriaceae* (60–75 %) (Cox i wsp., 1995; Frankenschmidt i wsp., 1997; Nicolle, 1997a) na czele z *E. coli*, szczególnie w pierwszorazowych przypadkach ZUM. Jednakże spektrum może zmieniać się w czasie oraz w zależności od przebywania w różnych placówkach medycznych.

3D.3.4. Szczególne rodzaje powikłanych zakażeń układu moczowego

Kamica moczowa: W podgrupie powikłanych ZUM związanych z kamicą moczową zakażenia wywołane *E. coli* i enterokokami wydają się być mniej istotnymi czynnikami chorobotwórczymi od *Proteus spp.* i *Pseudomonas spp.* (Dobardzic i Dobardzic, 1997).

Wśród organizmów ureazo-dodatnich dominują *Proteus*, *Providencia* i *Morganella spp.* oraz *Corynebacterium urealyticum*. Ureazo-dodatnimi organizmami są też do pewnego stopnia *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia spp.* oraz gronkowce.

88% pacjentów z kamicą struwitową ma infekcję dróg moczowych w momencie rozpoznania, z czego 82% pacjentów zakażonych jest organizmami produkującymi ureazę (Emori i Gaynes, 1993). Enzym ureaza rozkłada mocznik na dwutlenek węgla i amoniak. Powstały wzrost stężenia amoniaku w moczu uszkadza warstwę glikozaminoglikanu, co z kolei zwiększa przyleganie bakterii (Parsons i wsp., 1984) i zwiększa powstawanie kryształów struwitowych. Te skupiając się, tworzą złogi i inkrustacje na cewnikach w drogach moczowych (Dumanski i wsp., 1994).

Kontrowersyjnym pozostaje potencjał patogenny gronkowców koagulazo-ujemnych oraz paciorkowców spoza grupy D (FDA, 1998; Stamm i Hooton, 1993). W szczególnych warunkach, takich jak w obecności kamicy lub ciał obcych, gronkowce mogą być istotnymi czynnikami chorobotwórczymi. Zgodnie z opublikowanymi raportami (Frankenschmidt i wsp., 1997; Reid, 1999), w pozostałych przypadkach gronkowce nie są tak powszechne w powikłanych ZUM (0–11%).

Nefrektomia powinna być wykonywana tylko w ostateczności, ponieważ nawet resztkowa czynność nerek może mieć istotne znaczenie (GR: B).

Cewniki w drogach moczowych: W powikłanych ZUM związanych z cewnikowaniem różnorodność patogenów jest podobna (Wells i wsp., 2004). Należy też wziąć pod uwagę obecność biofilmu. Terapia przeciwbakteryjna może być skuteczna jedynie na wczesnych etapach zakażenia (Reid, 1999). Więcej szczegółów można znaleźć w rozdziale 3F. na temat ZUM związanych z cewnikowaniem.

Wrodzona wielotorbielowatość nerek u dorosłych: Zakażenie układu moczowego jest znanym powikłaniem wrodzonej wielotorbielowatości nerek u dorosłych (APCKD, ang. *adult polycystic kidney disease*). Objawowe ZUM występuje u 23–42% pacjentów i są to zazwyczaj kobiety (Elzinga i Bennett, 1996). Uzyskanie pozytywnych posiewów na standardowych pożywkach laboratoryjnych może być trudne. Powszechnie występuje ropomocz, zwłaszcza w późniejszych stadiach choroby. Często obserwuje się ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jako powikłanie ropnego zakażenia torbieli (Sklar i wsp., 1987) (LE: 3). Przebiecie/aspiracja zainfekowanego materiału z zakażonej torbieli ma zarówno funkcję diagnostyczną (mikrobiologiczną), jak i terapeutyczną (drenaż).

Nie należy mylić APCKD z nabytymi torbielami nerek w schyłkowej niewydolności nerek, w której nie występują predyspozycje do ZUM.

3D.3.5. Szczególne rodzaje zakażeń nerek

Bakteryjne ogniskowe zapalenie nerek: Jest ograniczone do jednego lub kilku segmentów nerki i zwykle ustępuje po odpowiednim leczeniu. W rzadkich sytuacjach, zwłaszcza w połączeniu z jakąś przeszkodą, może się upłynnić, tworząc ropień nerek wymagający drenażu.

Ropień nerki: Może pęknąć do dróg moczowych lub spenetrować powięź nerki, tworząc ropień okołonerkowy.

Ropień okołonerkowy: Objawami klinicznymi są dreszcze, gorączka, bóle pleców lub brzucha, tkliwość okolicy kąta żebrowo-kregowego, wyczuwalny guz i zaczerwienienie, obrona z górnych mięśni lędźwiowych i przykręgosłupowych. U pacjentów obłożnie chorych ropnie okołonerkowe mogą dawać niewiele objawów. Dominującymi objawami mogą być niewydolność oddechowa, niestabilność hemodynamiczna oraz niedrożność porażenna jelit.

Rozedmowe odmiedniczkowe zapalenie nerek: Jest spowodowane przez tworzące gaz szczepy *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* w reakcji fermentacji glukozy. Często ma również wpływ na przeciwległą nerkę. Histopatologicznymi objawami są martwica brodawek nerkowych, wewnątrznerkowe zakrzepy żyłne i zawał nerki.

Żółtakoziarninowe odmiedniczkowe zapalenie nerek: Charakteryzuje się przewlekłym ropnym zapaleniem tkanki tłuszczowej torebki, szypuły i miedniczki nerki.

3D.3.6. Zakażenie układu moczowego jako powikłanie po przeszczepie nerek

Zakażenie układu moczowego jest najczęstszym zakaźnym powikłaniem po przeszczepie nerek (Shoskes i Saad, 2010). Analiza dużej bazy danych wykazała, że skumulowana częstość występowania ZUM w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu nerki wynosiła 17% dla obu płci, a po 3 latach – 60% u kobiet i 47% u mężczyzn (Abbott i wsp., 2004). Wykazano sprzeczne dowody na wpływ typu dawcy (żyjący vs. martwy) na ryzyko ZUM.

Objawowe ZUM po przeszczepie ma szerokie spektrum kliniczne od ostrego zapalenia pęcherza moczowego do odmiedniczkowego zapalenia nerki wszczepionej i odmiedniczkowego zapalenia pozostawionej nerki. Czynniki ryzyka obejmują intensywną immunosupresję, skrajności wieku pacjenta, cukrzycę, przedłużony okres dializ, zaburzenia odpływu moczu lub zrekonstruowane dolne drogi moczowe i długotrwałe stosowanie cewników moczowych i stentów.

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ZUM mogą być podobne do typowych stanów po przeszczepie, włącznie z obkurczeniem pęcherza na cewniku, podrażnieniem wywołanym przez cewniki typu JJ, małą objętością dysfunkcyjnego pęcherza, wielomoczem z powodu wczesnej utraty zdolności zagęszczania

moczu, zatrzymaniem moczu i gorączką oraz dolegliwościami bólowymi graftu wywołanymi ostrym odrzucaniem przeszczepu. Ponadto objawy ZUM mogą być nietypowe. Immunosupresja może tłumić gorączkę w mechanizmie blokowania interleukiny 1 (IL-1, ang. *interleukin 1*) i czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. *tumor necrosis factor*). Leukocytoza może nie występować ze względu na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Przeszczepione nerki są odnerwione i mogą nie być bolesne nawet w obliczu odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Za ZUM u chorych po przeszczepie odpowiadają najczęściej typowe patogeny dróg moczowych. Należy jednak również pamiętać, że wywołane mogą być także przez komensale, grzyby, prątki i wirusy. Niektóre badania sugerują, że wystąpienie ZUM po przeszczepieniu ma negatywny wpływ na przeżycie i funkcję graftu, mimo że związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony (*Abbott i wsp., 2004; Shoskes i Saad, 2010*).

3D.4. Postępowanie

Strategia leczenia uzależniona jest od nasilenia choroby. Odpowiednia terapia przeciwbakteryjna oraz eliminacja zaburzeń urologicznych są niezbędne. Leczenie podtrzymujące włączane jest w razie potrzeby. Hospitalizacja jest często konieczna w zależności od stopnia nasilenia choroby.

3D.4.1. Dobór antybiotyków

Empiryczne leczenie objawowe powikłanego ZUM wymaga znajomości spektrum możliwych patogenów oraz wzoru oporności i wrażliwości na antybiotyki na danym obszarze, a także stopnia nasilenia zaburzeń urologicznych (w tym czynności nerek).

Bakteriemia jest zazwyczaj zgłaszana zbyt późno, aby mogła mieć wpływ na wybór antybiotyków. Jednak podejrzenie bakteriemii musi wpływać na dobór odpowiedniego leczenia empirycznego. Ciężkość choroby i wyjściowy stan urologiczny mają podstawowe znaczenie dla rokowania.

Opublikowano wiele badań na temat wykorzystania specyficznych terapii przeciwdrobnoustrojowych w powikłanych ZUM. Niestety większość doniesień ma jedynie ograniczone zastosowanie w codziennej opiece nad pacjentem, z takich powodów, jak:

- słaba charakterystyka populacji pacjentów,
- niejasna ocena stopnia nasilenia choroby,
- brak precyzyjnego odróżnienia zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych,
- urologiczny wynik leczenia jest rzadko brany pod uwagę.

Częste stosowanie antybiotyków, zwłaszcza gdy są stosowane empirycznie w grupie chorych z wysokim prawdopodobieństwem nawrotu zakażenia, doprowadza do powstania opornych drobnoustrojów. Gdy jest to tylko możliwe, leczenie empiryczne powinno zostać zastąpione przez celowaną terapię skorygowaną zgodnie z wynikiem

posiewu moczu. Dlatego należy zabezpieczyć próbkę moczu na posiew przed rozpoczęciem leczenia, a wybór środka przeciwbakteryjnego powinien zostać poddany ponownej ocenie po uzyskaniu wyniku posiewu (*Nicolle, 1997a*). Do tej pory nie wykazano, aby jakiś środek lub grupa środków była lepsza niż antybiotyk, na który jest wrażliwy patogen.

U chorych z niewydolnością nerek niezależnie od etiologii dawka leku powinna zostać skorygowana, a jego stężenie w osoczu monitorowane.

Jeśli leczenie empiryczne jest konieczne, przeciwbakteryjne spektrum antybiotyku powinno obejmować najistotniejsze czynniki chorobotwórcze (GR: A). Zaleca się użycie fluorochinolonów, które są głównie wydalane z moczem, cefalosporyn z grupy 3a lub aminoglikozydów (LE: 1b, GR: B). W przypadku niepowodzenia leczenia początkowego lub w przypadku klinicznie ciężkiej infekcji powinien zostać włączony antybiotyk o szerszym spektrum, który jest również aktywny wobec *Pseudomonas* (*Carson i Naber, 2004*) (LE: 1b, GR: B), jak np. cefalosporyny z grupy 3b, acylaminopenicyliny (piperacylina) z inhibitorem β -laktamaz (BLI, ang. β -lactamase inhibitor) lub karbapenemy w połączeniu z aminoglikozydami lub bez (LE: 1b, GR: B). Należy wziąć pod uwagę miejscowe wzory oporności, które mogą wpływać na zalecenia dotyczące leczenia. Opcje leczenia antybakteryjnego są przedstawione w tabeli 7 i w dodatku 4.3 (zalecenia leczenia przeciwbakteryjnego w urologii).

Pacjentów można na ogół leczyć ambulatoryjnie. W cięższych przypadkach (hospitalizacja pacjentów) antybiotyki należy podawać dożylnie. Po kilku dniach leczenia pozajelitowego i uzyskaniu poprawy klinicznej pacjenci mogą zostać przełączeni na terapię doustną.

Tabela 7. Opcje empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego

Antybiotyki rekomendowane do wstępnego empirycznego leczenia (jeśli miejscowa oporność bakteryjna wynosi <20%)

fluorochinolony

aminopenicyliny + BLI

cefalosporyny (grupy 3a)

aminoglikozydy

Antybiotyki rekomendowane do leczenia empirycznego w przypadku niepowodzenia leczenia wstępnego oraz w przypadkach o ciężkim przebiegu

fluorochinolony (jeśli nie używane we wstępnym leczeniu)

piperacylina + BLI

cefalosporyny (grupy 3b)

karbapenemy

Antybiotyki nierekomendowane w leczeniu empirycznym

aminopenicyliny, np. Amoxicylina, Ampicylina

Trimetoprim-Sulfametoksazol (Biseptol, Bactrim)

Trometamol fosfomycyny

BLI – inhibitory β -laktamaz

Leczenie powinno zostać zrewidowane po identyfikacji patogenów oraz uzyskaniu antybiogramu. Skuteczne leczenie powikłanego ZUM zawsze powinno łączyć skuteczną terapię przeciwbakteryjną, wyeliminowanie zaburzeń urologicznych lub innych chorób oraz intensywną opiekę medyczną.

3D.4.2. Czas trwania antybiotykoterapii

Zalecany okres leczenia wynosi 7–14 dni, lecz powinien on być ściśle skorelowany z leczeniem podstawowej choroby (Rubin i wsp., 1992). W zależności od sytuacji klinicznej konieczne może być wydłużenie terapii do 21 dni (Rubin i wsp., 1993).

3D.4.3. Leczenie w przypadkach szczególnych

3D.4.3.1. Wrodzona wielotorbielowatość nerek u dorosłych

U pacjentów z APCKD może wystąpić ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jako powikłanie ropnego zakażenia torbieli w postaci nawrotowego odmiedniczkowego zapalenia nerek, a nawet sepsy. Leczenie wymaga długiego podawania wysokich dawek najlepiej fluorochinolonów, a następnie terapii podtrzymującej. Drenaż może być konieczny (rozdział 3D.3.4.). Po przeszczepie ogólne przeżycie greftu i przeżycie pacjentów nie różnią się pomiędzy grupami APCKD a grupami kontrolnymi (Stiasny i wsp., 2002) (LE: 2a). Jednak pomimo ścisłej kontroli ZUM epizody posocznicy nadal są istotną przyczyną śmierci w tej grupie chorych. Tak więc obustronna nefrektomia może być jedynym rozwiązaniem.

3D.4.3.2. Szczególne rodzaje skomplikowanych zakażeń układu moczowego

Kamica moczowa: Przyrost kamienia wystąpi w przypadku stałej obecności czynników ryzyka kamicy oraz istnienia zakażenia. Konieczne jest zarówno doszczętne usunięcie złogów, jak i odpowiednia terapia przeciwbakteryjna. Eradykacja infekcji prawdopodobnie wyeliminuje wzrost złogów struwitowych (Griffith i Osborne, 1987). Należy rozważyć długoterminową terapię przeciwdrobnoustrojową, jeśli niemożliwe jest całkowite usunięcie złogów (Beck i Riehle, 1991).

Cewniki w drogach moczowych: Aktualne dane nie uzasadniają leczenia bezobjawowego bakteriomoczu, zarówno podczas cewnikowania krótkoterminowego (<30 dni), jak i podczas długotrwałego cewnikowania, ponieważ będzie ono sprzyjać rozwojowi szczepów opornych (Alling i wsp., 1975; Warren i wsp., 1982a). W przypadku krótkoterminowego cewnikowania antybiotyki mogą opóźnić wystąpienie bakteriomoczu, ale nie zmniejszają powikłań (Yoshikawa i wsp., 1996).

Objawowe powikłane ZUM związane z założonym na stałe cewnikiem powinno być leczone antybiotykiem o jak najwyższym spektrum aktywności w oparciu o wyniki posiewu oraz antybiogramu. Optymalny czas trwania nie został dotychczas ustalony. Zarówno zbyt krótki, jak i zbyt długi czas leczenia może spowodować powstanie

szczepów opornych. 5–7-dniowe leczenie wydaje się rozsądnym kompromisem.

Uraz rdzenia kręgowego: W przypadku przewlekłego zakażenia z podejrzeniem zalegania moczu powinno zostać przeprowadzone pełne badanie urodynamiczne z oceną funkcji pęcherza. Priorytetem jest zapewnienie prawidłowego drenażu pęcherza najlepiej poprzez CIC w celu ochrony dróg moczowych (NIDRR, 1992; Stöhrer i wsp., 2009).

Powszechnie przyjmuje się, że nie powinno się leczyć ABU u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, nawet w przypadkach stosowania CIC, ponieważ wydaje się, że celowo wywołana ABU szczepami *E. coli* może zapobiegać nawrotom ZUM (Darouiche i wsp., 2005; Sunden i wsp., 2010). Zaledwie w kilku badaniach oceniano dobór najbardziej odpowiedniego środka i czas trwania terapii u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i objawowymi epizodami ZUM. Obecnie najczęściej stosowane jest 7–10-dniowe leczenie. Nie stwierdzono przewagi jednego środka lub klasy środków przeciwdrobnoustrojowych w tej grupie chorych. Leczenie lub profilaktyka ABU u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego nie zmniejsza częstotliwości późniejszych objawowych zakażeń.

3D.4.3.3. Szczególne rodzaje zakażeń nerek

Szczególne rodzaje zakażeń nerek z tworzeniem ropni są rzadko spotykane. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe antybiotykiem o szerokim spektrum może być skuteczne na początku infekcji lub w przypadku ropni wielkości do 3 cm lub mniejszych (wielkość względna) (rozdział 3D.3.5.). Większe ropnie zazwyczaj muszą być zdrenowane. W rzadkich przypadkach koniecznością jest nefrektomia.

3D.4.3.4. Zakażenia układu moczowego jako powikłanie po przeszczepie nerek

Konieczność usunięcia przeszkody w drogach moczowych lub usunięcia ewentualnego ogniska infekcji w końcowym stadium choroby nerek jest większa u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu nerki. Mimo tego wyniki nefrektomii nerek zbliżowaciałych lub z wodonerczem są rozczarowujące. Istnieje niedostatek prospektywnych kontrolowanych badań, które mogłyby dać podstawy do określenia wytycznych co do profilaktyki i terapii ZUM w kategoriach zastosowanej terapii lub czasu trwania leczenia. Większość programów zaleca rutynowe stosowanie profilaktyki ZUM przez co najmniej 6 miesięcy (GR: B). Ryzyko ZUM po przeszczepie można zmniejszyć poprzez wczesne usunięcie ciał obcych z dróg moczowych, takich jak cewniki dopęcherzowe czy cewniki szynujące moczowody (JJ) (GR: C).

Z wyboru powinno się podawać antybiotyki bakterio-bójcze w przeciwieństwie do bakteriostatycznych, gdyż te mogą być niewystarczające do leczenia zakażeń, układ odpornościowy nie jest bowiem w stanie wyeliminować bakterii. Czynniki ryzyka powinny zostać usunięte na tyle, na ile to możliwe (np. optymalna kontrola glikemii

w cukrzycy, usunięcie lub wymiana stentów i cewników, zminimalizowanie immunosupresji w oparciu o osoczowe stężenia leków i przebieg kliniczny). Znane są interakcje między antybiotykami stosowanymi w leczeniu ZUM po przeszczepie a lekami immunosupresyjnymi. Cyprofloksacyna może podnieść stężenie inhibitora kalcyneuryny (CNI, ang. *calcineurin inhibitor*), czego nie wywoła lewofloksacyna i ofloksacyna (Borras-Blasco i wsp., 2005). Erytromycyna i środki przeciwgrzybicze hamują cytochrom P450 i zwiększają poziom CNI. Ryfampicyna, imipenem i cefalosporyny mogą zmniejszyć poziom CNI. Nefrotoksyczne antybiotyki (np. aminoglikozydy, amfoterycyna) mogą mieć działanie synergiczne z CNI, zwiększające ryzyko uszkodzenia nerek.

Zakażenie układu moczowego może współistnieć z chorobami wirusowymi powszechnymi po transplantacji (np. wirus cytomegalii). Odmiedniczkowe zapalenie nerek w nerce przeszczepionej może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, jednakże infekcja może nie być jedyną przyczyną zmniejszonej czynności nerek. Należy wykluczyć inne przyczyny (np. przeszkody w drogach moczowych, odrzucenie przeszczepu, toksyczność leków). Brak satysfakcjonującej odpowiedzi na wdrożone leczenie powinien skłonić do wykonania biopsji nerek celem wykluczenia odrzucenia lub innych stanów patologicznych (np. nawrót choroby podstawowej).

Bezobjawowa bakteriuria po przeszczepie nerki nie wymaga leczenia wykraczającego poza ramy standardowej profilaktyki (GR: C) (Shoskes i Saad, 2010).

3D.5. Kontrola po leczeniu

Wzrost prawdopodobieństwa udziału drobnoustrojów opornych w powikłanych ZUM jest kolejnym elementem składowym tych zakażeń. Nie jest to bezpośrednio związane z nieprawidłowościami dróg moczowych, lecz z faktem, że pacjenci z powikłanym ZUM mają tendencje do nawrotowych zakażeń (Nicolle, 1997a). Z tych powodów powinno się zidentyfikować patogeny i określić ich wrażliwość przed zakończeniem i po zakończeniu leczenia przeciwbakteryjnego.

3E. SEPSA Z PUNKTEM WYJŚCIA Z UKŁADU MOCZOWEGO (UROSEPSA)

3E.1. Wstęp

Urosepsa powinna zostać zdiagnozowana na jak najwcześniejszym etapie, zwłaszcza w przypadku powikłanych ZUM. Zespół układowej odpowiedzi zapalnej znany jako SIRS (ang. *systemic inflammatory response syndrome*) – gorączka lub hipotermia, hiperleukocytoza lub leukopenia, tachykardia, przyspieszony oddech – jest uznawany za pierwsze zdarzenie w kaskadzie prowadzącej do niewydolności wielonarządowej (rycina 1). Śmiertelność znacząco wzrasta w ciężkiej sepsie lub we wstrząsie septycznym, chociaż prognoza w urosepsie ogółem jest lepsza niż w innych rodzajach sepsy.

Leczenie urosepsy wymaga kombinacji odpowiedniej terapii wspomagającej funkcje życiowe, odpowiedniej i szybkiej terapii antybiotykowej, działań pomocniczych (jak np. aminy sympatykomimetyczne, hydrokortyzon, kontrola glikemii) i optymalnego leczenia zaburzeń dróg moczowych (LE: 1a, GR: A). Odbarczenie zastoju w drogach moczowych jest niezbędne jako leczenie pierwszego rzutu (LE: 1b, GR: A). Zaleca się leczenie wielospecjalistyczne we współpracy ze specjalistami intensywnej terapii i specjalistami chorób zakaźnych (LE: 2a, GR: B).

Urosepsa jest związana zarówno z zakażeniami pozaszpitalnymi, jak i zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną. Większości wewnątrzszpitalnych przypadków urosepsy można uniknąć za pomocą środków zapobiegania zakażeniom szpitalnym, jak np. ograniczenia czasu hospitalizacji, wczesnego usuwania założonych na stałe cewników, unikania niepotrzebnego cewnikowania cewki moczowej, poprawnego stosowanieaukładów zamkniętych drenażu dróg moczowych oraz dbałości o nieskomplikowane techniki codziennej aseptyki w celu uniknięcia zakażeń krzyżowych (LE: 2a, GR: B).

Zakażenia układu moczowego mogą objawiać się jako bakteriomocz z towarzyszącymi ograniczonymi objawami klinicznymi, posocznica lub ciężka posocznica, w zależności od rozległości zakażenia – miejscowego lub ogólnoustrojowego. Sepsę rozpoznaje się, gdy kliniczne objawy zakażenia towarzyszą objawom ogólnoustrojowym stanu zapalnego (gorączka lub hipotermia, tachykardia, tachypnoe, leukocyturia lub leukopenia). Na ciężką sepsę wskazuje obecność objawów zaburzeń czynności narządowej. Natomiast na wstrząs septyczny wskazuje obecność utrzymującego się niedociśnienia i związanego z nim niedotlenienia tkanek.

3E.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Zakażenia układu moczowego mogą objawiać się jako bakteriomocz z towarzyszącymi ograniczonymi objawami klinicznymi, posocznica lub ciężka posocznica, w zależności od rozległości zakażenia – miejscowego lub ogólnoustrojowego. Należy jednak pamiętać, że stan pacjenta może zmienić się od niegroźnego do zagrażającego życiu stanu w bardzo krótkim czasie. Sepsę rozpoznaje się, gdy kliniczne objawy zakażenia towarzyszą objawom ogólnoustrojowym stanu zapalnego (gorączka lub hipotermia, tachykardia, tachypnoe, leukocyturia lub leukopenia). Ciężka sepsa jest określona poprzez obecność objawów zaburzeń czynności narządowej. Natomiast wstrząs septyczny poprzez obecność utrzymującego się niedociśnienia i związanego z nim niedotlenienia tkanek.

Śmiertelność związana z ciężką sepsą jest różna w zależności od źródła narządowego (Martin i wsp., 2003). W posocznicy wywodzącej się z układu moczowego obserwuje się zazwyczaj niższą śmiertelność od pochodzącej z innych narządów (Hotchkiss i Karl, 2003). Sepsa jest częstsza u mężczyzn niż u kobiet (Rosser i wsp., 1999). W ostatnich latach występowanie sepsy wzrasta o ok. 8,7% rocznie (Martin i wsp., 2003), lecz związana

z nią śmiertelność spadła, co sugeruje lepsze wyniki leczenia pacjentów (łącznie śmiertelność wśród hospitalizowanych spadła z 27,8% do 17,9% od 1995 r. do 2000 r.) (Brun-Buisson i wsp., 2004). Choć liczba przypadków posocznicy wywołanej przez grzyby wzrosła, to wciąż jednak bakterie Gram-dodatnie są dominującymi patogenami wywołującym posocznicę, a bakterie Gram-ujemne przeważają wśród czynników sprawczych urosepsy.

W urosepsie, podobnie jak w innych typach posocznicy, ciężkość przebiegu choroby zależy przede wszystkim od nasilenia reakcji organizmu pacjenta. Wśród najbardziej narażonych na rozwój urosepsy są: pacjenci w wieku podeszłym; chorzy na cukrzycę; pacjenci z obniżoną odpornością, jak np. biorcy przeszczepów, pacjenci onkologiczni otrzymujący chemioterapię lub otrzymujący kortykosteroidy oraz chorzy z AIDS. Przebieg urosepsy zależy również od czynników lokalnych, takich jak: kamica dróg moczowych, niedrożność na jakimkolwiek poziomie dróg moczowych, wrodzona uropatia, zaburzenia neurogenne pęcherza lub zabiegi endoskopowe. Jednak u wszystkich pacjentów wpływ może mieć rodzaj bakterii, które są zdolne do wywołania zapalenia w obrębie dróg moczowych. Ponadto obecnie uznaje się, że SIRS może występować bez infekcji (np. w przypadku zapalenia trzustki, oparzenia lub wstrząsu nieseptycznego) (Bone i wsp., 1992).

3E.3. Klasyfikacja

Dla celów terapeutycznych kryteria diagnostyczne posocznicy powinny identyfikować pacjentów we wczesnym stadium choroby, co powinno skłonić urologów

i specjalistów anestezjologii i intensywnej terapii do rozpoznawania i leczenia zakażeń, zastosowania odpowiedniej terapii oraz monitorowania niewydolności narządowej i innych powikłań.

3E.4. Diagnostyka

Zakażenia układu moczowego rozpoznaje się na podstawie objawów, badania fizykalnego, badań ultrasonograficznych i radiologicznych oraz wyników badań laboratoryjnych, takich jak bakteriomocz i leukocyturia. Stosuje się następujące definicje (tabela 8):

- posocznica (sepsa) to ogólnoustrojowa odpowiedź na zakażenie. Objawy SIRS, które dawniej były uważane za „niezbędne” do rozpoznania posocznicy (Bone i wsp., 1992), są obecnie uważane za objawy alarmowe (Levy i wsp., 2003). Uwzględnionych musi być wiele innych objawów klinicznych i biologicznych,
- ciężka sepsa związana jest z zaburzeniami czynności narządów,
- wstrząs septyczny to utrzymywanie się hipoperfuzji lub hipotensji pomimo prowadzenia resuscytacji płynowej,
- uporczywy wstrząs septyczny definiuje się brakiem odpowiedzi na leczenie.

3E.4.1. Patofizjologia i markery biochemiczne

Mikroorganizmy docierają do dróg moczowych w drodze wstępującej, krwiopochodnej lub naczyniami limfatycznymi. Aby rozwinęła się urosepsa, patogeny muszą przedostać się do krwiobiegu. Niebezpieczeństwo bakteriemii

Tabela 8. Kliniczne kryteria diagnostyczne dla sepsy i wstrząsu septycznego (Bone i wsp., 1992; Levy i wsp., 2003)

Zaburzenie	Definicja
Zakażenie	Obecność mikroorganizmów w zwykle sterylnym umiejscowieniu, któremu najczęściej, lecz niekoniecznie, towarzyszy odpowiedź zapalna organizmu gospodarza.
Bakteriemia	Obecność bakterii w krwiobiegu potwierdzona posiewami. Może być przejściowa.
SIRS	Reakcja na różne czynniki sprawcze, najczęściej o charakterze zakaźnym jak w posocznicy, ale również o etiologii niezakaźnej (np. w przypadku oparzenia lub zapalenia trzustki). Odpowiedź ogólnoustrojowa manifestuje się dwoma lub więcej objawami: – temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$, – tętno >90 uderzeń na minutę, – częstość oddechów >20 oddechów/min lub $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg ($<4,3$ kPa), – liczba krwinek białych $>12\,000/\text{mm}^3$ lub $<4000/\text{mm}^3$ lub $>10\%$ niedojrzałych form.
Sepsa	Aktywacja stanu zapalnego wskutek infekcji.
Hipotensja	Ciśnienie skurczowe <90 mm Hg lub zmniejszenie >40 mm Hg od wartości początkowej w przypadku braku innych przyczyn jego spadku.
Ciężka sepsa	Posocznica związana z zaburzeniami czynności narządu, hipoperfuzją lub hipotensją. Zaburzeniom perfuzji i hipoperfuzji może towarzyszyć kwasica mleczanowa, skąpomocz lub ostra/nagła zmiana stanu psychicznego.
Wstrząs septyczny	Sepsa z towarzyszącą hipotensją pomimo odpowiedniego uzupełniania płynów oraz obecność hipoperfuzji prowadzącej do kwasicy metabolicznej, skąpomoczu lub nagłej zmiany stanu psychicznego. Pacjenci prowadzeni na środkach inotropowych lub wazopresyjnych mogą nie mieć hipotensji w trakcie zaburzeń perfuzji.
Uporczywy wstrząs septyczny	Wstrząs septyczny, który trwa >1 godz. i nie odpowiada na podawaną płynoterapię lub inne interwencje farmakologiczne.

SIRS – zespół zapalnej odpowiedzi układowej

wzrasta w ciężkich ZUM, takich jak odmiedniczkowe zapalenie nerek czy ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego, i jest zwiększone w obecności przeszkody w drogach moczowych. *E. coli* jest nadal najczęstszym czynnikiem sprawczym. W wielu krajach niektóre szczepy bakterii mogą być odporne na działanie chinolonów lub cefalosporyn trzeciej generacji. Niektóre mikroorganizmy są wielolekooporne, tak jak odporny na metycylinę *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia spp.*, a zakażenia przez nie wywołane są trudne do wyleczenia. Najczęściej posocznica rozwija się u chorych obciążonych np. cukrzycą lub immunosupresją, z typowymi objawami uogólnionej posocznicy związanej z lokalnymi objawami zakażenia. Śmiertelność wynosi 20–40%.

3E.4.1.1. Cytokiny jako markery reakcji septycznej

Cytokiny są zaangażowane w patogenezę sepsy. Są to peptydy regulujące amplitudę i czas trwania reakcji zapalnej gospodarza. Są uwalniane z różnych komórek, w tym z monocytów, makrofagów i komórek śródbłonna w odpowiedzi na różne bodźce zakaźne. Wiążąc się ze specyficznymi receptorami na powierzchni innych komórek, cytokiny zmieniają ich zachowania w reakcji odpowiedzi zapalnej. Skomplikowana równowaga pomiędzy prozapalnymi i przeciwzapalnymi reakcjami zmienia się w ciężkiej sepsie. Po wstępnej fazie mechanizmów prozapalnych następuje faza immunosupresyjna. Innymi cytokinami związanymi z posocznica są interleukiny (IL-1, -6, -8) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). Sepsa może spowodować, że układ odpornościowy będzie znacznie ograniczony i niezdolny do zwalczenia patogenów lub poddany nadmiernej aktywacji reakcji zapalenia, lub obu reakcjom naraz. Genetyczna predyspozycja jest prawdopodobnym wyjaśnieniem posocznicy w niewielkiej grupie pacjentów. Mechanizmy niewydolności wielonarządowej i śmierci u pacjentów z posocznica są tylko częściowo poznane (Hotchkiss i Karl, 2003).

3E.4.1.2. Prokalcytonina jako marker sepsy

Prokalcytonina jest propeptydem kalcytoniny pozbawionym aktywności hormonalnej. Zwykle jej poziom jest niewykrywalny u zdrowych ludzi. Podczas ciężkich zakażeń uogólnionych (bakteryjne, grzybicze i pasożytnicze) z manifestacjami ogólnoustrojowymi poziom prokalcytoniny może wzrosnąć do >100 ng/mL. W przeciwieństwie do tego podczas poważnych zakażeń wirusowych lub reakcji zapalnych pochodzenia nieinfekcyjnego stężenie prokalcytoniny wykazuje jedynie umiarkowane zwiększenie lub jego brak. Dokładne miejsce produkcji prokalcytoniny podczas sepsy nie jest znane. Monitoring prokalcytoniny może być użyteczny u pacjentów narażonych na rozwój SIRS pochodzenia zakaźnego. Wysokie stężenie prokalcytoniny lub nagłe zwiększenie jej stężenia u tych pacjentów powinno skłaniać do poszukiwania źródła infekcji. Prokalcytonina może być użyteczna w różnicowaniu

zakaźnych i niezakaźnych przyczyn ciężkiego stanu zapalnego (Brunkhorst i wsp., 2000; Harbarth i wsp., 2001), lecz obecnie nie może być rekomendowana jako narzędzie diagnostyczne.

3E.5. Postępowanie

3E.5.1. Profilaktyka

Wstrząs septyczny jest najczęstszą przyczyną zgonów u chorych hospitalizowanych z powodu zakażeń pozaszpitalnych i wewnątrzszpitalnych (20–40%). Sepsa zapoczątkowuje kaskadę zdarzeń, która rozwija się do ciężkiej sepsy, a jej kontinuum jest wstrząs septyczny. Leczenie urosepsy wymaga połączenia leczenia przyczyn (niedrożność dróg moczowych), odpowiedniej opieki wspomagającej funkcje życiowe i odpowiedniej antybiotykoterapii (Hotchkiss i Karl, 2003). W celu osiągnięcia jak najlepszego efektu leczniczego zaleca się, aby urolodzy współpracowali ze specjalistami intensywnej terapii i specjalistami chorób zakaźnych.

3E.5.1.1. Środki zapobiegawcze o skuteczności potwierdzonej lub prawdopodobnej

Najbardziej skuteczne metody zapobiegania wewnątrzszpitalnych przypadków urosepsy są takie same jak te stosowane celem zapobiegania innym zakażeniom wewnątrzszpitalnym (Carlet i wsp., 1994; Riedl i wsp., 1999):

- izolacja wszystkich pacjentów zakażonych organizmami wielolekoopornymi, aby uniknąć krzyżowego zakażenia,
- racjonalne stosowanie środków przeciwbakteryjnych w profilaktyce i leczeniu rozpoznanych zakażeń w celu uniknięcia wytworzenia szczepów opornych; antybiotyki powinny zawsze być dobrane zgodnie z występowaniem dominujących patogenów w danym środowisku szpitalnym,
- zmniejszenie okresu hospitalizacji – powszechnie wiadomo, że długie okresy hospitalizacji przed zabiegiem mogą prowadzić do zwiększenia częstości występowania zakażeń wewnątrzszpitalnych,
- wczesne usunięcie cewnika z cewki moczowej, jeśli tylko pozwala na to stan pacjenta. Ryzyko wewnątrzszpitalnych zakażeń wzrasta u pacjentów zacewnikowanych (dotyczy to również cewników moczowodowych (DeGroot-Kosolcharoen i wsp., 1988). Profilaktyka antybiotykowa nie zapobiega kolonizacji cewnika moczowodowego, która pojawia się u 100% pacjentów z zainstalowanym na stałe cewnikiem moczowodowym i u 70% tych z czasowo założonym cewnikiem,
- zastosowanie zamkniętego systemu drenażu i minimalizacja przerw w okresach szczelności systemu, np. podczas pobierania próbki moczu i wymiany worka zbiorczego,
- zastosowanie metod jak najmniej inwazyjnych w celu odbarczenia zastoju w drogach moczowych do czasu stabilizacji stanu ogólnego pacjenta,
- dbałość o nieskomplikowane codzienne techniki zapewniające aseptykę, w tym rutynowe stosowanie

rękawiczek jednorazowych, częstą dezynfekcję rąk, używanie środków zwalczania chorób zakaźnych celem zapobiegnięcia infekcji krzyżowych.

Zastosowanie ich wskazane jest u pacjentów z obniżoną odpornością.

3E.5.1.2. Odpowiednia okołoperacyjna profilaktyka antybakteryjna

Temat okołoperacyjnej profilaktyki przeciwbakteryjnej omówiono w rozdziale 3N. Potencjalne działania niepożądane antybiotyków należy wziąć pod uwagę przed ich podaniem w schemacie profilaktycznym.

3E.5.1.3. Środki zapobiegawcze o dyskusyjnej skuteczności oraz przynoszące efekt przeciwny

Do środków zapobiegawczych o dyskusyjnej skuteczności oraz przynoszących efekt przeciwny należą:

- wlewki antybiotyków lub środków antyseptycznych do cewników i worków drenażowych,
- stosowanie cewników moczowych pokrytych antybiotykami (*Pickard i wsp., 2012*)¹,
- ciągłe lub okresowe irygacje pęcherza antybiotykami lub środkami antyseptycznymi – zwiększające niebezpieczeństwo zakażenia bakteriami opornymi (*Carlet i wsp., 1994; Persky i wsp., 1992*),
- rutynowe podawanie leków przeciwbakteryjnych u pacjentów cewnikowanych, co zmniejsza częstość występowania bakteriomoczu tylko na kilka dni, lecz zwiększa ryzyko infekcji bakteriami wielolekoopornymi (*Carlet i wsp., 1994; Persky i wsp., 1992*).

3E.5.2. Leczenie

Tabela 9. Wczesne leczenie sepsy

Cele wczesnej terapii sepsy	
Ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP)	8–12 mmHg
Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)	65–90 mmHg
Ośrodkowe żyłne stężenie stężenie tlenu (CVO ₂)	≥70%
Hematokryt	>30%
Wydalanie moczu	>40 mL/h

CVO₂ – ośrodkowe żyłne stężenie tlenu, CVP – ośrodkowe ciśnienie żyłne, MAP – średnie ciśnienie tętnicze

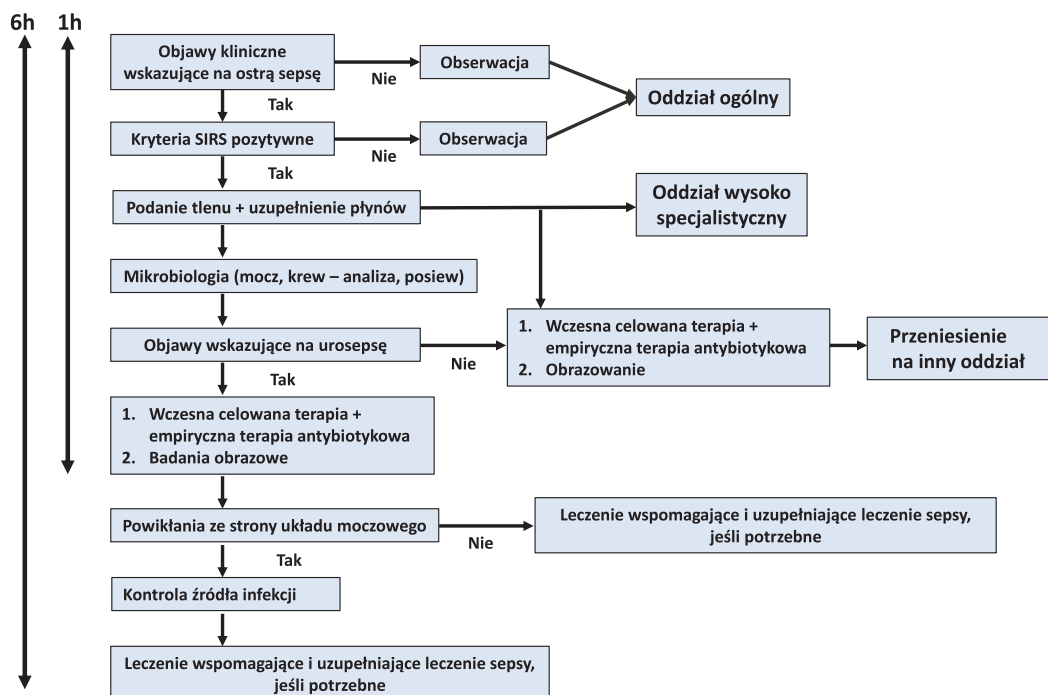
Tabela 10. Etapy terapii w sepsie

Leczenie przyczynowe	1. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe 2. Kontrola źródła zakażenia
Leczenie wspomagające	1. Stabilizacja hemodynamiczna 2. Drogi oddechowe, oddychanie
Leczenie uzupełniające	1. Glikokortykosteroidy 2. Intensywna insulinoterapia

3E.5.2.1. Odbarczenie przeszkody w odpływie moczu

Drenaż przeszkody w drogach moczowych i usunięcie ciał obcych, takich jak cewniki moczowe lub kamienie, powinny prowadzić do ustąpienia objawów i wyzdrowienia. Są to kluczowe elementy w strategii leczenia urosepsy. Stan ten jest bezwzględny wskazaniem do natychmiastowego leczenia.

1 Cewniki powlekane lub impregnowane środkami przeciwdrobnoustrojowymi mogą być skuteczne w redukcji bakteriomoczu, ale nie przekłada się to na korzyści kliniczne pod względem wystąpienia objawowego ZUM.



Ryc. 3. Kliniczny algorytm postępowania w urosepsie

3E.5.2.2. Terapia przeciwdrobnoustrojowa

Początkowe przeciwbakteryjne leczenie empiryczne powinno mieć szerokie spektrum działania i następnie być dostosowane na podstawie wyników posiewów. Dawkowanie antybiotyków ma zasadnicze znaczenie u pacjentów z zespołem posocznicy i powinno być wysokie, z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek. Środki przeciwdrobnoustrojowe należy podawać nie później niż w 1 godz. od postawienia klinicznego podejrzenia sepsy (rycina 3). Opcje leczenia są zestawione w załączniku 4.3. oraz 4.4.

3E.5.2.3. Leczenie uzupełniające

Leczenie równowagi wodno-elektrolitowej jest kluczowym elementem opieki nad pacjentem z zespołem sepsy, szczególnie gdy przebieg kliniczny komplikuje wystąpienie wstrząsu (*Gluck i Opal, 2004; Persky i wsp., 1992*). Zastosowanie ludzkiej albuminy jest kwestią sporną. Wykazano, że wcześniej podjęta ukierunkowana terapia ma istotny wpływ na zmniejszenie śmiertelności (*Rivers i wsp., 2001*). Zwiększenie objętości płynów i leczenie wazokonstrykcyjne mają istotny wpływ na wynik. Interwencja na wczesnym etapie przy zastosowaniu odpowiednich środków w celu utrzymania odpowiedniej perfuzji tkankowej i sprawnie funkcjonującej wymiany gazowej poprzez wdrożenie terapii płynowej, stabilizację ciśnienia tętniczego krwi i zapewnienie wystarczającej zdolności transportu tlenu jest bardzo skuteczna.

Hydrokortyzon (dawkowanie jest sprawą dyskusyjną) jest przydatny u chorych z niewydolnością osi przysadka-kora nadnerczy (test adrenokortykotropowy) (*Annane i wsp., 2002*).

Ścisła kontrola glikemii we krwi poprzez podawanie insuliny w dawce do 50 j./h wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności (*van den Berghe i wsp., 2001*).

Najlepsza strategia postępowania została podsumowana i sklasyfikowana zgodnie z opartą na faktach metodologią w niedawno opublikowanych „Wytycznych przeżycia sepsy” (Surviving Sepsis Guidelines) (*Dellinger i wsp., 2004*).

Zespół sepsy w urologii jest ciężkim stanem ze stosunkowo wysoką śmiertelnością. Niedawno rozpoczęta kampania „Wytyczne przeżycia sepsy” (*Surviving Sepsis Guidelines*) ma na celu zmniejszenie śmiertelności o 25% w ciągu najbliższych kilku lat (*Dellinger i wsp., 2004*). Wczesne rozpoznanie objawów może zmniejszyć śmiertelność poprzez wcześniejsze leczenie chorób układu moczowego, jak np. przeszkody w odpływie moczu lub kamicy nerkowej. Odpowiednie środki podtrzymywania funkcji życiowych i zastosowanie odpowiedniej antybiotykoterapii zapewniają najlepsze warunki do poprawy przeżycia pacjenta. Zapobieganie posocznicy jest zależne od dobrych praktyk unikania zakażeń wewnątrzszpitalnych i stosowania profilaktyki oraz terapii antybiotykowej w rozsądny i rekomendowany sposób.

Podziękowania

Autorzy są wdzięczni za pomoc, uwagi i przegląd niniejszego manuskryptu na temat urosepsy Jean M. Carlet kierownikowi intensywnej terapii (Hôpital Saint Joseph, Paris, France).

3F. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO ZWIĄZANE Z CEWNIKOWANIEM

3F.1. Wstęp

Następujący tekst opracowany na podstawie wytycznych EAU opublikowanych w 2007 r. (ISBN-13: 978-90-70244-59-0) zawiera wyniki kompleksowej aktualizacji powstałej wspólnym wysiłkiem ESIU (pełna sekcja biura EAU), Azjatyckiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *Urological Association of Asia*), Azjatyckiego Towarzystwa Zakażeń Układu Moczowego / Chorób Przenoszonych Drogą Płciową (ang. *Asian Association of Urinary Tract Infection / Sexually Transmitted Diseases*), Towarzystwa Chemioterapii Zachodniego Pacyfiku (ang. *Western Pacific Society for Chemotherapy*), Federacji Europejskich Towarzystw Chemioterapii i Infekcji (ang. *Federation of European Societies for Chemotherapy and Infection*) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Chemioterapii Infekcji i Nowotworów (ang. *International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer*). Tekst został niedawno opublikowany w „Europejskich i Azjatyckich wytycznych dotyczących leczenia i zapobiegania zakażeniom dróg moczowych związanych z cewnikowaniem” (*Tenke i wsp., 2008*). Ponieważ kompletny dokument jest dostępny *on-line*, przedstawione są tutaj tylko streszczenie i podsumowanie.

3F.2. Metody

Przegląd objął obszerną literaturę dotyczącą powstawania, terapii i profilaktyki ZUM związaną z cewnikowaniem (ang. *catheter associated urinary tract infections*). Przeprowadzono systematyczne poszukiwania metaanaliz randomizowanych badań klinicznych dostępnych w Medline, ze szczególnym uwzględnieniem Centralnego Rejestru Kontrolowanych Badań Cochrane (ang. *Central Register of Controlled Trials*). Wzięto pod uwagę inne odpowiednie publikacje, oceniając je na podstawie ich jakości. Wyniki badań odnajdywano przez wyszukiwarke PubMed. Zalecenia i wnioski z tych badań, ocenione zgodnie z modyfikacją amerykańskiego Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. *US Department of Health and Human Services*) z 1992 r., podają wytyczne z wszystkich dyscyplin medycznych, ze szczególnym naciskiem na urologię, gdzie opieka nad chorymi stosującymi cewniki jest ważnym zagadnieniem.

3F.3. Klasyfikacja

Badanie wykazało, że drogi moczowe są najczęstszym źródłem zakażeń wewnątrzszpitalnych, szczególnie gdy zachodzi potrzeba cewnikowania pęcherza moczowego (LE: 2a). Większość ZUM związanych z cewnikowaniem

wywołane jest własną florą okrężnicy pacjenta (LE: 2b), a cewnik predysponuje do ZUM z kilku powodów. Najważniejszym czynnikiem ryzyka dla rozwoju bakteriomoczu związanego z cewnikowaniem jest czas jego utrzymania w drogach moczowych (LE: 2a). Znakomita większość krótkotrwałych epizodów bakterii związanej z cewnikowaniem jest bezobjawowa i wywołana przez pojedynczy organizm (LE: 2a). Kolonizacja innymi szczepami najczęściej następuje w przypadkach długotrwałego >30-dniowego zacewnikowania.

3F.4. Diagnostyka

Lekarz powinien zawsze pamiętać o dwóch priorytetowych kwestiach: układ drenujący cewnika powinien pozostawać zamknięty, a czas utrzymywania cewnika powinien być jak najkrótszy (GR: A). Wykorzystanie systemów opartych na obsłudze pielęgniarskiej lub elektronicznych przypomnieniach usunięcia cewnika może skrócić czas zacewnikowania i zmniejszyć ryzyko ZUM związanych z cewnikowaniem (LE: 2a). Worek drenażowy powinien stale znajdować się poniżej poziomu pęcherza i jego przewodu łączącego (GR: B). W przypadku cewnikowania krótkotrwałego rutynowe zastosowanie ogólnoustrojowej antybiotykoterapii profilaktycznej nie jest zalecane (GR: B). Istnieją nieliczne dane na temat profilaktyki antybiotykowej u pacjentów stosujących długotrwałe cewnikowanie, w związku z czym nie ma zaleceń w tych przypadkach (GR: C). Dla pacjentów stosujących CIC rutynowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana (GR: B). Irygacja cewnika i pęcherza moczowego antybiotykiem nie przynosi korzyści (GR: A). Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi ryzyka infekcji krzyżowych między chorymi cewnikowanymi. Powinni przestrzegać protokołów dotyczących mycia

rąk i koniecznie korzystać z rękawiczek jednorazowych (GR: A).

3F.5. Postępowanie

Jedynie w ograniczonej grupie pacjentów dozwolone jest stosowanie cewników z jednokierunkowymi zaworami bez konieczności podłączenia do worka zbiorczego. Taka wygoda drenażu moczu „na żądanie” zwiększa ryzyko ZUM. Chorzy z utrzymywaniem cewnikiem dopęcherzowym przez ≥10 lat powinni być corocznie poddawani badaniom przesiewowym w kierunku raka pęcherza moczowego (GR: C). Należy zawsze rozważać rozwiązania alternatywne wobec przezcewkowego cewnikowania, wykazujące mniejsze ryzyko zakażeń objawowych. W wybranej grupie pacjentów cewniki nadłonowe, cewniki zewnętrzne oraz CIC są bardziej preferowane od cewników dopęcherzowych (GR: B). Leczenie bezobjawowej bakterii związanej z zainstalowanym cewnikiem, poza przypadkami szczególnymi, nie jest rekomendowane (GR: A). Ponieważ leczenie nie jest zazwyczaj konieczne, nie zaleca się również rutynowego wykonywania posiewów moczu u chorych cewnikowanych (GR: C). Antybiotykoterapia jest zalecana tylko do leczenia zakażeń objawowych (GR: B). Po rozpoczęciu leczenia empirycznego, zwykle antybiotykami o szerokim spektrum działania zgodnie z lokalnymi wzorami wrażliwości patogenów (GR: C), dobór antybiotyku trzeba dostosować do wyników posiewu moczu (GR: B). Długoterminowa profilaktyka antybiotykowa jest nieefektywna (GR: A).

Podsumowanie zaleceń w aktualnych wytycznych opiera się na tym szeroko zakrojonym przeglądzie (*Tenke i wsp.*, 2008) zaktualizowanym danymi z rozdziału 9. „Zakażenia urologiczne” (*Naber i wsp.*, 2010) i ostatnich badań na temat cewników (*Pickard i wsp.*, 2012).

3F.6. Podsumowanie rekomendacji

ZALECENIA	GR
Zagadnienia ogólne	
1. Pisemne protokoły pielęgnacji cewnika są niezbędne.	B
2. Pracownicy służby zdrowia powinni przestrzegać protokołów higieny rąk i konieczności korzystania z jednorazowych rękawiczek, opiekując się pacjentami zacewnikowanymi.	A
Dobór i założenie cewnika	
3. Cewnik powinien zostać wprowadzony w warunkach aseptycznych.	B
4. Uszkodzenie cewki moczowej powinno zostać zminimalizowane przez zastosowanie odpowiedniego środka poślizgowego i najmniejszej możliwej średnicy cewnika.	B
5. Cewniki impregnowane antybiotykiem mogą zmniejszyć częstość bezobjawowego bakteriomoczu przy kilkudniowym jego stosowaniu. Nie ma jednak żadnych dowodów na to, że zmniejszają częstość objawowych zakażeń. Dlatego też nie mogą być rutynowo zalecane.	B
6. Wykazano w kilku badaniach, że aluminiowe cewniki pokryte warstwą srebra wpływają na znaczne zmniejszenie częstości występowania bezobjawowego bakteriomoczu, ale tylko wtedy, gdy stosuje się do <1 tyg. Słabe lub sprzeczne są wyniki dotyczące redukcji objawowego ZUM. Niezbędne jest przeprowadzenie większych badań klinicznych. Nie można określić jasnych zaleceń.	B
Zapobieganie	
7. Układ drenujący cewnika powinien pozostawać zamknięty.	A
8. Czas utrzymywania cewnika powinien być jak najkrótszy.	A

ZALECENIA		GR
9.	Miejscowe środki przeciwbakteryjne lub antybiotyki stosowane na cewniku, do cewki moczowej lub okolicy ujścia cewki nie są zalecane.	A
10.	Korzyści z profilaktycznego stosowania antybiotyków i substancji antyseptycznych nigdy nie zostały ustalone, w związku z tym nie są one zalecane.	A
11.	Usunięcie cewnika po planowych neurologicznych operacjach przed północą dnia zabiegu może być korzystne.	B
12.	Długoterminowe cewniki założone na stałe powinny być wymieniane w terminach dostosowanych do potrzeb indywidualnych pacjentów, ale muszą zostać wymienione, zanim dojdzie do ich niedrożności. Nie ma jednak dowodów określających dokładne odstępy czasu pomiędzy ich wymianą.	B
13.	Długoterminowa profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana.	A
14.	Worek drenażowy powinien stale znajdować się poniżej poziomu pęcherza i jego przewodu łączącego.	B
<i>Diagnostyka</i>		
15.	Nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewów moczu u chorych cewnikowanych nieprezentujących objawów ZUM.	B
16.	Przed włączeniem antybiotykoterapii zaleca się pobranie próbki moczu, a także krwi u chorych septycznych, celem wykonania posiewów.	C
17.	Epizody gorączkowe zdarzają się u mniej niż 10% pacjentów cewnikowanych przebywających w placówce opiekuńczej. Niezwykle ważne jest, aby wykluczyć inne przyczyny gorączki.	A
<i>Leczenie</i>		
18.	U chorych zacewnikowanych z bezobjawową bakteriurią antybiotykoterapia nie jest zalecana. Wyjątek stanowi antybiotykoterapia przed inwazyjnym leczeniem urologicznym.	A
19.	W przypadku bezobjawowej kandydurii leczenie przeciwgrzybicze nie jest wskazane. Usunięcie cewnika lub stentu powinno być wzięte pod uwagę.	A/C
20.	Leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest zalecane tylko w przypadku objawowego zakażenia.	B
21.	W przypadku objawowego ZUM związanego z cewnikowaniem rozsądna wydaje się wymiana lub usunięcie cewnika z dróg moczowych założonego przed więcej niż 7 dniami.	B
22.	Leczenie empiryczne powinno opierać się na antybiotykach o szerokim spektrum działania, zgodnie z lokalnymi wzorami wrażliwości patogenów.	C
23.	Po uzyskaniu wyników posiewu moczu należy dostosować antybiotykoterapię do antybiogramu.	B
24.	W przypadku objawowej kandydurii należy włączyć leczenie przeciwgrzybicze.	B
25.	Bakteriuria po usunięciu cewnika u starszych chorych zwykle nie wymaga leczenia, jeśli pozostaje bezobjawowa.	C
<i>Alternatywne układy/systemy drenowania dróg moczowych</i>		
26.	Istnieje niewiele dowodów na to, że pooperacyjne przerywane cewnikowanie zmniejsza ryzyko bakteriurii w porównaniu z cewnikiem założonym na stałe. Nie ma zaleceń do jego stosowania.	C
27.	W wybranej grupie pacjentów cewniki nadłonowe, cewniki zewnętrzne oraz cewnikowanie do CIC są bardziej preferowane od cewników dopęcherzowych założonych na stałe.	B
28.	Nie ma dowodów na to, że profilaktyka antybiotykowa u pacjentów stosujących CIC zmniejsza częstość występowania bakteriomoczu, dlatego nie jest zalecana.	B
<i>Długoterminowa kontrola po leczeniu</i>		
29.	Chorzy z utrzymywanym cewnikiem dopęcherzowym przez ≥ 10 lat powinni być corocznie poddawani badaniom przesiewowym w kierunku raka pęcherza moczowego.	C

CIC – czyste przerywane cewnikowanie, GR – stopień rekomendacji, ZUM – zakażenia układu moczowego

3G. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI

3G.1. Wstęp

Zakażenia układu moczowego u dzieci są częstym problemem zdrowotnym występującym z częstością niewiele rzadszą niż infekcje górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Częstość występowania zakażeń układu moczowego jest zależna od wieku i płci. W pierwszym roku życia, a szczególnie w pierwszych 3 miesiącach życia, ZUM występuje częściej u chłopców (3,7%) niż dziewcząt (2%). Po tym okresie zapadalność wynosi do

3% wśród dziewcząt i 1,1% wśród chłopców. Zakażenie dróg moczowych jest najczęstszą przyczyną gorączki nieznanego pochodzenia u chłopców <3. r.ż. Obraz kliniczny ZUM u niemowląt i małych dzieci może obejmować zarówno gorączkę, jak i objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz dolnych i górnych dróg moczowych.

Wnikliwe badania powinny zostać przeprowadzane po dwóch epizodach ZUM u dziewcząt i jednym u chłopców (GR: B). Celem jest wykluczenie występowania przeszkody w odpływie moczu, odpływu (refluku) pęcherzowo-moczowodowego (OPM, łac. *refluxus vesicoureteralis*) i dysfunkcji mikcji, np. powodowanych przez zaburzenia neuropatyczne.

Bliznowacenie nerek spowodowane przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek rozwija się w bardzo młodym wieku ze względu na połączenie ZUM, wewnątrznerkowych odpływów i OPM. Czasami pojawia się już w wieku płodowym na podłożu dysplazji. Bliznowacenie nerek może prowadzić do poważnych długotrwałych powikłań, takich jak nadciśnienie i przewlekła niewydolność nerek.

Odpływ pęcherzowo-moczowodowy powinien być leczony poprzez przewlekłą profilaktykę antybiotykową (GR: B). Przeszczepienie moczowodu lub endoskopowe leczenie jest zarezerwowane dla niewielkiej, szczególnej grupy dzieci z przełomową infekcją (GR: B).

W leczeniu ZUM u dzieci krótkotrwałe schematy antybiotykoterapii nie są zalecane i dlatego leczenie powinno być kontynuowane przez 5–7 dni, a nawet dłużej (GR: A). Jeśli dziecko jest poważnie chore z współwystępującymi wymiotami i odwodnieniem, niezbędna jest hospitalizacja i pozajelitowe podanie antybiotyków (GR: A). Dalsze, szczegółowe informacje dostępne są w wytycznych EAU dotyczących urologii dziecięcej.

3G.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Drugi moczowe są częstym źródłem infekcji u dzieci i niemowląt. Jest to najczęstsze zakażenie bakteryjne u dzieci <2. r.ż. (Jodal, 1987) (LE: 2a). Zakażenia układu moczowego przebiegają zazwyczaj łagodnie, ale we wczesnym etapie niemowlęctwa mogą prowadzić do bliznowacenia nerek, zwłaszcza ze współwystępującymi wadami wrodzonymi w obrębie dróg moczowych. Opóźnione następstwa związane z bliznowaceniem nerek to m.in. nadciśnienie, białkomocz, uszkodzenia nerek, a nawet przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializoterapii u znacznej liczby dorosłych (Jacobson, 1989) (LE: 2a).

Ryzyko ZUM w pierwszej dekadzie życia wynosi 1% u mężczyzn i 3% u kobiet (Foxman, 2002). Sugeruje się, że podczas okresu szkolnego 5% uczennic i do 0,5% uczniów przechodzi co najmniej jeden epizod ZUM. Częstość występowania jest różna dla dzieci <3. miesiąca życia, kiedy to jest bardziej powszechna u chłopców. Częstość występowania bezobjawowego bakteriomoczu wśród noworodków wynosi 0,7–3,4%, u niemowląt <3. miesiąca życia 0,7–1,3% i 0,2–0,8% wśród chłopców i dziewcząt w wieku przedszkolnym (Foxman, 2002). Częstość występowania objawowego bakteriomoczu wynosi 0,14% u noworodków i wzrasta do 0,7% u chłopców i 2,8% u dziewcząt w wieku <6 miesięcy. Ogólny odsetek nawrotów u noworodków według doniesień wynosi 25% (Foxman, 2002; Schulman, 2004).

Częstym czynnikiem odpowiedzialnym za ZUM są patogenne bakterie Gram-ujemne, a zwłaszcza bakterie jelitowe. Spośród nich *E. coli* jest odpowiedzialna za ok. 90% epizodów ZUM (Shapiro, 1992). Bakterie Gram-dodatnie (a w szczególności enterokoki i gronkowce) są przyczyną 5–7% przypadków. Zakażenia szpitalne wykazują szerszy wachlarz bardziej agresywnych bakterii, takich jak *Klebsiella*, *Serratia* i *Pseudomonas* spp.

Paciorkowce grupy A i B są stosunkowo częstą przyczyną ZUM wśród noworodków (Richards i wsp., 1999). Istnieje coraz silniejsza tendencja do wyizolowania *Staphylococcus saprophyticus* w ZUM u dzieci, aczkolwiek rola tych bakterii jest wciąż dyskusyjna (Abrahamsson i wsp., 1993).

Drugi moczowe są jałową przestrzenią wyścieloną nieprzepuszczalną powłoką. Najczęstszym mechanizmem infekcji jest droga wstępująca. Zakażenia szpitalne oraz droga krwiopochodna w przebiegu infekcji układowej występują znacznie rzadziej (Ma i Shortlife, 2004).

Przeszkoda w odpływie moczu i zaburzenia czynnościowe należą do najczęstszych przyczyn infekcji dróg moczowych. Stulejka predysponuje do ZUM (Craig i wsp., 1996; To i wsp., 1998) (LE: 2a). *Enterobacteriaceae* pochodzące z mikroflory jelitowej kolonizują worek napletkowy, powierzchnię żołędzi i dystalny odcinek cewki moczowej. Wśród tych bakterii obecne są szczepy *E. coli*, zaopatrzone w P fimbrie, które przywierają do wewnętrznej blaszki napletka i komórek nabłonka uroepitelialnego (Fussell i wsp., 1988).

Różnorodne wady wrodzone dróg moczowych mogą powodować ZUM przez stanowanie przeszkody w odpływie moczu, np. zastawki cewki moczowej, niedrożność połączenia miedniczkowo-moczowodowego lub obturacyjny zastój moczu (np. zespół niedorozwoju mięśni brzucha zwany inaczej zespołem suszonej śliwki). Bardziej prozaiczne, ale istotne przyczyny ZUM, to m.in. sklejanie się warg sromowych i przewlekłe zaparcia (Abrahamsson i wsp., 1993).

Dysfunkcyjne mikcje u zdrowego dziecka mogą być spowodowane rzadkim opróżnianiem pęcherza wspomaganym przez różne sposoby mające opóźnić mikcję, np. krzyżowanie nóg czy siedzenie na piętach (Wan i wsp., 1995). Neurogenne dysfunkcje pęcherza (jak np. rozszczep kręgosłupa lub dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa) może prowadzić do zalegania moczu po mikcji i wtórnego OPM (Schulman, 2004).

Związek między uszkodzeniem nerek i ZUM jest kontrowersyjny. Mechanizm w nefropatii zaporowej jest oczywisty, ale bardziej subtelne zmiany występują w przypadku OPM. Niezbędnymi czynnikami są m.in. OPM, refluks wewnątrznerkowy i ZUM. Muszą współistnieć we wczesnym dzieciństwie, kiedy rosnąca nerka może być podatna na infekcje miększu. W późniejszym okresie dzieciństwa obecność bakteriomoczu wydaje się nieistotna dla postępu istniejących lub powstawania nowych blizn. Kolejnym czynnikiem mylącym jest fakt, że wiele tak zwanych blizn jest w rzeczywistości tkankami dysplastycznymi nerek, które rozwijają się w okresie życia płodowego (Yeung i wsp., 1997).

Objawy są niespecyficzne i różnią się w zależności od wieku dziecka i stopnia ciężkości choroby. Zapalenie jądra i najądrza jest bardzo nietypowe. Przy pojawieniu się bólu i objawów zapalenia moszny należy wykluczyć skręt szypuły jądra.

Zakażenia układu moczowego u noworodków mogą być niespecyficzne. U małych dzieci ZUM może ujawniać

się wraz z objawami ze strony układu pokarmowego, takimi jak wymioty i biegunka. W ciągu pierwszych tygodni życia 13,6% pacjentów z gorączką ma ZUM (*Lin i wsp., 2000*). Wstrząs septyczny rzadko jest pierwszym objawem. Objawy ZUM mogą być niejasne u małych dzieci, ale później, po przekroczeniu 2. r.ż. częste oddawanie moczu, dyzuria i bóle nadłonowe, brzucha lub łędźwiowe mogą występować z lub bez gorączki.

3G.3. Klasyfikacja

Zakażenia układu moczowego mogą być klasyfikowane jako pierwszorazowe i nawrotowe lub według stopnia ciężkości.

Nawrotowe ZUM można podzielić na trzy grupy (*Ma i Shortlife, 2004*):

- *zakażenia niedoleczone*: subterapeutyczna dawka środka przeciwbakteryjnego, niezgodność z leczeniem, złe wchłanianie antybiotyku, oporność patogenów,
- *bakteryjna uporczywość*: może być związana z ogniskiem przetrwałego zakażenia dróg moczowych. Konieczna może być chirurgiczna lub farmakologiczna korekcja zaburzeń dróg moczowych,
- *reinfekcja*: każdy epizod jest nowo powstałym zakażeniem nabytym z mikroflory okolicy okołocewkowej, kroczonej lub okołoodbytniczej.

Z klinicznego punktu widzenia ciężkie i nieskomplikowane postaci ZUM powinny być różnicowane, gdyż stopień nasilenia objawów dyktuje pilność diagnostyki i wdrożenia leczenia (tabela 11).

Ciężkie zakażenia układu moczowego: Ciężka postać ZUM objawia się uporczywą gorączką $>39^{\circ}\text{C}$, obniżeniem

Tabela 11. Klasyfikacja kliniczna zakażeń układu moczowego (ZUM) u dzieci

Ciężkie ZUM	Nieskomplikowane ZUM
gorączka $>39^{\circ}\text{C}$	stan podgorączkowy
uporczywe wymioty	dobra przyswajalność płynów
ciężkie odwodnienie	niewielkie odwodnienie
słaba odpowiedź na leczenie	dobra odpowiedź na leczenie

samopoczucia, uporczywymi wymiotami oraz średnim lub ciężkim odwodnieniem.

Niepowikłane zakażenia układu moczowego: Dziecko z prostym ZUM może mieć łagodną gorączkę, ale jest w stanie przyjmować płyny i leki doustnie. Dziecko jest tylko nieznacznie odwodnione i prezentuje dobrą odpowiedź na wdrożone leczenie. Jeśli oczekiwany poziom odpowiedzi na leczenie spada, dziecko powinno być traktowane jak w ciężkim ZUM.

3G.4. Diagnostyka

3G.4.1. Badanie fizykalne

Należy obowiązkowo wykluczyć stulejkę, sklejanie warg sromowych, objawy odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenie jądra i najądrza oraz znamion kojarzonych

z rozszczepem kręgosłupa, jak np. nadmierne owłosienie okolicy krzyżowej. Brak gorączki nie wyklucza obecności stanu zapalnego.

3G.4.2. Diagnostyka laboratoryjna

Ostateczne rozpoznanie zakażenia u dzieci wymaga uzyskania pozytywnego wyniku posiewu moczu (*Ma i Shortlife, 2004; Zorc i wsp., 2005*). Mocz należy pobrać w bakteriologicznie wiarygodnych warunkach (*Cavagnaro i wsp., 2005*). Pozytywny wynik posiewu moczu jest zdefiniowany jako obecność $>100\ 000$ cfu/mL patogenu jednego gatunku. Próbkę moczu może być trudna do pobrania u dziecka <4 . r.ż. Zaleca się wykorzystanie jednej z kilku metod, ponieważ istnieje duże ryzyko zanieczyszczenia próbki (*Koch i Zuccolotto, 2003; Watson, 2004*).

3G.4.2.1. Pobranie próbki moczu

Aspiracja z nakłucia nadłonowego pęcherza: Nadłonowa aspiracja pęcherza moczowego jest sposobem najbardziej czułym, mimo iż mocz można uzyskać w 23–99% przypadków (*Koch i Zuccolotto, 2003; Ma i Shortlife, 2004*).

Cewnikowanie pęcherza moczowego: Cewnikowanie pęcherza moczowego jest także dość czułą metodą uzyskania próbki moczu do posiewu, chociaż związane jest z ryzykiem wprowadzenia patogenów odpowiedzialnych za zakażenia wewnątrzszpitalne (*Hellerstein, 2002; Ma i Shortlife, 2004*).

Worek zbiorczy przylepiony na genitalia: Badania prospektywne wykazały wysoką częstość występowania wyników fałszywie dodatnich 85–99% (*Koch i Zuccolotto, 2003; Ma i Shortlife, 2004*). Metoda ta jest pomocna, gdy posiew jest negatywny (*Koch i Zuccolotto, 2003; Ma i Shortlife, 2004*) i ma korzystną wartość predykcyjną ok. 15% (*Cavagnaro i wsp., 2005*). W celu uzyskania próbki moczu u dzieci <2 lat (dziewczynki oraz chłopcy nieobrzezani i niekontrolujący zwieracza) najlepiej skorzystać z aspiracji nadłonowej pęcherza moczowego lub cewnikowania pęcherza moczowego. U starszych dzieci z kontrolą zwieracza pobranie moczu ze środkowego strumienia jest możliwe i jest metodą wiarygodną (*Koch i Zuccolotto, 2003*).

3G.4.2.2. Kwantyfikacja bakteriomoczu

Końcowe stężenie bakterii w moczu jest bezpośrednio związane ze sposobem pobrania próbki, diurezą oraz sposobem przechowywania i transportu próbki (*Zorc i wsp., 2005*). Klasyczna definicja znaczącego bakteriomoczu – $>10^5$ cfu/mL jest nadal wykorzystywana i zależy od środowiska klinicznego (*Watson, 2004; Zorc i wsp., 2005*).

Obecność ropomoczu (>5 leukocytów w polu widzenia) i bakteriomoczu w świeżej próbce moczu potwierdzają diagnozę kliniczną ZUM (*Watson, 2004*).

W przypadku uzyskania próbki moczu u chłopców poprzez cewnikowanie pęcherza posiew moczu jest uważany za pozytywny, jeśli ilość bakterii wynosi $>10^4$ cfu/mL. Chociaż Hoberman (*Hoberman i Wald, 1997*) określił rodzaj mikroorganizmów w 65% przypadków posiewów ze wzrostem pomiędzy 10 000

Tabela 12. Kryteria rozpoznania zakażeń układu moczowego u dzieci

Próbka moczu pobrana z aspiracji nadłonowej z pęcherza moczowego	Próbka moczu pobrana poprzez cewnikowanie pęcherza	Próbka moczu ze środkowego strumienia
Jakiegokolwiek miano cfu/mL (co najmniej 10 identycznych kolonii)	≥ 1000 – $50\,000$ cfu/mL	$\geq 10^4$ cfu/mL + obecność objawów $\geq 10^5$ cfu/mL bez objawów

cfu – jednostka tworząca kolonię

a $50\,000$ cfu/mL, to mieszany wzorzec wzrostu sugerował zanieczyszczenie. W takich przypadkach lepiej jest powtórzyć posiew i przeanalizować obecność innych czynników, takich jak ropomocz, azotyny lub inne markery biochemiczne (Zorc i wsp., 2005). Posiew uzyskany z moczu pobranego ze środkowego strumienia lub worka zbiorczego jest uważany za dodatni przy wzroście $\geq 10^5$ cfu/mL (Cavagnaro i wsp., 2005) (tabela 12).

3G.4.2.3. Inne wskaźniki biochemiczne

Obecność innych markerów biochemicznych w próbce moczu jest bardzo przydatna w diagnostyce ZUM (Ma i Shortlife, 2004). Najczęstszymi markerami, zazwyczaj połączonymi w teście paskowym, są azotyny i esteraza leukocytarna.

Azotyny: Obecne w moczu azotyny powstają w wyniku redukcji azotanów przez bakterie Gram-ujemne. Jeśli zakażenie jest wywołane przez bakterie Gram-dodatnie, wynik testu może być negatywny (Cavagnaro i wsp., 2005; Ma i Shortlife, 2004). Inne ograniczenia testu na obecność azotynów:

- nie wszystkie uropatogeny redukują azotany do azotynów – np. *Pseudomonas aeruginosa* lub enterokoki,
- nawet patogeny produkujące azotyny mogą wykazać wynik negatywny ze względu na krótki czas tranzytu moczu poprzez pęcherz moczowy w przypadku dużej diurezy i rozcieńczenia moczu (jak np. u noworodków),
- test na obecność azotynów ma czułość od 45–60%, ale bardzo dobrą swoistość od 85–98% (Deville i wsp., 2004; Ma i Shortlife, 2004; Watson, 2004).

Esteraza leukocytarna: Esteraza leukocytarna wytwarzana jest przez granulocyty, w tym leukocyty. Test na jej obecność ma czułość 48–86% i swoistość 17–93% (Deville i wsp., 2004; Hoberman i Wald, 1997; Ma i Shortlife, 2004; Watson, 2004).

Połączenie testu na obecność azotynów i esterazy leukocytarnej poprawia czułość i swoistość, ale niesie ryzyko wyników fałszywie dodatnich (Deville i wsp., 2004).

Test paskowy stał się użyteczny do szybkiego i niezawodnego wykluczenia obecności ZUM pod warunkiem, że oba testy są negatywne. Jeśli wynik jest dodatni, konieczne jest potwierdzenie wyników z objawami klinicznymi i innymi badaniami (Deville i wsp., 2004; Watson, 2004).

Bakteriomocz bez ropomoczu może występować w następujących przypadkach:

- zanieczyszczenia bakteryjnego próbki,
- kolonizacji (bezobjawowego bakteriomoczu),
- pobrania próbki przed wystąpieniem reakcji zapalnej.

W takich przypadkach zaleca się powtórzenie badania ogólnego moczu po 24 godz. Nawet u dzieci gorączkujących z dodatnim posiewem moczu brak ropomoczu może podważać rozpoznanie ZUM. Przeciwnie, bezobjawowy bakteriomocz z jednoczesnym przebiegiem septycznym odpowiedzialnym za wystąpienie gorączki musi być brany pod uwagę.

Bakteriurię bez ropomoczu znajduje się w 0,5% próbek. Odsetek ten dobrze koresponduje z szacowanym wskaźnikiem bezobjawowego bakteriomoczu w dzieciństwie (Hoberman i Wald, 1997; Wettergren i Jodal, 1990) (LE: 2a).

Ropomocz bez bakteriomoczu może występować w następujących przypadkach:

- niedokończonego leczenia przeciwbakteryjnego ZUM,
- kamicy dróg moczowych i obecności ciał obcych,
- zakażenia wywołanego przez *Mycobacterium tuberculosis* i inne uciążliwe bakterie, jak np. *Chlamydia trachomatis*.

Tak więc zarówno bakteriomocz, jak i ropomocz nie mogą być uznane za wiarygodne parametry służące do zdiagnozowania lub wykluczenia ZUM. Ich ocena może być uzależniona od innych czynników, takich jak stopień nawodnienia, metoda pobrania próbki moczu, tryb wirowania, objętość, w jakiej zawieszają się osady i subiektywna interpretacja wyników (Stamm, 1983). Jednakże zgodnie z Landau i wsp. (1994) ropomocz u gorączkujących dzieci wskazuje na ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Z tych wszystkich powodów u noworodków i dzieci <6. miesiąca życia zarówno ropomocz, bakteriomocz, jak i test na obecność azotynów oddzielnie mają minimalną wartość predykcyjną dla ZUM (Hoberman i wsp., 1993; Piercey i wsp., 1993) (LE: 3). W przeciwieństwie do tego predykcyjna dodatnia wartość barwienia metodą Grama w ropomoczu wynosi 85% (Hoberman i Wald, 1997) (LE: 2b). U starszych dzieci ropomocz z dodatnim wynikiem testu na obecność azotynów jest bardziej niezawodny w diagnostyce ZUM z dodatnią wartością predykcyjną 98%.

Łączne występowanie bakteriomoczu i ropomoczu u gorączkujących dzieci oraz wynik ≥ 10 w polu widzenia/mm³ i miano bakterii $\geq 50\,000$ cfu/mL w próbce pobranej przez cewnikowanie są znamienne dla ZUM i wykluczają zanieczyszczenie próbki (Hoberman i Wald, 1997; Hoberman i wsp., 1993).

Białko C-reaktywne: Mimo że niespecyficzne u gorączkujących dzieci z bakteriomoczem białko C-reaktywne (CRP, ang. *C-reactive protein*) wydaje się użyteczne w różnicowaniu między ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek a innymi przyczynami bakteriurii. Za znamienne CRP jest uznawane w stężeniach >20 $\mu\text{g/mL}$.

Moczowa N-acetylo-β-glukozaminidaza: Moczowa N-acetylo-β-glukozaminidaza jest markerem uszkodzenia cewkowego. Jest podwyższona w ZUM z gorączką i może stać się niezawodnym markerem diagnostycznym w ZUM, chociaż jest także podwyższona w OPM (*Jantusch i wsp., 1994*).

Interleukina-6: Kliniczne zastosowanie stężenia IL-6 w ZUM (*Benson i wsp., 1994*) jest ciągle na etapie badań.

3G.4.3. Diagnostyka obrazowa dróg moczowych

Spełniająca kryteria „złotego standardu” technika obrazowania musi być opłacalna, bezbolesna, bezpieczna i charakteryzować się brakiem lub minimalnym narażeniem na promieniowanie, jak również mieć zdolność wykrywania znaczących anomalii strukturalnych. Obecne techniki nie spełniają wszystkich powyższych wymagań.

3G.4.3.1. Ultrasonografia

Ultrasonografia stało się bardzo przydatną metodą obrazowania u dzieci z uwagi na jej bezpieczeństwo, szybkość i wysoką dokładność w identyfikowaniu anatomii i grubości miąższu nerki oraz układu zbiorczego (*Kass i wsp., 1992*). Ultrasonografia narażona jest na ocenę subiektywną, a więc zależną od operatora i nie daje żadnych informacji na temat czynności nerek. Daje jednak możliwość rozpoznawania blizn, chociaż nie tak dobrze jak w przypadku scyntygrafii ^{99m}Tc DMSA (*Kass i wsp., 1992; Pickworth i wsp., 1995*) (LE: 2a). Technika ta wykazuje się bardzo dużą czułością. Urografia wydzielnicza zarezerwowana jest dla tych przypadków, gdy jej wyniki muszą być poddane weryfikacji anatomicznej (*Kangaroo i wsp., 1985*) (LE: 2a).

3G.4.3.2. Badania radioizotopowe

^{99m}Tc DMSA jest radiofarmaceutykiem, który wiąże się z komórkami błony podstawnej kanalików proksymalnych nerek; połowa dawki pozostaje w korze nerek po 6 godz. Technika ta jest przydatna w ustalaniu funkcjonalnej masy nerek i zapewnia dokładne rozpoznanie korowego bliznowacenia, uwidaczniając obszary hipoaktywności, co wskazuje na brak lub upośledzenie funkcji. Zakażenia układu moczowego zakłóca wychwyt tego radioizotopu przez komórki kanalik bliższego nerek i może ukazywać obszary ogniskowego uszkodzenia miąższu nerek. Ognisko w miąższu nerki o kształcie gwiazdy może wskazywać na ostry epizod odmiedniczkowego zapalenia nerek. Ogniskowa wada w korze nerek zazwyczaj wskazuje na przewlekłe uszkodzenie i bliznowacenie nerek (*Britton, 1998; Kass, 1994; Stutley i Gordon, 1992*) (LE: 2a).

Ogniskowe bliznowacenie i jednolita utrata miąższu nerek w badaniu ^{99m}Tc DMSA na ogół związane jest z OPM (nefropatia refluksowa) (*Jakobsson i wsp., 1992; Rosenberg i wsp., 1992*). *Rushton i wsp. (1992)* stwierdzili, że znaczne zbliźnowacenie nerek może rozwinąć się niezależnie od istnienia lub braku OPM. *Ransley i Risdon (1975)* donoszą, że ^{99m}Tc DMSA wykazuje 100% swoistość

i czułość na poziomie 80% w diagnostyce bliznowacenia nerek.

Technika scyntygrafii ^{99m}Tc DMSA może być przydatna we wczesnej diagnostyce ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Wyniki badań u ok. 50–85% dzieci są dodatkowo już w pierwszym tygodniu choroby. Minimalne ubytki miąższu charakteryzujące się nieznacznymi obszarami hipoaktywności mogą ulec regresji dzięki antybiotykoterapii (*Risdon, 1987; Risdon i wsp., 1994*). Jednak wady trwające >5 miesięcy uważane są za bliznowacenie nerki (*Jakobsson i Svensson, 1997*) (LE: 2a).

Scyntygrafia ^{99m}Tc DMSA jest uważana za metodę bardziej czułą niż urografia i USG w wykrywaniu bliznowacenia nerki (*Bircan i wsp., 1995; Elison i wsp., 1992; MacKenzie i wsp., 1994; Rushton i wsp., 1988*). Pozostaje pytanie, czy scyntygrafia radioizotopowa może zastąpić USG jako pierwszoplanowe badanie diagnostyczne u dzieci z ZUM (*Mucci i Maquire, 1994; Westwood i wsp., 2005*).

3G.4.3.3. Cystouretrografia

Konwencjonalna/klasyczna cystouretrografia mikcyjna: Cystouretrografia mikcyjna (VCU, ang. *voiding cystourethrography*) jest najczęściej stosowanym badaniem radiologicznym do oceny dolnych dróg moczowych, szczególnie z OPM. Jest niezbędna w diagnostyce ZUM u dzieci <1. r.ż. Jej głównymi wadami są: zwiększone ryzyko infekcji, konieczność wstecznego napełnienia pęcherza moczowego oraz narażenie na szkodliwe działanie promieniowania (*Haycock, 1991*). W ostatnich latach niskie dawki dostosowane do VCU we fluoroskopii zostały wykorzystane do oceny OPM u dziewcząt w celu zminimalizowania narażenia radiologicznego (*Kleinman i wsp., 1994*). Cystouretrografia mikcyjna jest niezbędna w ocenie dziecięcych ZUM przebiegających z gorączką nawet w obecności prawidłowego obrazu USG. U nawet do 23% z tych pacjentów można ujawnić OPM (*Kass i wsp., 2000*).

Cystografia radioizotopowa: Badanie to jest wykonywane przez przedłużenie okresu skanowania po podaniu pentaoctanu dietylenowego triaminy (DTPA, ang. *diethylene triamine pentaacetic acid*) ^{99m}Tc lub merkapto-acetylo-triglicyny (MAG-3, ang. *mercapto-acetyl-triglycine*) w ramach badania scyntygrafii dynamicznej nerek. Reprezentuje atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnej cystografii, zwłaszcza u chorych z OPM z uwagi na jego mniejszą dawkę promieniowania. Niedogodnościami są słaba rozdzielczość obrazu i trudności w wykrywaniu zaburzeń dolnych dróg moczowych (*DeSadeleer i wsp., 1994; Piaggio i wsp., 2003*).

Cystosonografia: Do diagnostyki OPM wprowadzono metodę obrazowania USG, wykorzystującą wzmocnienie obrazu poprzez podanie kontrastu. Badanie za pomocą tej metody eliminuje narażenie na promieniowanie (*Piaggio i wsp., 2003; Westwood i wsp., 2005*). Dalsze badania są niezbędne do określenia roli tej nowej techniki obrazowania w ZUM.

3G.4.3.4. Dodatkowe metody obrazowania

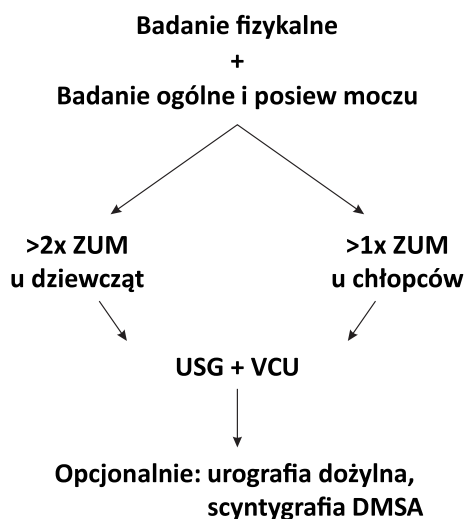
Urografia pozostaje cennym narzędziem w ocenie układu moczowego u dzieci, ale jej wykorzystanie w ZUM jest dyskusyjne, chyba że wstępne obrazowania wykazały nieprawidłowości, które wymagają dalszej diagnostyki. Główną wadą urografii u niemowląt jest ryzyko wystąpienia skutków ubocznych związane z narażeniem na promieniowanie i środki kontrastowe (*Vela Navarrete, 1993*). Należy też dodać, że rola urografii zmniejsza się wraz ze wzrostem możliwości technicznych TK (*Huang i wsp., 1992*) i MRI. Jednak wskazania do ich zastosowania są nadal ograniczone w ZUM.

3G.4.3.5. Badanie urodynamiczne

Przy podejrzeniu zaburzeń mikcji, jak np. nietrzymanie moczu, zaleganie moczu po mikcji oraz zwiększona grubość ściany pęcherza moczowego, należy rozważyć wykonanie badania urodynamicznego z uroflowmetrią (wideo), cystometrią, profilometrią cewkową i elektromiografią.

3G.4.4. Schemat postępowania diagnostycznego

Prawdopodobnie badania przesiewowe noworodków w kierunku bezobjawowej bakteriurii nie zapobiegają bliźnowaceni nerek w przebiegu odmiedniczkowego zapalenia nerek, gdyż zmiany te zwykle pojawiają się w bardzo wczesnym okresie niemowlęctwa. Tylko u niewielkiej części dzieci ZUM ma podłoże wynikające z zaburzeń urologicznych. Zaleca się więc przeprowadzenie głębszej diagnostyki po dwóch epizodach ZUM u dziewczynek i jednym u chłopców (rycina 4), lecz nie dotyczy to przypadków ABU (*DeSadeleer i wsp., 1994; Kass i wsp., 2000; Majd i wsp., 1991; Piaggio i wsp., 2003; Smellie i Rigden, 1995; Vela Navarrete, 1993*). Potrzeba wykonania scyntygrafii DTPA/MAG-3 jest zależna od wyników USG,



Ryc. 4. Schemat postępowania diagnostycznego w zakażeniach układu moczowego u dzieci.

DMSA – kwas 2,3-dimerkaptobursztynowy, USG – ultrasonografia, VCU – cystourethrografia mikcyjna

szczególnie jeśli istnieje podejrzenie zmiany o charakterze uropatii zaporowej.

3G.5. Postępowanie

Leczenie ma cztery zasadnicze cele:

- eliminację objawów i wyeliminowanie bakteriomoczu w ostrym epizodzie,
- zapobieganie bliźnowaceni nerek,
- profilaktykę nawrotowych ZUM,
- korekcję towarzyszących wad urologicznych.

3G.5.1. Ciężkie zakażenia układu moczowego

Ciężkie ZUM wymagają odpowiedniego nawodnienia oraz leczenia przeciwbakteryjnego, najkorzystniej z użyciem cefalosporyn (trzeciej generacji). W przypadku podejrzenia ZUM spowodowanego przez bakterie Gram-dodatnie zaleca się podawanie aminoglikozydów w połączeniu z ampicyliną lub amoksycyliną / kwasem klawulanowym (*Broseta, 1999*) (LE: 2a). Leczenie przeciwdrobnoustrojowe należy włączyć empirycznie z jak najszybszą modyfikacją zależną od wyników posiewu. U chorych uczulonych na cefalosporyny można stosować aztreonam i gentamycynę. W przypadku konieczności stosowania aminoglikozydów zaleca się monitorowanie ich stężenia w surowicy celem dostosowania dawkowania. Należy unikać stosowania chloramfenikolu, sulfonamidów, tetracyklin, ryfampicyny, amfoterycyny B i fluorochinolonów. Powinno się unikać stosowania ceftriaksonu ze względu na jego niepożądane skutki uboczne, jak np. żółtaczkę.

Różnorodne środki przeciwbakteryjne mogą być stosowane u starszych dzieci z wyjątkiem tetracyklin, które mogą powodować przebarwienia szkliwa zębów. Fluorochinolony mają toksyczne działanie na chrząstki (*Smellie i wsp., 1995*), ale jeśli jest to konieczne, mogą być stosowane jako leczenie drugiego rzutu w poważnych infekcjach, ponieważ skutki uboczne na układ mięśniowo-szkieletowy są umiarkowane i przemijające (*Fluoroquinolone..., 2004; Grady, 2003*). W okresie pierwszych 24–36 godz. należy włączyć terapię pozajelitową. Gdy dziecko przestanie gorączkować i jest w stanie przyjmować płyny, może być podawany środek doustny do zakończenia 10–14 dni leczenia, które może być kontynuowane w warunkach ambulatoryjnych. Daje to pewne korzyści, takie jak zmniejszenie niekorzystnego wpływu psychologicznego na dziecko i większy komfort dla całej rodziny.

Leczenie ZUM w warunkach ambulatoryjnych jest również tańsze, dobrze tolerowane i ostatecznie zapobiega infekcjom oportunistycznym (*Hoberman i Wald, 1997*). Preferowanymi doustnymi środkami przeciwbakteryjnymi są: trimetoprim, kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), cefalosporyny doustne lub amoksycylina z kwasem klawulanowym. Należy zwrócić jednak uwagę, że wskazania do stosowania trimetoprimu są wątpliwe na obszarach o zwiększonej oporności bakterii.

U dzieci <3. r.ż., które mają trudności z przyjmowaniem leków doustnych, wydaje się uzasadnionym

włączenie leczenia pozajelitowego przez 7–10 dni – wyniki takiego leczenia są podobne jak w terapii środkami doustnymi (*Bloomfield i wsp., 2005*).

W przypadku występowania nieprawidłowości w obrębie dróg moczowych (np. OPM lub przeszkoda w odpływie moczu) powinna być uwzględniona interwencja urologiczna. W przypadku wykrycia bliznowacenia nerek pacjent będzie musiał być poddany starannej kontynuacji leczenia przez pediatrę z uwagi na przewidywane następstwa kliniczne, takie jak nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek i nawracające ZUM.

Przeгляд leczenia ZUM przebiegających z gorączką u dzieci przedstawiono na rycinie 5. Dawkowanie środków przeciwbakteryjnych przedstawiono w tabeli 13 (*DGPI, 2003*).

3G.5.2. Nieskomplikowane zakażenia układu moczowego

Nieskomplikowane ZUM u dzieci są zakażeniami o niskim stopniu ryzyka. Zalecane jest doustne leczenie empiryczne trimetoprimem, cefalosporynami lub amoksylicyną z kwasem klawulanowym zależnie od lokalnego wzorca oporności patogenów. Czas leczenia niepowikłanego ZUM lekami doustnymi powinien wynosić 5–7 dni (*Michael i wsp., 2003; Tran i wsp., 2001*) (LE: 1b). Pojedyncza dawka dożylna może zostać podana w przypadkach wątpliwych, jeśli nie ma zaburzeń w obrębie dróg moczowych (*Khan, 1994*) (LE: 2a). Jeśli odpowiedź na leczenie jest słaba lub rozwijają się powikłania, dziecko musi być hospitalizowane celem włączenia leczenia pozajelitowego (*Hellerstein, 1995*).

3G.5.3. Profilaktyka

Jeśli istnieje zwiększone ryzyko odmiedniczkowego zapalenia nerek przy współwystępowaniu np. OPM i nawracających ZUM, zaleca się stosowanie profilaktyki z użyciem

niskich dawek antybiotyków (*Arant, 2001; Smellie i wsp., 1988*) (LE: 2a). Taka profilaktyka może być również stosowana po ostrym epizodzie ZUM do momentu zakończenia badań diagnostycznych. Najbardziej skutecznymi środkami przeciwbakteryjnymi są: nitrofurantoina, trimetoprim, cefaleksyna i cefaclor (*Smellie i wsp., 1988*).

Podziękowania

Rozdział o ZUM u dzieci został zaktualizowany przez współautora Jorge'a Caffaratti Sfulcini (Paediatric Urology, Fundació Puigvert, Barcelona, Hiszpania).

3H. ZAPALENIE CEWKI MOCZOWEJ

3H.1. Wstęp

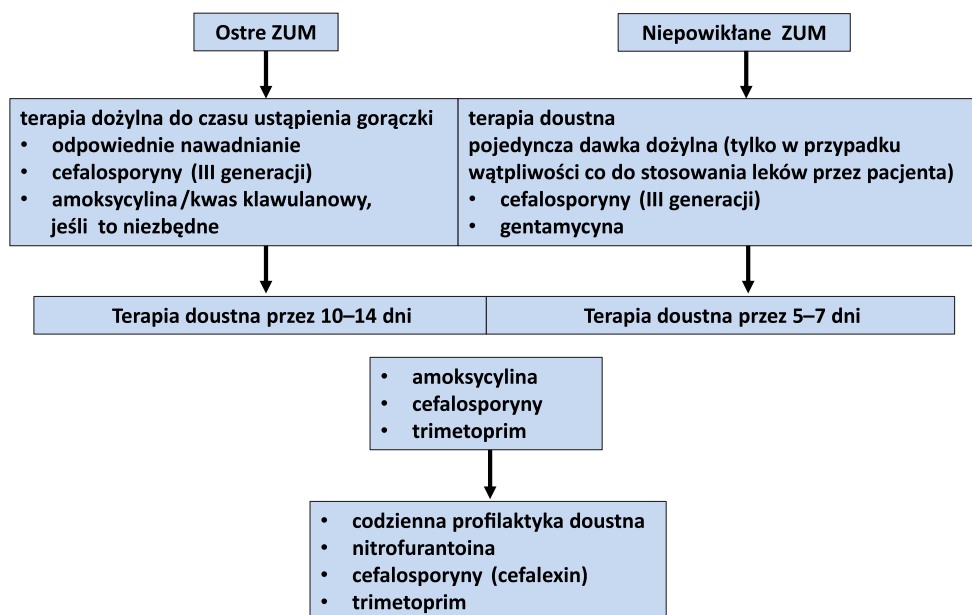
Zapalenie cewki moczowej (łac. *urethritis*) manifestuje się zazwyczaj objawami o charakterze LUTS. W niniejszych wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki i antybiotykoterapii bakteryjnego zapalenia cewki moczowej.

3H.2. Metody

Niniejsze zalecenia ustanowione zostały na podstawie kilku wytycznych krajów europejskich i zgodnie z zaleceniami Centrów Kontroli Chorób (CDC, ang. *Centers for Disease Control*) dotyczących chorób przenoszonych drogą płciową (STD, ang. *sexually transmitted disease*) (*Bremer i wsp., 2014; del Rio i wsp., 2012; Plettenberg, 2014; Workowski i Berman, 2010*).

3H.3. Epidemiologia, etiologia i patogenez

Z terapeutycznego i klinicznego punktu widzenia należy odróżniać gonokokowe zapalenie cewki moczowej (łac. *gonorrhoeal urethritis*) i niegonokokowe zapalenie cewki (NGU, łac. *Nongonococcal urethritis*). W Europie Środkowej nieswoiste zapalenia cewki moczowej występują znacznie



Ryc. 5. Leczenie zakażeń układu moczowego przebiegających z gorączką u dzieci. ZUM – zakażenia układu moczowego

Tabela 13. Dawkowanie środków przeciwbakteryjnych u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat (DGPI, 2003)

Lek	Droga podania	Wiek	Dawka 24 godz.	Częstość podania na dobę
Ampicylina	i.v.	3–12 miesięcy	100–300 mg/kg m.c.	3
Ampicylina	i.v.	1–12 r.ż.	60–150 (300) mg/kg m.c.	3
Amoksylicyna	p.o.	3 miesiące–12 r.ż.	50–100 mg/kg m.c.	2–3
Amoksylicyna z kwasem klawulanowym	i.v.	3 miesiące–12 r.ż.	60–100 mg/kg m.c.	3
Amoksylicyna z kwasem klawulanowym	p.o.	3 miesiące–12 r.ż.	37,5–75 mg/kg m.c.	2–3
Cefaleksin				
Leczenie	p.o.	3 miesiące–12 r.ż.	50–100 mg/kg m.c.	3
Profilaktyka	p.o.	1–12 r.ż.	10 mg/kg m.c.	1–2
Cefaklor				
Leczenie	p.o.	3 miesiące–12 r.ż.	50–100 mg/kg m.c.	3
Profilaktyka	p.o.	1–12 r.ż.	10 mg/kg m.c.	1–2
Cefiksım	p.o.	3 miesiące–12 r.ż.	8–12 mg/kg m.c.	1–2
Ceftriakson	i.v.	3 miesiące–12 r.ż.	50–100 mg/kg m.c.	1
Aztreonam	i.v.	3 miesiące–12 r.ż.	(50)–100 mg/kg m.c.	3
Gentamycyna	i.v.	3–12 miesięcy	5–7,5 mg/kg m.c.	1–3
Gentamycyna	i.v.	1–12 r.ż.	5 mg/kg m.c.	1–3
Trimetoprim				
Leczenie	p.o.	1–12 r.ż.	6 mg/kg m.c.	2
Profilaktyka	p.o.	1–12 r.ż.	1–2 mg/kg m.c.	1
Nitrofurantoina				
Leczenie	p.o.	1–12 r.ż.	3–5 mg/kg m.c.	2
Profilaktyka	p.o.	1–12 r.ż.	1 mg/kg m.c.	1–2

mc – masa ciała, p.o. – doustnie, i.v. – dożylnie

częściej niż zapalenia gonokokowe, lecz czynnik etiologiczny pozostaje nieznanym w nawet 50% przypadków (Wetmore i wsp., 2011). Istnieje ścisła korelacja między rozwiązłością i statusem społeczno-ekonomicznym a częstotliwością infekcji wywołanych przez *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*. Infekcje te rozprzestrzeniają się przez kontakt seksualny.

Do patogenów najczęściej wywołujących zapalenie cewki moczowej należą *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* oraz *Ureaplasma urealyticum*. Częstość występowania różnych gatunków waha się w różnych populacjach (Borchardt i wsp., 1995; Busolo i wsp., 1997; Evans i wsp., 1998a, 1998b; Krieger, 1995; Wetmore i wsp., 2011). W badaniu amerykańskim czynnikami etiologicznymi NGU były: *Ureaplasma urealyticum* w 24,0%, *Chlamydia trachomatis* w 22,3%, *Mycoplasma genitalium* w 12,5%, TV w 2,5%, wieloczynnikowe NGU wykryto w 9,5% przypadków, natomiast w 12,5% nie ustalono czynnika sprawczego (Wetmore i wsp., 2011). *Mycoplasma hominis* prawdopodobnie nie powoduje zapalenia cewki moczowej. W większości przypadków *Mycoplasma* i *Ureaplasma* spp. wywołują bezobjawową kolonizację dróg układu moczowo-płciowego.

Czynniki wywołujące zapalenie cewki moczowej pozostają zewnątrzkomórkowo w warstwie nabłonkowej lub wnikają w nabłonek (*N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis*),

powodując zakażenia ropne. Będąc przyczyną zapalenia cewki moczowej chlamydie i gonokoki mogą rozprzestrzeniać się dalej poprzez drogi układu moczowo-płciowego, wywołując zapalenia najądrza u mężczyzn oraz szyjki macicy, błony śluzowej macicy i jajowodów u kobiet. Najnowsze dane sugerują, że *Mycoplasma genitalium* może również powodować zapalenie szyjki macicy i choroby zapalne w obrębie miednicy u kobiet (Haggerty, 2008) (LE: 3). Wydzielina śluzowo-ropna lub ropna, bolesne oddawanie moczu (objawy dyzuryczne) i uczucie swędzenia w obrębie cewki moczowej są objawami zapalenia cewki moczowej. Należy zaznaczyć, że wiele przypadków infekcji cewki moczowej przebiega bezobjawowo.

3H.4. Diagnostyka

Barwienie wydzieliny z cewki moczowej lub wymazu z cewki moczowej metodą Grama, które ujawnia więcej niż pięć leukocytów w polu widzenia (w powiększeniu 1000-krotnym), ewentualnie także wewnątrzkomórkowe gonokoki, takie jak Gram-ujemne dwójki – wskazują na ropne zapalenie cewki moczowej (Swartz i wsp., 1978) (LE: 3, GR: B). Barwienie metodą Grama jest preferowanym szybkim testem diagnostycznym zapalenia cewki moczowej. Laboratoria powinny stosować zatwierdzone testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT, ang. *nucleic acid amplification test*) do wykrywania chlamydii

i rzeżączki – są one najlepszymi dostępnymi testami służącymi do diagnozy zakażenia chlamydiami i gonokokami w odniesieniu do ogólnej czułości, swoistości i łatwości transportu próbki (*Papp i wsp., 2014*). Posiewy w kierunku *N. gonorrhoeae* i chlamydii są przydatne w przypadku niepowodzeń leczenia i monitorowania oporności na aktualne leczenie.

U wszystkich pacjentów z zapaleniem cewki moczowej i podejrzeniem transmisji seksualnej celowe jest określenie mikroorganizmu chorobotwórczego. Jeśli do identyfikacji patogenów stosowany jest NAAT, można wykorzystać próbkę moczu z pierwszego strumienia bez pobierania wymazu z cewki moczowej. Obecność *Trichomonas* sp. udaje się zwykle potwierdzić w badaniu mikroskopowym.

3H.5. Postępowanie

3H.5.1. Leczenie gonokokowego zapalenia cewki moczowej

W wyniku ciągłego rozprzestrzenienia się szczepów *N. gonorrhoeae* opornych na działanie fluorochinolonów ta klasa antybiotyków nie jest już zalecana w leczeniu rzeżączki – może być stosowana w przypadku potwierdzenia wrażliwości zgodnie z wytycznymi krajowymi. Na niektórych obszarach obserwuje się również zwiększenie oporności wobec cefalosporyn, w związku z tym znajomość lokalnych wzorców wrażliwości jest niezbędna dla prawidłowego leczenia rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej. Rzeżączce często towarzyszy zakażenie chlamydiami, w związku z czym zawsze zaleca się włączenie leczenia przeciwko chlamydium.

Tabela 14. Zalecana antybiotykoterapia w leczeniu zakażeń wywołanych dwoinką rzeżączki

Leczenie pierwszego rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • ceftriakson, 1 g i.m. (wraz ze znieczuleniem miejscowym) lub i.v. w dawce pojedynczej
<p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • azitromycyna, 1,0–1,5 g (3 tbl. po 500 mg) doustnie w dawce pojedynczej
<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku przeciwwskazań do podania i.m. i i.v.: cefiksym 800 mg p.o. (zamiast Ceftriaksonu)
Alternatywne schematy – w przypadku potwierdzenia wrażliwości
<ul style="list-style-type: none"> • cefiksym, 400 mg p.o. w dawce pojedynczej; lub • azitromycyna, 1,0–1,5 g p.o. w dawce pojedynczej

i.m. – domięśniowo, p.o. – doustnie, tabl. – tabletki, i.v. – dożylnie

3H.5.2. Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego chlamydiami

Standard: azitromycyna 1,0–1,5 g p.o. w dawce pojedynczej.

Alternatywnie: doksycyklina 100 mg 2×/dzień p.o. przez 7 dni.

3H.5.3. Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez *Mycoplasma genitalium*

Standard: azitromycyna 500 mg p.o. w pierwszym dniu, następnie 250 mg p.o. przez kolejne 2–5 dni.

Alternatywnie: moksifloksacyna 400 mg p.o. 1 raz/dzień przez 5 dni².

3H.5.4. Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez *Ureaplasma urealyticum*

Standard: doksycyklina 100 mg 2 razy/dzień p.o. przez 7 dni.

Alternatywnie: azitromycyna 1,0–1,5 g p.o. w dawce pojedynczej lub klaritromycyna 500 mg 2 razy/dzień p.o. przez 7 dni (możliwa oporność na makrolidy).

3H.5.5. Leczenie zapalenia cewki moczowej wywołanego przez *Trichomonas vaginalis*

Standard: metronidazol 2 g p.o. w dawce pojedynczej.

W razie nawrotów: 4 g/dzień przez 3–5 dni.

3H.5.6. Leczenie niegonokokowego zapalenia cewki moczowej³

Standard: doksycyklina 100 mg 2 razy/dzień p.o. przez 7 dni.

Alternatywnie: azitromycyna 500 mg p.o. w pierwszym dniu, następnie 250 mg p.o. przez kolejne 2–5 dni.

Doksycyklinę i azitromycynę uważa się za równie skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych chlamydiami, jednak zakażenia wywołane przez *Mycoplasma genitalium* mogą lepiej reagować na azitromycynę (*Falk i wsp., 2003*). Erytromycyna jest mniej skuteczna i wywołuje więcej działań ubocznych. Fluorochinolony i doksycyklina są przeciwwskazane u kobiet ciężarnych. Dlatego oprócz erytromycyny i azitromycyny zalecane jest stosowanie amoksycyliny w dawce 500 mg 3 razy/dzień przez 7 dni.

W przypadku braku powodzenia leczenia należy wziąć pod uwagę leczenie zakażeń wywołanych przez *T. vaginalis* i/lub *Mycoplasma* i włączyć terapię skojarzoną z metronidazolem (2 g p.o. w pojedynczej dawce) oraz erytromycyną (500 mg p.o. 4 razy/dzień przez 7 dni). Podobnie jak w przypadku innych chorób przenoszonych drogą płciową konieczne jest leczenie partnerów seksualnych.

3H.6. Kontrola po leczeniu i zapobieganie

Leczenie powinno zostać uzupełnione o badanie kontrolne eradykacji zakażenia. Jeśli objawy utrzymują się lub nawracają po zakończeniu terapii, należy ponownie przeprowadzić diagnostykę. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zachowania abstynencji seksualnej przez okres min. 7 dni od wdrożenia terapii pod warunkiem, że ustąpiły objawy choroby, a ich partnerzy seksualni zostali odpowiednio przeleczeni. Raportowanie i śledzenie źródła zakażenia powinno zostać wykonane zgodnie z procedurami krajowymi i we współpracy ze specjalistami w dziedzinie wenerologii. Osoby, u których

² Z uwagi na doniesienia o niepowodzeniu terapii, niektórzy eksperci zalecają przedłużenie terapii do 10–14 dni.

³ W przypadku braku ustalenia czynnika etiologicznego.

zdiagnozowano STD, powinny być poddane badaniom w kierunku HIV oraz kiły.

31. BAKTERYJNE ZAPALENIA GRUCZOŁU KROKOWEGO

31.1. Wstęp

Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego jest jednostką chorobową rozpoznawalną na podstawie objawów klinicznych oraz poprzez potwierdzenie zapalenia i zakażenia zlokalizowanego w prostatie. W zależności od czasu trwania objawów bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego może mieć formę ostrego lub przewlekłego, jeśli objawy utrzymują się przez co najmniej 3 miesiące. Zaleca się, aby urolodzy europejscy posługiwali się klasyfikacją zaproponowaną przez Narodowy Instytut Cukrzycy oraz Chorób Trawienia i Nerek (NIDDK, ang. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*), będący częścią Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institute of Health*), która rozróżnia bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego od zespołu bólowego miednicy mniejszej (ZBMM, ang. *chronic pelvic pain syndrome*).

Ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego może być poważną infekcją. Pozajelitowe podawanie wysokich dawek antybiotyków jest zwykle niezbędne. Środki te mogą obejmować penicylinę o szerokim spektrum działania, cefalosporyny trzeciej generacji lub fluorochinolony. Wszystkie one mogą być łączone z aminoglikozydami w początkowej fazie terapii. Leczenie jest konieczne do czasu ustąpienia objawów i normalizacji parametrów zapalnych (LE: 3, GR: B). W łagodniejszych przypadkach można podawać doustne fluorochinolony przez okres 10 dni (LE: 3, GR: B).

W przewlekłym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego z podejrzeniami ZBMM korzystne jest zastosowanie fluorochinolonów przez okres co najmniej 4 tyg. W przypadku istnienia oporności na fluorochinolony lub wystąpienia niekorzystnych skutków ubocznych można podawać doustnie trimetoprim przez 4–12 tyg. Pacjenta należy następnie poddać ponownej ocenie i kontynuować antybiotykoterapię, jedynie jeśli posiewy z okresu sprzed rozpoczęcia leczenia potwierdziły zakażenie i/lub pacjent zgłosił pozytywne skutki leczenia. Zaleca się łączny okres leczenia trwający 4–6 tyg. (LE: 3, GR: B). Pacjenci z zespołem przewlekłego bólu miednicy mniejszej są poddawani leczeniu empirycznemu z wykorzystaniem wielu procedur medycznych i fizjoterapeutycznych. Leczeniu bólu i innych dolegliwości z nim związanych poświęcone są wytyczne EAU w rozdziale na temat na przewlekłego bólu miednicy mniejszej (Engeler i wsp., 2012).

31.2. Epidemiologia, etiologia i patogenez

Tradycyjnie termin zapalenie gruczołu krokowego obejmował zarówno ostre, jak i przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego, o wyraźnie zakaźnym tle, jak również zespół zapalenia gruczołu krokowego lub

inaczej ZBMM, w którym nie można potwierdzić czynnika zakaźnego, a którego pochodzenie jest wieloczynnikowe i w większości przypadków niejasne.

Zapalenie gruczołu krokowego i ZBMM są rozpoznawane poprzez objawy oraz potwierdzenie zapalenia i zakażenia zlokalizowanego w prostatie (Meares i Stamey, 1968). Czynniki chorobotwórcze jest jednak wykrywany z wykorzystaniem typowych metod jedynie w 5–10% przypadków (Weidner i wsp., 1991), dla których terapia przeciwbakteryjna ma racjonalne podstawy. Pozostałej części pacjentów staramy się pomóc empirycznie, wykorzystując liczne procedury medyczne i fizjoterapeutyczne. Ostatnia modyfikacja klasyfikacji i zastosowanie nowoczesnych metod, w tym biologii molekularnej, powinny umożliwić właściwe usystematyzowanie leczenia (Krieger i wsp., 1999; NIDDK, 1995; Schaeffer, 1999).

Ten rozdział jest poświęcony przeglądowi potwierdzonych lub podejrzewanych zakażeń bakteryjnych prostaty (typ I i II w tabeli 15).

Tabela 15. Klasyfikacja zapalenia prostaty i zespołu bólowego miednicy mniejszej według NIDDK/NIH (Krieger i wsp., 1999; NIDDK, 1995; Schaeffer, 1999)

Kategoria	Opis
I	ostre bakteryjne zapalenie stercza
II	przewlekłe bakteryjne zapalenie stercza
III	przewlekłe niebakteryjne zapalenie stercza (zespół bólowy miednicy mniejszej – ZBMM)
III A	zapalny ZBMM (leukocyty obecne w nasieniu/wydzielinie stercza/moczu oddanym po masażu stercza)
III B	niezapalny ZBMM (leukocyty nieobecne w nasieniu/wydzielinie stercza/moczu oddanym po masażu stercza)
IV	bezobjawowe zapalenie stercza (rozpoznane na podstawie badania histopatologicznego)

31.3. Diagnostyka

31.3.1. Wywiad i objawy

W zależności od czasu trwania bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego występuje w postaci ostrej lub przewlekłej, które są określane poprzez objawy utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące (Krieger i wsp., 1999; NIDDK, 1995; Schaeffer, 1999). Dominującymi objawami są ból o różnej lokalizacji i LUTS (tabela 16 i 17) (Alexander i Trissel, 1996; Alexander i wsp., 1998; Zermann i wsp., 1999). Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego jest najczęstszą przyczyną nawracających ZUM u mężczyzn (Krieger, 1998).

31.3.1.1. Kwestionariusze objawowe

Objawy wydają się być bardzo użytecznym parametrem w klasyfikacji bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego i ZBMM (Krieger i wsp., 1996). Kwestionariusze dotyczące

Tabela 16. Lokalizacja bólu u pacjentów z objawowym zapaleniem gruczołu krokowego*

Lokalizacja bólu	Odsetek pacjentów
Prostata/krocze	46%
Moszna i/lub jądra	39%
Prącie	6%
Pęcherz moczowy	6%
Okolice krzyżowa i lędźwiowa	2%

* Zaadoptowane z *Zermann i wsp. (1999)*.

Tabela 17. Objawy z dolnych dróg moczowych u pacjentów z objawowym zapaleniem gruczołu krokowego*

- częste oddawanie moczu
- trudności w oddawaniu moczu, np. słaby strumień, używanie tłoczni brzusznej
- ból przy oddawaniu moczu lub nasilający się wraz z oddawaniem moczu

* Zaadoptowane z *Alexander i Trissel (1996)*.

objawów związanych z zapaleniem gruczołu krokowego opracowano celem kwantyfikacji dolegliwości (*Krieger i wsp., 1996; Nickel, 1998*). Należy do nich wskaźnik objawów przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego (CPSI, ang. *Chronic Prostatitis Symptom Index*), który niedawno został opracowany przez Międzynarodową Sieć Współpracy na temat Zapalenia Prostaty (IPCN, ang. *International Prostatitis Collaborative Network*) zainicjowaną przez NIH w USA (*Litwin i wsp., 1999*).

Chociaż kwestionariusz CPSI został zweryfikowany klinicznie i zatwierdzony jako użyteczne narzędzie, jego użyteczność do badań klinicznych nie została potwierdzona. Kwestionariusz składa się z czterech pytań dotyczących bólu lub dyskomfortu, dwu dotyczących oddawania moczu oraz trzech powiązanych z jakością życia (materiały dostępne *on-line* – 4.6.).

31.3.2. Badania kliniczne

W przypadku ostrego zapalenia prostata może być obrzęknięta (często określana klinicznie jako galareto-wata) i tkliwa, a nawet bolesna podczas DRE. Masaż gruczołu krokowego jest przeciwwskazany. Ważną częścią oceny klinicznej jest wykluczenie ropnia prostaty.

W przypadku trwałych objawów (objawów przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego) należy wziąć pod uwagę ZBMM oraz zaburzenia ze strony innych narządów układu moczowo-płciowego i odbytncy.

Objawy przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego lub ZBMM mogą maskować gruźlicę stercza. Pyospermia i hematospermia u mężczyzn w regionach endemicznych lub po przebytej gruźlicy powinny skłonić do dalszych badań w kierunku gruźlicy układu moczowo-płciowego.

31.3.3. Posiewy z moczu i z wydzieliny stercza

Najważniejszym badaniem w diagnostyce pacjenta z ostrym zapaleniem gruczołu krokowego jest posiew

moczu ze środkowego strumienia. Jeśli podejrzewa się zakażenie krwiopochodne, należy wykonać również posiew z krwi. Ważnymi badaniami w przewlekłym zapaleniu stercza są ilościowe hodowle bakterii z określonych lokalizacji i mikroskopowa ocena porcjowanego moczu oraz wydzieliny stercza w teście *Mearesa i Stameya (1968)* (materiały dostępne *on-line* – 4.7).

Tabela 18. Najczęściej spotykane patogeny wywołujące zapalenie gruczołu krokowego

Etiologicznie uznane patogeny*

Escherichia coli
Klebsiella sp.
Proteus mirabilis
Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa

Patogeny o znaczeniu dyskusyjnym

Staphylococcus sp.
Streptococcus sp.
Corynebacterium sp.
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma hominis

* Zaadoptowane z *Weidner i wsp. (1991)* oraz *Schneider i wsp. (2003)*.

Enterobacteriaceae, zwłaszcza *E. coli*, są głównymi patogenami odpowiedzialnymi za ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (tabela 18) (*Schneider i wsp., 2003*). Spektrum szczepów w przewlekłym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego jest szersze. Znaczenie wewnątrzkomórkowych bakterii takich jak *C. trachomatis* jest niepewne (*Badalyan i wsp., 2003*). U pacjentów z niedoborem odporności lub zakażeniem HIV zapalenie gruczołu krokowego może być spowodowane takimi patogenami jak *M. tuberculosis*, *Candida spp.* i nietypowo *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* i *Histoplasma capsulatum* (*Naber i Weidner, 1999*). W przypadku podejrzenia gruźlicy stercza należy przeprowadzić badanie moczu na obecność *Mycobacterium spp.* z użyciem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*).

31.3.4. Biopsja stercza

Biopsja przezkroczo-wa nie jest zalecana w rutynowym postępowaniu diagnostycznym i powinna być zarezerwowana tylko do celów badawczych. Biopsja przezodbyt-nicza stercza nie jest zalecana w bakteryjnym zapaleniu (LE: 4, GR: C).

31.3.5. Inne badania

Ultrasonografia transrektalna (ang. *transrectal ultrasonography*) może ujawnić wewnątrzsterczowe ropnie, zwapnienia i poszerzenie pęcherzyków nasiennych, ale jest zawodna i nie może być stosowana jako narzędzie diagnostyczne w zapaleniu gruczołu krokowego (*Doble i Carter, 1989*).

3l.3.6. Dodatkowe narzędzia diagnostyczne

3l.3.6.1. Badanie nasienia

Analiza mikrobiologiczna ejakulatu nie jest zalecana z powodu niskiej czułości i specyficzności w porównaniu z próbą 2 lub 3 szklanek. Analiza nasienia jest jednak często wykorzystywanym narzędziem w diagnostyce zakażenia męskich gruczołów dodatkowych (MAGI) i dostarcza informacji na temat jakości nasienia. Grupa robocza EAU uważa, że wytyczne dotyczące zapalenia gruczołu krokowego nie powinny zawierać określonego zestawu badań do diagnostyki różnicowej. Doświadczony urolog powinien zdecydować, które badania są istotne w procesie diagnostycznym indywidualnego pacjenta. Zwężenia cewki moczowej i zaburzenia odpływu z pęcherza moczowego należy zawsze brać pod uwagę i wykluczyć poprzez wykonanie badania uroflowmetrii, wstecznej uretrografii lub endoskopii.

3l.3.6.2. Antygen swoisty dla stercza

Stężenie PSA bardzo często wzrasta w ostrym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego i innych ZUM. Jeśli pacjent ma podwyższone PSA i objawy wskazujące na zapalenie gruczołu krokowego, stężenie PSA w surowicy powinno ulec normalizacji po leczeniu przeciwbakteryjnym w ciągu 4 tyg. u ok. 50% pacjentów (Bozeman i wsp., 2002). Można założyć, że po okresie co najmniej 3 miesięcy zostanie osiągnięty stabilny poziom PSA. Pomiar wolnego i całkowitego PSA nie daje praktycznych informacji diagnostycznych w zapaleniu gruczołu krokowego (Polascik i wsp., 1999).

3l.4. Postępowanie

3l.4.1. Antybiotyki

Antybiotyki są środkami ratującymi życie w ostrym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego i rekomendowanymi w leczeniu przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego.

Ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego jest poważną infekcją przebiegającą z gorączką, intensywnymi dolegliwościami bólowymi i objawami ogólnymi. Zaleca się dożylnie podawanie wysokich dawek antybiotyków o szerokim spektrum działania, takich jak penicylina o szerokim spektrum, cefalosporyny trzeciej generacji lub fluorochinolony. Na etapie leczenia początkowego którykolwiek z tych antybiotyków może być stosowany w połączeniu z aminoglikozydami. Po ustaniu lub złagodzeniu objawów i normalizacji parametrów stanu zapalnego chory może zostać przestawiony na leczenie doustne przez łączny okres 2–4 tyg. (Schaeffer i wsp., 2003).

Zalecane antybiotyki w przewlekłym bakteryjnym zapaleniu prostaty łącznie z ich zaletami i wadami są wymienione w tabeli 19 (Bjerklund Johansen i wsp., 1998). Fluorochinolony, takie jak ciprofloksacyna i lewofloksacyna, są uznanymi lekami z wyboru ze względu na ich korzystne właściwości farmakokinetyczne (Bjerklund Johansen i wsp., 1998) (LE: 2b, GR: B), ich ogólnie dobry profil bezpieczeństwa oraz działanie przeciwko bakteriom

Gram-ujemnym, włącznie z *P. aeruginosa*. Ponadto lewofloksacyna jest aktywna wobec Gram-dodatnich i atypowych patogenów, takich jak *C. trachomatis* i *Mycoplasma* (LE: 2b, GR: B).

Łączny czas trwania antybiotykoterapii wynika z doświadczenia, ekspertyz i wsparty jest licznymi badaniami klinicznymi (Naber, 2003). W przewlekłym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego antybiotyki należy podawać przez okres 4–6 tyg. od wstępnego rozpoznania. Konieczne są stosunkowo wysokie dawki i preferowana jest terapia doustna (Bjerklund Johansen i wsp., 1998; Naber, 2003) (LE: 3, GR: B). Jeśli wykryto lub podejrzewa się występowanie bakterii wewnątrzkomórkowych, należy podawać tetracykliny lub erytromycynę (Bjerklund Johansen i wsp., 1998; Ohkawa i wsp., 1993) (LE: 2b, GR: B).

3l.4.2. Dosterczowe iniekcje antybiotyków

Ta metoda leczenia nie została oceniona w kontrolowanych badaniach klinicznych i nie powinna być stosowana (Jimenez-Cruz i wsp., 1988; Mayersak, 1998).

3l.4.3. Drenaż i zabiegi operacyjne

Ok. 10% mężczyzn z ostrym zapaleniem gruczołu krokowego doświadcza zatrzymania moczu (Hua i wsp., 2005), które wymaga wytworzenia cystostomii, cewnikowania przerywanego bądź stałego zacewnikowania. Wytworzenie cystostomii nadłonowej jest ogólnie zalecaną metodą odprowadzenia moczu w zapaleniu gruczołu krokowego. Niepotrzebne zastosowanie cewnika przy braku zalegania moczu może zwiększać ryzyko progresji do przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego (Yoon i wsp., 2012). Leczenie alfa-blokerami jest również zalecane, ale kliniczne dowody na ich korzystne działanie są słabe.

W przypadku ropnia gruczołu krokowego zarówno drenaż, jak i konserwatywne strategie leczenia wydają się być zasadne (Ludwig i wsp., 1999). Znaczenie ma wielkość ropnia. W jednym z badań leczenie zachowawcze było skuteczne, jeśli ropień był mniejszy niż 1 cm, podczas gdy większe ropnie były drenowane przez jednorazowe nakłucie i aspirację lub ciągły drenaż (Chou i wsp., 2004). Należy unikać chirurgicznego leczenia bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego.

3J. ZAPALENIE JĄDRA I NAJĄDRZA

3J.1. Wstęp

Zapalenie jąder (łac. *orchitis*) i najądrzy (łac. *epididymitis*) ze względu na objawy początkowe oraz przebieg kliniczny klasyfikuje się jako ostre lub przewlekłe. Najczęstszym rodzajem zapalenia jąder jest poświnkowe zapalenie jąder, które rozwija się u 20–30% pacjentów z zakażeniem wirusem świnki po okresie dojrzewania. Jeśli podejrzewa się świnkowe zapalenie jąder, dodatni wywiad zapalenia ślinianek przyusznych i obecność przeciwciał IgM w surowicy potwierdzają rozpoznanie.

Tabela 19. Antybiotyki stosowane w przewlekłym bakteryjnym zapaleniu stercza*

Antybiotyk	Zalety	Wady	Rekomendacje
Fluorochinolony	<p>dobre właściwości farmakokinetyczne</p> <p>bardzo dobra penetracja stercza</p> <p>dobra biodostępność</p> <p>jednakowe właściwości farmakokinetyczne przy podawaniu doustnym i dożylnym</p> <p>działanie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym włącznie z <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i atypowym patogenom</p> <p>dobry profil bezpieczeństwa</p>	<p>w zależności od rodzaju:</p> <ul style="list-style-type: none"> – interakcje z innymi lekami – fototoksyczność – niepożądane działania uboczne w obrębie układu nerwowego 	TAK
Trimetoprim	<p>dobra penetracja stercza</p> <p>możliwość podawania p.o. oraz i.v.</p> <p>stosunkowo tanie</p> <p>brak konieczności monitorowania</p> <p>aktywny wobec większości patogenów</p>	nieaktywny wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , niektórych enterokoków i niektórych <i>Enterobacteriaceae</i>	DO ROZWAŻENIA
Tetracykliny	<p>tanie</p> <p>możliwość podawania p.o. oraz i.v.</p> <p>dobra aktywność wobec <i>Chlamydia</i> i <i>Mycoplasma</i></p>	<p>nieaktywny wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, aktywność zawodna wobec gronkowców koagulazo-ujemnych, <i>Escherichia coli</i> i innych <i>Enterobacteriaceae</i> i enterokoków</p> <p>przeciwwskazane w niewydolności nerek i wątroby</p> <p>ryzyko uczulenia skóry</p>	REKOMENDOWANE ZE SPECJALNYCH WSKAZAŃ
Makrolidy	<p>zazwyczaj aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich</p> <p>aktywne wobec <i>Chlamydia</i></p> <p>dobra penetracja stercza</p> <p>niska toksyczność</p>	<p>minimalne dane potwierdzające z prób klinicznych</p> <p>aktywność zawodna wobec bakterii Gram-ujemnych</p>	REKOMENDOWANE ZE SPECJALNYCH WSKAZAŃ

* Zaadoptowane z *Bjerklund Johansen i wsp. (1998)*; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie

Zapalenie najądrza jest prawie zawsze jednostronne i o stosunkowo nagłym początku. U młodych mężczyzn jest związane z aktywnością seksualną i infekcją partnerki/partnera (LE: 3). U większości aktywnych seksualnie mężczyzn w wieku <35 lat jest wywołane przez mikroorganizmy przenoszone drogą płciową, podczas gdy u pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj przez powszechne patogeny dróg moczowych (LE: 3). Zapalenie najądrza powoduje ból i obrzęk, który rozpoczyna się w ogonie najądrza i może rozprzestrzeniać się na pozostałą, dystalną część najądrzy oraz na tkanki jądra. Powróżek nasienny jest zwykle tkliwy lub bolesny i obrzęknięty. Konieczne jest, aby lekarz potrafił różnicować zapalenie najądrzy od skrętu szypuły jądra tak szybko, jak tylko jest to możliwe na podstawie wszystkich dostępnych informacji.

Mikrobiologiczna etiologia zapalenia najądrza może być zwykle określona przez barwienie metodą Grama wymazu z cewki moczowej i/lub moczu ze środkowego strumienia celem wykazania obecności bakterii Gram-ujemnych (LE: 3). Pobranie wymazu z cewki moczowej czy też próbki moczu ze środkowego strumienia należy wykonać przed włączeniem antybiotykoterapii (GR: C). Środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być wybierane na podstawie danych empirycznych przemawiających za tym, że u młodych, aktywnych seksualnie mężczyzn czynnikiem wywołującym jest zwykle *Chlamydia trachomatis*, natomiast u starszych mężczyzn czynnikiem sprawczym są powszechnie występujące uropatogeny.

Fluorochinolony aktywne wobec *C. trachomatis* (np. ofloksacyna i lewofloksacyna) powinny być lekami pierwszego rzutu. Jeśli wykryto *C. trachomatis*, leczenie może

być kontynuowane doksycyliną w dawce 200 mg/dobę przez co najmniej 2 tyg. Makrolidy mogą być stosowane alternatywnie (GR: C). Terapia wspomagająca obejmuje odpoczynek – reżim łóżkowy, elewację jąder oraz środki przeciwzapalne. W przypadku wykrycia zapalenia najądrzy *C. trachomatis* zaleca się również leczenie osoby współżyjącej płciowo (partnerki/partnera seksualnego) (GR: C). Powstałe ropnie w przebiegu zapalenia najądrza lub jąder wymagają leczenia chirurgicznego. Przewlekłe zapalenie najądrza czasami może być pierwszą kliniczną manifestacją gruźlicy układu moczowo-płciowego.

3J.2. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Brak jest nowych danych dotyczących chorobowości i zapadalności na zapalenie najądrza. Według starszych analiz ostre zapalenie najądrza było główną przyczyną hospitalizacji personelu wojskowego (Berger, 1984) (LE: 3). Ostre zapalenie najądrza u młodych ludzi związane jest z aktywnością seksualną i zakażeniem partnerki/partnera (Robinson i wsp., 1990) (LE: 3).

Najczęstszym rodzajem zapalenia jąder jest poświnkowe zapalenie jąder, które rozwija się u 20–30% pacjentów z zakażeniem wirusem świnki po okresie dojrzewania. Częstość jego występowania zależy od rozpowszechnienia w populacji (Rüther i wsp., 1995). Pierwotne przewlekłe zapalenie jąder jest chorobą ziarniniakową, bardzo rzadką i o niejasnej etiologii – w literaturze zostało opisanych ok. 100 przypadków (Aitchison i wsp., 1990).

Powikłaniami zapalenia jądra i najądrza są ropnie, niedokrwienie lub zawał jądra, zanik jądra, rozwój przewlekłego stwardnienia najądrzy oraz niepłodność (Berger, 1984).

Zapalenie najądrza wywołane przez mikroorganizmy przenoszone drogą płciową występuje głównie u aktywnych seksualnie mężczyzn w wieku <35 lat (Berger, 1984; Weidner i wsp., 1987) (LE: 3). Większość przypadków zapalenia najądrzy jest wywołana przez powszechnie występujące patogeny układu moczowego, które również są najczęstszą przyczyną bakteriomoczu (Berger, 1984; Weidner i wsp., 1987) (LE: 3). Przeszkoda podpęcherzowa i wady układu moczowo-płciowego są również czynnikami ryzyka dla tego typu infekcji.

Zazwyczaj zapalenie najądrza rozprzestrzenia się drogą wstępującą z cewki moczowej lub zstępującą z pęcherza moczowego. W niespecyficznym zapaleniu ziarniniakowym jądra zakłada się, że za wywołanie przewlekłego stanu zapalnego odpowiedzialne są mechanizmy autoimmunologiczne (Aitchison i wsp., 1990; Nistal, 1984). Zapalenie jąder u dzieci i świnkowe zapalenie są pochodzenia krwiopochodnego (Nistal, 1984).

Zapalenie jądra i najądrza jest obserwowane w zakażeniach ogólnoustrojowych takich jak gruźlica, kiła, brucelloza i zakażeniach kryptokokowych.

3J.3. Klasyfikacja

Zapalenie najądrza powoduje ból i obrzęk, który jest prawie zawsze jednostronny i o stosunkowo ostrym

początku. W niektórych tylko przypadkach w proces zapalny zaangażowane są jądra. Z drugiej strony procesy zapalne jąder, a zwłaszcza te wywołane przez wirusy, często obejmują też najądrza.

Zapalenie jąder i najądrzy klasyfikuje się jako ostre lub przewlekłe – zależnie od wystąpienia objawów początkowych i przebiegu klinicznego. Przewlekła choroba ze stwardnieniem rozwija się w 15% przypadków ostrego zapalenia najądrza. W przypadku współwystępowania zapalenia jąder przewlekłe zapalenie może spowodować zanik jąder i zaburzenie spermatogenezy (Berger, 1984; Naber i Weidner, 1999).

3J.4. Diagnostyka

W przypadku ostrego zapalenia najądrza objawy zapalne i obrzęk zwykle zaczynają się w obrębie ogona najądrza i mogą przemieszczać się w kierunku dystalnej części najądrza oraz tkanek jądra. Powróżek nasienny jest zwykle tkliwy lub bolesny i obrzęknięty. Wszyscy chorzy z zapaleniem najądrza, które jest spowodowane przez mikroorganizmy przenoszone drogą płciową, mają dodatni wywiad ekspozycji seksualnej, a do zakażenia patogenami mogło dojść na wiele miesięcy poprzedzających wystąpienie objawów. Jeżeli pacjent jest badany bezpośrednio po oddaniu moczu, wyciek z cewki moczowej może być niezauważony, ponieważ krwinki białe i bakterie mogły zostać wypłukane z cewki moczowej podczas oddawania moczu.

Etiologia zapalenia najądrzy może być zwykle określona przez barwienie metodą Grama wymazu z cewki moczowej i/lub próbki moczu ze środkowego strumienia celem wykazania obecności bakterii Gram-ujemnych. Obecność wewnątrzkomórkowych dwoinek gram-ujemnych w rozmazie wskazuje na zakażenie *N. gonorrhoeae*. Obecność samych leukocytów w wymazie z cewki moczowej wskazuje na niegonokokowe zapalenie cewki moczowej. *C. trachomatis* jest izolowana u ok. ⅓ pacjentów (Berger, 1984; Weidner i wsp., 1987) (LE: 3).

Analiza ejakulatu według kryteriów WHO wykazująca obecność leukocytów wskazuje na trwały proces zapalny. W wielu przypadkach obecne jest przemijające zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości. Azoospermia spowodowana całkowitą niedrożnością obu najądrzy jest rzadkim powikłaniem. Jeśli podejrzewa się świnkowe zapalenie jąder, dodatni wywiad w kierunku zapalenia ślinianek przyusznych i obecność przeciwciał IgM w surowicy wskazują na trafność rozpoznania. W ok. 20% przypadków zapalenia jąder wywołanego wirusem świnki u mężczyzn po okresie dojrzewania choroba występuje obustronnie ze znacznym ryzykiem atrofii jąder i azoospermii (Robinson i wsp., 1990) (LE: 3).

3J.4.1. Diagnostyka różnicowa

Konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej między zapaleniem najądrzy a skrętem powróżka nasienno-najbardziej, jak to tylko możliwe, przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod i informacji, w tym

wieku pacjenta, wywiadu w kierunku zapalenia cewki moczowej, oceny klinicznej i badania USG z oceną przepływu krwi z wykorzystaniem funkcji Dopplera (duplex).

3J.5. Postępowanie

Tylko kilka badań dotyczyło pomiaru penetracji leków przeciwdrobnoustrojowych do najądrza i jądra u ludzi. Spośród nich fluorochinolony wykazały najkorzystniejsze właściwości (*Kulchavenya i Chul-sung, 2010; Ludwig i wsp., 1997*) (LE: 2a).

Środki przeciwbakteryjne powinny być dobrane empirycznie na podstawie danych wskazujących, że u większości aktywnych seksualnie mężczyzn w wieku <35 lat zapalenie jądra i/lub najądrza jest wywołane przez *C. trachomatis*, podczas gdy u pacjentów w starszym wieku z LUTS o etiologii BPH lub innymi zaburzeniami mikcji zazwyczaj przez powszechne patogeny dróg moczowych. Badania, które porównywały wyniki mikrobiologiczne z nakłucia najądrza i wymazów z cewki moczowej oraz moczu, wykazały bardzo dobrą korelację. Dlatego też zanim włączona zostanie antybiotykoterapia, należy pobrać wymaz z cewki moczowej oraz próbkę moczu ze środkowego strumienia do badań mikrobiologicznych (GR: C).

Lekami pierwszego rzutu powinny być fluorochinolony, najlepiej te o aktywności wobec *C. trachomatis* (np. ofloksacyna i lewofloksacyna), ze względu na ich szerokie spektrum przeciwbakteryjne i ich dobrą penetrację do tkanek dróg moczowo-płciowych. Jeśli potwierdzonym czynnikiem sprawczym jest *C. trachomatis*, leczenie może być kontynuowane doksycykliną w dawce 200 mg/dobę przez co najmniej 2 tyg. Makrolidy mogą być stosowane jako środki alternatywne (GR: C).

Terapia wspomagająca obejmuje reżim łóżkowy, ewakuację jąder i terapię przeciwzapalną. U młodych mężczyzn zapalenie najądrzy może prowadzić do trwałej niedrożności przewodów najądrza, a tym samym do niepłodności. W związku z tym powinno się rozważyć terapię przeciwobrzękową metyloprednizolonem w dawce początkowej 40 mg/dobę, zmniejszając dawkę o połowę co drugi dzień (GR: C).

W przypadku zapalenia najądrzy wywołanego przez *C. trachomatis* leczenie powinno również objąć partnerkę/partnera seksualną (GR: C). Jeśli czynnikiem sprawczym są powszechnie występujące uropatogeny, należy przeprowadzić dokładną diagnostykę zaburzeń oddawania moczu w celu zapobieżenia nawrotom (GR: C). Ropnie powstałe w wyniku zapalenia najądrzy lub zapalenia jąder wymagają leczenia chirurgicznego. Przewlekłe zapalenie najądrzy może być pierwszym klinicznym objawem gruźlicy układu moczowo-płciowego.

3K. ZGORZEL (GANGRENA) FOURNIERA

3K.1. Wstęp

- Całkowite, powtarzane oczyszczenie chirurgiczne należy rozpocząć w ciągu 24 godz. od rozpoznania (LE: 3; GR: B).

- Leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania należy rozpocząć od chwili rozpoznania, z następczą modyfikacją zgodną z wynikami posiewu i stanem klinicznym (LE: 3, GR: B).
- Leczenie wspomagające takimi środkami jak immunoglobuliny czy użycie komory hiperbarycznej nie jest zalecane, z wyjątkiem wykorzystania w badaniach klinicznych (LE: 3, GR: C).

Zgorzel Fourniera jest agresywnym i często śmiertelnym, wielobakteryjnym zakażeniem tkanek miękkich krocza, okolicy okołoodbytniczej i zewnętrznych narządów płciowych. Jest to anatomiczna podkategoria martwiczego zapalenia powięzi. Zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia pochodzą głównie z obserwacji serii przypadków oraz ekspertyz biegłych (LE: 3/4).

3K.2. Rozpoznanie/Diagnostyka

Zgorzel Fourniera występuje dość rzadko, lecz jej występowanie wzrasta wraz ze starzeniem się populacji, coraz częstszym występowaniem cukrzycy oraz pojawianiem się wielolekoopornych patogenów. Zazwyczaj obecny jest bolesny obrzęk moszny i krocza z ciężką sepsą. Badanie przedmiotowe wykazuje obecność małych obszarów martwicy skóry z okalającym rumieniem i obrzękiem. Trzeszczenie podczas badania palpacyjnego i obecność cuchnącego wysięku występuje w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Czynniki ryzyka obejmują pacjentów o obniżonej odporności, chorych z cukrzycą lub niedożywieniem oraz po niedawno przebytych cewnikowaniu, instrumentacji lub zabiegu w okolicy krocza. W ponad 40% przypadków początek choroby jest bardzo podstępny – objawem mogą być jedynie dolegliwości bólowe, co często prowadzi do opóźnienia leczenia. Należy wykazywać dużą podejrzliwość i skrupulatność w trakcie badania fizykalnego, zwłaszcza u pacjentów otyłych.

3K.2.1. Mikrobiologia

Zgorzel Fourniera jest zwykle martwiczym zapaleniem powięzi typu 1 wywołanym florą mieszaną, w tym przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Klebsiella* sp., *E. coli* i bakterie beztlenowe. Udział *Clostridium* sp. jest coraz rzadszy. Organizmy te wydzielają endotoksyny powodujące martwicę tkanek i poważne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. Późniejsza reakcja zapalna gospodarza przyczynia się do niewydolności wielonarządowej i śmierci.

3K.3. Postępowanie

Stopień martwicy wewnętrznej jest zazwyczaj znacznie większy, niż wynikałoby to z objawów zewnętrznych, a tym samym odpowiednie całkowite i powtarzane chirurgiczne oczyszczenie jest konieczne do uratowania życia pacjenta (LE: 3, GR: B). Specyficzne dla choroby systemy punktacji ciężkości nie wydają się być lepsze od ogólnych systemów klasyfikacyjnych stosowanych w stanach krytycznych i dlatego nie zaleca się ich do rutynowego

stosowania (LE: 3, GR: C). TK lub MRI mogą pomóc zidentyfikować zaburzenia okołoodbytnicze sugerujące potrzebę wyłonienia kolostomii (LE: 3, GR: C). Wnioski z serii przypadków wskazują, że oczyszczenie chirurgiczne powinno być wczesne (<24 godz.) i kompletne, ponieważ opóźnione i/lub niewystarczające leczenie chirurgiczne skutkuje większą śmiertelnością (LE: 3, GR: B). Jednocześnie należy włączyć antybiotykoterapię dożylną o szerokim spektrum działania (LE: 3, GR: B). Po uzyskaniu wyników posiewów z rany można zmodyfikować leczenie zgodnie z antybiogramem. Korzyści z leczenia immunoglobulinami i hiperbarycznym tlenem są niepewne i dlatego nie powinny być rutynowo stosowane (LE, 3; GR: C). Odpowiednie wczesne leczenie chirurgiczne i farmakologiczne zapewnia przeżycie >70% w zależności od grupy pacjentów i dostępności intensywnej opieki (LE: 3). Po ustąpieniu objawów niezbędna jest plastyczna rekonstrukcja z użyciem przeszczepów skóry (Erol i wsp., 2010; Ozturk i wsp., 2011; Roghmann i wsp., 2012; Sarani i wsp., 2009).

3L. CHOROBY PRZENOSZONE DROGĄ PŁCIOWĄ

Klasyczne bakterie powodujące choroby weneryczne, takie jak np.: rzeżączka, kiła, wrzód weneryczny miękkiej i ziarniniak pachwinowy, stanowią jedynie niewielką część wszystkich znanych STD. Inne bakterie i wirusy, a także drożdże, pierwotniaki i pasożyty muszą być również traktowane jako patogeny STD. Reasumując, choroby przenoszone drogą płciową wywołane mogą

być przez >30 czynników chorobotwórczych. Jednak nie wszystkie patogeny, które mogą być przenoszone drogą płciową, manifestują się objawami z narządów płciowych, a nie wszystkie zakażenia narządów płciowych są przenoszone wyłącznie drogą płciową. Odsyłamy czytelnika do wytycznych leczenia STD opublikowanych przez CDC w 2010 r. i ich późniejszych aktualizacji (Workowski i Berman, 2010).

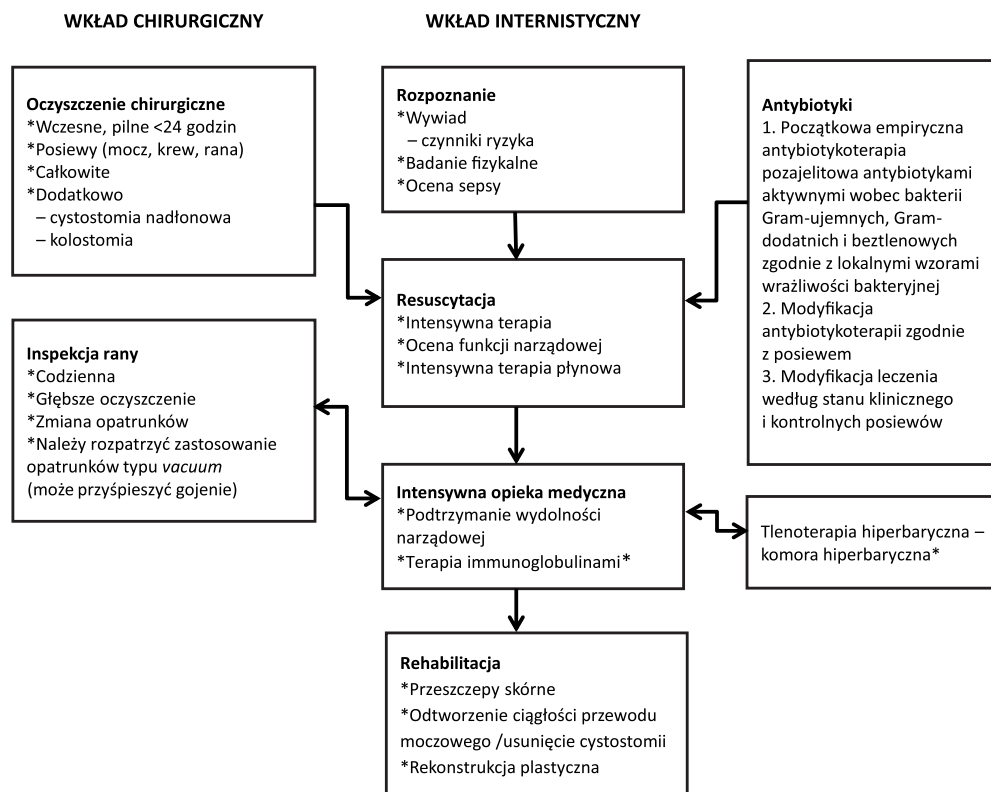
Wirus HIV powoduje choroby układu odpornościowego, prowadząc do szerokiego spektrum powikłań i skomplikowanych schorzeń znanych jako AIDS. Rzadko daje on objawy ze strony układu moczowo-płciowego. Ten temat wychodzi poza zakres niniejszych wytycznych.

3M. ZAKAŻENIA SPECYFICZNE

Gruźlica układu moczowo-płciowego oraz bilharczoza są dwoma infekcjami, które mogą przebiegać z zajęciem układu moczowo-płciowego. Chociaż w Europie nie ma endemicznych ognisk, przypadki gruźlicy układu moczowo-płciowego są czasami rozpoznawane we wszystkich społecznościach. W świecie globalizacji podróżujący regularnie stykają się z sytuacjami, w których może dojść do zakażenia. Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w tego rodzaju infekcjach zostały opublikowane (Çek i wsp., 2005; Kulchavenya i Chul-sung, 2010; Lenk i Yasuda, 2010; Schneede i wsp., 2003).

3M.1. Gruźlica urogenitalna

Szacuje się, że prawie 1/3 światowej populacji jest zakażona *M. tuberculosis*. Gruźlica jest najczęstszym zakażeniem



*Korzystne efekty immunoglobulin i tlenoterapii hiperbarycznej niepewne

Ryc. 6. Algorytm postępowania

oportunistycznym u pacjentów z AIDS. Gruźlica układu moczowo-płciowego nie jest bardzo powszechna, ale jest uważana za ciężką postać gruźlicy pozapłucnej. Rozpoznanie gruźlicy układu moczowo-płciowego jest oparte na posiewach wyodrębniających patogeny wywołujące zakażenie; jednakże czasami może być konieczna biopsja z pobraniem materiału na tradycyjny nośnik stały. Leki są terapią pierwszego rzutu w gruźlicy układu moczowo-płciowego. 6-miesięczne schematy leczenia są skuteczne u większości pacjentów. Mimo że farmakoterapia jest podstawową formą leczenia, postępowanie chirurgiczne w postaci ablacji lub rekonstrukcji może być niezbędne. Zarówno zabiegi radykalne, jak i rekonstrukcyjne powinny być przeprowadzane w ciągu pierwszych 2 miesięcy intensywnej farmakoterapii. Leczenie powinno być prowadzone przez specjalistę zajmującego się gruźlicą lub w bezpośredniej z nim współpracy (*Kulchavenya i Chulsung, 2010; Lenk i Yasuda, 2010; Schneede i wsp., 2003*).

3M.2. Bilharczoza (schistosomatoza) urogenitalna

Ponad 200 mln ludzi na świecie dotkniętych jest bilharczoza, która wywołana jest przez przywry *Schistosoma haematobium*. Podróżujący powinni podjąć środki ostrożności. Dla ludności na terenach endemicznych konieczne jest zintegrowane podejście, w tym edukacja zdrowotna. Skuteczne leczenie farmakologiczne jest dostępne (*Çek i wsp., 2005*).

3N. OKOŁOOPERACYJNA PROFILAKTYKA ANTYBIOTYKOWA W ZABIEGACH UROLOGICZNYCH

3N.1. Wstęp

Celem profilaktyki antybakteryjnej w chirurgii urologicznej jest zmniejszenie liczby mikroorganizmów w polu operacyjnym w czasie operacji aby zapobiec zakażnym komplikacjom wynikającym z procedur diagnostyczno-leczniczych. Zbyt ograniczone są dowody, by można było wskazać najkorzystniejsze antybiotyki i schematy profilaktyczne (tabela 20).

Przed zabiegiem konieczne jest sklasyfikowanie pacjentów w odniesieniu do:

- ogólnego stanu zdrowia zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologii (ASA, ang. *American Society of Anesthesiology*), wynik P1–P5,
- obecności ogólnych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek, cukrzyca, zaburzenia układu immunologicznego, niedożywienie lub otyłość,
- obecności endogennych lub egzogennych specyficznych czynników ryzyka, takich jak ZUM lub infekcje układu moczowo-płciowego, stałe cewnikowanie, nadmiar bakterii, wcześniejsze zabiegi lub czynniki genetyczne,
- rodzaju zabiegu chirurgicznego i zanieczyszczenia pola operacyjnego,
- oczekiwanego poziomu inwazyjności chirurgicznej, czasu trwania i aspektów technicznych zabiegu.

Dobrze udokumentowane są jedynie: przezodbytnicza biopsja rdzeniowa prostaty (LE: 1b, GR: A) i TUR-P (LE: 1a, GR: A). Brak jest dowodów na istnienie jakichkolwiek korzyści ze stosowania okołozabiegowej profilaktyki antybiotykowej w standardowych, nieskomplikowanych procedurach endoskopowych oraz pozaustrojowej litotrypsji, chociaż zaleca się korzystanie z niej w skomplikowanych procedurach i u pacjentów ze zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka.

Nie zaleca się stosowania profilaktyki antybiotykowej przy czystych operacjach, podczas gdy pojedyncza lub jednodniowa antybiotykoterapia zalecana jest w operacjach czystych-skażonych. Podejście w operacjach skażonych zależy od rodzaju procedury, stopnia zanieczyszczenia pola operacyjnego i poziomu trudności. Otwarcie dróg moczowych uznać można za zabieg czysty-skażony.

Zaleca się wykonanie posiewu moczu przed każdą interwencją zabiegową, a obecność bakterii kontroluje się poprzez zastosowanie ukierunkowanej przedzabiegowej antybiotykoterapii (LE: 1b, GR: A).

Pojedyncza dawka lub krótkotrwały cykl antybiotykoterapii może być podawany pozajelitowo lub doustnie. Droga podania antybiotyku zależy od rodzaju interwencji i charakterystyki pacjenta. Podanie doustne dotyczy leków, które mają dobrą biodostępność. W przypadku ciągłego odprowadzania moczu przedłużona okołoperacyjna profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana.

Wiele antybiotyków nadaje się do profilaktyki okołoperacyjnej, jak np. kotrimoksazol, cefalosporyny drugiej generacji, fluorochinolony, aminopenicyliny z inhibitorem beta-laktamazy i aminoglikozydy. Antybiotyki z szerszym spektrum, w tym fluorochinolony i karbapenemy, powinny być stosowane ostrożnie i być zarezerwowane do wyjątkowych przypadków. Dotyczy to również stosowania wankomycyny.

Stosowanie antybiotyków powinno opierać się na wiedzy o lokalnym profilu wrażliwości antybiotykowej patogenów. Najlepszą praktyką jest nadzór i kontrola powikłań infekcyjnych.

Niniejszy rozdział ma na celu wyjaśnienie aktualnego stanu wiedzy oraz zaproponowanie praktycznych zaleceń w oparciu o kilka istniejących przeglądów systematycznych (*Alsawid i Smith, 2013; Bootsma i wsp., 2008*), badań klinicznych, ekspertyz i konsensusu ekspertów. Rozdział również bierze po uwagę zalecenia towarzystw, takich jak Towarzystwo Chemioterapii Paula Ehrlicha, odpowiednich grup roboczych Niemieckiego Towarzystwa Urologicznego (*Naber i wsp., 2001b*), Francuskiego Towarzystwa Urologicznego (*SFAR, 1999*), Szwedzkiej Rady ds. Oceny Technologii Medycznych – Swedish Council on Health Technology Assessment (*SBU, 2010*), Międzyuczelnianej Szkockiej Sieci ds. Wytycznych – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (*SIGN, 2014*) i konsensus międzynarodowej grupy roboczej (*Naber i wsp., 2010*).

Zespół Panelu Wytycznych EAU ds. urologicznych infekcji przedstawił dodatkowo próbną klasyfikację urologicznych procedur w stosunku do poziomu

Tabela 20. Zestawienie stopnia wiarygodności danych (LE) oraz klasy zaleceń (GR) dla rekomendacji stosowania profilaktyki antybiotykowej w okresie okołoperacyjnym w standardowych procedurach urologicznych

Procedura	LE	GR	Uwagi	Profilaktyka antybiotykowa
Procedury diagnostyczne				
Cystoskopia	1b	A	niska częstotliwość zakażeń; rozważ indywidualne czynniki ryzyka ZUM (bakteriuria, poprzednie ZUM)	nie
Badanie urodynamiczne	1a	A	niska częstotliwość zakażeń; rozważ indywidualne czynniki ryzyka ZUM (bakteriuria, poprzednie ZUM)	nie
Biopsja przezodbytnicza stercza	1b	A	duże ryzyko zakażeń; należy dokładnie określić indywidualne czynniki ryzyka, w tym kolonizacja szczepami opornymi na fluorochinolony i/lub inne antybiotyki	tak
URS diagnostyczny	4	C	brak dostępnych badań	warunkowo
Pospolite endoskopowe/endourologiczne zabiegi terapeutyczne (przykłady)				
Elektroresekcja/koagulacja małych guzów pęcherza	2b	C	jak w przypadku cystoskopii	nie
TUR-BT	2b	C	słabe dane; rozmiar, liczba, martwica guza nie są czynnikami obciążającymi.	warunkowo patrz tekst
TUR-P	1a	A	duże ryzyko ZUM przebiegających z gorączką i sepsy. Zalecana kontrola bakteriurii i innych czynników ryzyka przed zabiegiem operacyjnym	tak
ESWL (standardowe, brak bakteriurii, brak cewników, choroby nieobciążeni)	1a	A	niska częstotliwość zakażeń.	nie
ESWL z czynnikami ryzyka zakażeń	1a	A	zwiększone ryzyko zakażeń; kontrola bakteriurii i czynników ryzyka	tak
URSL	2b	B (A)	niska częstotliwość zakażeń, ale zależnie od lokalizacji złoju (proksymalna/dystalna część moczowodu); kontrola bakteriurii i czynników ryzyka	warunkowo zależnie od poziomu trudności zabiegu
PCNL/RIRS	1b	A	duże ryzyko ZUM przebiegających z gorączką i sepsy	tak
Najczęstsze otwarte lub laparoskopowe zabiegi urologiczne (przykłady)				
<i>Procedury czyste (bez otwarcia dróg moczowych)</i>				
Nefrektomia	3	C	zakażenia w miejscu pola operacyjnego/zakażenie rany słabo udokumentowane; wtórne pooperacyjne ZUM związane z bakteriurią/ZUM	nie
Planowe zabiegi moszny, wazektomia, operacje żyłaków powrózka nasiennego	3	C	sprzeczne dane	nie
Implantacja protez	3	B	słabe dane	tak
<i>Procedury czyste (z otwarciem dróg moczowych)</i>				
Nefroureterektomia	3	B	słabe dane; kontrola bakteriurii i innych czynników ryzyka przed zabiegiem operacyjnym; wtórne pooperacyjne ZUM związane z bakteriurią/ZUM	tak
Prostatektomia radykalna	2a			
Plastyka połączenia miedniczkowo-moczowodowego	4	C		
Cystektomia częściowa	3			
<i>Procedury czyste-skażone i skażone (otwarcie jelit, zmiana odpływu moczu)</i>				
Cystektomia	2a	B	duże ryzyko zakażeń	tak

ESWL – litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową, PCNL – przezskórna nefrolitotomia, RIRS – zabieg giętkiej nefroskopii, TUR-BT – przezcewkowe usunięcie pęcherza moczowego, TUR-P – przezcewkowe usunięcie prostaty, URS – uretoneskopia, URSL – litotrypsja ureteronerkowa, ZUM – zakażenia układu moczowego

zanieczyszczenia w miejscu zabiegu chirurgicznego w celu ułatwienia podejmowania decyzji zastosowania profilaktyki antybiotykowej w przypadkach braku dowodów (Grabe i wsp., 2012).

Badania GPIU wykazały, że ok. 10% pacjentów urologicznych przechodziło szpitalne ZUM (Bjerklund Johansen i wsp., 2007). Ponadto przegląd wykazał duże rozbieżności w stosowaniu profilaktyki antybiotykowej we wszystkich rodzajach procedur oraz duże różnice między krajami i niską zgodność z wytycznymi (Çek i wsp., 2013). Znaczący wzrost rozwoju oporności bakterii podkreśla potrzebę rygorystycznej polityki antybiotykowej w całej Europie i stosowania procedur zgodnych z zaleceniami (Wagenlehner i wsp., 2013a).

3N.1.1. Cele okołoperacyjnej profilaktyki przeciwbakteryjnej

Profilaktyka antybiotykowa i terapia to dwie różne kwestie. Profilaktyka antybiotykowa ma na celu zapobieganie zakażeniom związanym z opieką zdrowotną wynikających z procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Profilaktyka antybiotykowa jest tylko jednym z kilku środków zapobiegania zakażeniom i nie może zrekomensować niedostatecznego poziomu higieny i stosowania nieodpowiednich technik operacyjnych. W przeciwieństwie do tego antybiotykoterapia terapeutyczna jest leczeniem klinicznie podejrzewanych lub mikrobiologicznie potwierdzonych infekcji.

Centrum Kontroli Chorób przedstawiło definicje, które są obecnie najbardziej wszechstronne i zalecane do oceny powikłań infekcyjnych (Horan i Gaynes, 2004). Definicje te również zostały wykorzystane w badaniu GPIU (Bjerklund Johansen i wsp., 2007). Zmiana definicji i rekomendacji jest brana pod uwagę (rozdział 2. w Naber i wsp., 2010). Tabela 21 przedstawia różne rodzaje powikłań infekcyjnych spotykanych w chirurgii urologicznej.

Punktami końcowymi okołoperacyjnej profilaktyki w urologii są powikłania infekcyjne bezpośrednio

związane z procedurą zabiegową (tabela 21). Może być nim także kolonizacja bakteriami, a nawet drobne infekcje ran. Bezobjawowy bakteriomocz po TUR-P lub innych zabiegach endourologicznych może zaniknąć samoistnie i zwykle pozostaje bez znaczenia klinicznego.

3N.2. Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka (tabela 1 i 22) są niedoceniane w większości badań. Są jednak ważne w przedoperacyjnej ocenie pacjenta (Grabe i wsp., 2012). Są one związane z:

- ogólnym stanem zdrowia pacjenta wg ASA P1–P5,
- występowaniem ogólnych czynników ryzyka takich jak: podeszły wiek, cukrzyca, zaburzenia układu immunologicznego, niedożywienie, skrajne masy ciała,
- obecnością endogennych lub egzogennych specyficznych czynników ryzyka, takich jak: przebieg infekcji dróg moczowych lub układu moczowo-płciowego, stałe zacewnikowanie, bakteriemia, wcześniejsze zabiegi w zakresie układu moczowo-płciowego, czynniki genetyczne,
- rodzajem zabiegu chirurgicznego i skażenia w polu operacyjnym,
- oczekiwanym poziomem inwazyjności chirurgicznej, czasem trwania zabiegu i jego aspektami technicznymi.

Tradycyjna klasyfikacja procedur chirurgicznych według *Cruse i Foord (1980)* na zabiegi czyste, czyste-skażone/skażone, skażone i brudne dotyczy operacji otwartych – nie dotyczy interwencji endourologicznych. Obecne wytyczne kwalifikują procedury z wejściem do układu moczowego i naruszeniem ciągłości błony śluzowej jako czyste-skażone, gdyż posiew moczu nie zawsze jest wskaźnikiem obecności bakterii. Należy pamiętać, że dolne drogi układu moczowo-płciowego są skolonizowane przez mikroflorę – nawet w obecności jałowego wyniku posiewu moczem (Grabe, 2004; Grabe i wsp., 2012). Obecność bakteriomoczu u pacjentów bez innych objawów wykazana w przedoperacyjnie wykonanym

Tabela 21. Główne rodzaje infekcji związanych z opieką zdrowotną spotykanych w praktyce urologicznej

Miejsce zakażenia	Mniejsze	Znaczące
Miejsce cięcia/zakażenia w miejscu pola operacyjnego	<ul style="list-style-type: none"> • powierzchowne zakażenie rany 	<ul style="list-style-type: none"> • głębokie zakażenie rany; rozejście rany; głęboki ropień jamy brzusznej lub miejsca operowanego.
ZUM lub zakażenia narządowe zakażenia związane z cewnikowaniem	<ul style="list-style-type: none"> • bakteriuria bezobjawowa (kolonizacja) • objawowe zapalenie dolnych dróg moczowych (cystitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • ZUM z gorączką • <i>Pyelonephritis</i> • ropień nerkowy • ropień okołonerkowy
Naczynia krwionośne	<ul style="list-style-type: none"> • bakteriemia bez objawów zakażenia ogólnoustrojowego 	<ul style="list-style-type: none"> • sepsa z objawami SIRS
MAGI	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenia najądrza i jądra 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (typ I)
Inne		<ul style="list-style-type: none"> • zator septyczny • zapalenie płuc • wtórne zapalenie kości

MAGI – zakażenia gruczołów dodatkowych, SIRS – zespół zapalnej odpowiedzi układowej, ZUM – zakażenia układu moczowego

Tabela 22. Ogólnie przyjęte czynniki ryzyka powikłań infekcyjnych

Ogólne czynniki ryzyka	Szczególne czynniki ryzyka związane z podwyższonym ryzykiem zakażeń bakteryjnych
podeszły wiek pacjenta	długotrwały pobyt w szpitalu przed operacją lub niedawna hospitalizacja
niedożywienie	nawrotowe ZUM w wywiadzie
upośledzona odpowiedź immunologiczna	zabiegi w zakresie jelit
cukrzyca	kolonizacja mikroorganizmami
nikotynizm	długotrwały drenaż/cewnikowanie
skrajnie wysoka masa ciała	uropatia zaporowa
zakażenia współistniejące	kamica dróg moczowych
brak kontroli nad czynnikami ryzyka	

ZUM – zakażenia układu moczowego

posiewie moczu jest wskaźnikiem poziomu skażenia (tabela 24).

Ryzyko zakażenia zależy od rodzaju interwencji zabiegowej. Szeroki wachlarz rodzajów interwencji i aktualne postępy w chirurgii małoinwazyjnej jeszcze bardziej komplikują wyznaczenie jednoznacznych zaleceń i rekomendacji. Ponadto narażenie na obecność patogenów, czas trwania zabiegu i komplikacje w jego trakcie, umiejętności chirurga oraz krwawienie okołoperacyjne mogą również wpływać na ryzyko infekcji (*Cruse i Foord, 1980; Grabe, 2004; Horan i Gaynes, 2004*). Ogólne oraz szczególne czynniki ryzyka związane z drogami moczowymi muszą być brane pod uwagę (tj. bakteriuria, uropatie zaporowe) przed każdym planowym zabiegiem.

3N.3. Zasady profilaktyki antybiotykowej

Profilaktyka antybiotykowa ma na celu ochronę chorego, lecz nie kosztem propagowania lekooporności. Istnieją jednak dowody na to, że umiejętne wykorzystanie profilaktyki może obniżyć ogólne zużycie antybiotyków (*Grabe i wsp., 1987; Wagenlehner i wsp., 2005*). Istotne jest, aby zindywidualizować stosowaną profilaktykę antybiotykową w zależności od skumulowania czynników ryzyka u konkretnego chorego (*Grabe i wsp., 2001*). Zdecydowanie zalecane jest wykonanie posiewów moczu przed każdą planową operacją lub zabiegiem. Antybiotyki nie mogą zastąpić innych, podstawowych środków mających na celu zmniejszenie ryzyka infekcji (*Adam i Daschner, 1993; Blumenberg i Abrutyn, 1997; Mignard, 2004*).

3N.3.1. Ramy czasowe

Istnieją ścisłe ramy czasowe stosowania profilaktyki antybiotykowej. Mimo że niniejsze wytyczne bazują na badaniach nad ranami skóry (*Burke, 1961*) oraz czystymi-skażonymi i skażonymi ranami w chirurgii jelita grubego, to wydaje się zasadne, że te same wnioski odnoszą się do chirurgii urologicznej. Optymalny okres stosowania profilaktyki antybiotykowej to 1–2 godz. przed instrumentacją. Niektóre badania dotyczące chirurgii jelita wskazują na podobne wyniki w okresie do 3 godz. od momentu rozpoczęcia interwencji (*Bates i wsp., 1989; Classen i wsp., 1992*).

Ze względów praktycznych doustna profilaktyka antybiotykowa powinna być zastosowana na ok. 1 godz. przed interwencją. Profilaktyka antybiotykowa dożylna powinna być podawana w czasie ok. 30 min przed wykonaniem pierwszego cięcia, np. przy indukcji znieczulenia. Niniejsze ramy czasowe umożliwiają stosowanie profilaktyki antybiotykowej celem osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu w chwili najwyższego ryzyka zakażenia w trakcie postępowania i efektywnego stężenie wkrótce po (*Bergamini i Polk, 1989; Koch i wsp., 2013*).

3N.3.2. Droga podania

Podanie doustne jest równie skuteczne jak dożylnie w przypadku antybiotyków o odpowiedniej biodostępności. Jest to zalecane dla większości interwencji, w których pacjent może przyjąć lek na 1 godz. przed zabiegiem. W pozostałych przypadkach zalecane jest podanie dożylnie. Irygacja pola operacyjnego roztworem antybiotyku nie jest zalecana.

3N.3.3. Czas trwania

W przypadku większości zabiegów czasokres profilaktyki antybiotykowej nie został jeszcze w odpowiedni sposób określony – zatem nie istnieje jasno zdefiniowany schemat. W zasadzie czas profilaktyki okołoperacyjnej powinien być zminimalizowany; najlepiej do pojedynczej, przedoperacyjnej dawki antybiotyku. Profilaktykę okołoperacyjną należy przedłużyć tylko gdy istnieją istotne czynniki ryzyka (rozdział 3N.2.).

3N.3.4. Wybór antybiotyku

Brak jednoznacznych zaleceń wynika ze znacznych różnic w spektrum bakterii i ich wrażliwości na różne antybiotyki w Europie. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest zazwyczaj wyższa w krajach z basenu Morza Śródziemnego w porównaniu do krajów Europy Północnej. Oporność ta koreluje z nawet czterokrotną różnicą w podaży/sprzedży antybiotyków (*Kahlmeter, 2003*). Tak więc znajomość lokalnego profilu patogenów, ich wrażliwości i zjadliwości jest obowiązkowa przy ustalaniu lokalnych wytycznych antybiotykoterapii. Istotne jest również, aby określić dominujące czynniki chorobotwórcze

specyficzne dla każdego rodzaju procedury. Przy wyborze środka przeciwdrobnoustrojowego konieczne jest rozważenie czynników ryzyka charakterystycznych dla określonej procedury zabiegowej, ładunku zanieczyszczenia, narządów docelowych oraz roli lokalnego stanu zapalnego.

Wiele antybiotyków doskonale nadaje się do przeciwbakteryjnej profilaktyki okołoperacyjnej, np. co-trimoxazol, cefalosporyny drugiej generacji, aminopenicyliny z inhibitorami beta-laktamaz, aminoglikozydy i fluorochinolony. Antybiotyki o szerszym spektrum działania, takie jak fluorochinolony, cefalosporyny trzeciej generacji i karbapenemy, powinny być stosowane z umiarem i zarezerwowane do leczenia. W profilaktyce należy unikać stosowania wankomycyny, jeśli tylko jest to możliwe.

3N.3.5. Schematy profilaktyki antybiotykowej w określonych procedurach urologicznych

Wszystkie procedury różnią się od siebie. Istnieje duże zróżnicowanie w inwazyjności i ryzyku dla identycznych interwencji. Niniejsze wytyczne sugerują rozkład różnych diagnostycznych i terapeutycznych zabiegów urologicznych w odniesieniu do kategorii skażenia miejsca operowanego po adaptacji do kontekstu urologicznego (*Cruse*

i *Foord, 1980; Grabe i wsp., 2012*). Zalecenia dotyczące profilaktyki antybiotykowej w typowych zabiegach urologicznych zestawiono w tabelach 23 i 24 (*Grabe, 2011; Magistro i wsp., 2014; Wagenlehner i wsp., 2011a*).

3N.4. Profilaktyka antybiotykowa w określonych procedurach urologicznych

3N.4.1. Procedury diagnostyczne

3N.4.1.1. Przewodnicząca biopsja gruboigłowa stercza

Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej w biopsji gruczołu krokowego (LE: 1b, GR: A), niemniej jednak wybór schematów pozostaje dyskusyjny. Większość stosowanych schematów jest skuteczna – ostatnie badania sugerują, że jednodniowa, a nawet pojedyncza dawka jest wystarczająca u pacjentów niskiego ryzyka (*Aron i wsp., 2000; Briffaux i wsp., 2009; Crawford i wsp., 1982; Enlund i Varenhorst, 1997; Griffith i wsp., 2002; Isen i wsp., 1999; Kapoor i wsp., 1998; Larsson i wsp., 1999; Lindstedt i wsp., 2006; Melekos, 1990; Puig i wsp., 2006; Sabbagh i wsp., 2004; Schaeffer i wsp., 2007; Shandera i wsp., 1998; Webb i Woo, 2002; Yamamoto i wsp., 2008*) (LE: 1b, GR: A). Wzrost oporności na fluorochinolony w kale flory

Tabela 23. Chirurgiczne klasy ran zmodyfikowane wg *Cruse i Foord (1980)* i dostosowane do chirurgii urologicznej. Klasyfikacja zabiegów urologicznych w odniesieniu do różnych poziomów skażenia pola operacyjnego. Ryzyko zakażenia rany wyrażone w odsetkach odnosi się do klasycznych zakażeń ran bez profilaktyki antybiotykowej – bez bakteriiurii lub klinicznego zakażenia układu moczowego (ZUM) w chirurgii urologicznej (zmodyfikowane wg EAU/ICUD (*Naber i wsp., 2010*)). W tej tabeli podane są przykłady procedur otwartych i laparoskopowych, a także podstawowe zasady profilaktyki antybiotykowej

Poziom skażenia pola operacyjnego rany	Opis	Przykładowe procedury urologiczne (otwarte i laparoskopowe)	Zasadność stosowania profilaktyki antybiotykowej (ramy czasowe – rozdział 3N.3.1.)
Czyste (I) (1–4%)	<ul style="list-style-type: none"> • pole operacyjne nieskażone • brak naruszenia ciągłości dróg moczowo-płciowych • brak objawów stanu zapalnego • bez konwersji techniki zabiegu 	<ul style="list-style-type: none"> • prosta nefrektomia • planowy zabieg moszny • wazektomia/zylaki powrózka nasiennego 	<ul style="list-style-type: none"> • nie
Czyste-skażone (IIA) (niezbyt dobrze zbadane)	<ul style="list-style-type: none"> • naruszenie ciągłości dróg moczowo-płciowych bez lub z niewielkim wyciekami • bez konwersji techniki zabiegu 	<ul style="list-style-type: none"> • plastyka połączenia miedniczko-moczowodowego • NSS – tumorektomia • prostatektomia radykalna • operacje pęcherza moczowego, cystektomia częściowa 	<ul style="list-style-type: none"> • pojedyncza dawka p.o przed zabiegiem lub i.v. w trakcie zabiegu
Czyste-skażone z użyciem segmentu jelitowego (IIB) (4–10%)	<ul style="list-style-type: none"> • przerwanie ciągłości przewodu pokarmowego bez lub z niewielkim wyciekami • bez konwersji techniki zabiegu 	<ul style="list-style-type: none"> • wstawka jelitowa (jelito cienkie) • pęcherz ortotopowy 	<ul style="list-style-type: none"> • pojedyncza dawka p.o przed zabiegiem lub i.v. w trakcie zabiegu
Skażone (IIIA) (10–15%)	<ul style="list-style-type: none"> • przerwanie ciągłości układu moczowego i/lub pokarmowego z wyciekami treści jelitowej • cechy stanu zapalnego • obecność bakteriiurii • konwersja techniki zabiegu • otwarte, świeże rany – powypadkowe 	<ul style="list-style-type: none"> • wstawka jelitowa (jelito grube) • wyciek treści jelitowej • współtowarzysząca choroba jelitowa • chirurgia urazowa 	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola bakteriiurii przed zabiegiem • pojedyncza dawka w trakcie zabiegu • rozważyć przedłużenie antybiotykoterapii
Brudne (IV) (15–40%)	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie istniejące • perforacja trzewi • stara, skażona rana pourazowa 	<ul style="list-style-type: none"> • drenaż ropnia • duża chirurgia urazowa 	<ul style="list-style-type: none"> • antybiotykoterapia zgodnie z posiewem

i.v. – dożylnie, NSS – operacja oszczędzająca nerkę

Tabela 24. Klasyfikacja różnych urologicznych diagnostycznych i terapeutycznych procedur endoskopowych w odniesieniu do poziomu skażenia pola operacyjnego. Bakteriuria jest kluczowym czynnikiem do rozróżnienia między czystym-skażonym i skażonym polem operacyjnym (zmodyfikowane wg EAU/ICUD (*Naber i wsp.*, 2010))

Poziom skażenia pola operacyjnego – rany	Bakteriuria	Procedury/zabiegi diagnostyczne	TUR-BT TUR-P	URS PNL	ESWL	Zasadność stosowania profilaktyki antybiotykowej (ramy czasowe – rozdział 3N.3.1.)
Czyste (I)*	nie	<ul style="list-style-type: none"> cystoskopia badanie urodynamiczne 	<ul style="list-style-type: none"> elektroresekcja/koagulacja małych guzów pęcherza (jak cystoskopia) 	<ul style="list-style-type: none"> URS diagnostyczny ujemny wywiad ZUM 	<ul style="list-style-type: none"> złogi nerkowe/moczowodowe bez uropatii odpływowej 	<ul style="list-style-type: none"> nie
Czyste-skażone (IIA)	nie	<ul style="list-style-type: none"> przekroczeniowa biopsja stercza 	<ul style="list-style-type: none"> TUR-BT dużych guzów (ujemny wywiad ZUM) TUR-P (bez czynników ryzyka) kontrola bakteriurii 	<ul style="list-style-type: none"> URS diagnostyczny niepokwitana kamica (bez uropatii odpływowej, bez cewnika JJ, dodatni wywiad ZUM) 	<ul style="list-style-type: none"> złogi nerkowe/moczowodowe nieznaczna uropatia odpływowa i/lub dodatni wywiad ZUM 	<ul style="list-style-type: none"> pojedyncza dawka p.o przed zabiegiem lub i.v. w trakcie zabiegu
Skażone (IIIA)	tak	<ul style="list-style-type: none"> Przekroczeniowa biopsja stercza z dodatnim wywiadem ZUM przezodbytnicza biopsja stercza 	<ul style="list-style-type: none"> TUR-BT guza nekrotycznego bakteriuria TUR-P u chorych zacewnikowanych lub z bakteriurią 	<ul style="list-style-type: none"> powikłana kamica (nieznaczna uropatia odpływowa) 	<ul style="list-style-type: none"> znaczna uropatia odpływowa obecność drenu nefrostomijnego lub cewnika JJ 	<ul style="list-style-type: none"> kontrola bakteriurii (3–5 dni) pojedyncza dawka w trakcie zabiegu. rozważyć przedłużenie antybiotykoterapii
Brudne/zakażone (IV)	tak	<ul style="list-style-type: none"> biopsja stercza u chorych zacewnikowanych lub z bakteriurią 	<ul style="list-style-type: none"> kliniczne objawy ZUM drenaż, jeśli konieczny pilny TUR-BT, TUR-P 			<ul style="list-style-type: none"> antybiotykoterapia zgodnie z posiewem

* Chociaż nastąpiło wejście do układu moczowego, jeśli procedura ma przebieg gładki, niepowikłany i atraumatyczny, procedury są traktowane jako czyste u pacjentów bez bakteriomoczu i z ujemnym wywiadem ZUM po wcześniejszych podobnych zabiegach.

ESWL – litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową, i.v. – dożylnie, PNL – przeszokorna nefrolitotrypsja, TUR-BT – przezcewkowe usunięcie pęcherza moczowego, TUR-P – przezcewkowe usunięcie prostaty, URS – uretoneskopia, ZUM – zakażenia układu moczowego

Tabela 25. Zalecenia dotyczące okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w urologii w zależności od rodzaju procedury i biorące pod uwagę przewidywane patogeny i indywidualne czynniki ryzyka (rozdział 3N.3.)

Procedury	Patogeny (przewidywane)	Profilaktyka	Uwagi	Sugerowane antybiotyki (jeśli stosowne)
Procedury diagnostyczne				
Przezodbytnicza biopsja stercza	<i>Enterobacteriaceae</i> beztlenowce ¹	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy chorzy celowana – alternatywnie² 	<ul style="list-style-type: none"> pojedyncza dawka u chorych niskiego ryzyka rozważyć przedłużenie antybiotykoterapii u chorych z grup podwyższonego ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> fluorochinolony trimetoprim/sulfametoksazol celowana – alternatywnie² metronidazol?¹
Cystoskopia	<i>Enterobacteriaceae</i>	nie	<ul style="list-style-type: none"> rozważyć u chorych z grupy podwyższonego ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> trimetoprim/sulfametoksazol
Cystoskopia+koagulacją	<i>Enterococci</i>			<ul style="list-style-type: none"> cefalosporyny 2. generacji
Badanie urodynamiczne	<i>Staphylococci</i>			<ul style="list-style-type: none"> nitrofurantoina
Ureteroskopia	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	nie	<ul style="list-style-type: none"> rozważyć u chorych z grupy podwyższonego ryzyka 	
Zabiegi endourologiczne i ESWL				
ESWL	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	nie		<ul style="list-style-type: none"> trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI^a
ESWL z założonym cewnikiem JJ/drenem nefrostomijnym	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	wszyscy chorzy	<ul style="list-style-type: none"> grupy podwyższonego ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI^a

Procedury	Patogeny (przewidywane)	Profilaktyka	Uwagi	Sugerowane antybiotyki (jeśli stosowne)
Ureteroskopia w kamicy dystalnego odcinka moczowodu	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	nie	rozważyć u chorych z grupy podwyższonego ryzyka	trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. j lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI fluorochinolony
Ureteroskopia w kamicy proksymalnego odcinka moczowodu z uropatią odpływową PCNL	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	wszyscy chorzy	krótkotrwała i.v. w trakcie zabiegu	trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI fluorochinolony
TUR-P	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	wszyscy chorzy	chorzy z grupy niskiego ryzyka i małymi objętościami stercza prawdopodobnie nie wymagają antybiotykoterapii	trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI
TUR-BT	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	w mniejszych zabiegach bez rekomendacji	rozważyć u chorych z grupy podwyższonego ryzyka, większymi guzami i guzami nekrotycznymi	trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI
Otwarte lub laparoskopowe zabiegi urologiczne				
Zabiegi czyste	bakterie skórne jak np. <i>Staphylococci</i> uropatogeny związane z obecnością cewnika	nie	rozważyć u chorych z grupy podwyższonego ryzyka krótkotrwała zacewnikowanie po zabiegu nie wymaga antybiotykoterapii	
Zabiegi czyste-skażone (otwarcie dróg moczowych)	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	zalecana	pojedyncza dawka okołoooperacyjnie	trimetoprim/sulfametoksazol cefalosporyny 2. lub 3. generacji aminopenicyliny/BLI
Zabiegi czyste-skażone (z użyciem segmentu jelitowego)	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> Beztlenowce Bakterie skórne	wszyscy chorzy	jak w zabiegach jelita grubego	cefalosporyny 2. lub 3. generacji metronidazol
Implantacja protez	bakterie skórne jak np. <i>Staphylococci</i>	wszyscy chorzy		cefalosporyny 2. lub 3. generacji penicyliny

¹ Rola beztlenowców w BGI stercza jest nieznana, brak dowodów dotyczących roli metronidazolu

² Należy wziąć pod uwagę wzrastającą oporność fluorochinolonów

³ Bakterie gram-ujemne z wyłączeniem *Pseudomonas aeruginosa*

BLI – inhibitor β -laktamaz, ESWL – litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową, i.v. – dożylnie, PCNL – przezskórna nefrolitotomia, TUR-BT – przezcewkowe usunięcie pęcherza moczowego, TUR-P – przezcewkowe usunięcie prostaty, ZUM – zakażenia układu moczowego

podniósł kwestię stosowności obecnych zaleceń (*Taylor i wsp., 2012; Wagenlehner i wsp., 2013c*). Nie ma jednoznacznych alternatyw opartych na dowodach. W niedawnym przeglądzie zaleca się, aby mężczyźni ze zwiększonym ryzykiem kolonizacji szczepami opornymi na fluorochinolony otrzymywali profilaktykę antybiotykową ukierunkowaną – ustaloną na podstawie wymazu z odbytu (*Wagenlehner i wsp., 2014*). Bierze się pod uwagę również kilka form przygotowania jelita grubego i odbytnicy, choć w żadnej nie wykazano jeszcze znaczącego zmniejszenia częstości infekcji (*Wagenlehner i wsp., 2014*). Należy również rozważyć konieczność biopsji gruczołu krokowego w stosunku do ryzyka, biorąc pod uwagę ocenę indywidualnych czynników ryzyka i wytworzenia wielolekoopornych bakterii (np. ESBL) oraz konieczność wykonania wymazu z odbytu (*Tukenmez Tigen i wsp., 2014*).

3N.4.1.2. Cystoskopia

Częstość powikłań infekcyjnych po cystoskopii, badaniu urodynamicznym i nieskomplikowanej ureteroskopii diagnostycznej jest niska (*Alsaywid i Smith, 2013; Garcia-Perdomo i wsp., 2013; Herr, 2014*). W kontekście bardzo dużej liczby badań cystoskopowych niskie ryzyko zakażeń i potencjalny niekorzystny wpływ na wrażliwość bakterii stosowanie profilaktyki antybiotykowej w standardowych przypadkach nie jest zalecane (LE: 1a, GR: A). Należy jednak uwzględnić bakteriurię, stałe cewnikowanie, zaburzenia neurogenne dolnych dróg moczowych oraz historię przebytych zakażeń układu moczowo-płciowego jako czynniki ryzyka (*Almallah i wsp., 2000; Burke i wsp., 2002; Clark i Higgs, 1990; Cundiff i wsp., 1999; Jimenez Cruz i wsp., 1993; Johnson i wsp., 2007; Karmouni i wsp., 2001; Latthe i wsp., 2008; Logadottir*

i wsp., 2001; *MacDermott i wsp.*, 1988; *Manson*, 1988; *Rane i wsp.*, 2001; *Tsugawa i wsp.*, 1998; *Wilson i wsp.*, 2005) (LE: 1b, GR: A).

3N.4.2. Zabiegi endourolologiczne (wejście do dróg moczowych)

3N.4.2.1. Przewlekłe usunięcie pęcherza moczowego

Nie ma dowodów na jakkolwiek korzyść ze stosowania profilaktyki antybiotykowej w przypadku przewlekłego usunięcia pęcherza moczowego (TUR-BT, ang. *transurethral resection of the bladder tumour*). Badania nie wskazują na różnice pomiędzy drobną koagulacją podczas cystoskopii a elektroresekcją dużych i/lub licznych guzów z obecnością zmian martwiczych. Niniejsze wytyczne zalecają zróżnicowanie typu nowotworu (tabela 24) i odpowiedni zależny od tego czynnik dobór profilaktyki antybiotykowej (*Alsaywid i Smith*, 2013; *Berry i Barratt*, 2002; *Qiang i wsp.*, 2005; *Wagenlehner i wsp.*, 2005) (LE: 2b, GR: C).

3N.4.2.2. Przewlekła resekcja gruczołu krokowego

Przewlekła elektroresekcja gruczołu krokowego jest jedną z najlepiej badanych urologicznych interwencji. Co najmniej dwie metaanalizy licznych prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kilku tysięcy pacjentów wykazały korzyści płynące z zastosowania profilaktyki antybiotykowej w zmniejszeniu ryzyka względnego o 65% i 77% odpowiednio dla bakterii i posocznicy (*Alsaywid i Smith*, 2013; *Berry i Barratt*, 2002; *Qiang i wsp.*, 2005; *Wagenlehner i wsp.*, 2005) (LE: 1a, GR: A).

3N.4.2.3. Ureteroskopia

Brakuje dobrze kontrolowanych badań prospektywnych dotyczących ureteroskopii. Uzasadnionym jest jednak, aby rozróżnić procedury niskiego ryzyka, takie jak ureteroskopia (URS, ang. *ureterorenoscopy*) diagnostyczna i litotrypsja ureteronerkowa (URSL, ang. *ureterorenoscopic lithotripsy*) dystalnego odcinka moczowodu u poza tym zdrowych osób od procedur podwyższonego ryzyka, takich jak URSL proksymalnego odcinka moczowodu ze współistniejącą przeszkodą. Wytyczne te zalecają więc zróżnicowanie stopnia nasilenia, zlokalizowania złoju i indywidualnych czynników ryzyka związanych z pacjentem (tabela 24), co jest poparte dużą bazą danych procedury URS (*Martov i wsp.*, 2015).

3N.4.2.4. Przewlekła nefrolitotrypsja

Ryzyko nabycia zakażenia w przewlekłej nefrolitotrypsji (PNL, ang. *percutaneous nephrolithotripsy*) jest wysokie – wykazano, że zastosowanie profilaktyki antybiotykowej wpływa na znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań zakaźnych (*Charton i wsp.*, 1986; *Dasgupta i Grabe*, 2009; *Dogan i wsp.*, 2002; *Fourcade*, 1990; *Hendriks i wsp.*, 1999; *Knopf i wsp.*, 2003; *Mariappan i wsp.*, 2005; *Osman i wsp.*, 2005; *Rao i wsp.*, 1991) (LE: 1b, GR: A). Pojedyncza

dawka antybiotyku jest zazwyczaj wystarczająca (*Seyrek i wsp.*, 2012). Można spodziewać się, że ureterorenotropia kamieni nerkowych ma podobny profil ryzyka (*Martov i wsp.*, 2015).

3N.4.2.5. Litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową

W przypadku litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL, ang. *extracorporeal shock wave lithotripsy*) nie ma standardowej profilaktyki antybiotykowej. Jednak zaleca się kontrolę bakteriomoczu i wdrożenie profilaktyki w przypadku szynowania moczowodu, zwiększonego obciążenia bakteryjnego (np. cewnik, dren nefrostomijny lub zakażone kamienie) (*Bierkens i wsp.*, 1997; *Charton i wsp.*, 1990; *Claes i wsp.*, 1989; *Deliveliotis i wsp.*, 1997; *Dinzel i wsp.*, 1998; *Gattegno i wsp.*, 1988; *Knipper i wsp.*, 1989; *Lu i wsp.*, 2012; *Pearle i Roehrborn*, 1997; *Pettersson i Tiselius*, 1989) (LE: 1a-1b, GR: A) (tabela 24).

Oceniono większość grup antybiotyków takich jak fluorochinolony, inhibitory beta-laktamazy, w tym cefalosporyny i kotrimoksazol, ale porównawcze badania są ograniczone. Zaleca się, aby dobierać profilaktykę antybiotykową na podstawie wyników posiewu moczu.

3N.4.3. Zabiegi laparoskopowe

Brak jest wystarczających badań dotyczących laparoskopowej chirurgii urologicznej. Jednakże wydaje się uzasadnione traktowanie zabiegów laparoskopowych w taki sam sposób jak odpowiadające im procedury otwarte (LE: 4, GR: C).

3N.4.4. Operacje otwarte lub laparoskopowe bez otwarcia dróg moczowych (czyste procedury)

Nie zaleca się stosowania standardowej profilaktyki antybiotykowej w operacjach czystych (*Kiddoo i wsp.*, 2004; *Montgomery i wsp.*, 2005; *Pessaux i wsp.*, 2005; *Steiner i wsp.*, 2003; *Swartz i wsp.*, 2007) (LE: 3, GR: C).

3N.4.5. Operacje otwarte lub laparoskopowe z otwarciem dróg moczowych (procedury czyste-skażone)

W przypadku otwarcia dróg moczowych zaleca się podanie pojedynczej, pozajelitowej dawki antybiotyków w okresie okołoperacyjnym (LE: 3, GR: C). Wskazane jest to dla standardowych procedur, takich jak radykalna prostatektomia (*Sakura i wsp.*, 2008; *Stranne i wsp.*, 2004; *Takeyama i wsp.*, 2007; *Terai i wsp.*, 2006). W przypadku otwartej adenomektomii ryzyko zakażenia pooperacyjnego jest szczególnie wysokie (*Richter i wsp.*, 1991) (LE: 2b, GR: B).

3N.4.6. Otwarte operacje urologiczne z użyciem segmentu jelita (procedury czyste-skażone lub skażone)

Zaleca się stosowanie profilaktyki antybiotykowej podobnie jak w procedurach czystych-skażonych

w chirurgii ogólnej. Wystarczająca jest pojedyncza lub jednodniowa dawka, choć przedłużony czas zabiegu i inne czynniki ryzyka mogą uzasadniać stosowanie przedłużonego okresu podawania, który powinien być krótszy niż 72 godz. Wybrany antybiotyk powinien być celowany na patogeny tlenowe i beztlenowe. Dowody oparte są na zabiegach w zakresie okrężnicy (LE: 1a, GR: A), a ograniczone są doświadczenia z konkretnych interwencji urologicznych (*Hara i wsp., 2008; Mangram i wsp., 1999; Studer i wsp., 1995; Takeyama i wsp., 2005*) (LE: 2a, GR: B).

3N.4.7. Pooperacyjny drenaż dróg moczowych

W przypadku pozostawienia ciągłego drenażu dróg moczowych po operacji wydłużenie okołooperacyjnej profilaktyki przeciwbakteryjnej nie jest zalecane, chyba że

podejrzewamy skomplikowane zakażenie, które wymaga leczenia. Bezobjawowa bakteriuria (kolonizacja) powinna być leczona po usunięciu drenów (LE: 3, GR: B).

3N.4.8. Implantacja protez

Powikłania zakaźne występujące po zabiegu implantacji urządzeń protetycznych w obrębie dróg moczowych często zmuszają do usunięcia protezy. Cukrzyca jest specyficznym czynnikiem ryzyka zakażenia związanego z tym rodzajem zabiegów. Gronkowce zasiedlające skórę są odpowiedzialne za większość zakażeń. Stosowane antybiotyki muszą być dobrane do celowanej terapii dla tych szczepów bakterii (*Carson, 2003; Kabalin i Kessler, 1988; Mould i Carson, 1989; Radomski i Herschorn, 1992*) (LE: 2a, GR: B).

4. DODATEK

4.1. Kryteria diagnostyczne zakażeń układu moczowego zmodyfikowane zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych i Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (*Naber i Adam, 1998; Scholz i Naber, 1999; Vogel i Bordmann, 2004*)

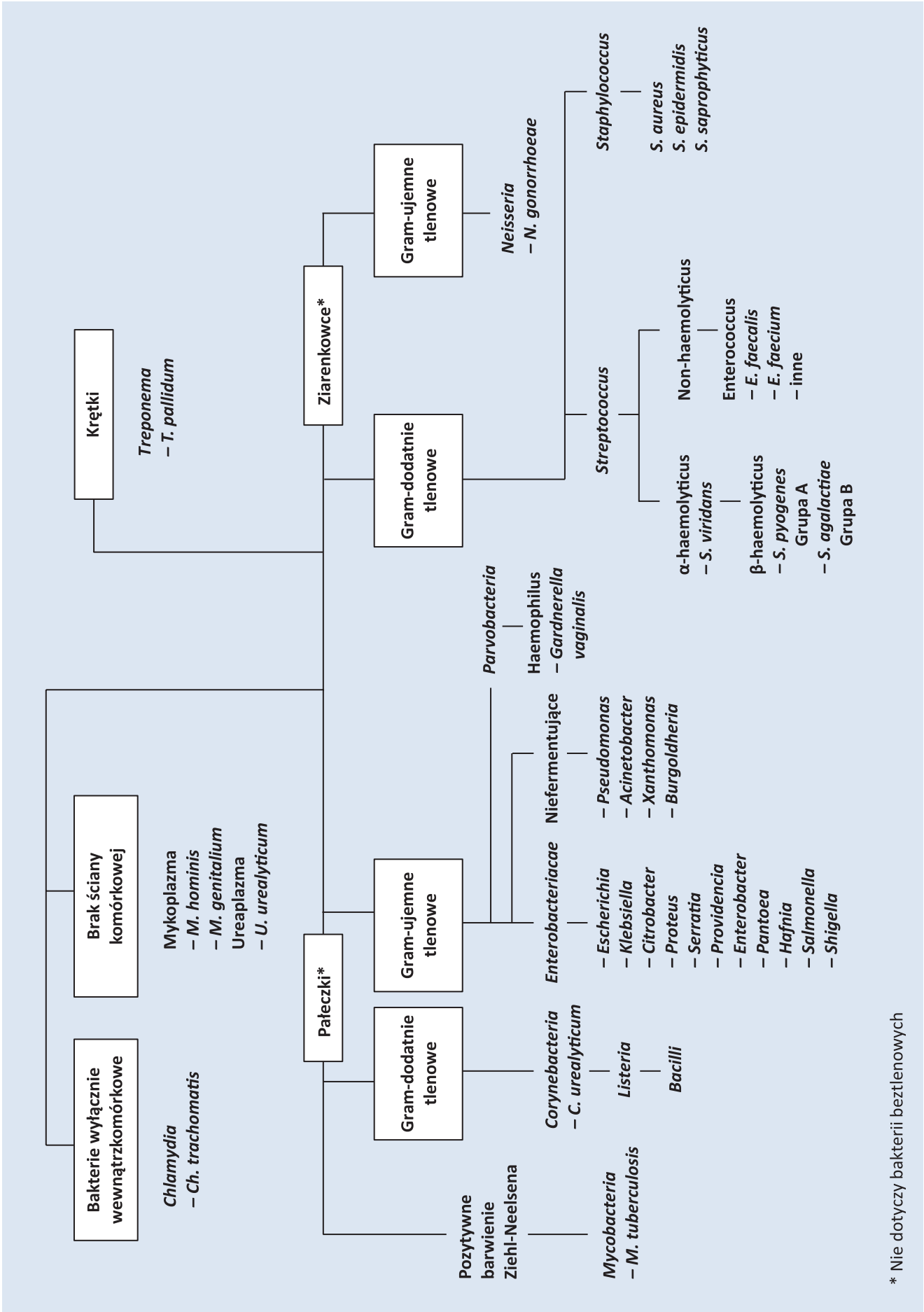
Kategoria	Opis	Cechy kliniczne	Badania laboratoryjne
1	bezobjawowa bakteriuria	brak objawów urologicznych	>10 WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL* w dwóch kolejnych posiewach MSU >odstęp 24-godzinny
2	ostre niepowikłane ZUM u kobiet; ostre niepowikłane zapalenie pęcherza u kobiet	objawy dyzuryczne, naglące parcie, częste oddawanie moczu, ból w okolicy nadłonowej, brak objawów urologicznych 4 tyg. Przed tymi objawami	>10 WBC/mm ³ >10 ³ cfu/mL*
3	ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	gorączka, dreszcze, ból w okolicy lędźwiowej; wykluczenie innych chorób; brak historii i dowodów klinicznych na nieprawidłowości urologiczne (ultrasonografia, radiografia)	>10 WBC/mm ³ >10 ⁴ cfu/mL*
4	powikłane ZUM	każda kombinacja objawów kategorii 1 i 2; jeden lub więcej czynników związanych z powikłanym ZUM (patrz opis)	>10 WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL* u kobiet >10 ⁴ cfu/mL* u mężczyzn lub w moczu bezpośrednio z cewnika u kobiet
5	nawracające ZUM (profilaktyka przeciwbakteryjna)	przynajmniej 3 epizody niepowikłanego zakażenia udokumentowane wynikami posiewów z ostatnich 12 miesięcy: tylko kobiety; brak zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych	>10 ³ cfu/mL*

Każdy przypadek ropomoczu odnosi się do nieodwirowanej próbki moczu;

*uropatogen uzyskany z próbki moczu ze środkowego strumienia (MSU)

cfu – jednostka tworząca kolonie, WBC – krwinki białe; ZUM – zakażenia układu moczowego

4.2. Bakterie w zakażeniach urologicznych



* Nie dotyczy bakterii beztlenowych

4.3. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii przeciwbakteryjnej w urologii

Rozpoznanie	Najczęstsze patogeny/gatunki	Początkowe, empiryczne leczenie	Czas leczenia
Bezobjawowa bakteriuria	<i>E. coli</i> (niska wirulencja) mogą być wykrywane także inne gatunki	bez leczenia wyjątek: przed operacją urologiczną i podczas ciąży (w trakcie dyskusji)	3–5 dni przed operacją w zależności od wyniku posiewu moczu*
Zapalenie pęcherza, ostre, sporadyczne (niepowikłane), u zdrowych poza tym kobiet	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Staphylococci</i>	trometamol fosfomycyny nitrofurantoina makrokrysz. pivmecylina alternatywnie: cefalosporyny (grupa 1 i 2) TMP-SMX* fluorochinolony ^{3,4}	jednorazowo 3g/dzień 5 dni 3–5 dni 3 dni 3 dni
Odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre, sporadyczne (gorączka) niepowikłane	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i> inne <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococci</i>	fluorochinolony ³ cefalosporyny (grupa 3a) alternatywnie: aminopenicyliny/BLI aminoglikozydy TMP-SMX ⁵	7–10 dni 10 dni po poprawie przezwyciężenie na terapię doustną zgodnie z antybiogramem
ZUM z gorączką z urologicznymi czynnikami prowadzącymi do powikłań	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Enterobacter</i>	fluorochinolony ³ aminopenicyliny/BLI cefalosporyny (grupa 3a) aminoglikozydy TMP-SMX ⁵	7–14 dni tak jak w PN 3–5 dni po poprawie lub kontroli/eliminacji czynnika wnikającego (drenaż, operacja)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre, poważne, powikłane	<i>Serratia</i> inne <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas sp.</i>	jeśli brak poprawy (<3 dni) fluorochinolony (jeśli nie stosowane początkowo) piperacylina/BLI	
ZUM powikłane, związane z placówką opieki medycznej	<i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	cefalosporyny (grupa 3b) karbapenem+aminoglikozydy flukonazol amfoterycyna B	
Urosepsa	w przypadku infekcji <i>Candida</i>		jak powyżej w ciężkich zakażeniach rozważyć podanie dwóch antybiotyków
Zapalenie prostaty, ostre, bakteryjne (gorączka), zapalenie najądrza (gorączka)	<i>E. coli</i> inne <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococci</i>	fluorochinolony ² cefalosporyny (gr. 3a lub 3b) aminoglikozydy TMP-SMX ⁵	początkowo dożylnie po poprawie przezwyciężenie na terapię doustną zgodnie z antybiogramem (2–4 tyg.)
Zapalenie prostaty, przewlekłe, bakteryjne		fluorochinolony ² alternatywnie do rozważenia w zależności od patogenu: TMP-SMX ⁵ doksycyklina makrolidy	doustnie 4–6 tyg.
Zapalenie prostaty, ostre/przewlekłe, zapalenie najądrza	<i>Chlamydia sp.</i> <i>Ureaplasma sp.</i>	doksycyklina fluorochinolony (np. ofloxacin, levofloxacin) makrolidy	7–14 dni (w oparciu o zalecenia krajowe, jeśli to możliwe)

¹ Obecność bakterii w moczu (bakteriuria) jest czynnikiem ryzyka, chociaż nie ma jasnych danych na ten temat w piśmiennictwie. Powyższe rekomendacje oparte są na opinii ekspertów.

² Tylko na terenach, gdzie oporność *E. coli*, jest poniżej 20%

³ Fluorochinolony z wydzielaniem głównie nerkowym

⁴ Nie stosować fluorochinolonów w ostrych, sporadycznych zapaleniach pęcherza, kiedy to możliwe

⁵ Kiedy udowodniona wrażliwość

BLI – inhibitor β-laktamazy, PN – odmiedniczkowe zapalenie nerek, SMX – sulfametoksazol, TMP – trimetoprym, ZUM – zakażenia układu moczowego

4.4. Rekomendacje dotyczące leczenia przeciwbakteryjnego w niewydolności nerek

Antybiotyk	GFR (mL/min)			Komentarz
	łagodna (50–20)	umiarkowana (20–10)	ostra <10	
* Aciclovir	zwykła dawka co 12 godz.	zwykła dawka co 24 godz.	50% zwykłej dawki co 24 godz.	podać po HD
Aciclovir p.o.		<i>Herpes simplex</i> : zwykła dawka; <i>Herpes zoster</i> : 800 mg (całkowita), rozpuszczone	<i>Herpes simplex</i> : 200 mg 2 razy/dzień <i>Herpes zoster</i> : 800 mg 2 razy/dzień	podać po HD
Amikacin	5–6 mg/kg co 12 godz.	3–4 mg/kg co 24 godz. HD: 5 mg/kg po HD i monitorowanie poziomu	2 mg/kg co 24–48 godz.	podać po HD; monitorować poziomy przed i 1 godz. po podaniu dawki i dostosować odpowiednio dawkę
Amoxicillin p.o.	zwykła dawka	zwykła dawka	250 mg co 8 godz.	podać po HD
Amphotericin (liposomalna + kompleks lipidowy)	amfoterycyna jest wysoce NEFROTOKSYCZNA do rozważenia postać liposomalna lub kompleks lipidowy ważne codzienne monitorowanie czynności nerek (GFR)			
Ampicillin	zwykła dawka	250–500 mg co 6 godz.	250–500 mg co 6 godz.	podać po HD
Benzydylpenicillin	zwykła dawka	75%	20–50% maks. 3,6 g/dzień (1,2 g 4 razy/dzień)	podać po HD; dawkowanie w podoстрыm bakteryjnym zapaleniu wsierdza zależne od wyników badań mikrobiologicznych
Caspofungin	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	
Cefotaxime	zwykła dawka	zwykła dawka	1 g początkowo, potem 50%	podać po HD
Cefradine	zwykła dawka	zwykła dawka	250 mg co 6 godz.	podać po HD
Ceftazidime	1 g co 12 godz.	1 g co 24 godz.	0,5–1 g co 24 godz.	podać po HD
Ceftriaxone	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka maks. 2 g/dzień	
Cefuroxime i.v.	zwykła dawka	0,75–1,5 g co 12 godz.	750 mg co 24 godz. (750 mg co 12 godz.)	podać po HD
Ciproflazyn i.v. + p.o.	zwykła dawka	50%	50%	
Clarithromycin i.v. + p.o.	zwykła dawka	zwykła dawka	50%	podać po HD
Clindamycin i.v. + p.o.	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	
Co-amoxiclav i.v. (Augmentin)	zwykła dawka	natychmiast 1,2 g, potem 50% co 12 godz. (1,2 g co 12 godz.)	natychmiast 1,2 g, potem 50% co 24 godz. (początkowo 1,2 g, potem 600 mg co 12 godz.)	podać po HD
Co-amoxiclav p.o. (Augmentin)	zwykła dawka	375–625 mg co 12 godz. (375 mg co 8 godz.)	375 mg co 12 godz. (375 mg co 8 godz.)	podać po HD
*Co-trimoxazole i.v.	zwykła dawka	3/7 zwykłej dawki, potem 50%	50%	podać po HD
Doxycycline	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	wszystkie inne tetracykliny przeciwwskazane w uszkodzeniu nerek

Antybiotyk	GFR (mL/min)			Komentarz
Erytromycyn i.v. + p.o.	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka maks. 1,5 g/dzień (500 mg 4 razy/dzień)	
*Ethambutol	zwykła dawka	co 24–36 godz	co 48 godz.	podać po HD
Monitorowanie poziomu, jeśli GFR <30 mL/min				
Flucloxacillin i.v. + p.o.	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka maks. 4 g/dzień	
Fluconazole	zwykła dawka	zwykła dawka	50%	podać po HD; nie jest wymagana zmiana przy podaniu pojedynczej dawki
*Flucytosine	50 mg/kg co 12 godz.	50 mg/kg co 24 godz.	natychmiast 50 mg/kg, potem w zależności od poziomu	podać po HD Poziomy powinny być monitorowane przed dializą
Flusidic acid	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	
1) Gentamycyn TYLKO 1 raz/dzień	GFR 10–40 mL/min natychmiast 3 mg/kg (maks. 300 mg); należy sprawdzić poziom przed podaniem i 18–24 godz. po podaniu pierwszej dawki; podać ponownie, jeśli poziom <1 mg/L		GFR <10 mL/min 2 mg/kg (maks. 200 mg); ponowna dawka w zależności od poziomu	OBIE METODY podać po HD; monitorować poziom we krwi
2) Gentamycyn KONWENCJONALNIE	80 mg co 12 godz.	80 mg co 24 godz.	80 mg co 24 godz. HD: 1–2 mg/kg Po HD: ponowna dawka w zależności od poziomu	1 raz/dzień: monitorowanie tylko przed podaniem dawki Konwencjonalnie: wymagany poziom przed i 1 godz. po podaniu dawki
Imipenem	500mg co 8–12 godz.	250–500 mg 2 razy/dzień	ryzyko drgawek –użyć Meropenem: patrz poniżej	podać po HD
Isoniazid	zwykła dawka	zwykła dawka	200–300 mg co 24 godz.	zwykła dawka
Itraconazole	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	
Levofloxacin	natychmiastowo 500 mg, potem 250 mg 2 razy/dzień**	natychmiastowo 500 mg, potem 125 mg 2 razy/dzień**	natychmiastowo 500 mg, potem 125 mg 1 raz/dzień	** zastosować, jeśli całkowita dawka 500 mg 2 razy/dzień; jeśli pełna dawka 500 mg 1 raz/dzień, podać 5 zredukowanych dawek dziennie
Linezolid	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	podać po HD
Meropenem	co 12 godz.	50% co 12 godz.	50% co 24 godz.	podać po HD
Metronidazole	zwykła dawka	zwykła dawka	co 12 godz.	podać po HD
Nitrofurantoina	NIE STOSOWAĆ przy uszkodzeniu nerek			
Penicillin V	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	podać po HD
Piperacillin/ Tazobactam (Tazocin)	4,5 g co 8 godz.	4,5 g co 12 godz.	4,5 g co 12 godz.	podać po HD
Pyrazinamide	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	
Rifampicin	zwykła dawka	zwykła dawka	50–100%	
*Teicoplanin	100% co 48 godz.	100% co 72 godz.	zwykła dawka	redukcja dawki po 3 dniach terapii
Tetracycline	patrz Doxycycline			

Antybiotyk		GFR (mL/min)		Komentarz
Trimethoprim	zwykła dawka	3/7 zwykłej dawki, potem 50% co 18 godz.	50% co 24 godz.	podać po HD
Vancomycin	1 g 1 raz/dzień, sprawdzić poziom przed podaniem 3. dawki	1 g co 48 godz., sprawdzić poziom przed podaniem 2. dawki	natychmiastowo 1 g (lub 15 mg/kg, maks. 2 g), sprawdzić ponownie poziom po 4-5 dniach, podać następną dawkę TYLKO, gdy poziom <12 mg/L	monitorować poziom przed podaniem dawki i dostosować, jeśli potrzeba
Voriconazole	zwykła dawka	zwykła dawka	zwykła dawka	

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego, HD – hemodializa, i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, q.d.s. – 4 razy dziennie

4.5. Substancje antybakteryjne

Grupa	Substancja
Trimetoprim-sulfonamid (kombinacje)	Trimethoprim, co-trimoxazole, co-tetroxoprim (trimethoprim + sulfametrol)
Fluorochinolony^{1,2}	
grupa 1	norfloxacin, pefloxacin
grupa 2	enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin
grupa 3	levofloxacin
grupa 4	gatifloxacin, moxifloxacin
makrolidy	erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin
tetracykliny	doxycycline, minocycline, tetracycline
fosfomycyna	fosfomicin sodium, fosfomicin trometamol ³
nitrofurantoin ⁴	nitrofurantoin
Peniciliny	
benzylpenicilina	penicillin G
fenoksybeniciliny	penicillin V, propicillin, azidocillin
izoksazolylpeniciliny	oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin
aminobenzylpeniciliny ⁵	ampicillin, amoxicillin, bacampicillin
aminopeniciliny/BLI ⁶	ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid ⁷
acylamino-peniciliny	mezlocillin, piperacillin
±BLI ⁶	piperacillin/tazobactam, sulbactam ⁶
Cefalosporyny¹	
grupa 1 (doustnie)	cefalexin, cefadroxil, cefaclor
grupa 2 (doustnie)	loracarbef, cefuroxime axetile
grupa 3 (doustnie)	cefepodoxime proxetile, cefetamet pivoxil, ceftibuten, cefixime
grupa 1 (parenteralnie)	cefazolin
grupa 2 (parenteralnie)	cefamandole, cefuroxime, cefotiam
grupa 3a (parenteralnie)	cefodizime, cefotaxime, ceftriaxone
grupa 3b (parenteralnie)	cefoperazone, ceftazidime

Grupa	Substancja
grupa 4 (parenteralnie)	cefepime, cefpirome
grupa 5 (parenteralnie)	cefoxitin
monobaktamy	aztreonam
karbapenemy	imipenem, meropenem, ertapenem
aminoglykozydy	gentamicin, netilmicin, tobramycin, amikacin
glikopeptydy	vancomycin, teicoplanin
oksazolidony	linezolid

¹ Zgodnie z klasyfikacją Towarzystwa Chemioterapii Paula Ehrlicha (*Naber i Adam, 1998; Scholz i Naber, 1999; Vogel i Bordmann, 2004*).

² Tylko u dorosłych, z wyjątkiem kobiet ciężarnych i karmiących.

³ Tylko w ostrych, niepowikłanych zapaleniach pęcherza, w pojedynczej dawce.

⁴ Przeciwwskazane w niewydolności nerek i u noworodków.

⁵ W przypadku oporności, gdy patogen najprawdopodobniej wydziela β -laktamazę.

⁶ Inhibitory β -laktamazy mogą być stosowane jedynie w kombinacji z antybiotykami b-laktamowymi.

⁷ Podczas przechowywania roztwór jest niestabilny.

BLI – inhibitor β -laktamazy.

Więcej informacji na temat antybiotyków można znaleźć w rekomendacjach EAU przedstawionych online.

5. PIŚMIENNICTWO

Abbott K.C., Swanson S.J., Richter E.R., Bohem E.M., Agodoa L.Y., Peters T.G. i wsp.: Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004, 44 (2), 353–362. PMID: 15264195.

Abrahamsson K., Hansson S., Jodal U., Lincoln K.: Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr.* 1993, 152 (1), 69–71.

Adam D., Daschner F.: [Prevention of infection in surgery: hygienic measurements and antibiotic prophylaxis]. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1993.

Aitchison M., Mufti G.R., Farrell J., Paterson P.J., Scott R.: Granulomatous orchitis. Review of 15 cases. *Br J Urol.* 1990, 66 (3), 312–314. PMID: 2207549.

Albert X., Huertas I., Pereiró I.I., Sanfélix J., Gosalbes V., Perrota C.: Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (3), Cd001209. PMID: 15266443. DOI: 10.1002/14651858.CD001209.pub2.

Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Hebel J.R.: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 1998, 52 (5), 744–749. PMID: 9801092.

Alexander R.B., Trissel D.: Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology.* 1996, 48 (4), 568–574. PMID: 8886062.

Alling B., Brandberg A., Seeberg S., Svanborg A.: Effect of consecutive antibacterial therapy on bacteriuria in hospitalized geriatric patients. *Scand J Infect Dis.* 1975, 7 (3), 201–207. PMID: 809837.

Almallah Y.Z., Rennie C.D., Stone J., Lancashire M.J.: Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology.* 2000, 56 (1), 37–39. PMID: 10869618.

Alsaywid B.S., Smith G.H.: Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann.* 2013, 5 (2), 61–74. PMID: 23798859. PMID: PMC3685747. DOI: 10.4103/0974-7796.109993.

Annane D., Sébille V., Bellissant E.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002, 288 (7), 862–871. PMID: 16374152.

ansm.sante.fr: Nitrofurantoïne et risque de survenue d'effets indésirables indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés,

11.03.2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoïne-et-risque-de-survenue-d-effets-indésirables-hepatiques-et-pulmonaires-lors-de-traitements-prolongés-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I., Ehigiagbe F., Bruce A.W., Reid G.: Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006, 8 (12-13), 2772–2776. PMID: 17045832. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.08.008.

Arant B.S.: Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *J Pediatr.* 2001, 139 (5), 620–621. PMID: 11713435. DOI: 10.1067/mpd.2001.119451.

Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P.: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000, 85 (6), 682–685. PMID: 10759665.

Badalyan R.R., Fanariyan S.V., Aghajanyan I.G.: Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia.* 2003, 35 (5), 263–265. PMID: 14535852.

Bates T., Siller G., Crathern B.C., Bradley S.P., Zlotnik R.D., Couch C.: Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intraoperative first dose. *Br J Surg.* 1989, 76 (1), 52–56. PMID: 2645013.

Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S.: Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 19 (6), 451–466. PMID: 12135831.

Beck E.M., Riehle R.A. Jr.: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol.* 1991, 145 (1), 6–9, discussion 9–10. PMID: 1984100.

Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P., van Charante N.M., ter Riet G.: Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013, 190 (6), 1981–1989. PMID: 23867306. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142.

Benson M., Jodal U., Andreasson A., Karlsson A., Rydberg J., Svanborg C.: Interleukin 6 response to urinary tract infection in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 1994, 13 (7), 612–616. PMID: 7970949.

Bergamini T.M., Polk H.C. Jr.: The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *J Antimicrob Chemother.* 1989, 23 (3), 301–313. PMID: 2659564.

- Berger R.E.: Epididymitis. W: Sexually transmitted diseases. Red. K.K. Holmes, P.F. Sparling, W.E. Stamm, P. Piot, J.N. Wasserheit, L. Corey i wsp. McGraw-Hill, New York 1984, 650–662.
- Berry A., Barratt A.: Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol.* 2002, 167 (2 Pt 1), 571–577. PMID: 11792921.
- Bichler K.H., Savatovsky I.: EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis. *Eur Urol.* 2006, 49 (6), 998–1003. PMID: 16519990. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.02.022.
- Bierkens A.F., Hendriks A.J., Ezz el Din K.E., de la Rosette J.J., Horrevorts A., Doesburg W. i wsp.: The value of antibiotic prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy in the prevention of urinary tract infections in patients with urine proven sterile prior to treatment. *Eur Urol.* 1997, 31 (1), 30–35. PMID: 9032531.
- Bircan Z.E., Buyan N., Hasanoglu E., Oztürk E., Bayhan H., Işik S.: Radiologic evaluation of urinary tract infection. *Int Urol Nephrol.* 1995, 27 (1), 27–32. PMID: 7615367.
- Bjerklund Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Tenke P., Wagenlehner F.M. i wsp.: Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 2011, 38 Suppl., 64–70. PMID: 22018988. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009.
- Bjerklund Johansen T.E., Cek M., Naber K., Strathcounski L., Svendsen M.V., Tenke P.: Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol.* 2007, 51 (4), 1100–1111. PMID: 17049419. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.012.
- Bjerklund Johansen T.E., Grüneberg R.N., Guibert J., Hofstetter A., Lobel B., Naber K.G.: The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol.* 1998, 34 (6), 457–466. PMID: 9831786.
- Bloomfield P., Hodson E.M., Craig J.C.: Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 1, p. Cd003772. PMID: 15674914. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub2.
- Blumenberg E.A., Abrutyn E.: Methods for reduction of UTI. *Curr Opin Urol.* 1997, 7, 47–51.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. i wsp.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992, 101 (6), 1644–1655. PMID: 1303622.
- Bootsma A.M., Laguna Pes M.P., Geerlings S.E., Goossens A.: Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol.* 2008, 54 (6), 1270–1286. PMID: 18423974. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.033.
- Borchardt K.A., al-Haraci S., Maida N.: Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. *Genitourin Med.* 1995, 71 (6), 405–406. PMID: 8566985. PMID: PMC1196116.
- Borras-Blasco J., Conesa-García V., Navarro-Ruiz A., Marín-Jiménez F., González-Delgado M., Gomez-Corróns A.: Ciprofloxacin, but not levofloxacin, affects cyclosporine blood levels in a patient with pure red blood cell aplasia. *Am J Med Sci.* 2005, 330 (3), 144–146. PMID: 16174999.
- Bozeman C.B., Carver B.S., Eastham J.A., Venable D.D.: Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2002, 167 (4), 1723–1726. PMID: 11912396.
- Bradbury S.M.: Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract.* 1988, 38 (313), 363–365. PMID: 3256648. PMID: PMC1711498.
- Bremer V., Brockmeyer N.H., Buder S., Eigentler A., Esser S., Hagedorn H.J. i wsp.: Gonorrhoea in adults and adolescents. *GMS Infect Dis.* 2014, 2, 1–17. DOI: 10.3205/id000010, URN: urn:nbn:de:0183-id0000103.
- Briffaux R., Merlet B., Normand G., Coloby P., Lereboure H., Bruyère F. i wsp.: [Short or long schemes of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. A multicentre prospective randomised study]. *Prog Urol.* 2009, 19 (1), 39–46. PMID: 19135641. DOI: 10.1016/j.purol.2008.08.003
- Britton K.E.: Renal radionuclide studies. W: Textbook of genitourinary surgery. Red. H.N. Whitfield, W.F. Hendry, R.S. Kirby, J.W. Duckett. Blackwell Science, Oxford 1998, 76–103.
- Broseta E.: Urinary tract infection in children. W: Infeccion urinaria. Red. E. Broseta, J.F. Jimenez-Cruz. Ed Aula Medica, Madrid 1999, 185–194.
- Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P., Vallet B.: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004, 30 (4), 580–588. PMID: 14997295. DOI: 10.1007/s00134-003-2121-4.
- Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycki Z.F., Brunkhorst R.: Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000, 26 Suppl 2, S148–52. PMID: 18470710. DOI: 10.1007/BF02900728.
- Burke D.M., Shackley D.C., O'Reilly P.H.: The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int.* 2002, 89 (4), 347–349. PMID: 11872022.
- Burke J.F.: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1961, 50, 161–168. PMID: 16722001.
- Busolo F., Camposampiero D., Bordignon G., Bertollo G.: Detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. *New Microbiol.* 1997, 20 (4), 325–332. PMID: 9385602.
- Cai T., Mazzoli S., Mondaini N., Meacci F., Nesi G., D'Elia C. i wsp.: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012, 55 (6), 771–777. PMID: 22677710. DOI: 10.1093/cid/cis534.
- Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H., Gyssens I.C., Harbarth S. i wsp.: Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet.* 2011, 378 (9788), 369–371. PMID: 21477855. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60401-7.
- Carlet J., Dumay M.F., Gottot S., Gouin F., Pappo M.: Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. Arnette Ed, Paris 1994, 41–53.
- Carson C.C.: Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. *Int J Impot Res.* 2003, 15 Suppl 5, S139–146. PMID: 14551594. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901091.
- Carson C.C., Naber K.G.: Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs.* 2004, 64 (12), 1359–1373. PMID: 15200349.
- Cassier P., Lallechère S., Aho S., Astruc K., Neuwirth C., Piroth L. i wsp.: Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2011, 17 (11), 1746–1751. PMID: 20840333. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03349.x.
- Cattell W.R.: Urinary tract infection and acute renal failure. W: Advanced renal medicine. Red. A.E. Raine. Oxford University Press, Oxford 1992, 302–313.
- Cavagnaro F.: Urinary tract infection in childhood. *Rev Chilena Infectol.* 2005, 22 (2), 161–168. PMID: 15891797. DOI: /S0716-10182005000200007.
- Çek M., Lenk S., Naber K.G., Bishop M.C., Johansen T.E., Botto H. i wsp.: EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol.* 2005, 48 (3), 353–362. PMID: 15982799. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.008.
- Çek M., Tandoğdu Z., Naber K., Tenke P., Wagenlehner F., van Oostrum E. i wsp.: Antibiotic prophylaxis in urology departments, 2005–2010. *Eur Urol.* 2013, 63 (2), 386–394. PMID: 23031676. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.038.
- Charton M., Vallancien G., Veillon B., Brisset J.M.: Urinary tract infection in percutaneous surgery for renal calculi. *J Urol.* 1986, 135 (1), 15–17. PMID: 3510316.

- Charton M., Vallancien G., Veillon B., Prapotnich D., Mombet A., Brisset J.M.: Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. *Eur Urol.* 1990, 17 (2), 134–138. PMID: 2178940.
- Chou Y.H., Tiu C.M., Liu J.Y., Chen J.D., Chiou H.J., Chiou S.Y. *i wsp.*: Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol.* 2004, 30 (6), 719–724. PMID: 15219951. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.03.014.
- Claes H., Vandeursen R., Baert L.: Amoxicillin/clavulanate prophylaxis for extracorporeal shock wave lithotripsy – a comparative study. *J Antimicrob Chemother.* 1989, 24 Suppl B, 217–220. PMID: 2691484.
- Clark K.R., Higgs M.J.: Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *Br J Urol.* 1990, 66 (5), 503–505. PMID: 2249120.
- Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., Horn S.D., Menlove R.L., Burke J.P.: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 1992, 326 (5), 281–286.
- Cox C.E., Holloway W.J., Geckler R.W.: A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 1995, 21 (1), 86–92. PMID: 7578765.
- Craig J.C., Knight J.F., Sureshkumar P., Mantz E., Roy L.P.: Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr.* 1996, 128 (1), 23–27. PMID: 8551417.
- Crawford E.D., Haynes A.L. Jr, Story M.W., Borden T.A.: Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol.* 1982, 127 (3), 449–451. PMID: 6895918.
- Cronberg S., Banke S., Bergman B., Boman H., Eilard T., Elbel E. *i wsp.*: Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis.* 2001, 33 (5), 339–343. PMID: 11440218.
- Cruse P.J., Foord R.: The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am.* 1980, 60 (1), 27–40. PMID: 7361226.
- Cundiff G.W., McLennan M.T., Bent A.E.: Randomized trial of antibiotic prophylaxis for combined urodynamics and cystourethroscopy. *Obstet Gynecol.* 1999, 93 (5 Pt 1), 749–752. PMID: 10912979.
- Darouiche R.O., Thornby J.I., Cerra-Stewart C., Donovan W.H., Hull R.A.: Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis.* 2005, 41 (10), 1531–1534. PMID: 16231269. DOI: 10.1086/497272.
- Dasgupta R., Grabe M.: Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol.* 2009, 23 (10), 1567–1570. PMID: 19785548. DOI: 10.1089/end.2009.1520.
- DeSadeleer C., De Boe V., Keuppens F., Desprechins B., Verboven M., Piepsz A.: How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med.* 1994, 21 (3), 223–237. PMID: 8200390.
- DeGroot-Kosolcharoen J., Guse R., Jones J.M.: Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988, 9 (2), 72–76. PMID: 3343502.
- del Rio C., Hall G., Holmes K., Hook E.W., Kirkcaldy R.D., Workowski K.A. *i wsp.*: Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR.* 2012, 61, 590–594. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm>.
- Deliveliotis C., Giftopoulos A., Koutsokalis G., Raptidis G., Kostakopoulos A.: The necessity of prophylactic antibiotics during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol.* 1997, 29 (5), 517–521. PMID: 9413755.
- Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004, 32 (3), 858–873. PMID: 15090974. PMID: 3333655.
- Deville W.L., Yzermans J.C., van Duijn N.P., Bezemer P.D., van der Windt D.A., Bouter L.M. *i wsp.*: The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2004, 4, 4. PMID: 15175113. PMID: PMC434513. DOI: 10.1186/1471-2490-4-4.
- DGPI: Textbook for infections in children and adolescents. Futuramed, Munich 2003, 148–157.
- Dincel C., Ozdiler E., Ozenci H., Tazici N., Koşar A.: Incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria undergoing SWL: comparison of stone types. *J Endourol.* 1998, 12 (1), 1–3. PMID: 9531141.
- Dobardzic A.M., Dobardzic R.: Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. *Eur J Epidemiol.* 1997, 13 (4), 465–470. PMID: 9258554.
- Doble A., Carter S.S.: Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am.* 1989, 16 (4), 763–772. PMID: 2683305.
- Dogan H.S., Sahin A., Cetinkaya Y., Akdoğan B., Ozden E., Kendi S.: Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol.* 2002, 16 (9), 649–653. PMID: 12490017. DOI: 10.1089/089277902761402989.
- Dumanski A.J., Hedelin H., Edin-Liljgren A., Beauchemin D., McLean R.J.: Unique ability of the *Proteus mirabilis* capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi. *Infect Immun.* 1994, 62 (7), 2998–3003. PMID: 8005688. PMID: PMC302911.
- Elison B.S., Taylor D., Van der Wall H., Pereira J.K., Cahill S., Rosenberg A.R. *i wsp.*: Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteric reflux. *Br J Urol.* 1992, 69 (3), 294–302. PMID: 1314684.
- Elzinga L.W., Bennett W.M.: Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. W: Polycystic kidney disease. Oxford Clinical Nephrology series. Red. M.L. Watson, V.E. Torres. Oxford University Press, Oxford 1996, 483–499.
- Emori T.G., Gaynes R.P.: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 1993, 6 (4), 428–442. PMID: 8269394. PMID: PMC358296.
- Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J., Dinis-Oliveira P., Elneil S., Hughes J., Messelink E.J. *i wsp.*: EAU Guidelines on chronic pelvic pain. 27th EAU Annual Congress, Paris 2012.
- Enlund A.L., Varenhorst E.: Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol.* 1997, 79 (5), 777–780. PMID: 9158518.
- Erol B., Tuncel A., Hanci V., Tokgoz H., Yildiz A., Akduman B. *i wsp.*: Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter. *Urology.* 2010, 75 (5), 1193–1198. PMID: 20451745. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.090.
- EUCAST Definitive Document E.Def 1.2, May 2000: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect.* 2000a, 6 (9), 503–508. PMID: 11168186.
- EUCAST Definitive Document E.DEF 3.1, June 2000: Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clin Microbiol Infect.* 2000b, 6 (9), 509–515. PMID: 11168187.
- Evans B.A., Bond R.A., MacRae K.D.: Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993–4). *Sex Transm Infect.* 1998a, 74 (1), 40–44. PMID: 9634302. PMID: PMC1758075.
- Evans B.A., Kell P.D., Bond R.A., MacRae K.D.: Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992). *Sex Transm Infect.* 1998b, 74 (1), 45–49. PMID: 9634303. PMID: PMC1758086.
- Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I.: Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a

- metaanalysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009, 58 (2), 91–102. PMID: 19195714. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.12.009.
- Falk L., Fredlund H., Jensen J.S.: Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect.* 2003, 79 (4), 318–319. PMID: 12902584. PMCID: PMC1744713.
- FDA: Complicated urinary tract infections and pyelonephritis-developing antimicrobial drugs for treatment. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research, Rockville 1998. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2559dft.pdf>.
- Fihn S.D.: Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003, 349 (3), 259–266. PMID: 12867610. DOI: 10.1056/NEJMc030027.
- Fluoroquinolones in children: poorly defined risk of joint damage. *Prescrire Int.* 2004, 13 (73), 184–186. PMID: 15499700.
- Fourcade R.O.: Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in endoscopic extraction of upper urinary tract stones: a randomized study. The Cefotaxime Cooperative Group. *J Antimicrob Chemother.* 1990, 26 Suppl A, 77–83. PMID: 2228847.
- Fowler J.E., Pulaski E.T.: Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary tract infection: a prospective study. *N Engl J Med.* 1981, 304 (8), 462–465. PMID: 7453771. DOI: 10.1056/NEJM198102193040805.
- Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002, 113 Suppl. 1A, 5–13. PMID: 12113866.
- Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003, 49 (2), 53–70. PMID: 12601337. DOI: 10.1067/mda.2003.7.
- Foxman B., Brown P.: Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003, 17 (2), 227–241. PMID: 12848468.
- Foxman B., Somsel P., Tallman P., Gillespie B., Raz R., Colodner R. *i wsp.*: Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2001, 54 (7), 710–718. PMID: 11438412.
- Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K.: Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Urol.* 1997, 158 (4), 1494–1499. PMID: 9302150
- Fulop T.: Acute Pyelonephritis Workup. 2012 <http://emedicine.medscape.com/article/245559-workup#aw2aab6b5b3>.
- Fünfstück R., Nicolle L.E., Hanefeld M., Naber K.G.: Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012, 77 (1), 40–48. PMID: 22185967.
- Fünfstück R., Ott U., Naber K.G.: The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2006, 28 Suppl 1, S72–77. PMID: 16844355. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.004.
- Fussell E.N., Kaack M.B., Cherry R., Roberts J.A.: Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol.* 1988, 140 (5), 997–1001. PMID: 2902235.
- Garcia-Perdomo H.A., López H., Carbonell J., Castillo D., Cataño J.G., Serón P.: Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing cystoscopy: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2013, 31 (6), 1433–1439. PMID: 23412704. DOI: 10.1007/s00345-013-1034-2.
- Gattegno B., Sicard F., Alcaindino D., Arnaud E., Thibault P.: [Extracorporeal lithotripsy and prophylactic antibiotic therapy]. *Ann Urol (Paris).* 1988, 22 (2), 101–102. PMID: 3382159.
- Giamarellou H.: Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 32 Suppl B, 123–132. PMID: 8150755.
- Gleckman R., Esposito A., Crowley M., Natsios G.A.: Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol.* 1979, 9 (5), 596–597. PMID: 383746. PMCID: PMC275354.
- Gluck T., Opal S.M.: Advances in sepsis therapy. *Drugs.* 2004, 64 (8), 837–859. PMID: 15059039.
- Grabe M., Botto H., Cek M., Tenke P., Wagenlehner F.M., Naber K.G. *i wsp.*: Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol.* 2012, 30 (1), 39–50. PMID: 21779836. DOI: 10.1007/s00345-011-0722-z.
- Grabe M., Forsgren A., Björk T., Hellsten S.: Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol.* 1987, 6 (1), 11–17. PMID: 3569248.
- Grabe M., Shortliffe L., Lobel B.: Risk factors. W: Nosocomial and health care associated infections in urology. Red. K.G. Naber, J.C. Pechere, J. Kumazawa, S. Khoury, J.L. Gerbedering, A.J. Schaeffer. Health Publications, London 2001, 35–57.
- Grabe M.: Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. *Int J Antimicrob Agents.* 2011, 38 Suppl, 58–63. PMID: 21996404. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.008.
- Grabe M.: Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents.* 2004, 23 Suppl 1: p. S17–23. PMID: 15037324. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2003.09.005.
- Grady R.: Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2003, 22 (12), 1128–1132. PMID: 14688586. DOI: 10.1097/01.inf.0000101994.25947.12.
- Green H., Rahamimov R., Goldberg E., Leibovici L., Gafter U., Bishara J. *i wsp.*: Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013, 32 (1), 127–131. PMID: 22918514. DOI: 10.1007/s10096-012-1727-2.
- Griffith B.C., Morey A.F., Ali-Khan M.M., Canby-Hagino E., Foley J.P., Rozanski T.A.: Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol.* 2002, 168 (3), 1021–1023. PMID: 12187213. DOI: 10.1097/01.ju.0000025794.38251.84.
- Griffith D.P., Osborne C.A.: Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab.* 1987, 13 (4), 278–285. PMID: 3306321.
- Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E.: Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007, 167 (20), 2207–2212. PMID: 17998493 DOI: 10.1001/archinte.167.20.2207.
- Gupta K., Stamm W.E.: Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 19 (6), 554–556. PMID: 12135847.
- Gyssens I.C.: Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011, 38 Suppl., 11–20. PMID: 22018989. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.002.
- Haggerty C.L.: Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2008, 21 (1), 65–69. PMID: 18192788. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3282f3d9ac.
- Hansson S., Jodal U., Lincoln K., Svanborg-Edén C.: Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II – Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ.* 1989, 298 (6677), 856–859. PMID: 2497823 PMCID: PMC1836159.
- Hara N., Kitamura Y., Saito T., Komatsubara S., Nishiyama T., Takahashi K.: Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol.* 2008, 15 (6), 511–515. PMID: 18422576. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02050.x.
- Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., Pittet D., Ricou B., Grau G.E. *i wsp.*: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 164 (3), 396–402. PMID: 11500339. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052.

- Harding G.K., Zhanel G.G., Nicolle L.E., Cheang M.: Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002, 347 (20), 1576–1583. PMID: 12432044. DOI: 10.1056/NEJMoa021042.
- Haycock G.B.: A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 1991, 5 (4), 401–442; discussion 403. PMID: 1654977.
- Hellerstein S.: Urinary tract infection in children: pathophysiology, risk factors and management. *Infect Med.* 2002, 19, 554–560.
- Hellerstein S.: Urinary tract infections. Old and new concepts. *Pediatr Clin North Am.* 1995, 42 (6), 1433–1457. PMID: 8614594.
- Hendrikx A.J., Strijbos W.E., de Knijff D.W., Kums J.J., Doesburg W.H., Lemmens W.A.: Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. *J Endourol.* 1999, 13 (10), 727–733. PMID: 10646679. DOI: 10.1089/end.1999.13.727.
- Herr H.W.: Should antibiotics be given prior to outpatient cystoscopy? A plea to urologists to practice antibiotic stewardship. *Eur Urol.* 2014, 65 (4), 839–842. PMID: 24012206. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.054.
- Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D.: Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005, 105 (1), 18–23.
- Hoberman A., Chao H.P., Keller D.M., Hickey R., Davis H.W., Ellis D.: Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.* 1993, 123 (1), 17–23. PMID: 8320616.
- Hoberman A., Wald E.R.: Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997, 16 (1), 11–17. PMID: 9002094.
- Hooton T.M.: Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women. *W: Urogenital Infections.* Red. K.G. Naber, A.J. Scaeffler, C.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. European Association of Urology, Arnhem 2010, 236–239. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- Hooton T.M.: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001, 17 (4), 259–268. PMID: 11295405.
- Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E., Stapleton A.E.: Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013, 369 (20), 1883–1891. PMID: 24224622. PMCID: PMC4041367. DOI: 10.1056/NEJMoa1302186
- Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E.: Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012, 307 (6), 583–589. PMID: 22318279. PMCID: PMC3736973. DOI: 10.1001/jama.2012.80.
- Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E.: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2005, 293 (8), 949–955. PMID: 15728165. DOI: 10.1001/jama.293.8.949.
- Hooton T.M., Stamm W.E.: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997, 11 (3), 551–181. PMID: 9378923.
- Horan T.C., Gaynes R.P.: Surveillance of nosocomial infections. *W: Hospital epidemiology and infection control.* Red. C.G. Mayhall. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, 1659–1702.
- Hotchkiss R.S., Karl I.E.: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003, 348 (2), 138–150. PMID: 12519925. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
- Hua L.X., Zhang J.X., Wu H.F., Zhang W., Qian L.X., Xia G.W. *i wsp.:* [The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005, 11 (12), 897–899. PMID: 16398358.
- Huang J.J., Sung J.M., Chen K.W., Ruaan M.K., Shu G.H., Chuang Y.C.: Acute bacterial nephritis: a clinicroadiologic correlation based on computed tomography. *Am J Med.* 1992, 93 (3), 289–298. PMID: 1524081.
- Isen K., K peli B., Sinik Z., S zen S., Bozkirli I.: Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 1999, 31 (4), 491–495. PMID: 10668944.
- Jacobson S.H., Ekl f O., Eriksson C.G., Lins L.E., Tidgren B., Winberg J.: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989, 299 (6701), 703–706.
- Jakobsson B., S derlundh S., Berg U.: Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1992, 67 (11), 1338–1342. PMID: 1335226. PMCID: PMC1793761.
- Jakobsson B., Svensson L.: Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr.* 1997, 86 (8), 803–807. PMID: 9307157.
- Jantausch B.A., Rifai N., Getson P., Akram S., Majd M., Wiedermann B.L.: Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta-2-microglobulin in the diagnosis of urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1994, 13 (4), 294–299. PMID: 8036046.
- Jepson R.G., Williams G., Craig J.C.: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 10, p. Cd001321. MID: 23076891. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
- Jimenez Cruz J.F., Sanz Chinesta S., Otero G., D az Gonz lez R., Alvarez Ruiz F., Flores N. *i wsp.:* Antimicrobial prophylaxis in urethrocytoscopy. Comparative study. *Actas Urol Esp.* 1993, 17 (3), 172–175. PMID: 8506770.
- Jimenez-Cruz J.F., Tormo F.B., G mez J.G.: Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol.* 1988, 139 (5), 967–970. PMID: 3283385.
- Jodal U.: The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1987, 1 (4), 713–729. PMID: 3333655.
- Johnson M.I., Merrilees D., Robson W.A., Lennon T., Masters J., Orr K.E. *i wsp.:* Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. *BJU Int.* 2007, 100 (4), 826–829. PMID: 17822463. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07093.x.
- Kabalin J.N., Kessler R.: Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol.* 1988, 139 (5), 953–955. PMID: 3361672.
- Kahlmeter G.: Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003, 22 Suppl 2, 49–52. PMID: 14527771.
- Kangaroo H., Gold R.H., Fine R.N., Diamant M.J., Boechat M.I.: Urinary tract infection in infants and children evaluated by ultrasound. *Radiology.* 1985, 154 (2), 367–373. PMID: 3880909. DOI: 10.1148/radiology.154.2.3880909.
- Kapoor D.A., Klimberg I.W., Malek G.H., Wegenke J.D., Cox C.E., Patterson A.L. *i wsp.:* Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology.* 1998, 52 (4), 552–558. PMID: 9763070.
- Karmouni T., Bensalah K., Alva A., Patard J.J., Lobel B., Guill  F.: [Role of antibiotic prophylaxis in ambulatory cystoscopy]. *Prog Urol.* 2001, 11 (6), 1239–1241. PMID: 11859658.
- Kass E.H.: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956, 69, 56–64. PMID: 13380946.
- Kass E.H.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med.* 1960, 105, 194–198. PMID: 14404662.
- Kass E.J.: Imaging in acute pyelonephritis. *Curr Opin Urol.* 1994, 4, 39–44.
- Kass E.J., Fink-Bennett D., Cacciarelli A.A., Balon H., Pavlock S.: The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. *J Urol.* 1992, 148 (2 Pt 2), 606–608. PMID: 1640534.
- Kass E.J., Kernen K.M., Carey J.M.: Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int.* 2000, 86 (1), 94–96. PMID: 10886091.

- Kazemier B., Koningstein F.N., Schneeberger C., Ott A., Bossuyt P.M., de Miranda E. *i wsp.*: Maternal and neonatal consequences of (un)treated asymptomatic bacteriuria in pregnancy; the ASB study. ICAAC 2014.
- Khan A.J.: Efficacy of single-dose therapy of urinary tract infection in infants and children: a review. *J Natl Med Assoc.* 1994, 86 (9), 690–696. PMID: 7966433. PMCID: PMC2607573.
- Kiddoo D.A., Wollin T.A., Mador D.R.: A population based assessment of complications following outpatient hydrocelectomy and spermatocelectomy. *J Urol.* 2004, 171 (2 Pt 1), 746–748. PMID: 14713801. DOI: 10.1097/01.ju.0000103636.61790.43.
- Klausner H.A., Brown P., Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A.C. *i wsp.*: A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007, 23 (11), 2637–2645. PMID: 17880755. DOI: 10.1185/030079907X233340.
- Kleinman P.K., Diamond D.A., Karellas A., Spevak M.R., Nimkin K., Belanger P.: Tailored low-dose fluoroscopic voiding cystourethrography for the reevaluation of vesicoureteral reflux in girls. *AJR Am J Roentgenol.* 1994, 162 (5), 1151–1154; discussion 1155–1156. PMID: 8166001. DOI: 10.2214/ajr.162.5.8166001.
- Knipper A., Böhle A., Pensel J., Hofstetter A.G.: Antibiotic prophylaxis with enoxacin in extracorporeal shockwave lithotripsy. *Infection.* 1989, 17 Suppl 1, S37–38. PMID: 2807562.
- Knopf H.J., Graff H.J., Schulze H.: Perioperative antibiotic prophylaxis in ureterosopic stone removal. *Eur Urol.* 2003, 44 (1), 115–118. PMID: 12814685.
- Koch C.G., Li L., Hixson E., Tang A., Gordon S., Longworth D. *i wsp.*: Is it time to refine? An exploration and simulation of optimal antibiotic timing in general surgery. *J Am Coll Surg.* 2013, 217 (4), 628–635. PMID: 23849901. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.024.
- Koch V.H., Zuccolotto S.M.: [Urinary tract infection: a search for evidence]. *J Pediatr (Rio J).* 2003, 79, Suppl 1, S97–106. PMID: 14506522.
- Kontikari T., Sundqvist K., Nuutinen M., Pokka T., Koskela M., Uhari M.: Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001, 322 (7302), 1571, PMID: 11431298. PMCID: PMC33514.
- Kranjcec B., Papeš D., Altarac S.: D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014, 32 (1), 79–84. PMID: 23633128. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6.
- Krieger J.N.: Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin.* 1998, 47, 4–15.
- Krieger J.N.: Trichomoniasis in men: old issues and new data. *Sex Transm Dis.* 1995, 22 (2), 83–96. PMID: 7624817.
- Krieger J.N., Egan K.J., Ross S.O., Jacobs R., Berger R.E.: Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of “chronic prostatitis”. *Urology.* 1996, 48 (5), 715–721. PMID: 8911515. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00421-9.
- Krieger J.N., Nyberg L., Nickel J.C.: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999, 282 (3), 236–237. PMID: 10422990.
- Kulchavenya E., Chul-sung K.: Male genital tuberculosis. W: *Urogenital Infections.* Red. K.G. Naber, A.J. Scaffer, C.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. European Association of Urology, Arnhem 2010, 877–891. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- Kunin C.M.: *Urinary tract infections: detection, prevention and management.* Williams and Wilkins, Baltimore 1997.
- Landau D., Turner M.E., Brennan J., Majd M.: The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1994, 13 (9), 77–81. PMID: 7808845.
- Larsson P., Norming U., Törnblom M., Gustafsson O.: Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy: benefits and costs. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999, 2 (2), 88–90. PMID: 12496844. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500294.
- Latthe P.M., Foon R., Toozs-Hobson P.: Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodyn.* 2008, 27 (3), 167–173. PMID: 17849482. DOI: 10.1002/nau.20501.
- Lecomte F., Allaert F.A.: Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin.* 1997, 19, 399–404.
- Lenk S., Yasuda M.: Urinary tuberculosis. W: *Urogenital Infections.* Red. K.G. Naber, A.J. Scaffer, C.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. European Association of Urology, Arnhem 2010, 864–876. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D. *i wsp.*: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003, 31 (4), 1250–1256. PMID: 12682500. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- Lifshitz E., Kramer L.: Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med.* 2000, 160 (16), 2537–2340. PMID: 10979067.
- Lin D.S., Huang S.H., Lin C.C., Tung Y.C., Huang T.T., Chiu N.C. *i wsp.*: Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics.* 2000, 105 (2), E20. PMID: 10654980.
- Lindstedt S., Lindström U., Ljunggren E., Wullt B., Grabe M.: Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol.* 2006, 50 (4), 832–837. PMID: 16750292. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.003.
- Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr, Nickel J.C., Calhoun E.A., Pontari M.A. *i wsp.*: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999, 162 (2), 369–375. PMID: 10411041.
- Logadottir Y., Dahlstrand C., Fall M., Knutson T., Peeker R.: Invasive urodynamic studies are well tolerated by the patients and associated with a low risk of urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol.* 2001, 35 (6), 459–462. PMID: 11848424.
- Lu Y., Tianyong F., Ping H., Liangren L., Haichao Y., Qiang W.: Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012, 188 (2), 441–448. PMID: 22704118. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.014.
- Ludwig M., Jantos C.A., Wolf S., Bergmann M., Failing K., Schiefer H.G. *i wsp.*: Tissue penetration of sparfloxacin in a rat model of experimental *Escherichia coli* epididymitis. *Infection.* 1997, 25 (3), 178–184. PMID: 9181388.
- Ludwig M., Schroeder-Printzen I., Schiefer H.G., Weidner W.: Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology.* 1999, 53 (2), 340–345. PMID: 9933051.
- Lutay N., Ambite I., Grönberg Hernandez J., Rydström G., Ragnarsdóttir B., Puthia M. *i wsp.*: Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest.* 2013, 123 (6), 2366–2379. PMID: 23728172. PMCID: PMC3668848. DOI: 10.1172/JCI66451.
- Ma J.F., Shortliffe L.M.: Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am.* 2004, 31 (3), p. 517-26, ix-x.
- MacDermott J.P., Ewing R.E., Somerville J.F., Gray B.K.: Cephadrine prophylaxis in transurethral procedures for carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1988, 62 (2), 136–139. PMID: 3044484.
- MacKenzie J.R., Fowler K., Hollman A.S., Tappin D., Murphy A.V., Beattie T.J. *i wsp.*: The value of ultrasound in the child with an acute urinary tract infection. *Br J Urol.* 1994, 74 (2), 240–244. PMID: 7921944.
- Madersbacher H., van Ophoven A., van Kerrebroeck P.E.: GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminogly-

- cans – a review. *Neurourol Urodyn.* 2013, 32 (1), 9–18. PMID: 22782909. DOI: 10.1002/nau.22256.
- Magistro G., Stief C.G., Gratzke C.: [Perioperative antibiotic prophylaxis for major urological interventions]. *Urologe A.* 2014, 53 (10), 1482–1488. PMID: 25230809. DOI: 10.1007/s00120-014-3572-7.
- Majd M., Rushton H.G., Jantusch B., Wiedermann B.L.: Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr.* 1991, 119 (4), 578–585. PMID: 1681043.
- Maki D.G., Tambyah P.A.: Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis.* 2001, 7 (2), 342–347. PMID: 11294737. PMCID: PMC2631699. DOI: 10.3201/eid0702.700342.
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R.: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. 1999, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999, 27 (2), 97–132. PMID: 10196487.
- Manson A.L.: Is antibiotic administration indicated after outpatient cystoscopy. *J Urol.* 1988, 140 (2), 316–317. PMID: 3398127.
- Mariappan P., Smith G., Borial S.V., Moussa S.A., Tolley D.A.: Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Urol.* 2005, 173 (5), 1610–1614. PMID: 15821509. DOI: 10.1097/01.ju.0000154350.78826.96.
- Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003, 348 (16), 1546–1554. PMID: 12700374. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- Martov A., Gravas S., Etemadian M., Unsal A., Barusso G., D'Addressi A. *i wsp.*: Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol.* 2015, 29 (2), 171–180. PMID: 25072350. DOI: 10.1089/end.2014.0470.
- Mayersak J.S.: Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. *Int Surg.* 1998, 83 (4), 347–349.
- Mazzulli T.: Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol.* 2002, 168 (4 Pt 2), 1720–1722. PMID: 12352343. DOI: 10.1097/01.ju.0000028385.10311.c9.
- Meares E.M., Stamey T.A.: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968, 5 (5), 492–518. PMID: 4870505.
- Melekos M.D.: Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol.* 1990, 22 (3), 257–262. PMID: 2210982.
- Michael M., Hodson E.M., Craig J.C., Martin S., Moyer V.A.: Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 1, Cd003966. PMID: 12535494. DOI: 10.1002/14651858.CD003966.
- Mignard J.P.: [Sterilisation and disinfection of instruments]. *Prog Urol.* 2004, 14 (1), 1049–1092.
- Millar L.K., Wing D.A., Paul R.H., Grimes D.A.: Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1995, 86 (4 Pt 1), 560–564. PMID: 7675380.
- Mody L., Juthani-Mehta M.: Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014, 311 (8), 844–854. PMID: 24570248. PMCID: PMC4194886. DOI: 10.1001/jama.2014.303.
- Montgomery J.S., Johnston W.K., Wolf J.S.: Wound complications after hand assisted laparoscopic surgery. *J Urol.* 2005, 174 (6), 2226–2230. PMID: 16280775. DOI: 10.1097/01.ju.0000181805.30826.fa.
- Mould J.W., Carson C.C.: Infectious complications of penile prostheses. *Infect Urol.* 1989, 139, 50–52.
- Mouton R.J., Beuscart C.: Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 1995, 36 Suppl A, 145–156. PMID: 8543490.
- Mucci B., Maguire B.: Does routine ultrasound have a role in the investigation of children with urinary tract infection? *Clin Radiol.* 1994, 49 (5), 324–325. PMID: 8013196.
- Naber K.G.: Antimicrobial Treatment of Bacterial Prostatitis. *European Urology Supplements.* 2003, 2 (2), 23–26.
- Naber K.G.: Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1999, 11 (3-4), 189–196; discussion 213–216. PMID: 10394969.
- Naber K.G., Adam D.: Classification of fluoroquinolones. *Chemother J.* 1998, 7, 66–68.
- Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Lobel B. *i wsp.*: EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol.* 2001a, 40 (5), 576–588. PMID: 11752870.
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J.: Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009a, 33 (2), 111–119. PMID: 18963856. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011.
- Naber K.G., Hauke S.S.: Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice. *Chemother J.* 2001, 10, 29–34.
- Naber K.G., Hofstetter A.G., Brühl P., Bichler K., Lebert C.: Guidelines for the perioperative prophylaxis in urological interventions of the urinary and male genital tract. *Int J Antimicrob Agents.* 2001b, 17 (4), 321–326. PMID: 11295416.
- Naber K.G., Llorens L., Kaniga K., Kotey P., Hedrich D., Redman R.: Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009b, 53 (9), 3782–3792. PMID: 19581455. PMCID: PMC2737884. DOI: 10.1128/AAC.00837-08.
- Naber K.G., Savov O., Salmen H.C.: Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 19 (2), 95–103. PMID: 11850161.
- Naber K.G., Scaeffler A.J., Heyns C.F., Matsumoto T., Shoskes D.A., Bjerklund Johansen T.E. (red.): Urogenital infections – International consultations on urological diseases. European Association of Urology, Arnhem 2010. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T.: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008, 54 (5), 1164–1175. PMID: 18511178. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
- Naber K.G., Weidner W.: Prostatitis, epididymitis and orchitis. W: Infectious diseases. Red. D. Armstrong, J. Cohen. Mosby, London 1999.
- NIDRR: The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27–29. 1992, *J Am Paraplegia Soc.* 1992, 15 (3), 194–204. PMID: 1500945.
- NCCLS: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard 4th Edition M7-A5 (2002) and M100-S12. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne 2004.

- Nickel J.C.: Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am.* 1998, 25 (4), 677–684. PMID: 10026774.
- Nicolle L.E.: A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs.* 1997a, 53 (4), 583–592. PMID: 9098661.
- Nicolle L.E.: Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997b, 11 (3), 647–662. PMID: 9378928.
- Nicolle L.E.: Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis.* 2014a, 27 (1), 90–96. PMID: 24275697. DOI: 10.1097/QCO.000000000000019.
- Nicolle L.E.: Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000, 46 Suppl 1: 35–39; discussion 63–65. PMID: 11051622.
- Nicolle L.E.: Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol.* 2002, 12 (1), 51–55. PMID: 11753134.
- Nicolle L.E.: Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep.* 2014b, 16 (1), 390. PMID: 24445675. DOI: 10.1007/s11908-013-0390-9.
- Nicolle L.E.: Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am.* 2014c, 28 (1), 91–104. PMID: 24484577. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.006.
- Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M.: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005, 40 (5), 643–654. PMID: 15714408. DOI: 10.1086/427507.
- NIDDK: Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Chronic prostatitis workshop. 7–8.12.1995. Bethesda, Maryland.
- Nistal M.: Testicular and epididymal pathology. Thieme, Stuttgart 1984.
- Ohkawa M., Yamaguchi K., Tokunaga S., Nakashima T., Shoda R.: Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Urol Int.* 1993, 51 (3), 129–132. PMID: 8249222.
- Osman M., Wendt-Nordahl G., Heger K., Michel M.S., Alken P., Knoll T.: Percutaneous nephrolithotomy with ultrasonography-guided renal access: experience from over 300 cases. *BJU Int.* 2005, 96 (6), 875–878. MID: 16153221. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05749.x.
- Oteo J., Bautista V., Lara N., Cuevas O., Arroyo M., Fernández S. *i wsp.*: Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010a, 65 (11), 2459–2463. PMID: 20851815. DOI: 10.1093/jac/dkq346.
- Oteo J., Pérez-Vázquez M., Campos J.: Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010b, 23 (4), 320–326. PMID: 20614578.
- Ozturk E., Sonmez Y., Yilmazlar T.: What are the indications for a stoma in Fournier's gangrene? *Colorectal Dis.* 2011, 13 (9), 1044–1107. PMID: 20579084. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02353.x.
- Papp J.R., Schachter J., Gaydos C.A., van der Pol B.: Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* – 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014, 63, 1–19. PMID: PMC4047970.
- Parsons C.L., Stauffer C., Mulholland S.G., Griffith D.P.: Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol.* 1984, 132 (2), 365–366. PMID: 6376829.
- Pearle M.S., Roehrborn C.G.: Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology.* 1997, 49 (5), 679–686. PMID: 9145970. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00626-7.
- Persky L., Liesen D., Yangco B.: Reduced urosepsis in a veterans' hospital. *Urology.* 1992, 39 (5), 443–445. PMID: 1580035.
- Pessaux P., Atallah D., Lermite E., Msika S., Hay J.M., Flamant Y. *i wsp.*: Risk factors for prediction of surgical site infections in "clean surgery". *Am J Infect Control.* 2005, 33 (5), 292–298. PMID: 15947746. DOI: 10.1016/j.ajic.2004.12.005.
- Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A.C., Kahn J.B.: A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once – daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008, 71 (1), 17–22. PMID: 18242357. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.002.
- Petterson B., Tiselius H.G.: Are prophylactic antibiotics necessary during extracorporeal shockwave lithotripsy? *Br J Urol.* 1989, 63 (5), 449–452. PMID: 2659132.
- Pfau A., Sacks T.G.: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1992, 14 (4), 810–814. PMID: 1576275.
- Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B. *i wsp.*: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Piaggio G., Degl'Innocenti M.L., Tomà P., Calevo M.G., Perfumo F.: Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2003, 18 (1), 18–22. PMID: 12488985. DOI: 10.1007/s00467-002-0974-3.
- Pickard R., Lam T., MacLennan G., Starr K., Kilonzo M., McPherson G. *i wsp.*: Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2012, 380 (9857), 1927–1935. PMID: 23134837. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61380-4.
- Pickworth F.E., Carlin J.B., Ditchfield M.R., de Campo M.P., de Campo J.F., Cook D.J. *i wsp.*: Sonographic measurement of renal enlargement in children with acute pyelonephritis and time needed for resolution: implications for renal growth assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 1995, 165 (2), 405–408. PMID: 7618567. DOI: 10.2214/ajr.165.2.7618567.
- Piercey K.R., Khoury A.E., McLorie G.A., Churchill B.M.: Diagnosis and management of urinary tract infections. *Curr Opin Urol.* 1993, 3, 25–29.
- Plettenberg A.: STI – Sexually transmitted infections Ifi-Card, 2nd edition, June 2014. <http://app.ifi-medizin.de/sti/>.
- Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W.: Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999, 162 (2), 293–306. PMID: 10411025.
- Puig J., Darnell A., Bermúdez P., Malet A., Serrate G., Baré M. *i wsp.*: Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol.* 2006, 16 (4), 939–943. PMID: 16391904 DOI: 10.1007/s00330-005-0076-2.
- Qiang W., Jianchen W., MacDonald R., Monga M., Wilt T.J.: Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. *J Urol.* 2005, 173 (4), 1175–1181. PMID: 15758736.
- Radomski S.B., Herschorn S.: Risk factors associated with penile prosthesis infection. *J Urol.* 1992, 147 (2), 383–385. PMID: 1732599.
- Rane A., Cahill D., Saleemi A., Montgomery B., Palfrey E.: The issue of prophylactic antibiotics prior to flexible cystoscopy. *Eur Urol.* 2001, 39 (2), 212–214. PMID: 11223682. DOI: 52438.
- Ransley P.G., Risdon R.A.: Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res.* 1975, 3 (3), 111–113. DOI: 10.1007/BF00256031.
- Rao P.N., Dube D.A., Weightman N.C., Oppenheim B.A., Morris J.: Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. *J Urol.* 1991, 146 (4), 955–960. PMID: 1895450.
- Raz R., Stamm W.E.: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993, 329 (11), 753–756. PMID: 8350884. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.

- Reid G.: Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents*. 1999, 11 (3-4), 223–226. PMID: 10394974.
- Richard G.A., Klimberg I.N., Fowler C.L., Callery-D'Amico S., Kim S.S.: Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology*. 1998, 52 (1), 51–55. PMID: 9671870.
- Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.: Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999, 103 (4), e39. PMID: 10103331.
- Richter S., Lang R., Zur F., Nissenkorn I.: Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991, 12 (3), 147–149. PMID: 2022859.
- Riedl C.R., Plas E., Hübner W.A., Zimmerl H., Ulrich W., Pfüger H. *i wsp.*: Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol*. 1999, 36 (1), 53–59. PMID: 10364656. DOI: 19927.
- Risdon R.A.: The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? *Pediatr Nephrol*. 1987, 1 (4), 632–627. PMID: 3153344.
- Risdon R.A., Godley M.L., Parkhouse H.F., Gordon I., Ransley P.G.: Renal pathology and the 99mTc-DMSA image during the evolution of the early pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol*. 1994, 151 (3), 767–773. PMID: 8309003.
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B. *i wsp.*: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001, 345 (19), 1368–1377. PMID: 11794169. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- Robinson A.J., Grant J.B., Spencer R.C., Potter C., Kinghorn G.R.: Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol*. 1990, 66 (6), 642–645. PMID: 2265337.
- Rogmann F., von Bodman C., Löffenberg B., Hinkel A., Palisaar J., Noldus J.: Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *BJU Int*. 2012, 110 (9), 1359–1365. PMID: 22494217. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11082.x.
- Rosenberg A.R., Rossleigh M.A., Brydon M.P., Bass S.J., Leighton D.M., Farnsworth R.H.: Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol*. 1992, 148 (5 Pt 2), 1746–1749. PMID: 1331546.
- Rosser C.J., Bare R.L., Meredith J.W.: Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg*. 1999, 177 (4), 287–290. PMID: 10326844.
- Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E.: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*. 1992, 15 Suppl 1, S216–27. PMID: 1477233.
- Rubin U.H., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E.: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Taufkirchen 1993, 240–310.
- Rüden H., Gastmeier P., Daschner F.D., Schumacher M.: Nosocomial and community – acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection*. 1997, 25 (4), 199–202. PMID: 9266256.
- Rushton H.G., Majd M., Chandra R., Yim D.: Evaluation of 99mtechnetium-dimercapto-succinic acid renal scans in experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol*. 1988, 140 (5 Pt 2), 1169–1174. PMID: 2846898.
- Rushton H.G., Majd M., Jantausch B., Wiedermann B.L., Belman A.B.: Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*. 1992, 147 (5), 1327–1332. PMID: 1314912.
- Rüther U., Stilz S., Röhl E., Nunnensiek C., Rassweiler J., Dörr U. *i wsp.*: Successful interferon-alpha 2 a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol*. 1995, 27 (2), 174–176. PMID: 7744163.
- Sabbagh R., McCormack M., Pélouin F., Faucher R., Perreault J.P., Perrotte P. *i wsp.*: A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol*. 2004, 11 (2), 2216–2219. PMID: 15182413.
- Sakura M., Kawakami S., Yoshida S., Masuda H., Kobayashi T., Kihara K.: Prospective comparative study of single dose versus 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in minimum incision endoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2008, 15 (4), 328–331. PMID: 18380822. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02001.x.
- Sarani B., Strong M., Pascual J., Schwab C.W.: Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009, 208 (2), 279–288. PMID: 19228540. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.032.
- SBU Swedish Council on Health Technology Assessment. Antibiotic prophylaxis for surgical procedures (in Swedish). 2010.
- Schaeffer A.J.: Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 1999, 11 (3-4), 205–211; discussion 213–216. PMID: 10394972.
- Schaeffer A.J., Datta N.S., Fowler J.E. Jr, Krieger J.N., Litwin M.S., Nadler R.B. *i wsp.*: Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2003, 43 (2), 1–4. PMID: 12521576.
- Schaeffer A.J., Montorsi F., Scattoni V., Perroncel R., Song J., Haverstock D.C. *i wsp.*: Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int*. 2007, 100 (1), 51–57. PMID: 17552953. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06848.x.
- Schaeffer A.J., Stuppy B.A.: Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999, 161 (1), 207–211. PMID: 10037399.
- Schneede P., Tenke P., Hofstetter A.G.: Sexually transmitted diseases (STDs) – a synoptic overview for urologists. *Eur Urol*. 2003, 44 (1), 1–7. PMID: 12814668.
- Schneider H., Ludwig M., Hossain H.M., 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), 258–262. PMID: 14535851.
- Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Gupta K., Stapleton A.E., Stamm W.E.: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med*. 2005, 142 (1), 20–27. PMID: 15630106. PMID: PMC3722605.
- Scholz H., Naber K.G.: Classification of oral cephalosporins. *Chemother J*. 1999, 8, 227–229.
- Schulman S.L.: Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am*. 2004, 31 (3), 481–90. PMID: 15313057. DOI: 10.1016/j.ucl.2004.04.019.
- Seyrek M., Binbay M., Yuruk E., Akman T., Aslan R., Yazici O. *i wsp.*: Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: randomized study concerning the drug and dosage. *J Endourol*. 2012, 26 (11), 1431–1436. PMID: 22612061. DOI: 10.1089/end.2012.0242.
- SFAR Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommendations for antibacterial prophylaxis in surgery. Actualisation 1999. *Pyrexie*. 1999, 3, 21–30.
- Shandera K.C., Thibault G.P., Deshon G.E. Jr.: Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology*. 1998, 52 (4), 641–643. PMID: 9763085.
- Shapiro E.D.: Infections of the urinary tract. *Pediatr Infect Dis J*. 1992, 11 (2), 165–168. PMID: 1741197.
- Sharifi R., Geckler R., Childs S.: Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med*. 1996, 100 (6a), 76s–82s. PMID: 8678101.
- Shoskes D.A., Saad R.S.: Urogenital infections in renal transplant patients – causes and consequences. *W: Urogenital Infections*. Red. K.G. Naber, A.J.

- Scaeffler, C.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. European Association of Urology, Arnhem 2010, 438–447. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- SIGN: Antibiotic prophylaxis in surgery. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (update 2014). 2014.
- Silver S.A., Baillie L., Simor A.E.: Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009, 20 (4), 107–111. PMID: 21119801. PMCID: PMC2807252.
- Sklar A.H., Caruana R.J., Lammers J.E., Strauser G.D.: Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1987, 10 (2), 81–88. PMID: 3300296.
- Small F.: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (2), p. Cd000490. PMID: 11405965. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.
- Smellie J.M., Grüneberg R.N., Bantock H.M., Prescod N.: Prophylactic co-trimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 1988, 2 (1), 12–17. PMID: 3152984.
- Smellie J.M., Rigden S.P., Prescod N.P.: Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child.* 1995, 72 (3), 247–250. PMID: 7741578. PMCID: PMC1511059.
- Smellie J.M., Rigden S.P.: Pitfalls in the investigation of children with urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1995, 72 (3), 251–255. PMID: 7741579. PMCID: PMC1511070.
- Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., Zervos M., Vazquez J.A., Karchmer A.W. *i wsp.*: Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000, 30 (1), 19–24. PMID: 10619727. DOI: 10.1086/313580.
- Stamm W.E.: Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med.* 1983, 75 (1b), 53–58. PMID: 6349345.
- Stamm W.E.: Urinary tract infections in young men. W: Urinary tract infections. Red. T. Bergan. Karger, Basel 1997, 46–47. DOI:10.1159/000061389.
- Stamm W.E., Hooton T.M.: Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993, 329 (18), 1328–1334. PMID: 8413414. DOI: 10.1056/NEJM199310283291808.
- Stamm W.E., McKeivitt M., Counts G.W.: Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1987, 106 (3), 341–345. PMID: 3492950.
- Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M., Fredricks D.N., Roberts P.L., Czaja C.A. *i wsp.*: Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011, 52 (10), 1212–1217. PMID: 21498386. PMCID: PMC3079401. DOI: 10.1093/cid/cir183.
- Steiner T., Traue C., Schubert J.: [Perioperative antibiotic prophylaxis in transperitoneal tumor nephrectomy: does it lower the rate of clinically significant postoperative infections?]. *Urologe A.* 2003, 42 (1), 34–37. PMID: 12574881. DOI: 10.1007/s00120-002-0263-6.
- Stiasny B., Ziebell D., Graf S., Hauser I.A., Schulze B.D.: Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2002, 58 (1), 16–24. PMID: 12141402.
- Stöhrer M., Blok B., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E., Del Popolo G., Kramer G. *i wsp.*: EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009, 56 (1), 81–88. PMID: 19403235. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.028.
- 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 (3), 1558–1562. PMID: 12121581.
- Stranne J., Aus G., Hansson C., Lodding P., Pileblad E., Hugosson J.: Single-dose orally administered quinolone appears to be sufficient antibiotic prophylaxis for radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2004, 38 (2), 143–147. PMID: 15204401. DOI: 10.1080/00365590310022590.
- Studer U.E., Danuser H., Merz V.W., Springer J.P., Zingg E.J.: Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol.* 1995, 154 (1), 49–56. PMID: 7776455.
- Stutley J.E., Gordon I.: Vesico-ureteric reflux in the damaged non-scarred kidney. *Pediatr Nephrol.* 1992, 6 (1), 25–29. PMID: 1311185.
- Sunden F., Håkansson L., Ljunggren E., Wullt B.: *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol.* 2010, 184 (1), 179–185. PMID: 20483149. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.024.
- Swartz M.A., Morgan T.M., Krieger J.N.: Complications of scrotal surgery for benign conditions. *Urology.* 2007, 69 (4), 616–619. PMID: 17445635. DOI: 10.1016/j.urology.2007.01.004.
- Swartz S.L., Kraus S.J., Herrmann K.L., Stargel M.D., Brown W.J., Allen S.D.: Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infect Dis.* 1978, 138 (4), 445–454. PMID: 213495.
- Takeyama K., Matsukawa M., Kunishima Y., Takahashi S., Hotta H., Nishiyama N. *i wsp.*: Incidence of and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. *J Infect Chemother.* 2005, 11 (4), 177–181. PMID: 16133708. DOI: 10.1007/s10156-005-0391-1.
- Takeyama K., Takahashi S., Maeda T., Mutoh M., Kunishima Y., Matsukawa M. *i wsp.*: Comparison of 1-day, 2-day, and 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in radical prostatectomy. *J Infect Chemother.* 2007, 13 (5), 320–323. PMID: 17982721. DOI: 10.1007/s10156-007-0540-9.
- Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M., Moran G.J., Burke T., Iravani A. *i wsp.*: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2000, 283 (12), 1583–1590. PMID: 10735395.
- Tambyah P., Olyszyna D.P., Tenke P., Kovacs B.: Urinary catheters and drainage systems: definition, epidemiology and risk factors. W: *Urogenital Infections.* Red. K.G. Naber, A.J. Scaeffler, C.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. European Association of Urology, Arnhem 2010, 523–531. <http://www.icud.info/urogenitalinfections.html>.
- Taylor A.K., Zembower T.R., Nadler R.B., Scheetz M.H., Cashy J.P., Bowen D. *i wsp.*: Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol.* 2012, 187 (4), 1275–1279. PMID: 22341272. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.115.
- Tencer J.: Asymptomatic bacteriuria – a long-term study. *Scand J Urol Nephrol.* 1988, 22 (1), 31–34. PMID: 3387908.
- Tenke P., Kovacs B., Bjerklund Johansen T.E., Matsumoto T., Tambyah P.A., Naber K.G.: European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008, 31 Suppl. 1, S68–78. PMID: 18006279. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.033.
- Terai A., Ichioka K., Kohei N., Ueda N., Utsunomiya N., Inoue K.: Antibiotic prophylaxis in radical prostatectomy: 1-day versus 4-day treatments. *Int J Urol.* 2006, 13 (12), 1488–1493. PMID: 17118023. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01597.x.
- To T., Agha M., Dick P.T., Feldman W.: Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet.* 1998, 352 (9143), 1813–1816. PMID: 9851381. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02392-7.
- Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.: Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am.* 1997, 11 (3), 707–717. PMID: 9378931.

- Tran D., Muchant D.G., Aronoff S.C.*: Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr.* 2001, 139 (1), 93–99. PMID: 11445800. DOI: 10.1067/mpd.2001.114698.
- Trautner B.W.*: Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol.* 2011, 9 (2), 85–93. PMID: 22143416. DOI: 10.1038/nrurol.2011.192.
- Tsugawa M., Monden K., Nasu Y., Kumon H., Ohmori H.*: Prospective randomized comparative study of antibiotic prophylaxis in urethrocytostomy and urethrocytography. *Int J Urol.* 1998, 5 (5), 441–443. PMID: 9781431.
- Tukenmez Tigen E., Tandogdu Z., Ergonul O., Altinkanat G., Gunaydin B., Ozgen M. i wsp.*: Outcomes of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urology.* 2014, 84 (5), 1008–1015. PMID: 25239255. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.060.
- Turan H., Serefhanoglu K., Torun A.N., Kulaksizoglu S., Kulaksizoglu M., Pamuk B. i wsp.*: Frequency, risk factors, and responsible pathogenic microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Jpn J Infect Dis.* 2008, 61 (3), 236–238. PMID: 18503181.
- Ulleryd P.*: Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents.* 2003, 22 Suppl 2, 89–93. PMID: 14527778.
- Ulleryd P., Sandberg T.*: Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis.* 2003, 35 (1), 34–39. PMID: 12685882.
- UVI – nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor. UTI – lower urinary tract infections in females.* The Medical Products Agency. 2007, 18 (2).
- van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyyninx F., Schetz M. i wsp.*: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001, 345 (19), 1359–1367. PMID: 11794168. DOI: 10.1056/NEJMoa011300.
- van Dooyeweert D.A., Schneider M.M.E., Borleffs J.C.C., Hoepelman A.I.M.*: Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. W: *Urinary tract infections.* Red. T. Bergan. Karger, Basel 1997, 37–45. DOI: 10.1159/000061395.
- Vazquez J.C., Villar J.*: Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, 3, CD002256. PMID: 10908537. DOI: 10.1002/14651858.CD002256.
- Vela Navarrete R.*: *Urinary tract infections in children.* W: *Tratado de urología* tomo I. Red. J.F. Jiménez Cruz, L.A. Rioja. Ed Prous, Barcelona 1993, 499–507.
- Vogel F., Bordmann K.F.*: Recommendations for empiric parenteral initial therapy of bacterial infections in adults. *Chemother J.* 2004, 13, 46–105.
- Wagenlehner F.M., Bartoletti R., Cek M., Grabe M., Kahlmeter G., Pickard R. i wsp.*: Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol.* 2013a, 64 (3), 358–360. PMID: 23746854. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.044.
- Wagenlehner F.M., Grabe M., Naber K.G., Bjerklund Johansen T.E., Naber C.K., Weidner W.*: [Antibiotic prophylaxis in urology]. *Urologe A.* 2011a, 50 (11), 1469–1478. PMID: 21997660. DOI: 10.1007/s00120-011-2661-0.
- Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M., Fünfstück R., Naber K.G., Schmiemann G.*: Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2011b, 108 (24), 415–423. PMID: 21776311. PMID: PMC3132618. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0415.
- Wagenlehner F.M., Pilatz A., Waliszewski P., Weidner W., Johansen T.E.*: Reducing infection rates after prostate biopsy. *Nat Rev Urol.* 2014, 11 (2), 80–86. PMID: 24418806. DOI: 10.1038/nrurol.2013.322.
- Wagenlehner F.M., Vahlensieck W., Bauer H.W., Weidner W., Piechota H.J., Naber K.G.*: Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol.* 2013b, 65 (1), 9–20. PMID: 23538307.
- Wagenlehner F.M., van Oostrum E., Tenke P., Tandogdu Z., Cek M., Grabe M. i wsp.*: Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 2013c, 63 (3), 521–527. PMID: 22704727. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.003.
- Wagenlehner F.M., Wagenlehner C., Schinzel S., Naber K.G.*: Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. *Eur Urol.* 2005, 47 (4), 549–556. PMID: 15774257. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.01.004.
- Wan J., Kaplinsky R., Greenfield S.*: Toilet habits of children evaluated for urinary tract infection. *J Urol.* 1995, 154 (2 Pt 2), 797–799. PMID: 7609183.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E.*: 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 (4), 745–758. PMID: 10589881. DOI: 10.1086/520427.
- Warren J.W., Anthony W.C., Hoopes J.M., Muncie H.L. Jr.*: Cephalixin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA.* 1982a, 248 (4), 454–458. PMID: 7045440.
- Warren J.W., Tenney J.H., Hoopes J.M., Muncie H.L., Anthony W.C.*: A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis.* 1982b, 146 (6), 719–723. PMID: 6815281.
- Watson A.R.*: *Pediatric Urinary Tract Infection.* EAU Update Series. 2004, 2 (3), 94–100.
- Webb N.R., Woo H.H.*: Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int.* 2002, 89 (8), 824–828. PMID: 11972504.
- Weidner W., Schiefer H.G., Garbe C.*: Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs.* 1987, 34 Suppl 1, 111–117. PMID: 3481311.
- Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H., Jantos C., Friedrich H.J., Altmannberger M.*: Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection.* 1991, 19 Suppl 3, 119–125. PMID: 2055646.
- Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., Gesser R.M.*: Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004, 53 Suppl 2, 67–74. PMID: 15150185. DOI: 10.1093/jac/dkh208.
- Westwood M.E., Whiting P.F., Cooper J., Watt I.S., Kleijnen J.*: Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005, 5 (1), 2. PMID: 15769296. PMID: PMC1079875. DOI: 10.1186/1471-2431-5-2.
- Wetmore C.M., Manhart L.E., Lowens M.S., Golden M.R., Whittington W.L., Xet-Mull A.M.*: Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. *Sex Transm Dis.* 2011, 38 (3), 180–186. PMID: 21285914. PMID: PMC4024216. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182040de9.
- Wettergren B., Jodal U.*: Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants. *Acta Paediatr Scand.* 1990, 79 (3), 300–304. PMID: 2333743.
- Wilson L., Ryan J., Thelning C., Masters J., Tuckey J.*: Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol.* 2005, 19 (8), 1006–1008. PMID: 16253070. DOI: 10.1089/end.2005.19.1006.
- Wing D.A., Hendershott C.M., Debuque L., Millar L.K.*: A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998, 92 (2), 249–253. PMID: 9699761.
- Workowski K.A., Berman S.*: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR.* 2010, 59 (RR-12). <https://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm>.
- Wullt B., Agace W., Mansson W.*: Bladder, bowel and bugs – bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. *World J Urol.* 2004, 22 (3), 186–195. PMID: 15309491. DOI: 10.1007/s00345-004-0432-x.

Yamamoto S., Ishitoya S., Segawa T., Kamoto T., Okumura K., Ogawa O.: Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy: a prospective randomized study of tosufloxacin versus levofloxacin. *Int J Urol.* 2008, 15 (7), 604–606. PMID: 18462354. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02056.x.

Yeung C.K., Godley M.L., Dhillon H.K., Gordon I., Duffy P.G., Ransley P.G.: The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* 1997, 80 (2), 319–327. PMID: 9284209.

Yoon B.I., Kim S., Han D.S., Ha U.S., Lee S.J., Kim H.W. i wsp.: Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother.* 2012, 18 (4), 444–450. PMID: 22215226. DOI: 10.1007/s10156-011-0350-y.

Yoshikawa T.T., Nicolle L.E., Norman D.C.: Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996, 44 (10), 1235–1241. PMID: 8856005.

Zermann D.H., Ishigooka M., Doggweiler R., Schmidt R.A.: Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol.* 1999, 161 (3), 903–908. PMID: 10022711.

Zhanel G.G., Harding G.K., Nicolle L.E.: Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis.* 1991, 13 (1), 150–154. PMID: 2017615.

Zorc J.J., Kiddoo D.A., Shaw K.N.: Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005, 18 (2), 417–422. PMID: 15831830. PMID: PMC1082801. DOI: 10.1128/CMR.18.2.417-422.2005.

6. KONFLIKT INTERESÓW

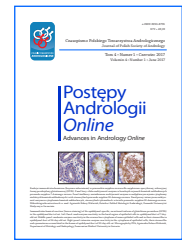
Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów EAU opracowującego „Rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach układu moczowego” dostarczyli oświadczenia na temat wszystkich relacji, które mogłyby być odebrane jako konflikt interesów. Informacja ta jest oficjalnie dostępna na stronie internetowej EAU. Przygotowanie rekomendacji było finansowane przez EAU. Nie były zaangażowane żadne zewnętrzne środki finansowania i wsparcia. EAU jest organizacją non-profit, a finansowanie zostało ograniczone do wydatków na działalność administracyjną, koszty podróży i spotkań. Nie opłacano honorariów ani innych wydatków.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

MIĘDZYNARODOWY KONGRES ANDROLOGICZNY Kopenhaga 06.05–09.05.2017, <http://www.ica2017.dk/> INTERNATIONAL CONGRESS OF ANDROLOGY Copenhagen 06.05–09.05.2017, <http://www.ica2017.dk/>

Sprawozdanie / Report

W dniach 6. maja do 9. maja 2017 r. w Kopenhadze odbył się 11. Międzynarodowy Kongres Andrologiczny. Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego był dr Niels Jörgensen (*Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen*), Prezes Duńskiego Towarzystwa Andrologicznego. W Konferencji uczestniczyło ok. 300 osób z całego świata, w tym z Polski 16.

Konferencję poprzedziły dwa niezwykle interesujące kursy: 1) Niepłodność męska: aspekty podstawowe i kliniczne, oraz 2) Czynniki środowiskowe zaburzające gospodarkę hormonalną a zdrowie reprodukcyjne mężczyzn.

Tematyka konferencji dotyczyła różnych aspektów zdrowia mężczyzny: problemów związanych z męską płodnością, hipogonadyzmem i zaburzeniami seksu-

alnymi. Niezwykle ciekawe były wykłady poświęcone najnowszym wynikom badań podstawowych m.in. wskazujące na rolę najądrzy i plazmy nasienia w ochronie immunologicznej plemników, zapłodnieniu komórki jajowej i rozwoju zarodka, a także pokazujące możliwości wyhodowania plemników *in vitro*. Jednym z wykładów była dr hab. n. med. Monika Frączek z Zakładu Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, której praca pt. „*The role of subcellular sperm structures in determining the fertilizing potential of male gametes*” została wyróżniona prezentacją ustną.

Podczas Konferencji odbyły się wybory nowego Zarządu Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego (ISA, ang. *International Society of Andrology*). Przewodniczącym został prof. Andreas Meinhardt (*Department of Anatomy and Cell Biology Justus-Liebig-*



Polacy uczestnicy 11. Międzynarodowego Kongresu Andrologicznego w Kopenhadze

-University, Giessen), a w składzie Zarządu znaleźli się także prof. Peter Y. Liu (*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine David Geffen School of Medicine at UCLA, Harbor UCLA Medical Center and Los Angeles BioMedical Research Institute*) i prof. Andrea M. Isidori (*Department of Experimental Medicine, Sapienza University, Rome*).

Kolejny 12. Międzynarodowy Kongres Andrologiczny odbędzie się w 2020 r. w Münster w Niemczech, a przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego będzie prof. Stefan Schlatt (*Department of Reproductive Medicine and Andrology Uniwersytetu, Münster*).

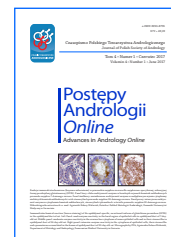
Jolanta Słowikowska-Hilczer



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów. Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu

informacje o źródłach finansowania powinny być umieszczone w stopce na pierwszej stronie manuskryptu.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Wszystkie prace odnoszące się do badań na ludziach lub zwierzętach muszą być zaakceptowane przez odpowiednią Komisję Etyczną. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody” w każdej pracy. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta na publikację jego wizerunku.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami).

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie

oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyści i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 250 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3) oryginalną pracę naukową, 4) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądania i adres URL) i 5) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (red.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: *Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe*. W: *Andrologia*. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation

with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638

4. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeeglądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (*Bungum i wsp.*, 2011; *Cheng i wsp.*, 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według *Bungum i wsp.* (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytluszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwułamowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR, TIF, JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej <http://www.postepyandrologii.pl>).

■ Inne uwagi

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

■ General information

The journal “Advances in Andrology Online” is a periodical appearing every 6 months (half-yearly) in the electronic version. The journal publishes papers in the field of physiology and pathology of the male reproductive

system. Topics include both clinical issues (pathogenesis, diagnosis and treatment of disorders), as well as the experimental results. The journal accepts original papers, review articles and case reports. In addition there will be published letters to the editor, abstracts, and translations of English-language information about the

activities of the Polish Society of Andrology, announcements about scientific conferences and reports and summaries of presentations from congresses and conferences in Poland and abroad.

Peer review process

Submitted manuscripts are initially examined by the Editorial Committee of the journal. The manuscripts that are incomplete or not prepared according to the rules below will be sent back to authors without further review. Other articles are registered and then sent to two independent reviewers for evaluation, maintaining the anonymity of authors and reviewers. The manuscript is accepted for publication on the basis of positive opinions of both reviewers. In case of disagreement, the Editorial Board asks the third reviewer for an opinion. The authors are obliged to refer to the reviewers' comments within three weeks of the receipt of the review. All correspondence with the authors is carried out via e-mail.

Conflict of interest

Authors are obliged to disclose any financial arrangements between authors and a company, whose product has the significant impact on the submitted paper. This information will not be shared with the reviewers and will not affect the decision to publish the paper. After the manuscript is accepted information about the sources of financing should be placed in the footer on the first page of the manuscript.

Copyright information

By submitting the manuscript electronically, along with illustrations and tables, the Author/ authors confirm that they automatically, free of charge, transfer to "Advances in Andrology Online" and the Polish Society of Andrology any copyright allowing publication and dissemination of the submitted materials, in all available forms and fields of exploitation, without territorial and language restrictions, if the materials are accepted for publication. Neither the manuscript as a whole, nor any part of it, will be published or disseminated elsewhere in any mechanical or electronic means without the written consent of the Editor-in-Chief.

Privacy statement

The names and email addresses entered in the "Advances in Andrology Online" service will be used exclusively for publication purposes and will not be made available for any other purpose.

Manuscript preparation

Submitted manuscripts may be written in Polish or English. All manuscripts related to the research involving human subjects or animal experimentation must be approved by the relevant Ethics Committee. Information about the consent of the relevant Ethics Committee to conduct the research and a statement that all subjects have given informed consent to participate in it, should be included in the chapter "Materials and methods" in every manuscript. The authors agree not to publish any personal details of presented patients, and in case of photographs enabling to identify the patient, there is always a written consent of the patient needed for the publication of his/her image.

Numerical values and symbols of all sizes should be given by the international system of units SI.

The manuscript should use 12-point **Times New Roman** font, while maintaining **1.5-point** line spacing and margins of 2.5 cm on each side. Pages should be numbered consecutively, starting with the title. The page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Keep the following **layout**: title page (separate page), abbreviations (separate page), abstract and keywords (up to 5) in Polish and English (separate page), body text, references, captions, figures and tables, illustrations.

The title page should contain: a degree, the name of the author (authors) and affiliation, email address, each authors' contact phone number (name of the author for correspondence should be stressed), article title and an abbreviated version of the title (in Polish and English) (40 characters with spaces).

List of abbreviations should be given in Polish and English in one paragraph, in alphabetical order, e.g.:

hESC – human embryonic stem cells; ROS – reactive oxygen species; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; etc. The abbreviations used in the main file for the first time should be given in full. Do not begin a sentence with an abbreviation.

The **abstract** should contain the most important information introducing the reader to the published topic and its conclusions (up to 250 words). Do not use abbreviations.

Main file

Review article should include an overview of the subject published in the last 5–10 years (60%) and in the previous years (40%). The permissible number of references is 70. In the manuscript authors should conclude their own thoughts, opinions and conclusions, and the relevant information should be presented in the form of diagrams, tables and figures. Moreover the article may be enriched with the results of author's own research. Number of pages of the manuscript, including tables and figures, should not be more than 20.

Original research papers should include a description of authors' own clinical or experimental studies.

It should consist of subsections such as: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Summary. The permissible number of references is 70. The number of pages of the manuscript, including tables and figures should not be more than 20.

Case report is a short form of publication that presents interesting clinical cases and discussion based on clinician's practice own experience and experience of other authors. The abstract should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables should be reduced to 2–3 and references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Communication article is a short original paper containing preliminary but important results. In this type of publications summary should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables is reduced to 2–3, references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Article which is the translation of English language publication should concern the most recent and significant items in the English-speaking literature. It should be accompanied by a consent of the editor-in-chief of the journal in which the article was published and the authors of the translation of the article. The summary of the article should include content which is important to provide for Polish readers (up to 250 words).

Letter to the Editor is a form of expressing one's opinion, which is at the same time a voice in the discussion on contemporary phenomena in the world of medicine and science. The permissible number of pages of the manuscript is no more than 3.

References should be given in the alphabetical order, not by entering the serial numbers. Each reference shall be entered on a new line. Please provide the name of the author (s) in italics with initials, after which there is the dot. If there are up to six authors, please cite all. Above this number the first six authors should be given with a note et al. The titles of journals should be abbreviated in accordance with the Index Medicus (Medline).

Here are examples of how to cite the book: 1) as a whole, 2) a fragment of a specific chapter, together with the page numbers, 3) the original scientific paper, 4) original scientific paper in the electronic journal (data viewing and URL) and 5) website (page name – the source material, the URL and date of entry to the site):

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (ed.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: Pęcherzyki nasiennicze, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. In: *Andrologia*. Ed. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.

3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. et al.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Arch Ital Urol Androl.* 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
4. *Walczak-Jędrzejowska R.*: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. *Postępy Androl Online.* 2015, 2, 5–15. [viewed: 07.10.2015]. Available: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, date of entry: 07.10.2015

References quoted in the text should be given alphabetically **in parentheses, listing the first author and giving the year of publication**, for example. (*Bungum et al.*, 2011; *Cheng et al.*, 2011). The names of the authors of articles entered in the text should be written in italics, for example. “According to *Bungum et al.* (2011) to enter a specific algorithm for the treatment of male infertility, depending on the standard seminological parameters and the results obtained on the basis of a test using Acridine Orange revealing abnormal chromatin condensation in sperm (SCSA)...”

Illustrative material includes figures (graphs, diagrams, pictures, outlines) and tables provided with the titles and captions. In the case of figures both the title and description should be placed under the drawings, in the case of tables above the tables. The title of the table should be bolded. Captions of figures and tables and their titles, as well as inside information on figures and in tables should be given in Polish and English (for work in Polish). Figures and tables should be numbered consecutively according to the order in which they are mentioned in the text. Figures and tables should be provided separately (Arabic numbers). Shortcut *Fig.* (in italics) is entered in the caption under the figures, while the title of the table does not use a shortcut *Tab.* but *Table*. We do not use in the main text abbreviations *fig.* or *tab.*, but *the figure* or *table*.

Photomicrographs should have internal microscopic scale and used symbols, arrows, or letters must be clearly visible against the background. Capability of photomicrographs resolution should not be less than 300 dpi. Characters used to describe the given figure should be harmonized throughout the article.

Symbols and abbreviations used in figures and tables should be explained in the description of figures and tables, regardless of their development in the main text. **Note:** the individual figures or figures made from several images, charts, graphs or diagrams should be integrated with internal markings.

Size of figures and tables: the width of figures and tables should be 17.3 cm or 8.3 cm, and their length

should not exceed 24.5 cm. The text will be set in two columns, and therefore the width of figures and tables should not exceed the width of one or two columns, in turn it can be of any length, but not more than the length of the column; the size of the surface of the printed page A4 will amount to 24.7 cm / 17.5 cm.

■ Sending the manuscript to the editorial office

The manuscripts should be sent electronically to the editor-in-chief's email address:

mpiasecka@ipartner.com.pl

Main text, writings and signatures of figures and tables should be placed in a single file (Word), and each figure (CDR, TIF, JPG format) and tables (Word) in separate files. The title of the file containing the text of the manuscript should contain the name of the author for correspondence, and the first words of the article's title.

The titles of the files containing figures and tables, next to the author's name, should include the numbers of figures and tables.

The manuscript must be accompanied by a statement that among other things work has not been published or directed for publication in another journal, it has been approved by all co-authors (**signatures of all the authors are required**), and that all funding sources have been disclosed (statement available on the website: <http://www.postepyandrologii.pl>).

■ Other comments

Papers will be published in the order they are received, but the Editorial Board reserves the right to change the content of the printed number. In addition, it reserves the right to make stylistic corrections and those concerning nomenclature and abbreviations used without the consent of the author.