



Ελληνική
Εταιρεία
Περιγεννητικής
Ιατρικής



Ελληνική Εταιρεία Μαιευτικών
& Γυναικολογικών Λοιμώξεων

Hellenic Society of Infectious Diseases
in Obstetrics & Gynecology

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ερωτήσεις που απαντώνται:

- Πώς ταξινομούνται οι λοιμώξεις του ουροποιητικού;
- Ποια είναι τα συχνότερα παθογόνα;
- Πώς τίθεται η διάγνωση της λοίμωξης του ουροποιητικού;
- Ποιο είναι το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα σε κάθε περίπτωση;
- Τι ιδιαιτερότητες έχει η αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού στην κύηση;
- Λοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρα: τι είναι και πώς αντιμετωπίζονται;

I. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν ένα ιδιαίτερα συχνό είδος λοιμώξεων. Η συχνότερη αιτία αυτών είναι τα βακτήρια, τα οποία εισέρχονται μέσω της ουρήθρας στο ουροποιητικό, όπου εγκαθίστανται, προκαλώντας συμπτώματα που μπορεί να αφορούν τόσο στο κατώτερο όσο και στο ανώτερο ουροποιητικό. Παρουσιάζονται και στα δύο φύλα, ωστόσο οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς για ανατομικούς λόγους. Υπολογίζεται ότι το 11% των γυναικών αναφέρουν τουλάχιστον μία λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ετησίως, ενώ η πιθανότητα μια γυναίκα να εμφανίσει λοίμωξη ουροποιητικού κατά τη διάρκεια της ζωής της είναι 60%. Η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών των λοιμώξεων απαιτεί επαρκή γνώση για τη διάγνωση και αντιμετώπισή τους.

II. Ορισμοί

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού ταξινομούνται σε:

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των λοιμώξεων του ουροποιητικού

Ταξινόμηση	
Μη επιπλεγμένες	<p>Αφορά σε μη έγκυες γυναίκες, χωρίς ανατομικές ή λειτουργικές δυσλειτουργίες του ουροποιητικού και χωρίς συννοσηρότητες</p> <ul style="list-style-type: none">• Οξεία λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού η οποία μπορεί να είναι σποραδική ή υποτροπιάζουσα (λιγότερα από 3 επεισόδια/χρόνο ή λιγότερα από 2 επεισόδια το τελευταίο εξάμηνο)• Οξεία λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού (οξεία πυελονεφρίτιδα)

Επιπλεγμένες	Λοιμώξεις ουροποιητικού σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα επιπλεγμένης πορείας: οι άνδρες, οι έγκυες γυναίκες, οι ασθενείς με σχετικές ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, με μόνιμους ουροκαθετήρες, με νεφρικές παθήσεις ή/και με άλλες συνοδές ανοσοκατασταλτικές παθήσεις, π.χ. διαβήτη
Υποτροπιάζουσες	Συχνές υποτροπές μη επιπλεγμένων ή/και επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού με συχνότητα τουλάχιστον 3 επεισόδια/χρόνο ή 2 επεισόδια το τελευταίο εξάμηνο
Σχετιζόμενες με την παρουσία καθετήρα	Η λοίμωξη ουροποιητικού που σχετίζεται με καθετήρα (CA-UTI) αναφέρεται σε λοιμώξεις που συμβαίνουν σε άτομα που φέρουν καθετήρα στην ουροδόχο κύστη τις τελευταίες 48 ώρες
Σήψη με πηγή το ουροποιητικό	Ουρολοίμωξη που οδηγεί σε δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων
Ασυμπτωματική βακτηριουρία	Η απομόνωση του ίδιου παθογόνου σε ≥ 2 συνεχόμενων καλλιέργειών ούρων σε ασυμπτωματικές γυναίκες και 1 μοναδική καλλιέργεια σε ασυμπτωματικό άνδρα ($>10^5$ cfu/ml)

III. Επιδημιολογία

Υπολογίζεται ότι το 60% των γυναικών θα βιώσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο κυστίτιδας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Σχεδόν μία στις τρεις γυναίκες θα παρουσιάσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο κυστίτιδας μέχρι την ηλικία των 24 ετών. Ειδικό υποπληθυσμό με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης του ουροποιητικού είναι τα βρέφη, οι έγκυες γυναίκες, οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού ή/και καθετήρες ουροδόχου κύστεως ή/και πρακτικές αυτοκαθετηριασμού, οι ασθενείς με διαβήτη, πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας και οι ασθενείς με υποκείμενες ανατομικές ή λειτουργικές ουρολογικές ανωμαλίες. Η λοίμωξη του ουροποιητικού που σχετίζεται με την παρουσία καθετήρα ουροδόχου κύστεως είναι η πιο συχνή νοσοκομειακή λοίμωξη, αντιπροσωπεύοντας πληθώρα περιπτώσεων νοσηρότητας σε νοσοκομεία και γηροκομεία. Ο κίνδυνος λοίμωξης του ουροποιητικού αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας του καθετηριασμού.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία εμφανίζεται σε περίπου 1-5% των υγιών προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Αυξάνεται σε 4-19% σε κατά τα άλλα υγιείς μετετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, 0,7-27% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, 2-10% σε έγκυες γυναίκες, 15-50% ασθενείς που φιλοξενούνται σε χώρους χρόνιας φροντίδας ηλικιωμένων και σε 23-89% σε ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού.

Στις ενήλικες μη έγκυες γυναίκες χωρίς ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού, η οξεία μη επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού θεωρείται καλοήθης νόσος χωρίς μακροπρόθεσμες ιατρικές συνέπειες. Ωστόσο, η λοίμωξη ουροποιητικού αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και εμβρυϊκής θνησιμότητας μεταξύ των εγκύων γυναικών και σχετίζεται με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και νεφρική νόσο τελικού σταδίου μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών.

IV. Μικροβιολογία

Οι περισσότερες περιπτώσεις προκαλούνται μέσω ανιούσας βακτηριακής λοίμωξης από την ουρήθρα προς την ουροδόχο κύστη. Τα ουροπαθογόνα, παράγουν τοξίνες και πρωτεάσες που προκαλούν βλάβη στα κύτταρα του ξενιστή προάγοντας την επιβίωση και την άνοδό τους στους νεφρούς. Εάν δεν αντιμετωπιστούν, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού μπορεί τελικά να εξελιχθούν σε απειλητική για τη ζωή οντότητα, εάν το παθογόνο διαπεράσει τον σωληναριακό επιθηλιακό φραγμό των νεφρών και επιπλακεί με βακτηριαμία.

Αν και οι ουρολοιμώξεις προκαλούνται από πολλά είδη μικροοργανισμών, η πλειοψηφία αυτών (80-90%) προκαλείται από το ουροπαθογόνο *Escherichia coli* (κυρίως ορότυποι αντιγόνου O, K και H). Το υπόλοιπο 10-20% των ουρολοιμώξεων προκαλείται από άλλους μικροοργανισμούς, οι οποίοι περιστασιακά αποικίζουν τον κόλπο και την περιουρηθρική περιοχή. Ο *Staphylococcus saprophyticus* προκαλεί συχνά λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και έχει απομονωθεί στο 3% των μη εγκύων, σεξουαλικά ενεργών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με πυελονεφρίτιδα. Τα είδη *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, και *Enterobacter* έχουν όλα εντοπιστεί σε γυναίκες με κυστίτιδα ή πυελονεφρίτιδα, και έχουν συσχετισθεί με δομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, μόνιμους καθετήρες και νεφρικούς λίθους. Είδη εντερόκοκκου έχουν επίσης απομονωθεί σε γυναίκες με δομικές ανωμαλίες. Οι θετικοί κατά Gram κόκκοι, συμπεριλαμβανομένων των στρεπτόκοκκων της ομάδας B, απομονώνονται όλο και συχνότερα μαζί με τους μύκητες σε γυναίκες με καθετήρες της ουροδόχου κύστεως. Οι αναερόβιοι οργανισμοί και τα μυκοπλάσματα απομονώνονται σπάνια σε περιστατικά λοιμώξεων του ουροποιητικού και πιθανώς έχουν μικρότερο ρόλο στην παθογένεια του ουροποιητικού συστήματος.

V. Διάγνωση

Πίνακας 2. Διάγνωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού

Οντότητα	Κλινική διάγνωση	Εργαστηριακή διάγνωση
1) Οξεία μη επιλεγμένη βακτηριακή κυστίτιδα	Δυσουρία, έπειξη προς ούρηση, συχνουρία, υπερηβικό άλγος	<ul style="list-style-type: none">Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα μη επιλεγμένης κυστίτιδας, η ανάλυση ούρων οδηγεί μόνο σε ελάχιστη αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας.$\geq 10^3$ cfu/ml σε δείγμα που ελήφθη από το μέσον της ούρησης
2) Οξεία μη επιλεγμένη πυελονεφρίτιδα	Εμπύρετο $> 38^\circ\text{C}$, ρίγος, οσφυϊκό άλγος, ναυτία, έμετοι	<ul style="list-style-type: none">$\geq 10^4$ cfu/ml σε δείγμα που ελήφθη από το μέσον της ούρησηςΉπια λευκοματουρία και κυλινδρουρία
3) Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού	≥ 3 επεισόδια λοιμώξεων του ουροποιητικού ανά έτος ή ≥ 2 επεισόδια λοίμωξης	<ul style="list-style-type: none">Επιβεβαίωση με καλλιέργεια ούρων

	ουροποιητικού τους τελευταίους 6 μήνες, τεκμηριωμένα με καλλιέργεια ούρων	<ul style="list-style-type: none"> • Συστήνεται απεικονιστικός έλεγχος για ανάδειξη πιθανών ανατομικών ανωμαλιών • Εκτεταμένος ουροδυναμικός λειτουργικός έλεγχος δεν συνιστάται συνήθως, λόγω χαμηλής διαγνωστικής αξίας - εξαιρούνται οι επιπλεγμένες περιπτώσεις
4) Ασυμπτωματική Βακτηριουρία	Άνευ συμπτωματολογίας εκ του ουροποιητικού	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10^5$ cfu/ml σε δύο διαδοχικά δείγματα ούρων με διαφορά τουλάχιστον 24 ωρών
5) Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού	Οποιαδήποτε οντότητα από τις κατηγορίες 1,2 περιπλέκεται με υποκείμενη συννοσηρότητα του ασθενούς ή ανατομικές/λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος	

Η οξεία βακτηριακή κυστίτιδα συνήθως παρουσιάζεται κλινικά ως δυσουρία, με έπειξη προς ούρηση δευτερογενώς, λόγω ερεθισμού του βλεννογόνου της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης. Οι γυναίκες μπορεί επίσης να εμφανίσουν υπερηβικό άλγος ή αίσθημα βάρους. Παρόμοια κλινική συμπτωματολογία μπορεί να εμφανιστεί και στην οξεία ουρηθρίτιδα από *Neisseria gonorrhoeae* και *Chlamydia trachomatis* καθώς και η προσβολή από τον ιό του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων *HSV*. Αντίθετα, η λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού ή η οξεία πυελονεφρίτιδα, εμφανίζεται συχνά με συνδυασμό πυρετού και ρίγους, πλευροσπονδυλικού πόνου και ποικίλου βαθμού δυσουρία ή έπειξη προς ούρηση. Το άλγος οφείλεται στη διάταση της νεφρικής κάψας και καθίσταται αντιληπτός μέσω σπλαχνικών προσαγωγών ιών που συνοδεύουν τα συμπαθητικά νεύρα του κατώτερου θωρακικού και του ανώτερου οσφυϊκού τμήματος. Οι ηλικιωμένες γυναίκες με λοίμωξη του ουροποιητικού μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, να εμφανίσουν μόνο ακράτεια ούρων, έπειξη προς ούρηση, άρνηση λήψης τροφής, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή να έχουν οποιονδήποτε συνδυασμό αυτών των συμπτωμάτων δυσχεραίνοντας την κλινική διάγνωση.

Εργαστηριακά η βακτηριουρία διαγιγνώσκεται με τη χρήση δείγματος ούρων από καθαρή κένωση της ουροδόχου. Παραδοσιακά, 100.000 μεμονωμένα βακτήρια που απομονώθηκαν ανά χιλιοστόλιτρο, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της σημαντικής βακτηριουρίας. Ο δείκτης ούρων για λευκοκυτταρική εστεράση ή νιτρώδη είναι μια γρήγορη και φθηνή μέθοδος με ευαισθησία 75% και ειδικότητα 82%. Εν συνεχεία με την καλλιέργεια του δείγματος ούρων, θα ταυτοποιηθεί ο υπεύθυνος μικροοργανισμός ώστε να μπορεί να χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς που παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα μη επιπλεγμένης κυστίτιδας, η ανάλυση ούρων (π.χ. καλλιέργεια ούρων οδηγεί σε ελάχιστη αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας). Η λήψη καλλιέργειας ούρων συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη ανώτερου ουροποιητικού ή σε ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη.

IV. Θεραπεία

1) Οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα

Η οξεία κυστίτιδα αποτελεί ένα πολύ συχνό αίτιο νοσηρότητας μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η ανάπτυξη αντοχής σε πολλαπλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες τα τελευταία χρόνια, έχει αναδιαμορφώσει τις φαρμακευτικές επιλογές. Οι β λακτάμες είναι κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές, μόνο σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αδυναμία χορήγησης άλλων αντιβιοτικών, δεδομένης της υψηλής συχνότητας εμφάνισης μικροβιακής αντοχής σε αυτούς τους παράγοντες. Γενικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά αντιμικροβιακοί παράγοντες όπου η καταγεγραμμένη ενδημική αντοχή υπερβαίνει το 20%. Η Νιτροφουραντοΐνη (5-7 ημέρες) και η φωσφομυκίνη (άπαξ δόση) αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπευτικές επιλογές για την οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα στις γυναίκες. Η τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη είναι αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή, εντούτοις στη χώρα μας όπου η μικροβιακή αντοχή υπερβαίνει το 20% θα πρέπει να δίνεται με προσοχή και αναμένοντας τα αποτελέσματα της καλλιέργειας ούρων.

Πίνακας 3. Αντιμικροβιακή θεραπεία για την οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα στις γυναίκες (per os)

Δραστική ουσία	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Νιτροφουραντοΐνη	100 mg / tid	5-7 ημέρες
Φωσφομυκίνη	3gr	Άπαξ
Τριμεθοπρίμη - Σουλφομεθοξαζόλη	160/800 mg / bid	3 ημέρες
Σπιροφλοξασίνη	250 mg / bid	3 ημέρες
Λεβοφλοξασίνη	250 mg / od	3ημέρες
Νορφλοξασίνη	400 mg / bid	3 ημέρες

od: 1 φορά την ημέρα, bid: 2 φορές την ημέρα, tid: 3 φορές την ημέρα, qid: 4 φορές την ημέρα, per os: από του στόματος χορήγηση.

Η χορήγηση β λακταμών (με αποφυγή της χορήγησης μονοθεραπείας αμικιλίνης ή αμοξυκιλίνης) θα ήταν σκόπιμο να περιορίζεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν δύναται να χορηγηθούν τα άνωθι, λόγω φαρμακευτικών ελλείψεων ή εμφάνισης αλλεργιών / ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς στη χώρα μας παρουσιάζεται εκτεταμένη αντοχή. Οι φθοριοκινολόνες, αν και αφενός εξαιρετικά αποτελεσματικές και αφετέρου αντιβιοτικά πρώτης γραμμής για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ. Προς το παρόν, η αντοχή στις φθοριοκινολόνες είναι ασυνήθιστη και η κατάχρηση αυτών πιθανότατα θα εμποδίσει την ικανότητα αποτελεσματικής χρήσης αυτής της κατηγορίας αντιμικροβιακών σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού ή λοιπών εστιών λοίμωξης.

2) Οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με οξεία ανεπίπλεκτη πυελονεφρίτιδα θα πρέπει να κατευθύνεται από την κλινική εικόνα αυτών. Οι γυναίκες οι οποίες παρουσιάζονται με εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας θα πρέπει να υποβάλλονται σε μια αρχική καλλιέργεια ούρων και έλεγχο της ευαισθησίας των παθογόνων αρχικά, προ της έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής. Οι περισσότερες εξ αυτών, μπορούν να αντιμετωπισθούν ως

εξωνοσοκομειακοί ασθενείς, με χορήγηση από του στόματος αντιμικροβιακής αγωγής, επαρκούς ενυδάτωσης και αναλγησίας, είτε λαμβάνοντας μια αρχική ενδοφλέβια δόση αντιβιοτικού κατά την αξιολόγησή τους, είτε όχι. Εκείνες που παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική εικόνα ή όσες δεν δύναται να λάβουν ή συμμορφωθούν με την δια του στόματος αγωγή, θα πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο προς παρεντερική χορήγηση υγρών και αντιμικροβιακής αγωγής. Η γνώση της μικροβιακής αντοχής της κοινότητας από την οποία προέρχονται, είναι και αυτή που θα καθορίσει την επιλογή του αρχικού εμπειρικού σχήματος αντιβιοτικής αγωγής. Μόλις είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των καλλιέργειών ούρων αλλά και των εξετάσεων ευαισθησίας, η θεραπεία τροποποιείται ανάλογα. Πρώτης γραμμής εμπειρική αντιβιοτική αγωγή αποτελούν οι φθοριοκινολόνες. Μια αποδεκτή πρώτη προσέγγιση σε ασθενείς που δεν θα χρειαστούν νοσηλεία, είναι η χορήγηση σιπροφλοξασίνης από του στόματος (500mg bid για 7-10 ημέρες) με ή χωρίς μια αρχική δόση ενδοφλέβιας σιπροφλοξασίνης 400mg. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά μια αρχική δόση αμινογλυκοσίδης ή 1gr κεφτριαξόνης. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί λεβοφλοξασίνη από του στόματος (750 mg για 5-7 ημέρες). Τα ανωτέρω με την προϋπόθεση ότι η αντοχή στις φθοριοκινολόνες για την κοινότητα, δεν ξεπερνάει το 10%. Σε περιπτώσεις όπου η αντοχή υπερβαίνει το ποσοστό αυτό, η τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη είναι μια αποδεκτή από του στόματος επιλογή (160/800mg για 14 ημέρες), πάλι εάν η ενδημική αντοχή δεν ξεπερνά το 20%. Οι από του στόματος β λακτάμες δεν είναι εξίσου αποτελεσματικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση της οξείας πυελονεφρίτιδας. Στις περιπτώσεις όπου η κλινική εικόνα των ασθενών απαιτεί νοσηλεία* ενδείκνυται η παρεντερική χορήγηση αντιμικροβιακών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν φθοριοκινολόνες, τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες, νεότεροι συνδυασμοί β-λακταμικών/αναστολέων β-λακταμασων ή καρβαπενέμες. Τα τελευταία θα πρέπει να εξετάζονται μόνο σε ασθενείς με πρώιμα αποτελέσματα καλλιέργειας που υποδεικνύουν την παρουσία πολυανθεκτικών οργανισμών.

* Η εισαγωγή των ασθενών πρέπει να εξετασθεί. Βέβαιη ένδειξη όμως αποτελεί η περίπτωση ασθενούς με σήψη. Επιπρόσθετα κριτήρια εισαγωγής αποτελούν οι περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν επίμονο εμπύρετο (>38.4°C), αδυναμία λήψης από του στόματος αντιβιοτικών ή αδυναμία ενυδάτωσης. Ακόμη, ένδειξη αποτελεί η υποψία απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος.

Πίνακας 4. Προτεινόμενοι παράγοντες για εμπειρική από του στόματος αντιμικροβιακή θεραπεία σε μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα.

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Σιπροφλοξασίνη	500 mg bid	7 ημέρες
Λεβοφλοξασίνη	750 mg od	5-7 ημέρες
Τριμεθοπρίμη – Σουλφομεθοξαζόλη *	160/800 mg bid	14 ημέρες
Κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς	Cefixime 400mg od	10 ημέρες

*od: 1 φορά την ημέρα, bid: 2 φορές την ημέρα, * στις περιπτώσεις χορήγησης Τριμεθοπρίμης Σουλφομεθοξαζόλης εμπειρικά, είναι σκόπιμο να χορηγηθεί αρχικά παρεντερικά και ένας αντιμικροβιακός παράγοντας μακράς δράσης (π.χ. κεφτριαζόνη)*

Πίνακας 5. Προτεινόμενοι παράγοντες για εμπειρική παρεντερική αντιμικροβιακή θεραπεία σε μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα.

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία
1^{ης} Γραμμής	
Σιπροφλοξασίνη	400 mg bid
Λεβοφλοξασίνη	750 mg od
Κεφτριαζόνη	1-2 gr od
2^{ης} Γραμμής	
Κεφιπίμη	1-2 gr bid
Αμικασίνη	15 mg/kg od
Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη	2,5 – 4,5 gr tid
Γενταμυκίνη	5mg/kg od
3^{ης} Γραμμής	
Ιμιπενέμη / Σιλαστατίνη / Ρελεμπακτάμη	1,25 gr qid
Μεροπενέμη	2gr tid
Κεφτολοζάνη / Ταζομπακτάμη	1,5 gr tid
Κεφταζιδίμη / Αβιμπακτάμη	2,5 gr tid
Μεροπενέμη / Βαρμπομπακτάμη	2gr tid

od: 1 φορά την ημέρα, bid: 2 φορές την ημέρα, tid: 3 φορές την ημέρα, qid: 4 φορές την ημέρα, per os: από του στόματος χορήγηση.

Μετά από κλινική βελτίωση η παρεντερική θεραπεία μπορεί να μετατραπεί σε θεραπεία από του στόματος για συνολική διάρκεια 7 έως 10 ημερών. Παράλληλα σε περίπτωση απομόνωσης υπεύθυνου παθογόνου συστήνεται η άμεση αποκλιμάκωση της αγωγής.

3) Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού

Η αντιμετώπιση των επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων του ουροποιητικού περιλαμβάνει την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου, μη αντιμικροβιακά μέτρα καθώς και τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, με αυτή τη σειρά.

Οι γυναίκες θα πρέπει αρχικά να καθοδηγούνται στο να υιοθετούν ορισμένες συνήθειες, όπως η επαρκής κατανάλωση ύδατος, η συχνή ούρηση και ιδιαίτερα μετά τη σεξουαλική επαφή, η σωστή υγιεινή και ο αποτελεσματικός καθαρισμός της ευαίσθητης περιοχής. Αν και τα στοιχεία που συλλέγονται σχετικά με αυτές τις πρακτικές είναι περιορισμένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά στην αποφυγή επανεμφάνιση λοιμώξεων του ουροποιητικού, είναι σκόπιμο να εφαρμόζονται πριν από την έναρξη μακροχρόνιας προφυλακτικής αγωγής.

Εν συνεχεία, θέση έχουν μη αντιμικροβιακοί παράγοντες.

4) Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση των τοπικών οιστρογόνων στην πρόληψη. Η δράση τους φαίνεται να

συσχετίζεται με την ομαλοποίηση της χλωρίδας του κόλπου που αντανακλάται σε αύξηση των γαλακτοβακίλλων και παράλληλη μείωση του αποικισμού του κόλπου από E.coli. Η χρήση τους φαίνεται να υπερέχει των placebo στις περισσότερες συγκριτικές μελέτες, αλλά εμφανίζονται υποδεέστερα των αντιβιοτικών ουσιών. Αντίθετα τα από του στόματος οιστρογόνα δεν έχουν φανεί να είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη των υποτροπών.

- 5) Παράλληλα υπάρχει η τάση να χρησιμοποιούνται προβιοτικά είτε τοπικά είτε δια του στόματος (Lactobacillus spp.), με σχετικά καλά αποτελέσματα στην πρόληψη των λοιμώξεων του ουροποιητικού. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες και περαιτέρω έρευνα, ώστε να καθοριστεί η βέλτιστη οδός χορήγησης, η διάρκεια θεραπείας καθώς και η αποτελεσματικότητα. Η κατανάλωση χυμού cranberry, σε ορισμένους πληθυσμούς γυναικών με επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις ουροποιητικού, ίσως να παρουσιάζει κάποια οφέλη, χωρίς όμως σαφή κλινικά αποτελέσματα. Αντιφατικά είναι έως τώρα και τα δεδομένα για τη D – Μαννόζη, η αποτελεσματικότητα της οποίας απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Τέλος η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται αφού έχει προηγηθεί τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών των γυναικών και χρήση μη αντιμικροβιακών παραγόντων, όπως αναφέρθηκαν ανωτέρω (28). Η αντιβιοτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως συνεχής χημειοπροφύλαξη σε χαμηλές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα (3 έως 12 μήνες), ή μεμονωμένα πριν ή μετά από τη σεξουαλική επαφή, σε περίπτωση που φαίνεται να σχετίζονται με αυτή. Μετά τη διακοπή της χημειοπροφύλαξης, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού τείνουν να επανεμφανίζονται, ιδίως σε γυναίκες που παρουσιάζουν πάνω από 3 επεισόδια ετησίως (29).

Δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ διαφορετικών αντιβιοτικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χημειοπροφύλαξη (11). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν: Νιτροφουραντοΐνη 50 – 100 mg καθημερινά, φωσφομυκίνη 3gr κάθε 10 ημέρες τριμεθοπρίμη 100 mg ημερησίως, κοτριμοξαζολη 400/80 3-7 φορές την εβδομάδα και κατά την κύηση κεφακλόρη 250 mg ημερησίως.

- 6) Ασυμπτωματική Βακτηριουρία

Η ανάπτυξη βακτηρίων στα ούρα σε ένα ασυμπτωματικό άτομο, αποτελεί συχνό φαινόμενο, και αντιστοιχεί συνηθέστερα σε αποικισμό από κοινά παθογόνα στελέχη. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία δεν αποτελεί αποδεδειγμένο αίτιο νεφρικής βλάβης. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία χωρίς να υπάρχουν οι απαραίτητες ενδείξεις.

Τα τρέχοντα δεδομένα προτείνουν τη θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας πριν από ουρολογικές επεμβάσεις όπου παραβιάζεται ο βλεννογόνος, καθώς και κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές, μη έγκυες γυναίκες, ή σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν προτείνεται ο έλεγχος και η θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.

Πριν από ουρολογικές επεμβάσεις όπου παραβιάζεται ο βλεννογόμος, θα πρέπει να διενεργούνται καλλιέργειες ούρων και να αντιμετωπίζεται η ασυμπτωματική βακτηριουρία, είτε με μονοδοσιακά, είτε με μικρής

διάρκειας (3 – 5 ημερών) σχήματα, τα οποία συνήθως περιλαμβάνουν κεφαλοσπορίνες (κεφοταζίμη, κεφαζολίνη, κεφαλεξίνη).

Κατά την κύηση σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, προτιμώνται μονοδοσικά σχήματα αντιβίωσης, ή μικρής διάρκειας (4 – 7 ημέρες). Η Νιτροφουραντοΐνη*, η φωσφομυκίνη και οι β – λακτάμες (αμπικιλλίνη ή κεφαλεξίνη) προτιμώνται κατά την κύηση λόγω ασφάλειας.

*Η Νιτροφουραντοΐνη πρέπει να αποφεύγεται σε τελειόμηνη κύηση ή όταν επίκειται τοκετός

7) Λοιμώξεις ουροποιητικού κατά την κύηση

Η εμφάνιση λοιμώξεων του ουροποιητικού κατά την κύηση, αυξάνει την πιθανότητα επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και το χαμηλό βάρος γέννησης. Η θεραπεία της οξείας βακτηριακής κυστίτιδας στις εγκύους περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός στοχευμένου αντιμικροβιακού σχήματος διάρκειας 5-7 ημερών. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου τίθεται η κλινική διάγνωση κυστίτιδας (συχνουρία, δυσουρία, νυκτουρία, μακροσκοπική αιματουρία) θα πρέπει να εφαρμόζεται εμπειρική θεραπεία επί αναμονής των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας ούρων και του αντιβιογράμματος. Με τα αποτελέσματα αυτών, η αγωγή τροποποιείται ανάλογα.

Πίνακας 6. Προτεινόμενοι παράγοντες για την αντιμετώπιση της οξείας κυστίτιδας κατά την κύηση.

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία	Σχόλια
Νιτροφουραντοΐνη*	100 mg pos tid για 5-7 ημέρες	Επί υποψίας πυελονεφρίτιδας πρέπει να αποφεύγεται καθώς δεν επιτυγχάνει θεραπευτικά επίπεδα στο ανώτερο ουροποιητικό.
Τριμεθοπρίμη - Σουλφομεθοξαζόλη**	800/160 mg bid για 5-7 ημέρες	Θα πρέπει να αποφεύγεται ως εμπειρική θεραπεία σε περιοχές όπου η αντοχή στον παράγοντα ξεπερνάει το 20%.
Φωσφομυκίνη	3 gr pos άπαξ	Επί υποψίας πυελονεφρίτιδας θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς δεν επιτυγχάνει θεραπευτικά επίπεδα στο ανώτερο ουροποιητικό.
Αμοξικιλίνη	500 mg pos tid για 5-7 ημέρες ή 875 mg pos bid για 5-7 ημέρες	Υψηλός βαθμός αντοχής. Θα πρέπει να αποφεύγεται ως εμπειρική θεραπεία προ των αποτελεσμάτων του αντιβιογράμματος.
Αμοξικιλίνη – Κλαβουλανικό***	500 mg pos tid για 5-7 ημέρες ή 875 mg pos bid για 5-7 ημέρες	Υψηλός βαθμός αντοχής. Θα πρέπει να αποφεύγεται ως εμπειρική θεραπεία προ των

		αποτελεσμάτων του αντιβιογράμματος.
--	--	-------------------------------------

od: 1 φορά την ημέρα, bid: 2 φορές την ημέρα, tid: 3 φορές την ημέρα, qid: 4 φορές την ημέρα, per os: από του στόματος χορήγηση.

/ ΔΕΝ επιτρέπεται η χρήση τους σε τελειόμηνη κύηση ή όταν επίκειται τοκετός*

**** Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν τα αναμενόμενα οφέλη από τη χρήση του ξεπερνούν τους ενδεχόμενους κινδύνους (ενδεχόμενη αύξηση επίπτωσης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας νεογνού κ.α.)*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την παρακολούθηση των εγκύων μετά από τη θεραπεία για οξεία κυστίτιδα. Προτείνεται είτε η διενέργεια καλλιέργειας ούρων 1-2 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της αγωγής, είτε η κλινική παρακολούθηση αυτών και λήψη καλλιέργειας ούρων μόνο επί συμπτωμάτων. Στόχος είναι η αποφυγή των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού κατά την κύηση, καθώς αυτές δύναται να εξελιχθούν σε ανιούσα λοίμωξη (οξεία πυελονεφρίτιδα) με δυσμενή έκβαση για την κύηση.

Ως επαναλαμβανόμενες, θεωρούνται 2 ή περισσότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού κατά τη διάρκεια της ίδιας κύησης και παρατηρούνται στο 4-5% των κυήσεων. Τα δεδομένα που έχουμε αναφορικά με τη διαχείριση των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων στην κύηση, δεν είναι επαρκή. Είναι αποδεκτό να χρησιμοποιηθεί χημειοπροφύλαξη στις περιπτώσεις υποτροπιάζοντων επεισοδίων. Η αντιμετώπιση μπορεί να αφορά είτε σε μεμονωμένη χορήγηση αντιμικροβιακού παράγοντα μετά από την επαφή, είτε συνεχή χορήγηση μέχρι το πέρας της κύησης.

Σε εγκύους όπου υπάρχει η υποψία οξείας πυελονεφρίτιδας, πρέπει πάντα προ της χορήγησης οποιουδήποτε αντιμικροβιακού παράγοντα να γίνεται συλλογή ούρων από το μέσον της ούρησης προς ανάλυση, μικροσκόπηση, καλλιέργεια και διενέργεια αντιβιογράμματος. Η έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής ξεκινάει με την κλινική υποψία, και η αγωγή εν συνεχεία προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης ούρων. Αρχικά θε πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακού παράγοντα και υγρών προς ενυδάτωση. Η πλειονότητα των ασθενών (75-90%) θα παρουσιάσει βελτίωση εντός 48-72 ωρών από την έναρξη της χορήγησης αγωγής. Ως ανταπόκριση στην αγωγή, ορίζεται η απυρεξία των ασθενών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών με παράλληλη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων. Όσες ασθενείς δεν παρουσιάζουν κλινική βελτίωση εντός αυτού του χρονικού διαστήματος, θα πρέπει να ελέγχονται, απεικονιστικά προς διερεύνησης της ύπαρξης περαιτέρω ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού και προς αποκλεισμό της εμφάνισης επιπλοκών π.χ. απόστημα καθώς και για την παρουσία ανθεκτικών στελεχών. Μετά την ανταπόκριση στην ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή, θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών ουσιών, βάσει αντιβιογράμματος, ώστε να ολοκληρωθεί σχήμα 14 ημερών. Η νιτροφουραντοΐνη και η φωσφομυκίνη δεν θα πρέπει να αποτελούν θεραπευτικές επιλογές σε λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού στην κύηση καθώς δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικά θεραπευτικά επίπεδα στο νεφρικό παρέγχυμα.

Πίνακας 7. Προτεινόμενοι παράγοντες για την αντιμετώπισης της οξείας πυελονεφρίτιδας κατά την κύηση.

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία
Αμπικιλίνη + Γενταμυκίνη	2 gr iv qid + 1,5 mg/kg iv tid ή 5 mg/kg od
Κεφτριαζόνη	1 gr iv od
Κεφιπίμη	1 gr iv bid
Αζτρεονάμη*	1 gr iv bid ή tid

od: 1 φορά την ημέρα, bid: 2 φορές την ημέρα, tid: 3 φορές την ημέρα, qid: 4 φορές την ημέρα, per os: από του στόματος χορήγηση, iv: ενδοφλέβια χορήγηση
* Δύναται να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αλλεργία τις β-λακτάμες.

Υπολογίζεται ότι επαναλαμβανόμενα επεισόδια πυελονεφρίτιδας εμφανίζονται στο 25% των εγκύων έως τον τοκετό. Οι γνώσεις μας σχετικά με τη διαχείριση των επαναλαμβανόμενων πυελονεφρίτιδων κατά την κύηση, δεν είναι επαρκείς. Οι μελέτες που έχουμε στη διάθεσή μας είναι λίγες και ο αριθμός των δειγμάτων μικρός. Παρόλα αυτά, αποδεκτή επιλογή αποτελεί η έναρξη χημειοπροφύλαξης, μετά το πέρας της θεραπευτικής αγωγής για την πυελονεφρίτιδα. Νιτροφουραντοΐνη 100mg ή κεφαλεξίνη 250 – 500 mg από του στόματος καθημερινά έως και 4 - 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται με βάση το προφίλ ευαισθησίας του παθογόνου που απομονώθηκε κατά τη διάγνωση της πυελονεφρίτιδας. Επιπροσθέτως, προτείνεται καλλιέργεια ούρων κάθε μήνα για όλη τη διάρκεια της κύησης για την ανίχνευση υποτροπών.

8) Λοιμώξεις σχετιζόμενες με την παρουσία καθετήρα (Catheter Associated Urinary Tract Infections – CA-UTI)

Οι σχετιζόμενες με τη χρήση καθετήρα λοιμώξεις του ουροποιητικού, αφορούν σε ασθενείς οι οποίες φέρουν ουροκαθετήρα τουλάχιστον τις τελευταίες 48 ώρες. Προσδιορίζονται από την παρουσία συμπτωματολογίας συμβατή με λοίμωξη ουροποιητικού, χωρίς να έχει ταυτοποιηθεί άλλη εστία λοίμωξης και $\geq 10^3$ αποικίες (cfu)/ml αποτελούμενες από ≥ 1 βακτηριακά είδη σε δείγμα που έχει συλλεχθεί από τον καθετήρα, ή σε δείγμα από το μέσον ελεύθερης ούρησης από ασθενείς των οποίων ο καθετήρας έχει αφαιρεθεί εντός των τελευταίων 48 ωρών. Ως ασυμπτωματική βακτηριουρία σε ασθενείς που φέρουν ουροκαθετήρα, ορίζεται η παρουσία ≥ 10 αποικίες (cfu)/ml χωρίς κλινική συμπτωματολογία. Σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η λοίμωξη του ουροποιητικού, μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση της σπαστικότητας, αίσθημα ανησυχίας, διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του ουροκαθετήρα, εκτός κι αν υπάρχει σαφής ένδειξη για την τοποθέτησή του. Δεν συνιστάται η τυχαία δειγματοληψία για έλεγχο βακτηριουρίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που φέρουν ουροκαθετήρα.

Επί εμφάνισης συμπτωματολογίας σε ασθενείς που φέρουν καθετήρα, θα πρέπει να γίνεται προηγείται η συλλογή δείγματος ούρων για καλλιέργεια, της έναρξης αντιβιοτικής αγωγής και να εξετάζεται, κατά περίπτωση, η ανάγκη συνέχισης ή όχι του καθετηριασμού. Στις περιπτώσεις όπου είναι αναγκαία η συνέχιση του καθετηριασμού, αν ο καθετήρας είναι τοποθετημένος άνω των 2 εβδομάδων, θα πρέπει να γίνεται αλλαγή αυτού, και το δείγμα ούρων για την καλλιέργεια θα πρέπει να συλλέγεται από τον νέο καθετήρα. Αν ο καθετήρας μπορεί να αφαιρεθεί τότε η συλλογή του δείγματος για καλλιέργεια γίνεται από το μέσον της ούρησης μετά από την αφαίρεση αυτού.

Η συνιστώμενη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής για τους ασθενείς με CA-UTI που έχουν άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι 7 ημέρες, ενώ δεκατέσσερις ημέρες αγωγής συνιστώνται για εκείνους με καθυστερημένη ανταπόκριση, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής παραμένει καθετηριασμένος ή όχι. Πενθήμερο σχήμα λεβοφλοξασίνης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με CA-UTI που δεν παρουσιάζουν σοβαρή κλινική συμπτωματολογία. Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να γίνει μια τέτοια σύσταση σχετικά με τις υπόλοιπες φθοριοκινολόνες. Με την αύξηση της αντοχής στις φθοριοκινολόνες, θα πρέπει να επιλέγονται, όπου είναι δυνατόν, εναλλακτικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες για την έναρξη εμπειρικής θεραπείας. Ένα τριήμερο αντιμικροβιακό σχήμα μπορεί να εξεταστεί για γυναίκες ηλικίας < 65 ετών που αναπτύσσουν CA-UTI χωρίς συμπτώματα από το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η θεραπεία της CA-UTI για 14 ημέρες οδηγεί σε βελτιωμένα κλινικά και μικροβιολογικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με τη θεραπεία μικρότερης διάρκειας. Η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να αποφεύγεται για τη θεραπεία της ουρολοίμωξης, καθότι δεν επιτυγχάνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο ουροποιητικό. Η συστηματική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρακτική ρουτίνας σε ασθενείς με βραχυχρόνιο ή μακροχρόνιο καθετηριασμό, για τη μείωση της CA-UTI, λόγω της ενίσχυσης της μικροβιακής αντοχής.

Το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Μαιευτικών και Γυναικολογικών Λοιμώξεων και το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής προχώρησαν από κοινού στην έκδοση της παραπάνω κατευθυντήριας οδηγίας η οποία συντάχθηκε από τους:

Ακινόσογλου Καρολίνα – Παθολόγος Λοιμωξιολόγος
Δασκαλάκης Γεώργιος – Μαιευτήρας Γυναικολόγος
Θεοδωρά Μαριάννα – Μαιευτήρας Γυναικολόγος
Καρασμάνη Χριστίνα – Ειδ. Μαιευτήρας Γυναικολόγος
Τσιάκαλος Αριστοτέλης – Παθολόγος Λοιμωξιολόγος
Ψαρρής Αλέξανδρος – Μαιευτήρας Γυναικολόγος

Βιβλιογραφία

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Sep 14];28(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484571/>
2. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 10];173(4):1281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758783/>
3. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 17 [cited 2023 Sep 10];349(3):259–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867610/>
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* [Internet]. 2003 Feb [cited 2023 Sep 10];49(2):53–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601337/>
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Oct 14 [cited 2023 Sep 10];4(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780014/>
6. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2023 Oct 4];40(5):643–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714408/>
7. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 14];11(1):13–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9067782/>
8. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology* 2015 13:5 [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 2023 Sep 14];13(5):269–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3432>
9. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2023 Sep 10];4(6). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.uti-0025-2016>
10. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Jul 8 [cited 2023 Sep 10];113(1 SUPPL. 1):14–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113867/>
11. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 May 1;35(5):314–20.
12. Bueschen AJ. Flank Pain. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 1990 [cited 2023 Sep 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK292/>
13. Moon A, Veeratterapillay R, Garthwaite M, Harding C. Urinary tract infection management – do the guidelines agree? <https://doi.org/10.1177/2051415816681248> [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2023 Sep 11];11(2):81–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2051415816681248>

14. Salm J, Salm F, Arendarski P, Kramer TS. High antimicrobial resistance in urinary tract infections in male outpatients in routine laboratory data, Germany, 2015 to 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2023 Sep 18];27(30):1. Available from: [/pmc/articles/PMC9336165/](https://pmc/articles/PMC9336165/)
15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2023 Sep 19];52(5):e103–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>
16. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Sep 19];111(3):785–94. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2008/03000/acog_practice_bulletin_no__91__treatment_of.37.aspx
17. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2023 Sep 23];366(11):1028–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>
18. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy? *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Sep 23];63(1). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02165-18>
19. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2000 Mar 22 [cited 2023 Sep 23];283(12):1583–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735395/>
20. Cattrall JWS, Robinson A V, Kirby A. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Sep 23];37(12):2285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191339/>
21. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 27];17(4):259–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295405/>
22. Behavioral factors and urinary tract infection - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439337/>
23. Stauffer CM, Van Der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Sep 27];171(4):1663–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017262/>
24. Chen YY, Su TH, Lau HH. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Sep 27];32(1):17–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00192-020-04397-z>
25. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo WS. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Sep 27];114:49–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602464/>

26. Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Sep 27];16(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473789/>
27. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 Aug 30 [cited 2023 Sep 27];2022(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013608.pub2/full>
28. Ahmed H, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Sep 27];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554926/>
29. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Sep 27];202(2):282–9. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.000000000000296>
30. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 4];17(4):259–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295405/>
31. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 4];55(7):420–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080282/>
32. Lutay N, Ambite I, Hernandez JG, Rydström G, Ragnarsdóttir B, Puthia M, et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Jun 3 [cited 2023 Oct 4];123(6):2366–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728172/>
33. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1988 [cited 2023 Oct 4];22(1):31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3387908/>
34. Chong JT, Klausner AP, Petrossian A, Byrne MD, Moore JR, Goetz LL, et al. Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Oct 4];38(2):187–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621035/>
35. Smail FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2023 Oct 5];2019(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765489/>
36. Rao PN, Dube DA, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. *J Urol* [Internet]. 1991 [cited 2023 Oct 5];146(4):955–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895450/>
37. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet].

- 2015 Nov 11 [cited 2023 Oct 5];2015(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560337/>
38. Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection in Pregnancy. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 4 [cited 2023 Oct 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>
 39. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Urol Clin North Am [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Oct 7];42(4):547–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475951/>
 40. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CA da, Mattar R, Martino MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. Braz J Infect Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Oct 7];24(2):110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360431/>
 41. Epp A, Larochele A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Oct 8];39(10):e422–31. Available from: <http://www.jogc.com/article/S1701216317308265/fulltext>
 42. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Oct 8];202(2):282–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042112/>
 43. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. Clin Perinatol [Internet]. 2005 Sep [cited 2023 Oct 8];32(3):749–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085031/>
 44. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: Treatment options for optimal outcomes. Drugs [Internet]. 2001 Oct 10 [cited 2023 Oct 8];61(14):2087–96. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200161140-00006>
 45. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 8];28(3):581–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11512502/>
 46. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Urol Clin North Am [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Oct 13];42(4):547–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475951/>
 47. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. Drugs [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 13];70(13):1643–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20731473/>
 48. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: Diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2004 [cited 2023 Oct 16];24(SUPPL. 1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364306/>
 49. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Oct 16];50(5):625–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175247/>

50. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. CHRONIC INDWELLING CATHETER REPLACEMENT BEFORE ANTIMICROBIAL THERAPY FOR SYMPTOMATIC URINARY TRACT INFECTION. 2000;
51. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 16];22(8):627–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060714/>
52. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* [Internet]. 1974 Aug [cited 2023 Oct 16];291(5):215–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4834750/>
53. Borrego F, Gleckman R. Principles of antibiotic prescribing in the elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 1997 [cited 2023 Oct 16];11(1):7–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9237037/>
54. Janneke E, Stalenhoef, Willize E. van der Starre, Albert M. Vollaard, Ewout W. Steyerberg, Nathalie M. Delfos, Eliane M.S. Leyten, Ted Koster, Hans C. Ablij, Jan W. van't Wout, Jaap T. van Dissel, Cees van Nieuwkoop. Hospitalization for community-acquired febrile urinary tract infection: validation and impact assessment of a clinical prediction rule. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 400. Published online 2017 Jun 6. doi: 10.1186/s12879-017-2509-3
55. Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S, Lecouturier J, Abouhajar A, Vale L, Watson G, Forbes R, Currer S, Pickard R, Eardley I, Pearce I, Thiruchelvam N, Guerrero K, Walton K, Hussain Z, Lazarowicz H, Ali A. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ.* 2022 Mar 9;376:e068229. doi: 10.1136/bmj-2021-0068229. PMID: 35264408; PMCID: PMC8905684.
56. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013 Dec;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23867306.
57. Antoniou V, Somani BK. Topical and Oral Oestrogen for Recurrent Urinary Tract Infection-Evidence-based Review of Literature, Treatment Recommendations, and Correlation with the European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. *Eur Urol Focus.* 2022 Nov;8(6):1768-1774. doi: 10.1016/j.euf.2022.05.006. Epub 2022 May 31. PMID: 35662505.