

# SMJERNICE ISKRA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE PROSTATITISA – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

## ISKRA GUIDELINES ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PROSTATITIS – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

VIŠNJA ŠKERK, GORAN ŠTIMAC, OGNJEN KRAUS, JASMINA VRANEŠ, EDITA SUŠIĆ,  
SUZANA BUKOVSKI, TVRTKO HUDOLIN, ŽELJKO KAŠTELAN, VESNA MAĐARIĆ,  
ALEMKA MARKOTIĆ, SUZANA MIMICA MATANOVIĆ, DRAGAN SOLDI,  
DALIBOR VUKELIĆ, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ\*

**Deskriptori:** Prostatitis – dijagnoza, farmakoterapija, klasifikacija, mikrobiologija; Bakterijske infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, mikrobiologija; Protubakterijski lijekovi – doziranje i način uporabe, terapijska primjena; Protuupalni lijekovi – terapijska primjena; Zdjelična bol – dijagnoza, farmakoterapija; Kronična bol; Sindrom; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Smjernice se odnose na klasifikaciju, dijagnostiku i liječenje sindroma prostatitisa. Njihov su cilj standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s prostatitisom koji će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika te promovirati racionalnu potrošnju antibiotika. Namijenjene su ponajprije liječnicima opće prakse i specialistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske (RH) imenovalo je članove Radne grupe za izradu smjernica namijenjenih dijagnostici i liječenju prostatitisa. Smjernice se temelje na dokazima iz sistematski pregledane literature, na lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike, na postojećim kliničkim protokolima za dijagnostiku i liječenje prostatitisa, kao i prijedlozima i komentarijama kolega liječnika. One su putem tečajeva trajne edukacije široko predstavljene liječnicima obiteljske medicine te specialistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama – urolozima, infektolozima, mikrobiolozima i nefrolozima. Završnu verziju smjernica pregledali su i prihvatili članovi Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike. U smjernicama su predstavljene kliničke upute radi standardizacije postupaka i kriterija za postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s prostatitisom u RH.

**Descriptors:** Prostatitis – classification, diagnosis, drug therapy, microbiology; Bacterial infections – diagnosis, drug therapy, microbiology; Anti-bacterial agents – administration and dosage, therapeutic use; Anti-inflammatory agents – therapeutic use; Pelvic pain – diagnosis, drug therapy; Chronic disease; Syndrome; Practice guidelines as topic; Croatia

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

Liječ Vjesn 2017;139:254–267

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv je za niz poremećaja funkcije prostate.<sup>1,2</sup> O sindromu prostatitisa govorimo stoga što etiologija bolesti nije potpuno razjašnjena, a dijagnostički i terapijski kriteriji nisu jasno određeni.<sup>3–5</sup>

Sindrom prostatitisa najčešći je urološki problem u muškaraca mlađih od 50 godina i treći najčešći urološki problem u starijih muškaraca.<sup>6</sup> Prevalencija sindroma prostatitisa iznosi približno 10% u muškaraca u dobi od 20 do 74 godine.<sup>7</sup> Prostatitis utječe na kvalitetu života bolesnika u

\* Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med.; prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; doc. dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.; doc. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (prim. dr. sc. Goran Štimac, dr. med.; prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.), Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb (prof. dr. sc. Jasmina Vraneš, dr. med.), Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije, Šibenik (mr. sc. Edita Sušić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC

Zagreb (prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; doc. dr. sc. Tvrtko Hudolin, dr. med.), Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica (prim. mr. sc. Vesna Mađarić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.), Dom zdravlja Zagreb Centar (Dragan Soldo, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Škerk, Zavod za urogenitalne infekcije, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb; e-mail: vskerk@bfm.hr

Primljeno 12. svibnja 2017., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

jednakoj mjeri kao bolest koronarnih arterija ili Crohnova bolest.<sup>8</sup> U jednakoj mjeri utječe na mentalno zdravlje bolesnika kao šećerna bolest ili kongestivno srčano zatajenje.<sup>1</sup>

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

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

### Razvoj smjernica

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

### Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva RH imenovalo je ove predstavničke stručnih društava ili ustanova kao članove Radne grupe (RG) za izradu nacionalnih smjernica namijenjenih dijagnostici i liječenju prostatitisa (po abecednom redu):

- prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za tumore prostate) – voditelj radne grupe
- doc. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike)
- doc. dr. sc. Tvrtko Hudolin, dr. med. (Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti HLZ-a)
- prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med. (Hrvatsko urološko društvo HLZ-a)
- prim. mr. sc. Vesna Mađarić, dr. med. (ISKRA Ministarstva zdravstva RH)
- prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med. (Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a)
- doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med. (Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a)
- Dragan Soldo, dr. med. (Hrvatsko društvo obiteljskih doktora HLZ-a)
- mr. sc. Edita Sušić, dr. med. (Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike AMZH)
- prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med. (Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za infekcije mokraćnog sustava)
- prim. dr. sc. Goran Štimac, dr. med. (Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive infekcije HLZ-a)

- prof. dr. sc. Jasmina Vraneš, dr. med. (Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a)
- doc. dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med. (Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ-a).

### Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sustavnom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza Radna se grupa koristila postojećim hrvatskim smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava te smjernicama Europskog urološkog društva, nacionalnim smjernicama Velike Britanije za zbrinjavanje prostatitisa, Britanske udruge za spolno zdravlje i HIV, kao i člancima navedenima u popisu literature.<sup>10-12</sup> Također, pretražene su ove baze podataka časopisa na engleskom jeziku bez vremenskog ograničenja publiciranja: *Medline*, *Evidence Based Medicine Reviews*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Pri pretraživanju literature upotrijebljene su ove ključne riječi: prostatitis, akutni prostatitis, kronični prostatitis, upala, infekcija, dijagnoza, liječenje.

### Snaga dokaza

Tablica 1. Snaga dokaza prema Američkoj agenciji za zdravstvenu zaštitu i istraživanje<sup>13</sup>  
Table 1. Levels of evidence, according to the US Agency for Health Care Policy and Research

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

### Stupanj preporuke

Smjernice za dijagnostiku i liječenje prostatitisa izrađene su na temelju ranijih internacionalnih i hrvatskih smjernica za liječenje sindroma prostatitisa publiciranih od 2010. godine, novijih smjernica publiciranih u razdoblju od 2011. do 2014. godine te vlastitih rezultata istraživanja sindroma prostatitisa obuhvaćenih znanstvenim projektom Hrvatske zaklade za znanost u sklopu programa Partnerstvo u temeljnim istraživanjima „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“ koji se provodio od 2010. do 2013. godine.<sup>1-4,11,14</sup> Pliva Hrvatska d. o. o., partner u navedenom istraživanju, ni na koji način nije sudjelovala u izradi sadržaja smjernica.

Tablica 2. Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema Američkoj agenciji za zdravstvenu zaštitu i istraživanje<sup>13</sup>

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

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

Konačni dokument smjernica donesen je uz konsenzus svih članova Radne grupe i nakon odobrenja članova Interdisciplinarnе sekcije.

#### Nacionalna društva i ustanove koji podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.1. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica – dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova obavijestili su svoje članove o prijedlogu smjernica te ih pozvali da daju svoje komentare tijekom dva mjeseca. Radna je grupa analizirala dobivene komentare na prijedlog smjernica i nakon analize primjedaba sastavila konačni tekst za publiciranje.

#### Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo petnaest specijalista urologa i infektologa. Liječnici koji su se koristili smjernicama u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađen upitnik koji se temelji na pitanjima o primjenjivosti odnosno realnosti primjene smjernica. Članovi Radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja konačnog teksta za publiciranje.

#### Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih 5 godina ili ranije ako bude postojao valjan razlog (npr., porast rezistencije, novi antibiotici).

#### Definicija

Prostatitis je upalna bolest prostate. U kliničkoj praksi termin prostatitis veoma često obuhvaća vrlo širok spektar bolesti prostate koje nisu nužno uzrokovane bakterijskom infekcijom.<sup>15</sup> Prostatitis je „veliki imitator“ i danas se s pravom smatra košarom u koju se trpaju bolesnici s dugotrajnim smetnjama donjeg urotakta, upalnim bolestima zdjeličnih organa, probavnog trakta te oni s neurološkim, degenerativnim i zloćudnim bolestima.<sup>15</sup>

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv za niz poremećaja funkcije prostate. O sindromu prostatitisa govorimo stoga što etiologija bolesti još nije potpuno razjašnjena, a dijagnostički i terapijski kriteriji nisu jasno određeni.<sup>11,15</sup>

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

#### Klasifikacija

Povijesno je prostatitis podijeljen u četiri kategorije:

1. akutni bakterijski prostatitis,
2. kronični bakterijski prostatitis,
3. nebakterijski prostatitis i
4. prostatodinija.<sup>19,20</sup>

Kako bi se poboljšali dijagnoza i liječenje upale prostate, američki Nacionalni institut za zdravlje (*National Institutes of Health – NIH*), koji je osigurao međunarodnu mrežu suradnje, odredio je 1995. godine novu definiciju i klasifikaciju ove bolesti. Konsenzusom je upala prostate svrstana u četiri kategorije: akutni bakterijski prostatitis (I), kronični bakterijski prostatitis (II), kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli (III) i asimptomatski upalni prostatitis (IV). Novopredložena klasifikacija pruža logičnu osnovu i

Tablica 3. Klasifikacija prostatitisa i sindroma kronične zdjelične boli prema NIH-u<sup>1,16,17,19</sup>

Table 3. NIH classification of prostatitis and chronic pelvic pain syndrome

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

Legenda/Legend: B = bakteriurija/bacteriuria, U/I = upala/inflammation, L/WBC = leukociti/white blood cells, ???/EPS = ???/expressed prostatic secretion



slijed za odabir optimalnog tretmana u odnosu prema postavljenoj dijagnozi (skupini prostatitisa) (tablica 3.).<sup>16,17</sup>

### Dijagnostika

#### *Prirodni tijek bolesti, klinički znakovi i simptomi*

S obzirom na trajanje simptoma, prostatitis dijelimo na akutni i kronični. Da bi se postavila dijagnoza kroničnog prostatitisa, simptomi moraju trajati najmanje tri mjeseca (**IIa,B**).<sup>16,17,21</sup>

Akutni bakterijski prostatitis akutna je infekcija prostate koja se očituje burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tresavicom i općim simptomima infekcije. Dominantni simptomi jesu bol u predjelu ispod i iza spolnog organa, bol u donjem dijelu trbuha i leđa, urgencija, polakisurija, disurija, nokturija, gnojan ili krvav iscjedak iz mokraćne cijevi, umor te povišena temperatura, a katkada može doći i do nemogućnosti mokrenja (**II,B**).<sup>2,16,21-24</sup> Dijagnoza se postavlja već na temelju kliničke slike, simptoma i znakova (**II,B**).<sup>1-4,11,12</sup> Akutni prostatitis rijedak je entitet i čini 0,02% bolesnika sa sindromom prostatitisa.<sup>2</sup> Kronični bakterijski prostatitis najčešći je uzrok rekurentnih mokraćnih infekcija u muškaraca (**II,B**).<sup>25</sup> Očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti simptoma. Klinički simptomi – bol (u zdjelici, medici, leđima), uretralni, prostatički, seksualni i drugi – traju tri mjeseca ili dulje (**II,B**).<sup>1-4,24</sup> Ovi bolesnici ne pokazuju opće simptome i znakove infekcije.

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

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

#### *Digitorektalni pregled*

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

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

#### *Upitnik za kvantifikaciju simptoma*

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

#### *Mikroskopija i kultivacija urina i eksprimata prostate*

Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkih simptoma i znakova temelji se na

nalazu  $\geq 10^4$  bakterija u mililitru srednjeg mlaza mokraće i nalazu  $> 5$  leukocita u prosječnome vidnom polju sedimenta srednjeg mlaza mokraće gledanog pod velikim mikroskopskim povećanjem ( $400\times$ ).<sup>1,2,11,28,29</sup> Mikroskopija sedimenta i kultivacija srednjeg mlaza mokraće dostatne su za dijagnozu akutnog prostatitisa (**IIa,B**).<sup>28,30,31</sup> Kod bolesnika s febrilitetom preporučuje se uzeti hemokulture.

Najvažnije metode u dijagnostici i razlikovanju sindroma kroničnog prostatitisa jesu kvantitativna lokalizacijska kultivacija uzorka urina te mikroskopija sedimenta urina i eksprimata prostate, prema opisu Mearesa i Stameyja, nazvana test četiriju čaša: prvi urin (iz uretre), drugi urin (iz mjehura), eksprimat (nakon masaže prostate) i urin (nakon masaže prostate) (slika 2.).<sup>15,19,31</sup> Ova dijagnostička metoda djelomično čini osnovu za novonastalu NIH-ovu klasifikaciju prostatitisa i još je zlatni standard u dijagnostici kroničnog prostatitisa.

Budući da je ovaj test kompliciran i skup, u novije se vrijeme upotrebljava jednostavnija i jeftinija metoda koju su predložili Nickel i suradnici, takozvani test dviju čaša.<sup>32</sup> Pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate. Ovaj test razumna je opcija i u slučajevima kada se ne može dobiti eksprimat prostate (**IV,C**).<sup>11,12,32</sup>

Kriterij za dijagnozu KBP-a jest nalaz  $\geq 10^3$  gram-negativnih ili  $\geq 10^4$  gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost  $\geq 10$  leukocita u prosječnome vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim mikroskopskim povećanjem ( $400\times$ ) (**IIa, B**).<sup>1-4</sup> Za postavljanje dijagnoze KBP-a nije dovoljno samo odrediti broj bakterija u 1 ml uzorka, već treba utvrditi postojanje 10 i više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže, tj. nego u prvom i srednjemu mlazu mokraće.<sup>1,2</sup> Ako je broj bakterija u prvom i drugom uzorku mokraće veći nego li broj bakterija u eksprimatu prostate i trećemu mlazu mokraće, može se zaključiti da se ne radi o infekciji prostate. Ako je broj bakterija  $\geq 10^3$  i jednak u svim uzorcima, ne može se zaključiti je li infekcijom zahvaćena i prostata. Isti kriteriji vrijede kada se rabi test dviju čaša.

Najčešći uzročnici bakterijskog prostatitisa jesu gram-negativne bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae*, koje potječu od normalne flore probavnog trakta, a u 65 do 80% slučajeva radi se o sojevima bakterije *Escherichia coli*.<sup>18,33,34</sup> Katkad (pogotovo u mladih muškaraca) prostatitis može biti uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima kao što su klamidije ili mikoplazme i tada je potrebno provesti dijagnostiku i terapiju kod partnera.<sup>35-38</sup> Iako se prostatitis ne smatra spolno prenosivom bolešću, kod bakterijske upale prostate mikroorganizmi se iz sjemena tijekom ejakulacije mogu prenijeti drugoj osobi. No, u većini slučajeva uzročnik ne pripada skupini spolno prenosivih bolesti. Značajnost intracelularnih bakterija još nije potvrđena u velikim studijama.<sup>11</sup> U imunokompromitiranih bolesnika i onih s infekcijom HIV-om uzročnici prostatitisa mogu biti *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* sp. te rijetki gljivni patogeni kao što su *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* i *Histoplasma capsulatum*.<sup>31</sup>

#### *Dodatni dijagnostički postupci*

Dodatni dijagnostički postupci navedeni u nastavku ne preporučuju se kao dio rutinske obrade bolesnika sa sindromom prostatitisa.<sup>11,12</sup> Provode se u ustanovama sekundarne i

<b>Bol ili nelagoda/Pain or discomfort</b>											
<b>U posljednjih tjedan dana, jeste li osjetili bol ili nelagodu u ovim područjima?</b> <b>/In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?</b>										<b>Da/Yes</b>	<b>Ne/No</b>
a) Područje između rektuma i testisa (perineum)/Area between rectum and testicles (perineum)										1	0
b) Testisi/Testicles										1	0
c) Vrh penisa (nevezano uz mokrenje)/Tip of the penis (not related to urination)										1	0
d) Ispod struka, u području pubisa ili mjehura/Below your waist, in your pubic or bladder area										1	0
<b>Jeste li u posljednjih tjedan dana osjetili?/In the last week, have you experienced:</b>										<b>Da/Yes</b>	<b>Ne/No</b>
a) Bol ili žarenje tijekom mokrenja?/Pain or burning during urination?										1	0
b) Bol ili nelagodu tijekom ili nakon spolnog odnosa (ejakulacije)?/Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?										1	0
<b>Koliko ste često osjetili bol ili nelagodu u bilo kojem od navedenih područja u posljednjih tjedan dana?</b> <b>/How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?</b>											
a) Nikada/Never										0	
b) Rijetko/Rarely										1	
c) Katkad/Sometimes										2	
d) Često/Often										3	
e) Uobičajeno/Usually										4	
f) Uvijek/Always										5	
<b>Koji broj najbolje opisuje PROSJEČNU jačinu boli ili nelagode koju ste osjetili u posljednjih tjedan dana?</b> <b>/Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it over the last week?</b>											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nema boli /No pain								Najjača bol koju možete zamisliti /Most pain you can imagine			
<b>Mokrenje/Urination</b>											
<b>Koliko ste puta u posljednjih tjedan dana imali osjećaj da niste potpuno ispraznili mjehur nakon završenog mokrenja?</b> <b>/How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating over the last week?</b>											
a) Nikada/None at all										0	
b) Manje od 1 od ukupno 5 puta/Less than 1 time in 5										1	
c) Manje od polovice ukupnog broja puta/Less than half the time										2	
d) Otprilike polovicu ukupnog broja puta/About half the time										3	
e) Više od polovice ukupnog broja puta/More than half the time										4	
f) Gotovo uvijek/Almost always										5	
<b>Koliko ste često morali ponovo mokriti manje od 2 sata nakon što ste završili mokrenje, u posljednjih tjedan dana?</b> <b>/How often have you had to urinate again less than 2 hours after you finished urinating, over the last week?</b>											
a) Nikada/Not at all										0	
b) Manje od 1 od ukupno 5 puta/Less than 1 time in 5										1	
c) Manje od polovice ukupnog broja puta/Less than half the time										2	
d) Otprilike polovicu ukupnog broja puta/About half the time										3	
e) Više od polovice ukupnog broja puta/More than half the time										4	
f) Gotovo uvijek/Almost always										5	
<b>Učinak simptoma/Impact of symptoms</b>											
<b>Koliko su vas simptomi bolesti sprječavali u izvršavanju uobičajenih zadataka, u posljednjih tjedan dana?</b> <b>/How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?</b>											
a) Nisu/Not at all										0	
b) Samo malo/Only a little										1	
c) Pomalo/Some										2	
d) Poprilično/A lot										3	
<b>Koliko ste razmišljali o svojim simptomima u posljednjih tjedan dana?</b> <b>/How much did you think about your symptoms during the last week?</b>											
a) Nisam/None										0	
b) Samo malo/Only a little										1	
c) Pomalo/Some										2	
d) Puno/A lot										3	
<b>Kvaliteta života/Quality of life</b>											
<b>Kada biste ostatak života morali provesti s ovim simptomima koje ste imali u posljednjih tjedan dana, kako biste se osjećali?</b> <b>/If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?</b>											
a) Presretan/Delighted										0	
b) Zadovoljan/Pleased										1	
c) Uglavnom zadovoljan/Mostly satisfied										2	
d) Miješani osjećaj zadovoljstva i nezadovoljstva/Mixed (about equally satisfied and dissatisfied)										3	
e) Uglavnom nezadovoljan/Mostly dissatisfied										4	
f) Nesretan/Unhappy										5	
g) Užasnuto/Terrible										6	

*Ocjena simptoma po domenama/Scoring the symptom index domains*

Bol: Zbroj odgovora 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, 4/Pain: Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, 4. Urinarni simptomi: Zbroj odgovora 5 i 6/Urinary symptoms: Total of items 5 and 6. Učinak na kvalitetu života: Zbroj odgovora 7, 8 i 9/Quality of life impact: Total of items 7, 8 and 9. Ocjena boli i urinarnih simptoma: Zbroj odgovora od 1 do 6/Pain and urinary score: Total of items 1 to 6.

*Ukupna ocjena/Total score:*

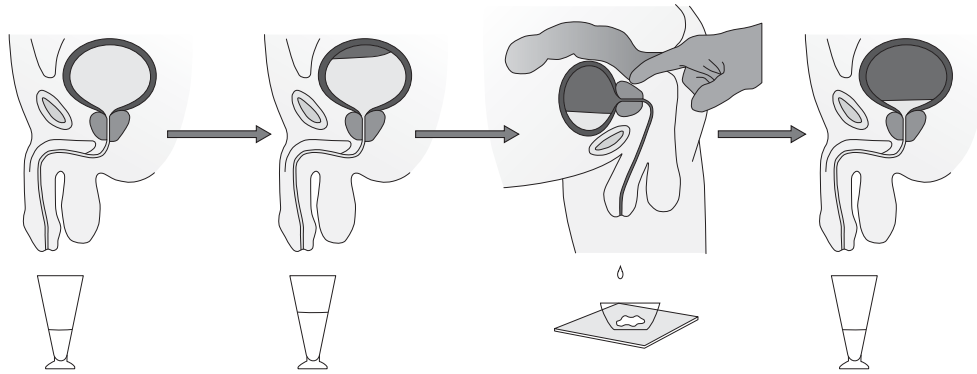
(1) Izračunajte i prikažite tri zasebne ocjene (bol, urinarni simptomi i kvaliteta života)/Calculate and report 3 separate scores (pain, urinary symptoms, and quality of life)

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

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

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

Slika 1. Upitnik za kvantifikaciju simptoma kroničnog prostatitisa (National Institutes of Health, SAD)<sup>27</sup>  
Figure 1. Chronic Prostatitis Symptom Index (National Institutes of Health, USA)



(izvor/source: Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. U: Armstrong D, Cohen J (ur.). Infectious Diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd 1999, str. 1–58.)

Slika 2. Meares-Stameyjev test četiriju čaša<sup>15,19,31</sup>  
Figure 2. Meares-Stamey 4-glass test

tercijarne zdravstvene zaštite i prema potrebi ih indiciraju specijalisti urolozi ili infektolozi.

Uzorak za analizu i mikrobiološku kulturu ejakulata ne preporučuje se u rutinskoj obradi bolesnika sa sindromom prostatitisa jer daje nepouzdan rezultate.<sup>11</sup> Samo u iznimnim slučajevima kada se ne mogu primijeniti preporučene lokalizacijske tehnike upotrebom testa četiriju ili dviju čaša, može se uzeti uzorak ejakulata, uvijek nakon uzimanja uzoraka urina, uz akceptiranje lošije osjetljivosti i specifičnosti ove dijagnostičke metode u odnosu prema preporučenim testovima kod interpretacije nalaza (IV,C).<sup>11,12,33</sup>

Biopsija prostate ne preporučuje se u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom (IV,C).<sup>11,12</sup> No, upala je vrlo učestali nalaz u biopsijskom materijalu prostate asimptomatskih bolesnika koji su podvrgnuti biopsiji zbog abnormalnih vrijednosti PSA i rane detekcije karcinoma prostate.<sup>39,40</sup> Ovi bolesnici klasificiraju se u grupu IV – asimptomatski (upalni) prostatitis.<sup>1,16,17,19</sup>

Perinealna biopsija prostate može se indicirati radi detekcije mikroorganizama koje je teško kultivirati standardnim metodama. Ova metoda može se iskoristiti u istraživačke svrhe, no njezina se uporaba ne preporučuje u rutinskoj dijagnostici prostatitisa (IV,C).<sup>11,12</sup> Patogeni su izolirani u 36% biopsija bolesnika sa sindromom kronične zdjelice boli, no ovi se rezultati ne razlikuju od onih u asimptomatskih muškaraca.<sup>41</sup>

Mnogobrojni upalni markeri i citokini (LDH, Ig, IL, TNF, C3-komplement, ceruloplazmin) mogu se identificirati u eksprimatu ili ejakulatu, no njihova se upotreba ne preporučuje u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom.<sup>11,42</sup>

Transrektalni ultrazvuk može pomoći u dijagnostici apscesa prostate, može upozoriti na kalcifikate u prostati te promjene na sjemenim mjehurićima i odrediti rezidualni (ostatni) urin nakon mokrenja. Upotreba TRUS-a ograničena je u terapijske svrhe (evakuacija apscesa prostate) i ne preporučuje se u rutinskoj dijagnostici (IV,C).<sup>11,43</sup>

Antigen specifičan za prostatu (PSA) za ranu detekciju raka prostate preporučuje se u slučaju sumnjivoga digitorrektalnog nalaza svim muškarcima starijima od 50 godina te onima s obiteljskom anamnezom u dobi od 45 godina. Rutinsko određivanje PSA ne preporučuje se u bolesnika s prostatitisom (IV,C).<sup>11,12</sup>

Subvezikalnu opstrukciju (zbog benigne hiperplazije prostate, karcinoma ili kamenca) treba isključiti primarno ultrazvukom, a prema potrebi mikciometrijom, uretrocistografijom ili uretrocistoskopijom (III,B).<sup>11,12,44,45</sup>

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

Urodinamska obrada ne preporučuje se bolesnicima s prostatitisom i indicira se vrlo rijetko (IV,C).<sup>46</sup>

#### Dijagnostički postupnik

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

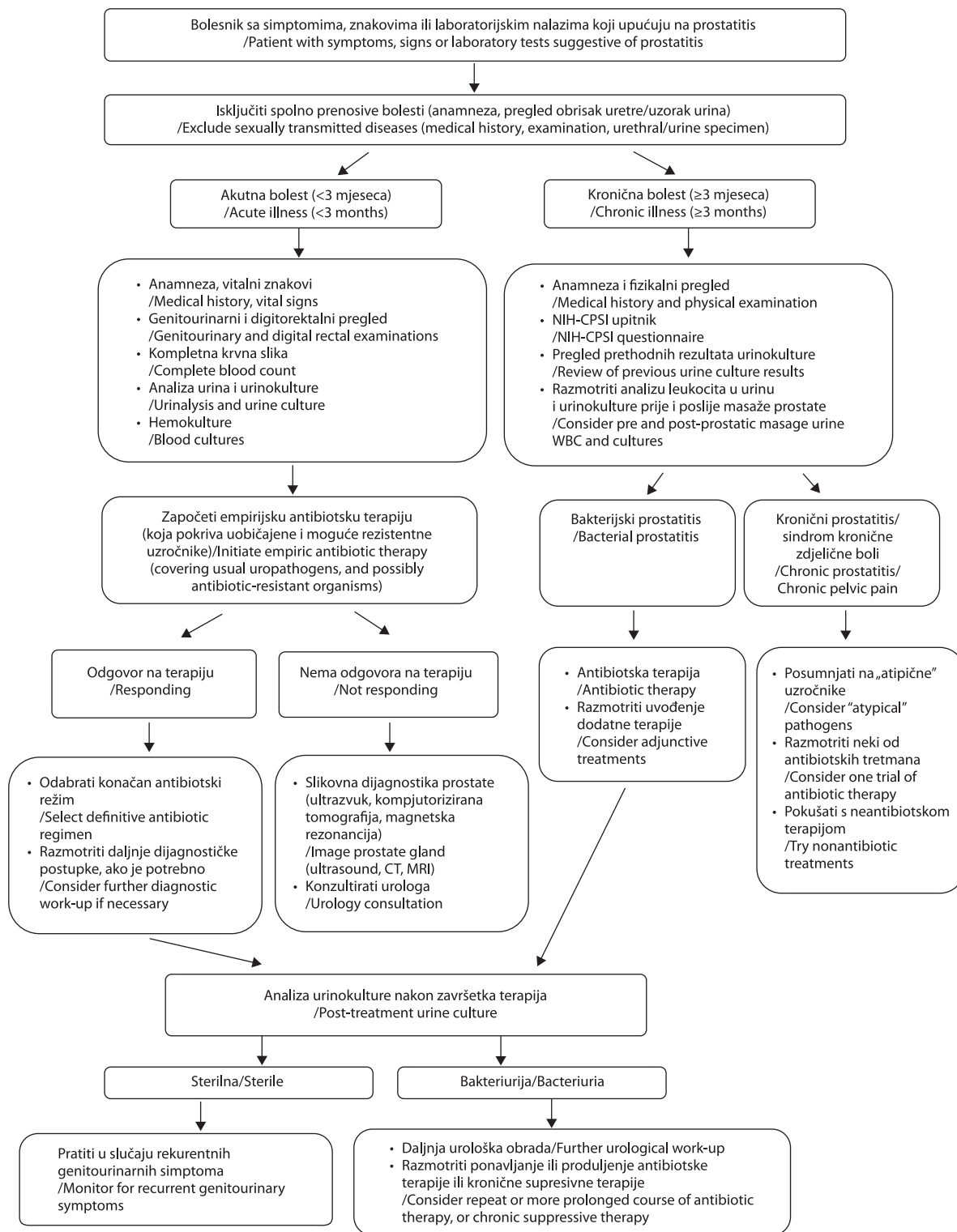
#### Liječenje

Antimikrobno liječenje indicirano je kod akutnog i kroničnoga bakterijskog prostatitisa, upalnog oblika sindroma kronične zdjelice boli te se može pokušati u odabranih bolesnika s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelice boli i s asimptomatskim upalnim prostatitisom.<sup>10,11,47,48</sup>

#### Akutni bakterijski prostatitis

Najčešći uzročnici akutnoga bakterijskog prostatitisa jesu: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella* sp., *Enterococcus* sp. te rjeđe *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (IIa,B).<sup>6,49,50</sup>

Akutni bakterijski prostatitis može biti vrlo teška infekcija sa znakovima sistemske bolesti i bakterijemijom/sepsom. Ti se bolesnici zbog općega lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici moraju u prvo vrijeme mirovati kako se infekcija ne bi proširila na susjedne organe. U ovom slučaju potrebna je empirijska antibiotska parenteralna terapija penicilinima širokog spektra, cefalosporinima treće generacije ili fluorokinolonima (III,B).<sup>10,11,47,48</sup> U inicijalnoj terapiji svi se ovi antimikrobni lijekovi mogu kombinirati s aminoglikozidima. Objavljenih kliničkih studija koje bi opravdale preporuku primarne primjene beta-laktamskih antibiotika za liječenje akutnog prostatitisa u literaturi nema. Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti empirijska se antimik-



Slika 3. Dijagnostički postupnik u bolesnika sa sindromom prostatitisa  
Figure 3. Diagnostic pathway in patients with prostatitis syndrome

robna terapija prema potrebi korigira. Nakon normalizacije upalnih parametara i poboljšanja općeg statusa potrebno je nastaviti peroralnu terapiju u trajanju do 4 tjedna (tablica 4.) (III,B).<sup>3,4,10,11</sup>

U blažim slučajevima, kada nije potrebna hospitalizacija, terapija prvog izbora su fluorokinoloni.<sup>10–12</sup> Terapija treba trajati najmanje deset dana, a u slučaju pozitivnih nalaza kultura, najmanje 4 tjedna (tablica 4.) (III,B).<sup>3,4,10–12,45,51</sup>



Tablica 4. Liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa<sup>1-4,10-12,47,48</sup>  
Table 4. Treatment of acute bacterial prostatitis

	Lijekovi/Drugs	Put primjene/Opaska / Route/Remark
PRVI IZBOR antimikrobnih lijekova /FIRST-LINE antimicrobial drugs	3. generacija cefalosporina ± aminoglikozidi /3rd generation cephalosporins ± aminoglycosides Aminopenicilini + inhibitori beta-laktamaza /Aminopenicillins + beta-lactamase inhibitors Ureidopenicilini + inhibitori beta-laktamaza /Ureidopenicillins + beta-lactamase inhibitors Fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin) /Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin)	Parenteralno 7 – 10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnja 2 – 4 tjedna /Parenteral 7 – 10 days, followed by oral fluoroquinolones for further 2 – 4 weeks
DRUGI IZBOR antimikrobnih lijekova kod rezistencije i preosjetljivosti /SECOND-LINE antimicrobial drugs in case of resistance and hypersensitivity	Karbapenemi/Carbapenems  Kotrimoksazol/Cotrimoxazole	Parenteralno 7 – 10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnja 2 – 4 tjedna /Parenteral 7 – 10 days, followed by oral fluoroquinolones for further 2 – 4 weeks Parenteralno/Oralno 2 – 3 tjedna /Parenteral/Oral 2 – 3 weeks
Lijekovi u kombinaciji s antimikrobnim lijekovima /Drugs in combination with antimicrobial drugs	Alfa-blokatori/Alpha-blockers Nesteroidni protuupalni lijekovi /Non-steroidal anti-inflammatory drugs Steroidni protuupalni lijekovi /Steroidal anti-inflammatory drugs	Oralno, 4 tjedna/Oral, 4 weeks Oralno/ovisno o težini simptoma /Oral/depending on symptom severity Oralno/ovisno o težini simptoma /Oral/depending on symptom severity

Tablica 5. Liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa<sup>1-4,10-12,47,48,51</sup>  
Table 5. Treatment of chronic bacterial prostatitis

	Lijekovi/Drugs	Put primjene/Opaska/Route/Remark
PRVI IZBOR antimikrobnih lijekova /FIRST-LINE antimicrobial drugs	Fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin) /Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin)	Oralno, 4 – 6 tjedana/Oral, 4 – 6 weeks
DRUGI IZBOR antimikrobnih lijekova kod rezistencije i preosjetljivosti /SECOND-LINE antimicrobial drugs in case of resistance and hypersensitivity	Kotrimoksazol/Cotrimoxazole* Makrolidi/Macrolides**	Oralno, 4 – 6 tjedana/Oral, 4 – 6 weeks Oralno, 4 – 6 tjedana. Moguća i korisna primjena u kombinaciji s fluorokinolonima, azitromicin 500 mg na dan, samo u prva tri dana svakog tjedna liječenja /Oral, 4 – 6 weeks. Possible and useful administration in combination with fluoroquinolones, azithromycin 500 mg daily, only for the first three days of each treatment week
Lijekovi u kombinaciji s antimikrobnim lijekovima /Drugs in combination with antimicrobial drugs	3. generacija cefalosporina oralno ± aminoglikozidi parenteralno/3rd generation oral cephalosporins ± parenteral aminoglycosides*** Alfa-blokatori/Alpha-blockers Nesteroidni protuupalni lijekovi /Non-steroidal anti-inflammatory drugs Steroidni protuupalni lijekovi /Steroidal anti-inflammatory drugs	7 – 10 dana pa prijelaz na oralne fluorokinolone ili kotrimoksazol* 2 – 4 tjedna/7 – 10 days then switch to oral fluoroquinolones or cotrimoxazole* for 2 – 4 weeks Oralno, 4 tjedna, 3 – 6 mjeseci/Oral, 4 weeks, 3 – 6 months Oralno/2 – 4 tjedna /Oral/2 – 4 weeks Oralno, ovisno o težini simptoma /Oral, depending on symptom severity

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

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

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

## Praćenje

Recentna istraživanja pokazala su nakon tri mjeseca perzistenciju uropatogena u 33% liječenih nakon preboljelog akutnog prostatitisa.<sup>52</sup> Zbog toga se katkad preporučuje prolongirana terapija fluorokinolonima u trajanju do 6 tjedana uz nužnu reevaluaciju bakteriološkim lokalizacijskim kulturama u tri mjeseca nakon provedene terapije (III,B).<sup>52</sup> Terapija spolnih partnera nije potrebna. Pri lošem odgovoru na terapiju potrebno je isključiti apsces prostate. Liječenje je apscedirajućeg prostatitisa kirurško. Nakon oporavka potrebna je reevaluacija urotrakta radi isključenja eventualnoga predležućeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija itd.).<sup>11,12,14</sup>

## Kronični bakterijski prostatitis

Tipični uzročnici kroničnoga bakterijskog prostatitisa jesu enterobakterije među kojima su najčešće *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* te enterokoki, stafilocoki i drugi (III,B).<sup>53</sup> Oni su ujedno i uzročnici drugih infekcija mokraćnog sustava, mogu se multiplicirati u prostati i dokazati u eksprimatu prostate. Neuobičajeni, atipični uzročnici kroničnoga bakterijskog prostatitisa mogu biti bakterije kao što su *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, koagulaza-negativni stafilocoki i streptokoki.<sup>35,36,53,54</sup> U posljednjih dvadesetak godina razumijevanje etiopatogeneze kroničnog prostatitisa izmijenjeno, je te se on, poput



Tablica 6. Karakteristike antimikrobnih lijekova za liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa<sup>47</sup>  
 Table 6. Characteristics of antimicrobial drugs for the treatment of chronic bacterial prostatitis

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

ostalih kroničnih infekcija ljudi, ubraja u biofilmske infekcije.<sup>55</sup>

Izbor antimikrobnog lijeka ovisi o vrsti izoliranog ili oče-kivanog uzročnika, o njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka. Za prolaz kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate lijek mora biti u plazmi slobodan, a ne vezan za proteine, topljiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate.<sup>56</sup> U normalnim okolnostima pH prostate niži je od pH plazme. U KBP-u raste pH prostate, postaje neutralan ili alkalni pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolazak kroz kapsulu prostate. Budući da fluorokinoloni imaju osobitosti kiselina i baza, oni mogu bez obzira na različite pH-vrijednosti dosezati u prostati potrebne terapijske koncentracije.<sup>56</sup> Činjenica da je biofilm koji mikroorganizmi stvaraju u tkivu prostate izuzetno otporan na djelovanje antibiotika pa bakterije u njemu postaju i do 1000 puta otpornije na antibiotik nego kad su u slobodnome, planktonskom obliku, uz saznanja da nakon provedene terapije bakterijske stanice koje se nazivaju perzisteri vrlo brzo obnove

biofilm, dodatno objašnjava zašto je terapija kroničnog prostatitisa istinski izazov, a odabir antibiotika ograničen na one koji se zbog svojeg naboja ne vežu na polisaharide biofilma.<sup>57</sup>

Zbog toga su fluorokinoloni antibiotici prvog izbora za liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa i upalnog oblika sindroma kronične zdjelice boli (tablica 5.) (A).<sup>1-4,10-12,47,48,51,56</sup> Fluorokinoloni pokazuju dobru antibakterijsku aktivnost protiv svih gram-negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>51,56</sup> Levofloksacin je djelotvoran za liječenje infekcije gram-pozitivnim i atipičnim uropatogenima kao što su klamidije i mikoplazme (IIb,B).<sup>56</sup> Pri rezistenciji izolata na kinolone, a osjetljivosti na kotrimoksazol, terapijska je opcija kotrimoksazol (III,B).<sup>3,4,10-12,47,48,56</sup> Liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa provodi se peroralno u trajanju od najmanje 4 tjedna (IIb,B).<sup>2,10-12,47,48,58,59</sup> Nakon reevaluacije (mikrobioloških nalaza/ili pozitivnog odgovora na terapiju) prema potrebi se produžuje do 12 tjedana (III,B).<sup>2,10-12,47,48,59</sup>

Kada se kronični bakterijski prostatitis očituje težim kliničkim tijekom i češćim egzacerbacijama, preporučuje se

kombinirana antimikrobna terapija fluorokinolonom i azitromicinom koji se tada primjenjuje u pulsnoj terapiji i u ukupnoj dozi od 4,5 do 6,0 g, a u tih bolesnika indiciran je zbog svoje protuupalne i imunomodulatorne aktivnosti te djelovanja na bakterijski biofilm.<sup>60-62</sup> Ako se izoliraju intracelularne bakterije, terapija izbora su tetraciklini ili makrolidi (**IIb,B**).<sup>63,64</sup> Karakteristike antimikrobnih lijekova za liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa prikazane su na tablici 6.

Biljni ekstrakti (*Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Rye grass pollen extracts*), sami ili u kombinaciji s antimikrobnim lijekovima, primijenjeni oralno tijekom više mjeseci, mogu dovesti do smanjenja simptoma kroničnog prostatitisa.<sup>65,66</sup>

#### Praćenje

Rutinsko praćenje s ponavljanjem lokalizacijskih metoda četiriju ili dviju čaša treba trajati najmanje 6 mjeseci (**IIb,B**).<sup>33,67-71</sup> Nakon oporavka potrebna je reevalvacija urotrakta radi isključenja eventualnoga predležeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija itd.) (**IV,C**).<sup>11,12,14</sup>

#### Bakterijski prostatitis uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima

Ako su uzročnici akutnoga bakterijskog prostatitisa *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* i *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu jest trajanje kliničkih simptoma i dokaz uzročnika. Samo negativan nalaz obriska uretre, odnosno prvog mlaza urina, i pozitivan nalaz ekspresata i/ili urina nakon masaže prostate jasno upućuju na prostatitis uzrokovan ovim uzročnicima. Moguće slučajeve istodobnog uretritisa i prostatitisa teško je na temelju bakteriološkog testiranja razlučiti od izoliranog uretritisa s obzirom na to da će u oba slučaja uzročnici biti prisutni i prije i poslije masaže prostate.<sup>18,19,72,73</sup>

Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom, levofloksacinom ili eritromicinom.<sup>3,38,61,64</sup> Za liječenje akutnog, kroničnog i asimptomatskog prostatitisa uzrokovanog bakterijom *C. trachomatis* preporučuje se azitromicin u ukupnoj dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna primijenjen kao pulsna terapija tri dana na tjedan u dozi od  $1 \times 500$  mg na dan. Nova klinička indikacija za primjenu azitromicina jest klamidijski prostatitis.<sup>74</sup> Doksiciklin se primjenjuje u dozi od  $2 \times 100$  mg, ofloksacin u

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

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

#### PRVI IZBOR/FIRST CHOICE

Azitromicin u ukupnoj dozi od 4,5 g oralno, tijekom 3 tjedna primijenjen kao PULSNA TERAPIJA – 3 dana na tjedan u dozi od  $1 \times 500$  mg na dan /azithromycin in a total dose of 4.5 g orally, for 3 weeks administered as PULSED THERAPY – 3 days per week in a dose of  $1 \times 500$  mg per day

Levofloksacin 500 mg oralno na dan tijekom 2 – 4 tjedna

/Levofloxacin 500 mg orally every day for 2 – 4 weeks

Ofloksacin  $2 \times 300$  mg do  $2 \times 400$  mg oralno tijekom 2 do 4 tjedna

/Ofloxacin  $2 \times 300$  mg up to  $2 \times 400$  mg orally during 2 to 4 weeks

#### DRUGI IZBOR (kod rezistencije ili nepodnošljivosti)

/SECOND CHOICE (in case of resistance or intolerance)

Doksiciklin  $2 \times 100$  mg oralno na dan tijekom 3 – 4 tjedna

/Doxycycline  $2 \times 100$  mg orally per day for 3 – 4 weeks

dozi od  $2 \times 300$  do  $2 \times 400$  mg tijekom 2 do 4 tjedna, a levofloksacin u dozi od  $1 \times 500$  mg na dan također tijekom 2 do 4 tjedna (tablica 7.) (**III,B**).<sup>38,54,64,75-77</sup> Istodobno treba liječiti spolne partnere. Klinička su ispitivanja pokazala da se kronični klamidijski prostatitis uspješnije liječi antimikrobnom kombinacijom azitromicina i levofloksacina, čemu pridonose antimikrobno, protuupalno i imunomodulatorno djelovanje azitromicina.<sup>36,37</sup>

Doksiciklin nije lijek izbora za liječenje infekcija uzrokovanih s *M. genitalium* zbog slabog djelovanja na ovu bakteriju.<sup>78</sup>

#### Sindrom kronične zdjelične boli (kronični nebakterijski prostatitis)

Najčešća forma sindroma prostatitisa jest skupina III, dakle, kronični nebakterijski prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli, koja čini 90% svih oblika sindroma prostatitisa.<sup>18</sup> Bolesnici sa sindromom kronične zdjelične boli tretiraju se zbog polimorfije simptoma mnogim medikamentima i fizikalnim postupcima. Ovi bolesnici čine izrazito heterogenu skupinu i zbog simptoma i zbog etiologije. Ne postoji dijagnostički postupak koji bi bio zlatni standard za ovu skupinu bolesnika. Dijagnoza se postavlja najčešće anamnestički i nakon isključenja drugih bolesti. U do sada objavljenoj literaturi nema dovoljno konzistentnih podataka pa tako za sada nema dovoljno argumenata za donošenje nedvojbenih smjernica za liječenje ove kategorije prostatitisa (**IV,C**).<sup>11,12,79-88</sup>

#### Upalni oblik

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

Tablica 8. Liječenje upalnog oblika kronične zdjelične boli/nebakterijskog prostatitisa<sup>1-4,10-12,47,48,51</sup>

Table 8. Treatment of inflammatory chronic pelvic pain/nonbacterial prostatitis

Lijekovi/Fizikalna terapija / Drugs/Physical therapy	Put primjene/Opaska / Route/Remark
Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) /Empirical antimicrobial therapy (fluoroquinolones, cotrimoxazole, doxycycline)	Oralno/2 tjedna /Orally/2 weeks Kod kliničkog poboljšanja produljiti na 4 tjedna /In case of clinical improvement prolong to 4 weeks
Alfa-blokatori/Alpha-blockers	Oralno/3 – 6 mjeseci i dulje /Orally/3 – 6 months and longer
Nesteroidni protuupalni lijekovi /Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Oralno/1 – 3 mjeseca. /Orally/1 – 3 months. Moguća kombinacija s masažom prostate svaki tjedan /Possible combination with prostate massage every week
Biljni ekstrakti/Plant extracts	Oralno/više mjeseci /Orally/several months
Sulbutiamin (400 mg/dan) /Sulbutiamine (400 mg/day)	Oralno/4 mjeseca/Orally/4 months
Liofilizirani bakterijski lizat <i>E. coli</i> / <i>E. coli</i> lyophilized bacterial lysate	Oralno/3 mjeseca/Orally/3 months
Masaža prostate – tjedno /Prostate massage – weekly	1 – 3 mjeseca/1 – 3 months

ma ne detektiraju klasični uropatogeni, ipak treba pokušati antibiotsku terapiju u trajanju od najmanje dva do četiri tjedna fluorokinolonima kao monoterapiju ili u kombinaciji s alfa-blokatorima i drugim lijekovima (tablica 8.) **(III,B)**.<sup>11,12,47,59</sup>

Mnoge kliničke studije potvrdile su pozitivan odgovor na ovu terapiju.<sup>63,89</sup> Ovaj sindrom mogu uzrokovati trihomonas, gljive, virusi, nedetektabilni ili nepoznati uzročnici te autoimunosni procesi. Ako se kao uzročnik dokaže trihomonas, bolesnika ili partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom.<sup>3,4,14</sup> Metronidazol se u bolesnika s prostatitisom primjenjuje najmanje dva tjedna s dozom od 1500 do 2000 mg na dan. Tinidazol se primjenjuje u dozi od 1 do 2 g na dan tijekom dva šestodnevna razdoblja s razmakom od mjesec dana.<sup>3,4,13,14</sup>

### Neupalni oblik

Ovi bolesnici nemaju upalnog nalaza u ejakulatu, eksprimatu prostate niti u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate.<sup>1-4,16,17</sup> U tih se bolesnika ne mogu ni primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa.<sup>2</sup> Kao etiološki čimbenici navode se prostaglandini, autoimunost, psihički poremećaji, neuromuskularna disfunkcija vrata mokraćnog mjehura ili uroge-

Tablica 9. Liječenje neupalnog oblika kronične zdjelice boli/prostatodinja<sup>1-4,10,48</sup>

Table 9. Treatment of non-inflammatory chronic pelvic pain/prostatodynia

Lijekovi/Fizikalna terapija / Drugs/Physical therapy	Put primjene/Opaska / Route/Note
Alfa-blokatori/Alpha-blockers	Oralno/3 – 6 mjeseci /Orally/3 – 6 months
Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) /Empirical antimicrobial therapy (fluoroquinolones, cotrimoxazole, doxycycline)	Oralno/2 tjedna/Orally/2 weeks
Niske doze benzodiazepina (diazepam, 2 mg/dan; klonazepam 0,5 mg/dan) /Low levels of benzodiazepine (diazepam, 2 mg/day; clonazepam 0.5 mg/day)	Oralno/3 – 6 mjeseci /Orally/3 – 6 months
Antidepresivni lijekovi (sertralin 5 mg/dan) /Antidepressants (sertraline 5 mg/day)	Oralno/4 – 8 tjedana /Orally/4 – 8 weeks
Inhibitori 5-alfa reduktaze /5-alpha-reductase inhibitors	Oralno/Orally
Inhibitori 5-fosfodiesteraze /Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Oralno/Orally
Nesteroidni protuupalni lijekovi /Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Oralno/2 – 4 tjedna /Orally/2 – 4 weeks
Termoterapija/Thermotherapy	Prema specijalističkom protokolu /According to specialist protocol
Akupunktura/Acupuncture	Prema specijalističkom protokolu /According to specialist protocol
Izvanjelesna magnetska inervacija /Extracorporeal magnetic innervation	Prema specijalističkom protokolu /According to specialist protocol
Masaža prostate – tjedno /Prostate massage – weekly	1 – 3 mjeseca/1 – 3 months
Biljni ekstrakti/Plant extracts	Oralno/više mjeseci /Orally/several months

nitalne dijafragme, alergija i drugo.<sup>82,90-97</sup> Za sada nema pouzdano učinkovite terapije za liječenje ovih bolesnika.<sup>11,12,79-81,98</sup> Mogućnosti liječenja neupalnog oblika sindroma kronične zdjelice boli prikazane su na tablici 9. i izvan su okvira ovih smjernica **(IV,C)**.

### Asimptomatski upalni prostatitis

U većine muškaraca liječenje nije potrebno.<sup>11,12</sup> Asimptomatski upalni prostatitis jest histološki prostatitis u biopsijskoj materijalu prostate i s leukocitima u ejakulatu, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže. Histološka, supklinička upala vrlo je čest, gotovo ubikvitiran (posvudašnji) nalaz u biopsijama prostate muškaraca bez dokazanog karcinoma i bez kliničkih znakova prostatitisa.<sup>39,40</sup> U recentnim istraživanjima potvrđeno je da upala u prostati svojim učinkom na vrijednosti PSA i njegovih frakcija biokemijski imitira karcinom te na taj način smanjuje njegovu osjetljivost i specifičnost u ranoj detekciji.<sup>39,40,99,100</sup> U 50% bolesnika s histološkim prostatitisom i povišenim vrijednostima PSA nakon provedenog antimikrobnog liječenja u trajanju od 2 do 4 tjedna fluorokinolonima vrijednosti PSA se normaliziraju **(III,B)**.<sup>101</sup> Ponovno određivanje PSA treba odgoditi najmanje tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja **(III,B)**.<sup>102</sup>

Empirijsko antimikrobno liječenje provodi se prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičkom hiperplazijom ili karcinomom prostate u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se nadalje u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom te ako je uzročnik *C. trachomatis*.<sup>3,76,77</sup>

### Kombinacijska terapija antibiotika i α-blokatora

U recentnim publikacijama pokazalo se da je uvođenje α-blokatora uz antibiotsku terapiju u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom i sindromom kronične zdjelice boli dovelo do brže rezolucije opstruktivnih i iritativnih smetnja mokrenja **(III,B)**.<sup>98,103</sup>

### Kirurško liječenje

U bolesnika s akutnim prostatitisom i kompletnom retencijom urina drenaža mjehura rješava se postavljanjem suprapubične punkcije cistostome **(III,B)**. Postavljanje trajnog katetera kontraindicirano je. U prvih 12 sati retencija se može tretirati jednokratnom kateterizacijom **(III,B)**. Kirurški tretman treba izbjegavati u bolesnika sa sindromom prostatitisa i indiciran je samo kada je potrebno drenirati apsces prostate **(IV,C)**.<sup>11,12,44,45</sup>

### Zaključak

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

## Sažetak preporuka

Stupanj preporuke	Tvrđnja (literaturni navod)
<b>A</b>	Prilikom odlučivanja o dijagnostici i terapiji sindroma prostatitisa treba rabiti NIH-ovu klasifikaciju. <sup>1,16,17,19</sup>
<b>B</b>	Bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom pokazuju simptome i znakove akutne infekcije mokraćnog sustava s izraženim iritativnim i opstruktivnim smetnjama mokrenja te bol urogenitalne regije i opće simptome infekcije. <sup>2,16,21-24</sup>
<b>B</b>	U bolesnika s akutnim prostatitisom prostata je na opip izrazito bolna, topla, sukulentna i mekana, analni sfinkter često je hipertoničan. <sup>11,23,24,26</sup>
<b>B</b>	U bolesnika s akutnim prostatitisom masaža prostate izričito je kontraindicirana zbog opasnosti od potenciranja bakteriemije i/ili sepse. <sup>11,23,24,26</sup>
<b>B</b>	Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa postavlja se već na temelju kliničke slike, simptoma i znakova. <sup>1-4,11,12</sup>
<b>B</b>	Analiza sedimenta i kultura srednjeg mlaza urina dostatne su u dijagnostici akutnog prostatitisa. <sup>28,30,31</sup>
<b>B</b>	<i>Escherichia coli</i> najčešći je uzročnik bakterijskog prostatitisa. <sup>6,49,50</sup>
<b>B</b>	Antimikrobno liječenje akutnog prostatitisa započinje empirijskom terapijom i provodi se penicilinima širokog spektra, cefalosporinima druge ili treće generacije ili fluorokinolonima. <sup>10,11,47,48</sup>
<b>B</b>	U blažim slučajevima kada nije potrebna hospitalizacija, terapija prvog izbora su fluorokinoloni. <sup>3,4,10-12,45,51</sup>
<b>B</b>	Izbor antimikrobnog lijeka treba korigirati prema nalazu antibiograma. <sup>3,4,10,11</sup>
<b>B</b>	Liječenje akutnog prostatitisa treba trajati najmanje 4 tjedna. <sup>3,4,10-12,45,51</sup>
<b>B</b>	Retencija urina liječi se postavljanjem suprapubične punkcije cistostome ili jednokratnom kateterizacijom u prvih 12 sati. Postavljanje trajnog katetera kontraindicirano je. <sup>11,12,44,45</sup>
<b>B</b>	Nakon preboljelog akutnog prostatitisa reevaluaciju bakteriološkim lokalizacijskim kulturama treba provesti u prva tri mjeseca nakon provedene terapije. <sup>52</sup>
<b>B</b>	Da bi se postavila dijagnoza kroničnog prostatitisa, simptomi moraju trajati najmanje tri mjeseca. <sup>16,17,21</sup>
<b>B</b>	Kronični bakterijski prostatitis najčešći je uzrok rekurentnih mokraćnih infekcija u muškaraca i očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti simptoma. <sup>1-4,24,25</sup>
<b>B</b>	Kod kroničnog prostatitisa nalaz prostate pri digitorektalnom pregledu najčešće je posve normalan. <sup>11,23,24,26</sup>

Stupanj preporuke	Tvrđnja (literaturni navod)
<b>B</b>	U dijagnostici i praćenju bolesnika sa sindromom prostatitisa preporučuje se uporaba upitnika NIH-CPSI-a za kvantifikaciju simptoma. <sup>27</sup>
<b>B</b>	Meares-Stameyjev test četiriju čaša zlatni je standard u dijagnostici bolesnika s kroničnim prostatitisom. <sup>15,19,31</sup>
<b>C</b>	Test dviju čaša razumna je opcija u slučajevima kada se ne može dobiti ekspriat prostate. <sup>11,12,32</sup>
<b>A</b>	Fluorokinoloni su antibiotici prvog izbora za liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa. <sup>1-4,10-12,47,48,51,56</sup>
<b>B</b>	U slučaju rezistencije izolata na kinolone terapijska je opcija sulfametoksazol-trimetoprim. <sup>3,4,10-12,47,48,56</sup>
<b>B</b>	Ako je prostatitis uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima, terapija se provodi azitromicinom („pulsna terapija“), doksiciklinom, ofloksacinom, levofloksacinom ili eritromicinom. <sup>38,54,64,75-77</sup>
<b>A</b>	Klinička indikacija za primjenu azitromicina jest klamidijski prostatitis. <sup>74</sup>
<b>B</b>	Liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa provodi se peroralno u trajanju od najmanje 4 tjedna. <sup>2,10-12,47,48,58,59</sup>
<b>B</b>	Nakon reevaluacije (bakterioloških kultura i/ili pozitivnog odgovora na terapiju) terapija se prema potrebi produžuje do 12 tjedana. <sup>2,10-12,47,48,59</sup>
<b>B</b>	Rutinsko praćenje nakon preboljeloga kroničnog bakterijskog prostatitisa s ponavljanjem lokalizacijskih kultura treba trajati najmanje 6 mjeseci. <sup>33,67-71</sup>
<b>C</b>	Ako je prostatitis uzrokovan spolno prenosivim uzročnicima, istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu/partnera. <sup>38,54,64,75-77</sup>
<b>B</b>	Uvođenje $\alpha$ -blokatora uz antibiotsku terapiju dovodi do brže rezolucije opstruktivnih i iritativnih smetnja mokrenja. <sup>98,103</sup>
<b>C</b>	Iako bolesnici s prostatitisom često imaju povišene vrijednosti PSA, njegovo rutinsko određivanje ne preporučuje se u obradi. <sup>11,12</sup>
<b>B</b>	U slučaju povišenih vrijednosti ponovno određivanje PSA treba odgoditi najmanje tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja. <sup>102</sup>
<b>B</b>	Ultrazvučni pregled s utvrđivanjem rezidualnog urina preporučuje se bolesnicima s izraženim opstruktivnim smetnjama mokrenja. <sup>11,12,44,45</sup>
<b>C</b>	Transrektalni ultrazvuk ne preporučuje se u rutinskoj obradi. Indiciran je kada se postavi sumnja na apsces prostate. <sup>11,43</sup>
<b>C</b>	Biopsija prostate ne preporučuje se u rutinskoj obradi bolesnika s prostatitisom. <sup>11,12</sup>
<b>C</b>	Urokinamska obrada ne preporučuje se bolesnicima s prostatitisom i indicira se vrlo rijetko. <sup>46</sup>



Stupanj preporuke	Tvrđnja (literaturni navod)
C	Kirurški tretman treba izbjegavati u bolesnika sa sindromom prostatitisa i indiciran je samo kada je potrebno drenirati apsces prostate. <sup>11,12,44,45</sup>
C	Klinička i radiološka evaluacija urotrakta provode se radi isključenja eventualnoga predležeg uzroka infekcije (urolitijaza, anomalije, maligna bolest, opstrukcija itd.). <sup>11,12,14</sup>
C	Za dijagnostiku i liječenje III. i IV. kategorije sindroma prostatitisa u do sada objavljenoj literaturi nema dovoljno konzistentnih podataka pa tako za sada nema dovoljno argumenata za donošenje nedvojbenih smjernica. <sup>11,12,79-82</sup>

### SUKOB INTERESA

Autori izjavljaju da nisu u sukobu interesa.

### ZAHVALA

Zahvaljujemo Arijani Pavelić, prof., na pomoći pri pretraživanju literature i pripremi teksta za objavu.

### LITERATURA

- McGowan CC, Krieger J. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8. izd. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2015:1381-7.
- Wagenlehner FME, Naber KG, Weidner W. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: JC (ur.). *Infectious Diseases*. 3. izd. China: Mosby Elsevier 2010:598-604.
- Škerk V. Liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa. *Medicus* 2012; 21:61-6.
- Škerk V, Štimac G, Kraus O. Suvremeno liječenje sindroma prostatitisa. *Medix* 2011;17:126-30.
- Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New Prospects for Chronic Prostatitis. *Acta Clin Croat* 2011;40:109-16.
- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-8.
- Cheah PY, Liang ML, Yuen KH i sur. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. *Urology* 2003;61:60-4.
- Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol* 1996;155:965-8.
- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Dostupno na: <http://www.agreecollaboration.org/>. Datum pristupa: 13. 3. 2017.
- Škerk V, Andrašević AT, Andrašević S i sur. Smjernice ISKRA antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131:105-18.
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE i sur. Guidelines on Urological Infections. Arnhem: European Association of Urology 2014, str. 66-71.
- Clinical Effectiveness Group. United Kingdom national guideline on the management of prostatitis. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2008.
- US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Dostupno na: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>. Datum pristupa: 13. 3. 2017.
- Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković Z. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. *Liječ Vjesn* 2002;124:89-98.
- Stamey TA. Urinary infection in males. U: *Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections*. Baltimore: Wilkins & Wilkins; 1980, str. 342-429.
- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236-7.
- Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. 7-8 Dec 1995; Bethesda, MA.
- Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl 3):S119-25.
- Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
- Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978;120:266.
- Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:205-11.
- Meares EM Jr. Prostatitis. *Med Clin North Am* 1991;75:405-24.
- Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997;49:809-21.
- Nickel JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh P, Retik A, Vaughan E i sur. (ur.). *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002, str. 603-30.
- Krieger JN. Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin* 1998;47:4-15.
- Neal DE. Acute bacterial prostatitis. U: Nickel JC (ur.). *Textbook of prostatitis*. Oxford: Isis Medical Media; 1999, str. 115-22.
- Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr i sur. 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;162:369-75.
- Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S91-5.
- Wagenlehner FM, Naber KG, Bschleipfer T, Braehler E, Weidner W. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:175-83.
- Weidner W, Wagenlehner FM, Marconi M, Pilatz A, Pantke KH, Diemer T. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia* 2008;40:105-12.
- Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. U: Armstrong D, Cohen J (ur.). *Infectious Diseases*. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd; 1999, str. 1-58.
- Nickel JC, Shoskes D, Wang Y i sur. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119-24.
- Weidner W, Ludwig M, Braehler E, Schiefer HG. Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):103-6.
- Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome—an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia* 2003;35:258-62.
- Cai T, Mazzoli S, Bartoletti R i sur. May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatitis infection? Chronic prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: a challenge for the urologist. *Andrologia* 2011;43:84.
- Magri V, Marras E, Škerk V i sur. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia* 2010;42:366-75.
- Smelov V, Gorelov A, Smelova N, Krylova T. Single-drug or combined antibacterial therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis and *Chlamydia trachomatis*? *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl 1):S83-7.
- Škerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother* 2001;13:664-5.
- Štimac G, Spajic B, Reljić A i sur. Effect of histological inflammation on total and free serum prostate-specific antigen values in patients without clinically detectable prostate cancer. *Korean J Urol* 2014; 55:527-32.
- Štimac G, Reljić A, Spajic B i sur. Aggressiveness of inflammation in histological prostatitis—correlation with total and free prostate specific antigen levels in men with biochemical criteria for prostate biopsy. *Scott Med J* 2009;54:8-12.
- Lee JC, Muller CH, Rothman I i sur. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol* 2003;169:584-7.
- Blenk H, Hofstetter A. Complement C3, coeruleplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostatic adnexitis and their diagnostic value. *Infection* 1991;19(Suppl 3):S138-40.
- Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am* 1989;16:763-72.
- Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Schiefer HG, Weidner W. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology* 1999;53:340-5.
- Ludwig M. Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia* 2008;40:76-80.
- Strohmaier WL, Bichler KH. Comparison of symptoms, morphological, microbiological and urodynamic findings in patients with chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. Is it possible to differentiate separate categories? *Urol Int* 2000;65:112-6.

47. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J i sur. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457–66.
48. Magri V, Perletti G, Bartoletti R i sur. Critical issues in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:75–82.
49. Lopez-Plaza I, Bostwick DG. Granulomatous prostatitis. U: Bostwick DG (ur.). *Contemporary Issues in Surgical Pathology. Pathology of the Prostate*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990, str. 19–28.
50. Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987;80:1533–6.
51. Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE Jr i sur. Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Urology* 2002;60:1–4.
52. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int* 2004;93:93–6.
53. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:71–5.
54. Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy* 2006;52:9–11.
55. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:337–44.
56. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49:269–79.
57. Vraneš J, Leskovic V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Med Glasn* 2009;6:147–65.
58. Kurzer E, Kaplan S. Cost effectiveness model comparing trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2002;42:163–6.
59. Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2003;43:23–6.
60. Kolumbic Lakos A, Skerk V, Malekovic G i sur. A switch therapy protocol with intravenous azithromycin and ciprofloxacin combination for severe, relapsing chronic bacterial prostatitis: a prospective non-comparative pilot study. *J Chemother* 2011;23:350–3.
61. Perletti G, Skerk V, Magri V i sur. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *Mol Med Rep* 2011;4:1035–44.
62. Magri V, Montanari E, Skerk V i sur. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2011;13:819–27.
63. 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;51:129–32.
64. Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457–62.
65. Morgia G, Mucciardi G, Gali A i sur. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with Serenoa repens plus selenium and lycopene (Profluss) versus S. repens alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int* 2010;84:400–6.
66. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brahrer E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56:544–51.
67. Naber KG. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:18–27.
68. Bundrick W, Heron SP, Ray P i sur. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003;62:537–41.
69. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F i sur. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, randomized, double-blind trial. *J Chemother* 2007;19:304–8.
70. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143–9.
71. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:145–53.
72. Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:466–70.
73. Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997;3:38–43.
74. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sumamed: sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijevikovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-560.pdf>. Datum pristupa. 13. 3. 2017.
75. Etienne M, Chavanet P, Sibert L i sur. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008;8:12.
76. Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur. Azithromycin: 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis* – a randomized study. *J Chemother* 2004;16:408–10.
77. Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188–91.
78. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650–6.
79. Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. *Urology* 2006;67:881–8.
80. Schaeffer A, Jang T. Chronic prostatitis. *Clin Evid* 2005:1110–9.
81. Nickel JC, Downey J, Ardern D, Clark J, Nickel K. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:551–4.
82. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744–9.
83. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J i sur. Guidelines on chronic pelvic pain. Arnheim: European Association of Urology; 2014.
84. NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: Clinical guideline 173; 2013.
85. NICE. Depression in adults: recognition and management: Clinical guideline 90; 2009.
86. NICE. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management: Clinical guideline 91; 2009.
87. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management: Clinical guideline 97; 2010.
88. Hackett G, Kell P, Ralph D i sur. British Society for Sexual Medicine guidelines on the management of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:1841–65.
89. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debryne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41:301–7.
90. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, Shattock R, Hay P. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int* 2006;97:1043–6.
91. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ i sur. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002;167:753–6.
92. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE i sur. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* 2000;56:1025–9.
93. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol* 2002;168:331–5.
94. John H, Maake C, Barghorn A, Zbinden R, Hauri D, Joller-Jemelka H. Immunological alterations in the ejaculate of chronic prostatitis patients: clues for autoimmunity. *Andrologia* 2003;35:294–9.
95. Batstone GR, Doble A, Gaston JS. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Clin Exp Immunol* 2002;128:302–7.
96. Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *NeuroUrol Urodyn* 2006;25:46–9.
97. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;161:903–8.
98. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ i sur. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581–9.
99. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998;159:1595–8.
100. Meyer A, Jung K, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. *Int J Cancer* 1997;74:630–6.
101. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723–6.
102. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293–306.
103. Barbalius GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159:883–7.