



## Eficácia Clínica da Antibioterapia na Prostatite Crónica por Microrganismos Resistentes aos Antibióticos de Primeira Linha

### *Clinical Efficacy of Antibiotherapy in Chronic Prostatitis by Microorganisms Resistant to First-Line Antibiotics*

Ana Catarina Andrade<sup>1\*</sup>, Luís Pacheco Figueiredo<sup>2,3</sup>, Paulo Dinis<sup>1,2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A prostatite crónica bacteriana corresponde a 5% - 10% dos casos de prostatite crónica, sendo responsável por um declínio significativo na qualidade de vida destes doentes. A abordagem terapêutica atual da prostatite crónica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração com fluoroquinolonas. Contudo, muitos destes casos recidivam com resistência e requerem antibioterapia, por vezes por via parentérica, em regime de internamento. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura relativa à eficácia de alguns antibióticos, por via oral, no tratamento da prostatite crónica bacteriana por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

**Métodos:** Revisão da literatura, seguindo a metodologia PICO, através da PubMed, utilizando como palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”.

**Resultados:** Foram incluídos 15 estudos que avaliaram a eficácia clínica (cura clínica) e/ou microbiológica (erradicação bacteriana) em homens com prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos tratados com fosfomicina, amoxicilina, macrólidos ou tetraciclina.

**Discussão:** Em duas séries de casos publicadas, a fosfomicina e a combinação amoxicilina-ácido clavulânico apresentaram eficácia parcial na prostatite crónica bacteriana por Enterobacteriaceas multiresistentes. A combinação fluoroquinolona-macrólido revelou-se também muito eficaz na prostatite por agentes etiológicos tradicionais. A maioria da investigação sobre o papel dos macrólidos e tetraciclina na prostatite crónica bacteriana está direcionada para agentes atípicos intracelulares, sendo de primeira escolha nesta etiologia.

**Conclusão:** Dada a necessidade de novas alternativas para o tratamento da prostatite crónica bacteriana resistente, são precisos mais estudos nesta área.

**Palavras-chave:** Antibacterianos/uso terapêutico; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Prostatite crónica/tratamento farmacológico

#### Abstract

**Introduction:** Chronic bacterial prostatitis accounts for 5% - 10% of all prostatitis cases, inducing a significant decline in the quality of life of patients. The current therapeutic approach of chronic bacterial prostatitis is based on long-term antibacterial therapy with fluoroquinolones. However, many cases relapse with gained antibiotic resistance, requiring another treatment cycle, sometimes intravenous in inpatient care setting. This paper presents a review of the literature on the efficacy of oral antibiotics in the treatment of chronic bacterial prostatitis by microorganisms resistant to first-line antibiotics.

**Methods:** Systematic review according to PICO methodology of the literature published in PubMed, using the keywords: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” and “doxycycline”.

**Results:** 15 studies were included, which analyzed the clinical (clinical cure) and/or microbiological efficacy (bacterial eradication) in men with chronic bacterial prostatitis caused by various etiological agents treated with fosfomicin, amoxicillin, macrolides or tetracyclines.

**Discussion:** In two case series, fosfomicin and amoxicillin-clavulanic acid combination showed efficacy in chronic bacterial prostatitis by multidrug-resistant Enterobacteriaceae, hence they may be a therapeutic alternative. A fluoroquinolone-macrolide combination was also effective in chronic bacterial prostatitis caused by habitual bacterial agents. Good quality studies exist on the role of macrolides and tetracyclines in chronic bacterial prostatitis caused by intracellular atypical agents, where they present as first choice.

**Conclusion:** The need for new alternatives in the treatment of resistant chronic bacterial prostatitis and the paucity of available information, warrant further research in this area.

**Keywords:** Anti-Bacterial Agents/therapeutic use; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Prostatitis/drug therapy

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Urologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal



## Introdução

As patologias inflamatórias prostáticas são uma das situações clínicas com maior impacto na atualidade, assistindo-se a um aumento do número de casos nos homens entre os 20 e 40 anos, com consequentes impacto na qualidade de vida dos doentes e implicações financeiras para o sistema de saúde.<sup>1</sup>

A prevalência de sintomas sugestivos de prostatite foi comparada em cinco estudos, que incluíram 10 617 participantes. Destes, 873 participantes tinham critérios de prostatite, o que corresponde a uma prevalência de 8,2%.<sup>2</sup>

O termo prostatite inclui doenças infeciosas (prostatite bacteriana aguda e crónica), a síndrome de dor pélvica crónica e, ainda, inflamação assintomática da próstata. De acordo com o sistema de classificação de prostatite do National Institutes of Health (NIH), internacionalmente aceite, a prostatite crónica bacteriana (categoria II) é uma infeção bacteriana persistente da próstata, causando infeção recorrente pelo mesmo agente etiológico. Durante os períodos assintomáticos entre infeções, o microrganismo permanece identificável nas secreções prostáticas.<sup>3</sup>

Apesar da prevalência elevada de prostatite, a prostatite crónica bacteriana representa apenas 5% a 10% de todos os casos.<sup>4</sup>

As bactérias Gram negativas entéricas aeróbias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis*) são reconhecidas como os principais agentes etiológicos da prostatite crónica bacteriana. Adicionalmente, também a espécie *Pseudomonas aeruginosa* e o género *Enterococcus* estão reconhecidamente associados. Ao longo dos anos, outros microrganismos, nomeadamente os géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Corynebacterium* e as bactérias intracelulares *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, foram implicados na inflamação prostática, mas o seu papel ainda é questionado.<sup>5</sup>

A abordagem terapêutica atual da prostatite crónica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração. De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, as fluoroquinolonas são consideradas os fármacos de eleição para o tratamento desta patologia devido às suas propriedades farmacocinéticas favoráveis, bom perfil de segurança e espectro de ação alargado. A duração da antibioterapia deve ser de 4 a 6 semanas, sendo que são necessárias doses elevadas e a terapêutica oral é preferível.<sup>5,6</sup>

No passado, o trimetropim, combinado ou não com sulfametoxazol, foi o antibiótico mais prescrito no tratamento da prostatite crónica bacteriana. Atualmente, devido às baixas taxas de erradicação bacteriana atingidas, este fármaco é indicado apenas como segunda escolha em caso de resistência ou intolerância às fluoroquinolonas.<sup>7</sup>

Contudo, muitos casos são subtratados e um número significativo recidiva. As razões que explicam este insucesso terapêu-

tico são ainda pouco conhecidas, mas incluem, provavelmente, uma conjugação de fatores relacionados com o doente/hospedeiro, o agente etiológico e o tratamento instituído. De facto, uma combinação de erradicação bacteriana incompleta, duração do tratamento inadequada e, ainda, alterações dos padrões de resistência das bactérias responsáveis, tem sido proposta como explicação para o maior risco de recorrência da prostatite crónica bacteriana.<sup>8</sup> Em consequência, verificou-se um aumento de internamentos por prostatite crónica bacteriana resistente, para antibioterapia por via parentérica com, por exemplo, carbapenemos, tigeciclina ou piperacilina-tazobactam, o que condiciona um aumento ainda maior dos custos.<sup>9,10</sup>

Assim, este trabalho pretende ser uma revisão da literatura sobre a eficácia de antibióticos testados, por via oral, no tratamento da prostatite crónica por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

## Métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sistemática da literatura através de ferramentas eletrónicas de pesquisa da base de dados PubMed, tendo-se utilizado as seguintes palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”. Adicionalmente, foi feita uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos artigos encontrados.

Formulámos uma questão usando a metodologia PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) que definiu os critérios de seleção e inclusão dos estudos (Tabela 1). Considerámos elegíveis publicações escritas na língua inglesa ou portuguesa. Foram preferencialmente incluídos estudos comparativos randomizados, mas na sua ausência foram também considerados estudos com menor robustez metodológica, tais como estudos de séries de casos e casos clínicos.

Todos os resumos das publicações identificadas foram lidos por dois dos autores, tendo sido selecionados os estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade descritos.

Foram consultadas as “*Guidelines* de Infeções Urológicas” da Associação Europeia de Urologia de 2015 e 2017, publicações sobre a farmacocinética da penetração antimicrobiana no tecido prostático e estudos epidemiológicos das resistências ao tratamento atual da prostatite.

## Resultados

Da estratégia de pesquisa e seleção de estudos resultaram inicialmente 159 publicações que foram avaliadas para elegibilidade para este trabalho, tendo sido incluídas 15, dos quais seis estudos comparativos randomizados, três séries de casos prospetivos, três séries de casos retrospectivos, um estudo de coorte retrospectivo e dois *case reports* (Fig. 1), cujas principais características estão resumidas na Tabela 2.

**Tabela 1:** Critérios de inclusão na revisão - questão do tipo PICO.

POPULATION	Homens diagnosticados com prostatite crónica bacteriana
INTERVENTION	Tratamento com antibiótico
COMPARISON	Tratamento com outro antibiótico (da mesma ou de diferente classe antibacteriana) / esquema antibacteriano
OUTCOME	Cura clínica e/ou erradicação bacteriana

As publicações encontradas não foram suficientes para prosseguir com meta-análise de resultados dada a sua escassez e heterogeneidade.

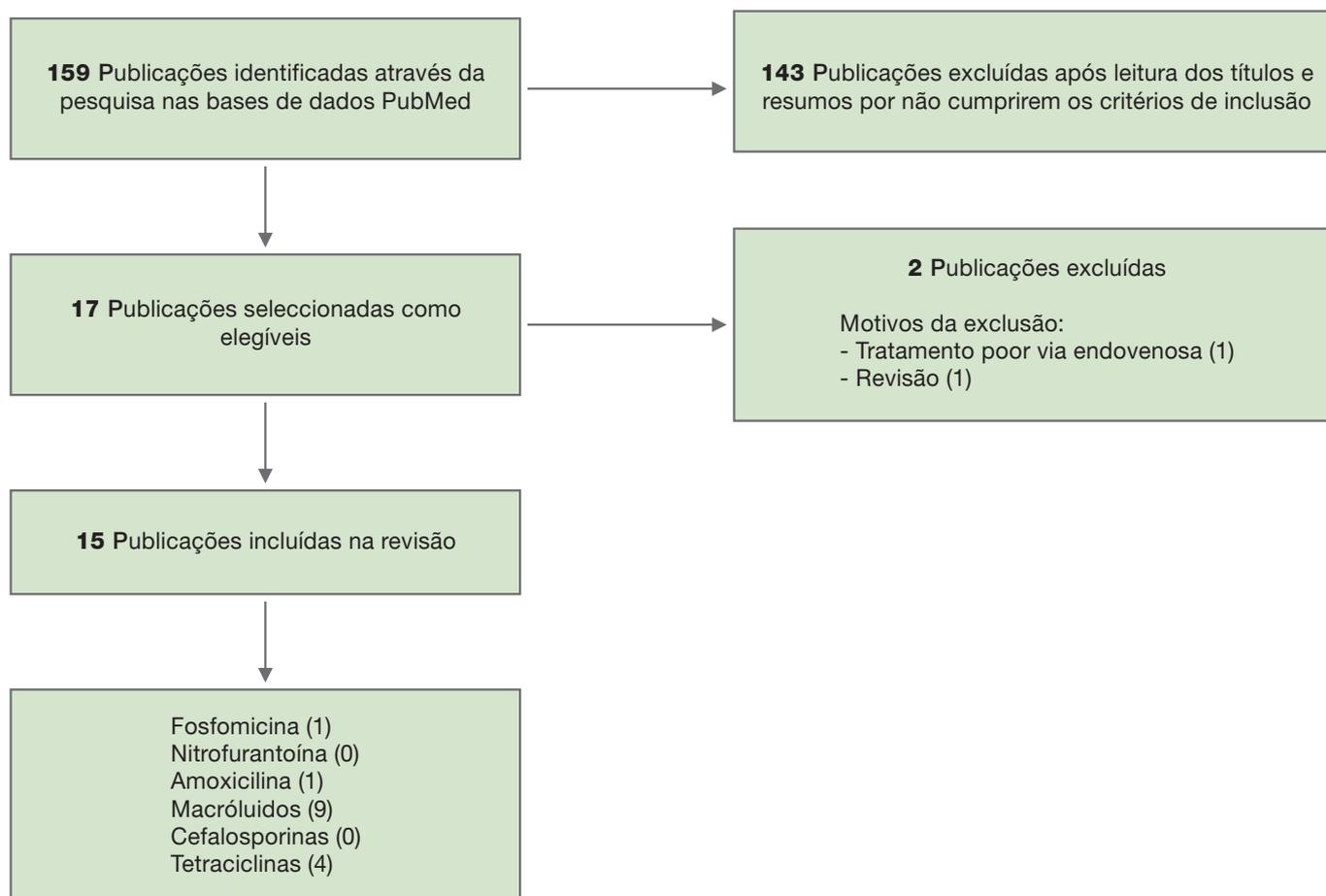
## Discussão

Tem-se assistido, no presente, a um aumento global da resistência às fluoroquinolonas pelos agentes etiológicos da prostatite, o que constitui um novo desafio clínico no tratamento da prostatite crónica bacteriana. Com efeito, Cai *et al*, ao analisarem os padrões de resistência de microrganismos isolados na prostatite crónica bacteriana, num período de 10 anos, demonstraram uma diminuição da suscetibilidade bacteriana à ciprofloxacina quer dos agentes Gram positivos quer Gram negativos.<sup>4</sup>

Um outro estudo comparou os perfis de resistência dos microrganismos no primeiro episódio diagnosticado de prostatite crónica bacteriana, com os verificados nos episódios recidivantes, constatando um aumento da resistência às fluoroquinolonas pela *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* aquando das recidivas.<sup>8</sup>

Assim, a elevada utilização das fluoroquinolonas, na prática clínica, propiciou um aumento das taxas de resistência a esta classe de antibióticos, pelo que a sua eficácia no tratamento empírico da prostatite crónica bacteriana é cada vez menor.

De entre os mecanismos que explicam este fenómeno estão a emergência de espécies de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (*extended-spectrum*

**Figura 1:** Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos.



**Tabela 2:** Resumo das principais características dos 15 estudos selecionados para a elaboração desta revisão sistemática.

Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Skerk <i>et al</i> (2004) <sup>27</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =46	Azitromicina (6,0 g, durante 4 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 32/46 doentes (69,57%) <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g – 31/43 doentes (72,09%) <i>p</i> =0,97	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 37/46 doentes (80,43%) <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g – 35/43 doentes (81,40%) <i>p</i> =1
Skerk <i>et al</i> (2002) <sup>28</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	91 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =46	Claritromicina (500 mg, 2x/dia, durante 15 dias) <i>n</i> =45	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 32/46 doentes (69,57%) <i>versus</i> Claritromicina – 32/45 doentes (71,11%) <i>p</i> =0,946	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 37/46 doentes (80,43%) <i>versus</i> Claritromicina – 36/45 doentes (80,00%) <i>p</i> =0,83
Skerk <i>et al</i> (2003) <sup>26</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =45	Ciprofloxacina (500 mg, 2x/dia, durante 20 dias) <i>n</i> =44	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 31/45 doentes (68,9%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 15/44 doentes (34,1%) <i>p</i> =0,0021	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 36/45 doentes (80%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 17/44 doentes (38,64%) <i>p</i> =0,0002
Skerk <i>et al</i> (2004) <sup>38</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	125 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas) <i>n</i> =82	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias) <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 56/82 doentes (68,30%) <i>versus</i> Doxiciclina – 30/43 doentes (69,80%) <i>p</i> =0,94	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 65/82 doentes (79,30%) <i>versus</i> Doxiciclina – 33/43 doentes (76,70%) <i>p</i> =0,82
Skerk <i>et al</i> (2001) <sup>24</sup>	Série de casos prospetivo	46 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)		Após 4 a 6 semanas: 30/46 doentes (65,21%)	Após 4 a 6 semanas: 40/46 doentes (86,99%)
Skerk <i>et al</i> (2005) <sup>25</sup>	Série de casos prospetivo	30 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas)		Após 4 a 6 semanas: 22/30 doentes (73,33%) <i>versus</i> Após 6 meses: 20/30 doentes (66,67%) <i>p</i> =0,6140	Após 4 a 6 semanas: 23/30 doentes (76,67%) <i>versus</i> Após 6 meses: 21/30 doentes (70,00%) <i>p</i> =0,5414



Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Magri <i>et al</i> (2010) <sup>29</sup>	Série de casos retrospectivo	18 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Levofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas		Após o final do tratamento: ↓ 53% NIH-CPSI† <i>p</i> =0,0006	Após o final do tratamento: 17/18 doentes (94%)
Skerk <i>et al</i> (2006) <sup>33</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	63 doentes com PCB	<i>Ureaplasma urelyticum</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica pulse-dosing – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =32	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) <i>n</i> =31	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 22/32 doentes (68,75%) <i>versus</i> Doxiciclina - 21/31 doentes (67,74%) <i>p</i> =1	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 25/32 doentes (78,13%) <i>versus</i> Doxiciclina - 23/31 doentes (74,20%) <i>p</i> =0,77
Magri <i>et al</i> (2007) <sup>31</sup>	Série de casos prospetivo	137 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Grupo 1 (inicial): Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas. Grupo 2 (refratário) <i>n</i> =36 » repete ciclo		Grupo 1: Após o final do 1º ciclo: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001 Grupo 2: Após o final do 2º ciclo: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001	Grupo 1: Após final de 1º ciclo: 88/137 doentes (64,2%) Grupo 2: Após final do 2º ciclo: 27/36 doentes (75%)
Magri <i>et al</i> (2011) <sup>32</sup>	Estudo coorte retrospectivo	267 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Ciprofloxacina (750 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas. <i>n</i> =97	Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas. <i>n</i> =170	Após 1 mês: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001	Após 1 mês: Cipro 750 mg – 75/97 doentes (77,32%) <i>versus</i> Cipro 500 mg – 106/170 doentes (62,35%) <i>p</i> =1
Jiang <i>et al</i> (2011) <sup>30</sup>	Case report	Doente com prostatite e bacteriemia resistentes a antibioterapia intravenosa	<i>Escherichia coli</i> multirresistente	Azitromicina (500 mg 1x/dia durante 3 semanas)		Assintomático PCR normal Sem recidivas	
Cai <i>et al</i> (2010) <sup>39</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	211 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) <i>n</i> =102	Prulifloxacina (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias) <i>n</i> =109	Doxiciclina - 79,9% <i>versus</i> Prulifloxacina - 82,5% <i>p</i> =0,08	Prulifloxacina teve ↓ IgA† mucosa e IL- 8§ superior <i>p</i> < 0.001
Cunha <i>et al</i> (2015) <sup>37</sup>	Case report		<i>Escherichia coli</i> produtora de ESBL □	Fosfomicina (3 g, de 72/72 horas) + Doxiciclina (100 mg, de 12/12 horas)		Resolução dos sintomas e da piúria	Uroculturas negativas ao fim de 2 semanas



Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Los-Arcos <i>et al</i> (2015) <sup>17</sup>	Série de casos Retrospetivo	15 doentes com PCB resistente	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Fosfomicina (3 g a cada 48 a 72 h, durante 6 semanas)		Após seguimento mediano de 20 meses: 7/15 doentes (47%);	Após 6 meses: 8/15 doentes (53%) 4/5 doentes com isolados MDRE¶
Beytur <i>et al</i> (2015) <sup>21</sup>	Série de casos Retrospetivo	10 doentes com PCB (Subgrupo de 46 indivíduos com ITU**)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de ESBL	Amoxicilina-ácido clavulânico		8/10 doentes (80%)	8/10 doentes (80%)

\*PCB: prostatite crónica bacteriana. †NIH-CPSI: National Institutes of Health - *Chronic Prostatitis Symptom Index*. ‡IgA: imunoglobulina A. §IL-8: interleucina 8. □ ESBL: *extended-spectrum beta-lactamases*. ¶ MDRE: *multidrugresistant Enterobacteriaceae*. \*\*ITU: infeção do trato urinário.

*beta-lactamases* - ESBL) e a formação de biofilmes dentro da glândula prostática por algumas estirpes bacterianas.<sup>11,12</sup>

Deste modo, surge a necessidade de se encontrarem outros antibióticos com propriedades farmacocinéticas favoráveis que lhes permitam atingir níveis apropriados nos ductos prostáticos que são o local da infeção.

Os vasos capilares prostáticos não têm poros. Tão pouco há evidência de mecanismos de transporte ativo para os antibióticos, pelo que, atualmente, supõe-se que a penetração dos fármacos ocorra por um mecanismo de transporte passivo, com difusão e concentração.<sup>13</sup> Apenas fármacos lipossolúveis, não ligados a proteínas, com tamanho molecular pequeno, com baixo grau de ionização e altas concentrações plasmáticas conseguem atingir níveis adequados no tecido prostático.<sup>14</sup> A este propósito, as fluoroquinolonas são moléculas muito lipossolúveis e anofotéricas, cujo ponto isoelétrico é próximo do pH plasmático, propriedades farmacocinéticas ideais para atingir elevada concentração nas secreções prostáticas.<sup>13</sup>

### Fosfomicina

A fosfomicina, utilizada há décadas, tem um espetro de ação largo, incluindo grande atividade contra os agentes etiológicos mais comuns na prostatite crónica bacteriana (sensibilidade 95,2%),<sup>15</sup> bem como atividade contra as *multidrugresistant Enterobacteriaceae* (MDRE), nomeadamente as *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, uma enzima responsável pela emergência de resistências destes microrganismos aos antibióticos mais usados.

No passado, dois estudos avaliaram a penetração prostática da fosfomicina. Gardiner *et al* detetaram concentrações de fosfomicina = 4 µg/g no tecido prostático não inflamado (concentração média 6,5 ± 4,9 µg/g), após uma dose oral única de 3 g, em 70% dos indivíduos submetidos a ressecção transuretral da próstata. Outro estudo prévio similar já tinha detetado uma concentração

prostática média de 68,6 ± 28,3 µg/g, após uma dose intravenosa única de 4 g de fosfomicina. É possível que concentrações ainda maiores sejam atingidas no tecido prostático infetado devido ao aumento da vasculatura e da permeabilidade vascular no contexto da inflamação.<sup>16</sup> Portanto, estes dois estudos sugerem que a fosfomicina atinge concentrações intraprostáticas suficientes para atuar nos agentes patogénicos clinicamente relevantes, quer seja administrada por via intravenosa, quer por via oral.

Um estudo retrospectivo<sup>17</sup> avaliou a eficácia da fosfomicina como antibiótico alternativo nos doentes com prostatite crónica bacteriana, em que a antibioterapia prolongada de primeira linha falhou. Os 15 doentes incluídos neste estudo foram tratados com uma dose de 3 g de fosfomicina a cada 48 a 72 horas durante 6 semanas, sendo que 7/15 doentes (47%) obtiveram cura clínica. A erradicação microbiológica, ao fim de 6 meses, foi conseguida em 8/15 doentes (53%), tendo os 7 restantes mostrado recidiva clínica (6 participantes) ou infeção persistente (1 participante). Apenas um doente com falência microbiológica desenvolveu resistência à fosfomicina. Os autores confirmaram a dificuldade bem reconhecida em tratar os casos refratários à antibioterapia de primeira linha. Como explicações para a falência terapêutica da fosfomicina em metade dos participantes, apontaram a possibilidade de algumas bactérias exigirem uma concentração inibitória mínima (CIM) superior às concentrações intraprostáticas atingidas pela fosfomicina oral (4 µg/g). Outro fator que devia ser considerado é a atividade antibacteriana da fosfomicina, que é maior em ambiente ácido, pelo que o pH prostático alto na inflamação prostática pode diminuir a atividade do fármaco. Por fim, em 4 dos 7 doentes com falência microbiológica, foram detetadas calcificações prostáticas, as quais propiciam o desenvolvimento de biofilmes onde a erradicação bacteriana é difícil. Interessantemente, verificou-se que, dos casos de prostatite crónica bacteriana causada por MDRE (5 doentes), 80% atingiram a



cura clínica e erradicação microbiológica sustentadas. Adicionalmente, Grayson *et al* reportaram o tratamento bem-sucedido de dois casos de prostatite por MDRE com fosfomicina oral, 3 g/dia, durante 12 a 16 semanas.<sup>18</sup>

Considerando estes resultados, a fosfomicina, por via oral, pode ser considerada como tratamento alternativo da prostatite crônica bacteriana nos doentes com infecção por bactérias MDRE, outras resistências ou efeitos laterais com fármacos de primeira linha.

São necessários estudos adicionais para se estabelecer a dose ótima e a duração do tratamento para estes casos.

### Amoxicilina

As aminopenicilinas, ampicilina e amoxicilina, são ativas contra *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, mas virtualmente inativas contra outras Enterobacteriaceas e totalmente inativas contra o género *Pseudomonas*. A combinação com um inibidor das beta-lactamases potencia a sua atividade contra os agentes Gram negativos, pelo que a combinação amoxicilina e ácido clavulânico pode ser eficaz contra alguns microrganismos produtores de ESBL emergentes, que têm contribuído para as resistências.<sup>19</sup>

Considerando a aplicabilidade da amoxicilina-ácido clavulânico como alternativa terapêutica na prostatite crônica bacteriana resistente, realizaram-se estudos para avaliar as concentrações prostáticas que este antibiótico atinge. Contudo, os resultados obtidos foram divergentes: Juricic *et al* reportaram concentrações de 26,4 µg/mL e 0,6 µg/mL, respetivamente 15 e 20 minutos após a administração oral de uma dose única, em 10 pacientes submetidos a cirurgia prostática; Por outro lado, Scaglione *et al* detetaram, em 31 doentes, concentrações muito inferiores, nomeadamente 0,77 µg/mL e 0,15 µg/mL, respetivamente, o que tornaria a combinação amoxicilina-ácido clavulânico uma opção menos promissora na prostatite crônica bacteriana.<sup>20</sup>

Um estudo realizado por Beytur *et al*, avaliou a resposta terapêutica à amoxicilina-ácido clavulânico em 46 pacientes com infeções do trato urinário causadas por microrganismos ESBL positivos, dos quais 10 tinham prostatite. Após o tratamento, oito dos doentes com prostatite apresentaram resolução completa dos sintomas (cura clínica) e ausência de crescimento bacteriano nos exames culturais de urina. Assim, os resultados nesta pequena amostragem favorecem o uso de amoxicilina-ácido clavulânico, como opção terapêutica na prostatite a microrganismos produtores de ESBL.<sup>21</sup>

### Macrólidos

Vários estudos que avaliaram a farmacocinética dos macrólidos na próstata demonstraram que esta classe de antibióticos penetra bem no tecido e fluido prostáticos. Por exemplo, Foulds *et al* detetaram concentrações médias de 2,54 µg/mL de azitromicina no tecido prostático de homens submetidos a prostatectomia

transuretral, 14 horas após a administração oral de 500 mg. Estas concentrações foram mais de 20 vezes superiores às concentrações plasmáticas de azitromicina.<sup>22</sup> Também num estudo realizado por Giannopoulos *et al*, os níveis prostáticos de claritromicina atingiram um pico médio de 3,22 µg/g e 3,08 µg/g de tecido, respetivamente, no centro e na periferia do adenoma prostático, 5 e 7 horas após a administração de 750 mg de claritromicina.<sup>23</sup>

Para além de uma excelente capacidade de penetração na próstata, os macrólidos apresentam outras propriedades distintivas, nomeadamente acumulação intracelular elevada nos fagócitos, inibição da formação de biofilmes e atividade imunomoduladora. Deste modo, esta combinação única de fatores sugere que possam ser particularmente efetivos e vantajosos no tratamento de infeções crônicas da glândula prostática.

De facto, nos últimos anos surgiram vários estudos clínicos randomizados que investigaram o papel dos macrólidos na prostatite crônica bacteriana causada, sobretudo, pela *Chlamydia trachomatis*, bactéria intracelular sobre a qual os macrólidos mostram grande atividade.

Skerk *et al* avaliaram a eficácia da azitromicina no tratamento da prostatite causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo, 46 doentes com prostatite por *Chlamydia trachomatis* foram tratados com 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (terapêutica "pulse-dosing" – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana). Em 40/46 doentes (86,99%) houve erradicação bacteriana e 30 doentes (65,21%) reportaram ausência de sintomas, 4 a 6 semanas após o final do tratamento.<sup>24</sup> Mais tarde, Skerk *et al* mostraram também que estas eficácias clínica e bacteriológica se mantinham 6 meses após o tratamento com azitromicina.<sup>25</sup> Assim, os autores concluíram que a azitromicina tem uma excelente eficácia no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*.<sup>24, 25</sup>

Um estudo comparativo randomizado, realizado por Skerk *et al*, avaliou a eficácia e tolerabilidade da azitromicina no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*, comparada com a ciprofloxacina. Os autores trataram 89 doentes divididos em dois grupos: um grupo recebeu uma dose total de 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) e ao outro grupo foi administrado 500 mg de ciprofloxacina, 2x/dia, durante 20 dias. Após 4 a 6 semanas, a avaliação bacteriológica detetou taxas de erradicação significativamente maiores no grupo tratado com azitromicina (azitromicina - 80% versus ciprofloxacina - 38,64%,  $p=0,0002$ ). Na avaliação clínica, também foram atingidas taxas de cura clínica significativamente maiores nos doentes tratados com azitromicina (azitromicina - 68,9% versus ciprofloxacina - 34,1%,  $p=0,0021$ ).<sup>26</sup>

Posteriormente, Skerk *et al*, na tentativa de otimizar a dose de azitromicina a usar, compararam a eficácia de doses totais de 4,5 ou 6,0 g no tratamento de doentes com prostatite crônica cau-



sada pela *Chlamydia trachomatis*, tendo concluído não existirem diferenças estatisticamente significativas entre estas duas dosagens terapêuticas quer nas taxas de erradicação bacteriana (dose 4,5 g - 80,43% versus dose 6,0 g - 81,40%,  $p=1$ ), quer nas taxas de cura clínica (dose 4,5 g - 69,57% versus dose 6,0 g - 72,09%,  $p=0,97$ ).<sup>27</sup>

Os resultados destes estudos comparativos randomizados sugerem que a azitromicina deve ser o antibiótico de escolha na prostatite crónica bacteriana causada pela *Chlamydia trachomatis*, devendo ser administrada uma dose total de 4,5 g, em “pulsos” semanais de 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, ao longo de 3 semanas. Este é um regime fácil de cumprir que pode ter uma boa adesão terapêutica.<sup>12</sup>

Adicionalmente, Skerk *et al* comparam a eficácia da azitromicina com outro macrólido, a claritromicina, tendo obtido resultados semelhantes entre os dois fármacos para as taxas de erradicação (azitromicina - 80,43% versus 80,00% - claritromicina,  $p=0,83$ ) e cura clínica (azitromicina - 69,57% versus 71,11% - claritromicina,  $p=0,946$ ).<sup>28</sup>

Um estudo observacional retrospectivo mostrou que a combinação azitromicina e levofloxacina obteve taxas de erradicação da *Chlamydia trachomatis* mais elevadas (94%) do que as obtidas com azitromicina, em monoterapia. Embora de menor robustez estatística, estes dados favorecem um eventual uso combinado.<sup>29</sup>

Para além da azitromicina ser eficaz na prostatite crónica bacteriana pela *Chlamydia trachomatis*, foi reportado por Jiang *et al* o tratamento bem sucedido com azitromicina de um doente com prostatite recidivante causada pela *Escherichia coli* multiresistente à antibioterapia prévia com ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulânico e gentamicina.<sup>30</sup>

Magri *et al*, considerando as evidências de que a falência terapêutica às fluoroquinolonas se deve à formação de biofilmes pelos agentes infecciosos, propuseram um esquema alternativo baseado na coadministração de um agente de primeira linha (ciprofloxacina) com um agente antibacteriano adjuvante capaz de inibir a formação dos biofilmes (azitromicina). Com efeito, o esquema terapêutico baseado na administração de ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) combinada com azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana), durante 6 semanas, utilizado num estudo observacional destes autores, teve bons resultados clínicos e bacteriológicos no tratamento de casos de prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos, com 88 dos 137 doentes (64,2%) a atingir erradicação microbiológica completa no final do tratamento. Posteriormente, 36 doentes que apresentavam persistência e/ou reinfeção bacteriana receberam um segundo ciclo de antibioterapia que resultou em erradicação microbiológica completa em 27 doentes (75%).<sup>31</sup> Em 2011, estes mesmos autores mostraram que, nesta combinação, a dose diária da fluoroquinolona é mais determinante do que a duração do tratamento, uma vez que o esquema com ciprofloxacina 750

mg, 1x/dia, durante 4 semanas, conseguiu maiores taxas de erradicação bacteriana em relação ao esquema com ciprofloxacina 500 mg, 1x/dia, durante 6 semanas, já utilizado previamente (77,32% versus 62,35%).<sup>32</sup>

Bons resultados clínicos e laboratoriais foram também observados no tratamento da prostatite crónica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*, em estudo comparativo randomizado, descrito abaixo.<sup>33</sup>

### Tetraciclinas

Relativamente a esta classe de antibióticos, os resultados referentes ao tratamento da prostatite crónica bacteriana são diferentes entre grupos de tetraciclinas. Com efeito, para a tetraciclina, um dos antibióticos mais antigos desta classe, pertencente ao grupo 1, os estudos sobre resistências nos agentes etiológicos envolvidos têm mostrado taxas de suscetibilidades muito baixas a este fármaco, sobretudo para espécies de *Enterococcus*.<sup>4,34</sup>

A doxiciclina, pertencente ao grupo 2, exibe boa atividade contra bactérias Gram positivas e atividade variável contra bactérias Gram negativas. Não tem atividade sobre *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Proteus*.<sup>19</sup> Na década de 70, em três estudos que mediram os níveis de doxiciclina no tecido prostático humano, após administração oral, as concentrações médias variaram entre 1,56 µg/g e 2,75 µg/g, valores bastante superiores ao nível terapêutico necessário (0,6 µg/g).<sup>35</sup> Por isso, em 1982, Ristuccia *et al* propunham que a doxiciclina deveria ser o fármaco de eleição no tratamento da prostatite crónica, devido à superioridade farmacocinética, microbiológica e clínica face aos outros antibióticos disponíveis na altura.<sup>36</sup>

Entretanto, com a emergência das fluoroquinolonas, o papel da doxiciclina ficou mais indefinido.

Atualmente, tendo em conta a sua eficácia, a doxiciclina poderia ser uma alternativa terapêutica nos casos de prostatite crónica resistentes. Infelizmente, tem-se investigado pouco o papel da doxiciclina sobre os respetivos agentes etiológicos. Em 2015, foi publicado o caso clínico de um homem diagnosticado com prostatite crónica causada pela *Escherichia coli* produtora de ESBL, tratado com sucesso com uma combinação de fosfomicina (3 g, de 72 em 72 horas) e doxiciclina (100 mg, de 12 em 12 horas). Após 2 semanas de tratamento, os sintomas resolveram e as culturas negativaram. Os autores consideraram que esta combinação pode ter potenciado a atividade antimicrobiana dos fármacos, bem como aumentado a penetração na próstata e calcificações ou biofilmes prostáticos infetados.<sup>37</sup> Estes dados reforçam a necessidade de estudos controlados randomizados sobre a eficácia da doxiciclina e fosfomicina no tratamento da prostatite crónica bacteriana causada pelos agentes tradicionais.

De facto, nos anos mais recentes, a maioria dos estudos focou-se na avaliação da eficácia terapêutica da doxiciclina



no tratamento da prostatite crônica bacteriana causada pelos agentes atípicos, uma vez que, tal como a azitromicina, é um dos fármacos mais prescritos para o tratamento de infeções pela *Chlamydia trachomatis*. Por exemplo, Skerk *et al* compararam a eficácia da doxiciclina e azitromicina no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo comparativo randomizado, 125 doentes foram divididos em dois grupos tendo um grupo recebido uma dose total 4,0 g de azitromicina (1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas) e o outro grupo doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias). Aquando da avaliação, 4 a 6 semanas após, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois antibióticos quer nas taxas de erradicação bacteriana (azitromicina - 79,3% versus doxiciclina - 76,7%,  $p=0,82$ ), quer nas taxas de cura clínica bacteriana (azitromicina - 68,3% versus doxiciclina - 69,8%,  $p=0,94$ ).<sup>38</sup>

Posteriormente, num estudo de Cai *et al*, que envolveu 221 participantes, a doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) foi comparada com uma fluoroquinolona, a prulifloxacinina (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias) em doentes com prostatite crônica pela *Chlamydia trachomatis*. A eficácia microbiológica, avaliada pela diminuição da imunoglobulina A, na mucosa, e da interleucina 8, no plasma seminal, foi superior nos casos tratados com prulifloxacinina ( $p<0,001$ ). Na eficácia clínica, a doxiciclina teve resultados semelhantes aos da prulifloxacinina (doxiciclina - 79,9% versus prulifloxacinina - 82,5%,  $p=0,008$ ).<sup>39</sup>

Apesar destes resultados, a avaliação da atividade *in vitro* de alguns antibióticos contra a *Chlamydia trachomatis*, presente em culturas uretrais e prostáticas de homens com prostatite crônica, notou uma menor atividade da doxiciclina, quando comparada com quatro fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina e pefloxacina) e com a azitromicina. De acordo com a explicação dada pelos autores, a prescrição clínica frequente de doxiciclina, ao longo dos anos, pode ter levado ao surgimento de resistências elevadas a este antibiótico em algumas regiões.<sup>40</sup>

Num estudo randomizado, já referido atrás, que comparou a azitromicina com a doxiciclina, obtiveram-se também bons resultados no tratamento da prostatite crônica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois antibióticos nos resultados clínicos (azitromicina - 68,75% versus doxiciclina - 67,74%,  $p=1$ ) e nos resultados microbiológicos (azitromicina - 78,13% versus doxiciclina - 74,20%,  $p=0,77$ ).<sup>33</sup>

### Nitrofurantoína

Cai *et al* notaram atividade *in vitro* marcada da nitrofurantoína contra o *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* e *Moraxella morgani*.<sup>4</sup> Outro estudo mostrou que, tal como a fosfomicina, a nitrofurantoína apresenta grande atividade contra outros agentes etiológicos

também comuns na prostatite crônica bacteriana (sensibilidade 95,2%).<sup>15</sup>

Assim, sendo uma molécula lipossolúvel e um ácido fraco, propriedades que, teoricamente, favorecem a difusão para o fluido prostático, a nitrofurantoína poderia ser uma opção terapêutica para a prostatite crônica bacteriana.<sup>20</sup> Contudo, num estudo realizado por Madsen *et al*, em 1968, não foram detetadas concentrações apreciáveis de nitrofurantoína no fluido prostático de humanos e cães sem patologia prostática, após a administração de doses terapêuticas, pelo que se concluiu que a nitrofurantoína provavelmente não terá efeitos terapêuticos benéfico na prostatite.<sup>41</sup>

Não foram, contudo, identificados estudos com uso de nitrofurantoína na prostatite crônica.

São necessários estudos adicionais sobre a penetração prostática da nitrofurantoína num contexto infamatório, uma vez que as concentrações deste fármaco no tecido e fluido prostáticos infetados podem ser diferentes.

### Conclusão

Apesar da necessidade de novas alternativas orais às fluoroquinolonas para tratamento de prostatite crônica bacteriana resistente, os estudos realizados até ao momento, sobretudo os estudos comparativos randomizados, são escassos.

A bibliografia disponível aponta a fosfomicina como possível segunda linha nos doentes com infeção refratária. A amoxicilina-ácido clavulânico parece ser eficaz na prostatite, sendo imperiosa investigação adicional.

Os macrólidos e as tetraciclina são as duas classes que possuem mais estudos comparativos randomizados. Grande parte da investigação está direcionada para os agentes atípicos intracelulares, onde já são os fármacos de primeira escolha. Os estudos com combinação macrólido-fluoroquinolona sugerem boa eficácia no tratamento da prostatite crônica bacteriana resistente por agentes etiológicos comuns. ●

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.



Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

**\*Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

Rua do Trago, nº 134

4560-112 Fonte Arcada Penafiel

e-mail: andrade.anacatarina@gmail.com

Recebido/Received: 2018-05-09

Aceite/Accepted: 2020-01-12

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

**Referências**

1. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Rothman I, Berger RE. Healthcare use and costs of primary and secondary care patients with prostatitis. *Urology*. 2004; 63:1031-5.
2. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liang ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S85-90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028.
3. Krieger JN, Thumbikat P. Bacterial prostatitis: bacterial virulence, clinical outcomes, and new directions. *Microbiol Spectr*. 2016;4. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0004-2012.
4. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011;49:448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z.
5. Grabe M, Bartoletti R, Bjerkklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2015. European Association of Urology. [acedido em julho de 2017] Disponível em: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>
6. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S.E, Wagenlehner B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2017. European Association of Urology. [acedido em julho de 2017] Disponível em: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_2017\\_web.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf)
7. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3: CD009071. doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub
8. Stamatou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58:271-80. doi: 10.4111/icu.2017.58.4.271.
9. Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline treatment of urinary tract infection and prostatitis: case report and literature review. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65:209-15
10. de La Blanchardiere A, Dargere S, Guerin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, et al. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect*. 2015;45:169-72. doi: 10.1016/j.medmal.2015.03.003.
11. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:43-50. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
12. Perletti G, Skerk V, Magri V, Markotic A, Mazzoli S, Parnham MJ, et al. 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. doi: 10.3892/mmr.2011.575.
13. Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol*. 2013;31:711-6.
14. Videcnik Zorman J, Maticic M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24:25-9.
15. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A, et al. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis. *Actas Urol Esp*. 2017;41:631-8.
16. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is fosfomicin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014;58:e101-5. doi: 10.1093/cid/cit704.
17. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodriguez-Pardo D, Fernandez-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-term fosfomicin-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60:1854-8. doi: 10.1128/AAC.02611-15.
18. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomicin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1141-3. doi: 10.1093/cid/civ436.
19. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:3-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.004
20. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003;49:269-79.
21. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic Acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum Beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;8:e13792. doi: 10.5812/ijm.13792.
22. Foulds G, Madsen P, Cox C, Shepard R, Johnson R. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991; 10:868-71.
23. Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarelou H. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *J Urol*. 2001; 165:97-9.
24. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Strapac Z, Markovinovic L, Kruzic V, et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2001;13:664-5.
25. Skerk V, Sternak SL, Roglic S, Skerk V, Lisic M. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2005;17: 570-1.
26. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:457-62.
27. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Cajic V, Zekan S, et al. 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.
28. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Markovinovic L, Barsic B, Marekovic I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2002;14:384-9.
29. Magri V, Marras E, Skerk V, Markotic A, Restelli A, Garlaschi MC, et al. Eradication of Chlamydia trachomatis parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia*. 2010;42:366-75. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01033.x.
30. Jiang SH, Collignon PJ. Treatment of recurrent multiresistant Escherichia coli prostatitis with azithromycin. *Med J Aust*. 2011;194:208.
31. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:549-56.
32. Magri V, Montanari E, Skerk V, Markotic A, Marras E, Restelli A, et al. 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.
33. Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L, Begovac J, Skerk V, Barsic N, et al. 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.
34. Seo Y, Lee G. Antimicrobial resistance pattern in Enterococcus faecalis Strains isolated from expressed prostatic secretions of patients with chronic bacterial prostatitis. *Korean J Urol*. 2013;54:477-81. doi: 10.4111/kju.2013.54.7.477.
35. Cunha BA, Garabedian-Ruffalo SM. Tetracyclines in urology: current concepts. *Urology*. 1990;36:548-56.
36. Ristuccia AM, Cunha BA. Current concepts in antimicrobial therapy of prostatitis. *Urology*. 1982;20:338-45.
37. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum beta-lactamase-positive Escherichia coli chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomicin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45: 427-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019.
38. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Roglic S, Skerk V, et al. 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.
39. Cai T, Mazzoli S, Addonizio P, Boddi V, Geppetti P, Bartoletti R. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32:39-45. doi: 10.1358/mf.2010.32.1.1423885.
40. Smelov V, Perekalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against chlamydia trachomatis cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2004;46:647-50.
41. Madsen PO, Wolf H, Barquin OP, Rhodes P. The nitrofurantoin concentration in prostatic fluid of humans and dogs. *J Urol*. 1968;100:54-6.