



Justyna Gołębowska, Alicja Dębska-Ślizień, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Zakażenia układu moczowego u pacjentów po transplantacji nerki

Urinary tract infections in renal transplant patients

ABSTRACT

Urinary tract infections are a common complication in patients after renal transplantation. Epidemiology, risk factors, most common causative agents, pos-

sible consequences together with prophylaxis and treatment recommendations are discussed.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 110–118

Key words: urinary tract infections, renal transplantation

WSTĘP

Układ moczowy zdrowej osoby jest chroniony przed zakażeniami dzięki wielu nieimmunologicznym oraz immunologicznym mechanizmom, które nie są w pełni wydolne w przypadku pacjentów po przeszczepieniu nerki. Poza obniżeniem odporności humoralnej i komórkowej w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych dodatkowy problem mogą stanowić między innymi różnego rodzaju zaburzenia urologiczne istniejące jeszcze przed zabiegiem, zarzucanie moczu do nerki przeszczepionej, które pozostaje praktycznie stałym objawem po transplantacji, czy instrumentacja na drogach moczowych. Wszystko to sprawia, że zakażenia układu moczowego (UTI, *urinary tract infections*) stanowią najczęstsze powikłania infekcyjne wśród biorców nerki, z częstością występowania w pierwszym roku po transplantacji sięgającą 60% [1].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Wśród powikłań związanych z transplantacją nerki wyróżnia się powikłania wczesne — występujące do 6. miesiąca po transplantacji oraz późne — pojawiające się po tym okresie. Epidemiologia, etiologia i wreszcie przebieg

kliniczny UTI zmieniają się wraz z upływem czasu od przeszczepu. We wczesnym okresie po transplantacji źródłem drobnoustrojów jest zakażenie przeniesione od dawcy wraz z pobranym narządem lub normalna flora biorcy. Dawca przebywający na oddziale intensywnej opieki jest często zakażony wieloopornymi patogenami. Dodatkowo, profilaktyka antybiotykowa stosowana u biorcy może sprzyjać selekcji szczepów opornych. Dlatego u biorcy podawanego w tym okresie najsilniejszej immunosupresji infekcje będą występować częściej, a UTI o najłagodniej wyrażonych objawach klinicznych mogą mieć potencjalnie najcięższy przebieg. Z drugiej strony chorzy w tym okresie są poddawani ścisłej kontroli, co umożliwia wczesne postawienie rozpoznania. Jednak bez względu na okres, jaki upłynął od zabiegu transplantacji, UTI są najczęściej występującym powikłaniem po przeszczepieniu nerki.

Zakażenia układu moczowego związane z czynnikami ryzyka ich wystąpienia, którymi są czynnościowe, metaboliczne lub anatomiczne nieprawidłowości układu moczowego lub schorzenia bądź czynniki ogólnoustrojowe upośledzające zdolność obronną organizmu, to powikłane UTI. Zgodnie z tą definicją każde UTI u pacjenta po transplantacji nerki, przyjmującego leki immunosupresyjne,

Adres do korespondencji:
dr n. med. Justyna Gołębowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 58
faks: (58) 349 25 51
e-mail: jgolebowska@gumed.edu.pl

z zarzucaniem moczu do nerki przeszczepionej i częstokroć innymi dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi infekcji, należy traktować jako powikłane. Tłumaczy to w znaczącym stopniu epidemiologię, etiologię i przebieg kliniczny UTI w tej grupie chorych.

W badaniu Trzeciaka i wsp. przeprowadzono retrospektywną analizę występowania infekcji wśród chorych po transplantacji narządów unaczynionych, którzy zgłosili się na oddział ratunkowy. W badanej grupie 66% stanowili pacjenci po przeszczepieniu nerki. Częstość przyjęć do szpitala była ponad 3-krotnie wyższa niż wśród pozostałych pacjentów zgłaszających się na oddział ratunkowy, a najczęstszym powodem przyjęć były infekcje, wśród których UTI stanowiły 43%. U około 12% chorych po transplantacji przyjętych z powodu zakażeń w trybie zgłoszenia na oddział ratunkowy doszło do rozwoju ciężkiej posocznicy. Odsetek pacjentów przyjmowanych do szpitala w trybie ostrym, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej posocznicy, jest 4-krotnie większy w przypadku biorców narządów unaczynionych niż w populacji ogólnej [2].

Istotne wydaje się podkreślenie faktu, że u pacjentów po transplantacji nerki, z uwagi na immunosupresję, nawet w ciężkich infekcjach objawy kliniczne typowe dla UTI mogą być miernie wyrażone; może nie być obecna leukocyturia. Stąd uzasadnione wydaje się przyjęcie następujących definicji UTI. Bezobjawowy bakteriomocz to wzrost w badaniu mikrobiologicznym patogenu w ilości $\geq 10^5$ CFU (*colony forming units*)/ml u chorego niewykazującego żadnych innych objawów UTI (w tym leukocyturii) (u kobiet w 2 kolejnych próbkach moczu pobranych w odstępie min. 24 godz.) lub $< 10^5$ CFU/ml u chorych w trakcie antybiotykoterapii lub $\geq 10^2$ CFU/ml w jednorazowej próbce moczu uzyskanej po zacewnikowaniu. Zakażenie dolnego odcinka układu moczowego należy rozpoznać w przypadku stwierdzenia znamiennego bakteriomoczu z towarzyszącymi objawami dyzurycznymi i ewentualnie gorączką $< 38^\circ\text{C}$, bez tkliwości lub bólu w okolicy nerki przeszczepionej, i/lub bez pogorszenia funkcji wydalniczej graftu. Rozpoznanie zakażenia górnego odcinka dróg moczowych należy postawić w przypadku współwystępowania znamiennej bakteriiurii, gorączki $> 38^\circ\text{C}$ i/lub tkliwości albo bólu w okolicy nerki przeszczepionej, i/lub pogorszenia funkcji wydalniczej graftu. Jeżeli dodatkowo stwierdza się obecność tego samego drobnoustroju w posiewie moczu i krwi, należy rozpoznać urosepsę.

Obserwowana częstość występowania UTI u pacjentów po przeszczepieniu nerki różni się w zależności od ośrodka i waha się pomiędzy 36% a 75%. Obserwowane różnice są w dużej mierze uwarunkowane odrębnościami w stosowanych schematach profilaktyki, różnej antybiotykooporności oraz rozbieżnościami w przyjętych kryteriach rozpoznania. Częstość występowania UTI była zdecydowanie niższa w tych doniesieniach, w których z analizy wykluczano przypadki bezobjawowej bakteriiurii. W badaniu niemieckim w grupie 388 chorych po transplantacji bezobjawowa bakteriiuria dotyczyła 57% kobiet i 21% mężczyzn w warunkach ambulatoryjnych [3]. W niedawno opublikowanym badaniu Fiorante i wsp., w grupie 189 biorców nerki od dawców zmarłych, w trakcie 3 lat obserwacji UTI zdiagnozowano u 52,9% chorych, w tym odsetek przypadków bezobjawowej bakteriiurii sięgał aż 85% [4]. W badaniu tym posiewy moczu wykonywano w trakcie każdej ambulatoryjnej wizyty u wszystkich chorych, bez względu na obecność objawów, wywiad nawracających zakażeń i czas, jaki upłynął od zabiegu. Wysoki odsetek rozpoznawanych przypadków bezobjawowej bakteriiurii w przytoczonej pracy był najprawdopodobniej wynikiem ścisłego nadzoru i dużej liczby wykonywanych kontrolnych posiewów moczu. Z drugiej strony, ci sami badacze wykazali, że częstość występowania ostrych odmiedniczkowych zapaleń nerki przeszczepionej była znacząco wyższa w grupie pacjentów ze stwierdzoną wielokrotnie bezobjawową bakteriiurią — pomimo jej leczenia — niż w grupie chorych bez bakteriiurii. Dlatego wydaje się, że bezobjawowa bakteriiuria może stanowić wykładnik zwiększonej podatności na wystąpienie zakażenia.

Częstość Gram-ujemnych bakteriiemii jest 20-krotnie wyższa u biorców narządów unaczynionych niż w populacji ogólnej, a dominującą formą bakteriiemii u biorców nerek jest najcięższa postać UTI — urosepsa [5]. W retrospektywnym badaniu Silva i wsp., obejmującym ponad 3300 biorców nerki, w którym analizowano przypadki bakteriiemii, ogólna częstość występowania zakażeń krwi wynosiła nieco ponad 4% i w prawie 40% przypadków punktem wyjścia infekcji był układ moczowy, a dominujący czynnik etiologiczny stanowiła *Escherichia coli* [6]. W innym badaniu obejmującym 474 chorych po transplantacji nerki bakteriiemię wtórną do zakażenia układu moczowego potwierdzono u 4,8% pacjentów [7].

W Gdańskim Ośrodku Transplantacyjnym w grupie poddawanych analizie pacjentów

►►Zakażenia układu moczowego stanowią najczęstsze powikłania infekcyjne wśród biorców nerki, z częstością występowania w pierwszym roku po transplantacji sięgającą 60%◀◀

►►Istotne wydaje się podkreślenie faktu, że u pacjentów po transplantacji nerki, z uwagi na immunosupresję, nawet w ciężkich infekcjach objawy kliniczne typowe dla UTI mogą być miernie wyrażone; może nie być obecna leukocyturia◀◀

►►W wielu pracach zaznacza się, że na wystąpienie UTI, w tym zakażeń górnego odcinka dróg moczowych, łącznie z urosepsą, najbardziej narażeni są chorzy, którzy przeżyli ostre odrzucanie◄◄

UTI dotyczyły 55% chorych w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki, a prawie połowę epizodów odnotowano w trakcie pierwszego miesiąca po zabiegu. 2/3 infekcji stanowiły przypadki bezobjawowej bakterii, 13% — zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych, 22% — zakażenia górnego odcinka dróg moczowych. Około 3% spośród wszystkich rozpoznanych UTI stanowiły przypadki urosepsy [8].

Podsumowując, UTI są najczęstszym powikłaniem infekcyjnym występującym po zabiegu przeszczepienia nerki. Dotyczą kilkudziesięciu procent biorców nerki. Najczęstszą postacią kliniczną jest bakterii bezobjawowa. Należy jednak mieć na uwadze, że częstość występowania urosepsy w tej grupie chorych jest wielokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej, a przebieg zakażenia może być odmienny. Charakterystyczny jest często skąpoobjawowy przebieg kliniczny, będący wynikiem zmniejszonej w wyniku immunosupresji odpowiedzi zapalnej.

CZYNNIKI RYZYKA

W dostępnym piśmiennictwie istnieją rozbieżności co do tego, którzy chorzy są najbardziej narażeni na wystąpienie UTI. Liczni badacze wskazują, że pewne elementy charakterystyki klinicznej chorych wiążą się z częstszym występowaniem infekcji w obrębie dróg moczowych i w związku z tym możemy je traktować jako potwierdzone czynniki ryzyka UTI. W przypadku innych cech do tej pory nie wykazano jednoznacznie niekorzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia UTI i należy je traktować jako przypuszczalne czynniki ryzyka. Czynniki ryzyka wystąpienia UTI ze względów praktycznych można również podzielić na obecne u chorego jeszcze przed transplantacją, podobne do tych stwierdzanych w populacji ogólnej, oraz typowe dla okresu okołozabiegowego czy związane z przebiegiem potransplantacyjnym.

Doniesienia wielu autorów analizujących czynniki ryzyka UTI u biorców nerki są zgodne co do tego, że bardziej narażone na infekcje są kobiety, co w dużym stopniu wynika z oczywistych względów anatomicznych [9–10]. Jedynie w badaniu Valdez-Ortiza i wsp. 55% przypadków UTI stwierdzono u mężczyzn, jednak w badaniu tym analizowano jedynie przypadki infekcji wymagających hospitalizacji [11]. Opisana różnica może być tłumaczona tym, że większość UTI u kobiet ma łagodniejszy przebieg. Różnice w przebiegu klinicznym UTI u kobiet i mężczyzn można wiązać z różną odpowiedzią immunologiczną na obecność bakte-

rii w drogach moczowych w zależności od płci. U mężczyzn po transplantacji nerki bakterii wiąże się z silną odpowiedzią zapalną i aktywacją w drogach moczowych komórek wydzielających cytokiny prozapalne, takie jak IL-6, IL-8, sIL-2R, sIL-6R, podczas gdy u kobiet odpowiedź zapalna jest hamowana i zarówno u surowicy, jak i w moczu stwierdza się znacząco wyższe stężenia antyzapalnego sIL-1RA (*soluble IL-1 receptor antagonist*). Prawdopodobnie jest to uwarunkowane działaniem żeńskich hormonów płciowych oraz adaptacją do ciągłej bądź ponawianej stymulacji antygenami bakteryjnymi w warunkach nawracających infekcji [3]. Możliwe też, że u kobiet częściej podejrzewa się UTI i wcześniej stawia się rozpoznanie, na etapie, kiedy leczenie nie musi być prowadzone w warunkach szpitalnych.

W wielu pracach zaznacza się, że na wystąpienie UTI, w tym zakażeń górnego odcinka dróg moczowych, łącznie z urosepsą, najbardziej narażeni są chorzy, którzy przeżyli ostre odrzucanie [10]. Doświadczenia autorów niniejszego opracowania są podobne [8]. W badaniu Alangadana i wsp. zakażenia, z UTI jako wiodącą postacią infekcji, występowały u 70% chorych, którzy przeżyli co najmniej jeden epizod ostrego odrzucania, oraz u 47% pacjentów bez rozpoznania ostrego odrzucania [12]. Współwystępowanie częstszych infekcji dróg moczowych z epizodami ostrego odrzucania u tego samego chorego można tłumaczyć jako wynik stosowania silniejszej immunosupresji. Istnieją jednak doniesienia, zgodnie z którymi to właśnie UTI stanowi czynnik inicjujący proces ostrego odrzucania. W trakcie infekcji może dochodzić do wiązania antygenów pochodzących z fragmentów ścian bakteryjnych z receptorami *toll-like* (TLR) komórek cewek nerkowych, makrofagów obecnych w śródmiąższu oraz komórek dendrytycznych. Dodatkowo, w trakcie bakteryjnych zakażeń dochodzi do wydzielania przez komórki nabłonka cewek defensyn. Beta-defensyna 2 jest endogennym ligandem TLR-4 i także powoduje aktywację komórek dendrytycznych. W ten sposób egzo- i endogenne ligandy TLR mogą stanowić silny czynnik inicjujący aktywację alloreaktywnych limfocytów T. Ponieważ nie po każdym epizodzie UTI dochodzi do ostrego odrzucania, muszą istnieć dodatkowe czynniki regulujące, które sprawiają, że w części przypadków odpowiedź limfocytów T zostaje wygaszona [13]. W badaniu Kamath i wsp. u 41% pacjentów epizody ostrego odrzucania poprzedzały wystąpienie ostrego odmiedniczkowego

zapalenia graftu, podczas gdy u około 28% to zakażenie górnego odcinka dróg moczowych występowało pierwsze [14].

Podobne zjawisko obserwuje się w przypadku infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Wirus cytomegalii pogłębia immunosupresję, upośledzając mechanizmy obronne gospodarza i tym samym sprzyjając rozwojowi między innymi UTI, z drugiej strony toczący się w wyniku zakażenia bakteryjnego w drogach moczowych stan zapalny z towarzyszącym wyzwaniem cytokin prozapalnych jak TNF (*tumour necrosis factor*) sprzyja replikacji CMV.

Kontrowersyjna pozostaje kwestia wpływu stentowania dróg moczowych za pomocą cewnika moczowodowego *double J* na ryzyko wystąpienia UTI. Publikowane doniesienia pozostają rozbieżne, bez względu na to, czy pochodzą z retrospektywnej obserwacji [14–16], czy z randomizowanych prób klinicznych [17–18]. Giakoustidis i wsp. oraz Mathe i wsp. nie odnotowali zwiększonej zapadalności na UTI u chorych z cewnikiem moczowodowym *double J* [15–16]. Tavakoli i wsp. w swoim prospektywnym, randomizowanym badaniu obejmującym łącznie 201 biorców nerek stwierdzali istotnie częstsze UTI, gdy cewnik moczowodowy *double J* był utrzymywany dłużej niż 30 dni [18]. Z kolei w obserwacji Osman i wsp. obejmującej 100 chorych częstość występowania UTI istotnie zwiększała się u chorych z cewnikiem moczowodowym *double J*, nawet jeżeli był on usunięty w 14. dobie po zabiegu transplantacji [17]. W Gdańskim Ośrodku Transplantacyjnym cewniki moczowodowe *double J* są usuwane między 4. a 6. tygodniem po zabiegu przeszczepienia nerki, poza przypadkami, gdy cewnik ulega samoistnej ewakuacji lub występują nawracające infekcje dróg moczowych. Nie wykazano jednak, żeby zastosowanie cewnika moczowodowego *double J* stanowiło czynnik ryzyka UTI. Dodatkowo, u 2/3 chorych, u których użyto cewnika moczowodowego *double J* i u których występowały UTI, po usunięciu cewnika występowały kolejne epizody infekcji. U kilku pacjentów do pierwszego UTI doszło już po usunięciu cewnika moczowodowego *double J* [8]. Wydaje się zatem, że to inne czynniki decydują w znaczącym stopniu o podatności chorego na UTI. Nie można jednak wykluczyć, że zastosowanie cewnika *double J* u chorego z obecnymi innymi czynnikami ryzyka UTI będzie to ryzyko zwiększać.

Czynnikiem ryzyka nawracających UTI jest refluks pęcherzowo-moczowodowy lub

zwężenie zespolenia pęcherzowo-moczowodowego. W badaniu przeprowadzonym przez autorów u wszystkich pacjentów z potwierdzonym refluksem pęcherzowo-moczowodowym lub zwężeniem zespolenia pęcherzowo-moczowodowego stwierdzano nawracające UTI [8]. Zakażenie układu moczowego, w tym ciężkie infekcje z urosepsą włącznie, występowały również zmiennie częściej u biorców nerki ze znaczącą dysfunkcją dolnego odcinka dróg moczowych, która wymagała zabiegów rekonstrukcyjnych przed transplantacją lub w trakcie transplantacji [19].

Warto zaznaczyć, że liczni badacze podkreślają, że UTI częściej występują u biorców nerek od dawców zmarłych [9].

Natomiast nie wykazano jednoznacznie, żeby stosowanie żadnego konkretnego leku immunosupresyjnego stanowiło czynnik ryzyka UTI. Potwierdzają to także obserwacje autorów [8]. Istnieją jednakże pojedyncze doniesienia wskazujące na zwiększoną zapadalność na UTI w przypadku stosowania czterolekowych protokołów immunosupresji z indukcją globuliną antytymocytarną lub basiliksimumem. Podobnie w pojedynczych pracach wskazywano na większą podatność na UTI w przypadku wykorzystania trójlekowych protokołów zawierających leki z grupy antymetabolitów — azatioprynę bądź mykofenolan sodu lub mofetilu. Inni badacze wykazali, że wśród inhibitorów kalcineuryny takrolimus w porównaniu z cyklosporyną A zwiększał ryzyko wystąpienia UTI [10].

Wydaje się, że podatność chorego na wystąpienie UTI może być wynikiem lub odzwierciedleniem ogólnej kondycji. W amerykańskim badaniu rejestrowym obejmującym 28 942 biorców nerki odnotowano związek pomiędzy występowaniem UTI, także nawracających infekcji, a obecnością zastoinowej niewydolności serca i stanem odżywienia przed transplantacją. Wystąpienie UTI powyżej 6. miesiąca od transplantacji wiązało się z podwyższonym ryzykiem zgonu i utraty nerki przeszczepionej. Wśród chorych z UTI nie dominowały wcale infekcyjne przyczyny zgonu. Chorzy bardziej podatni na powikłania infekcyjne byli obciążeni większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż chorzy bez UTI w wywiadzie potransplantacyjnym [20]. W badaniu Silvy i wsp. jednym z czynników ryzyka bakteriemii, w tym urosepsy, była współchorobowość mierzona za pomocą *Charlson Comorbidity Index* (CCI) [6]. Z kolei Valdez-Ortiz i wsp. wśród czynników ryzyka wystąpienia in-

►►Czynnikiem ryzyka nawracających UTI jest refluks pęcherzowo-moczowodowy lub zwężenie zespolenia pęcherzowo-moczowodowego◄◄

Tabela 1. Czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego u pacjentów po transplantacji nerki

Potwierdzone czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego		
Przedtransplantacyjne	Okółotransplantacyjne	Potransplantacyjne
Płeć żeńska	Przeszczep od dawcy zmarłego	Przeżyty epizod ostrego odrzucania
Wiek		Infekcja wirusem cytomegalii w wywiadzie
Nieprawidłowości anatomiczne dróg moczowych		Znaczący refluks pęcherzowo-moczowodowy lub zwężenie zespolenia pęcherzowo-moczowodowego
		Stan po rekonstrukcji dolnego odcinka dróg moczowych
Przypuszczalne czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego (rozbieżne lub pojedyncze doniesienia w dostępnym piśmiennictwie)		
Przedtransplantacyjne	Okółotransplantacyjne	Potransplantacyjne
Kłębuszkowe zapalenie nerek własnych	Protokół immunosupresji z indukcją przeciwciałami poliklonalnymi lub monoklonalnymi	Trójlewkowe protokoły immunosupresji zawierające leki z grupy antymetabolitów — azatioprynę bądź mykofenolan sodu/mofetilu
Ogólna kondycja chorego (m.in. liczba chorób towarzyszących, obecność zastoinowej niewydolności serca, stan odżywienia przed transplantacją)	Zastosowanie cewnika moczowodowego <i>double J</i>	W przypadku protokołu immunosupresji z inhibitorem kalcyneuryny ryzyko jest wyższe po zastosowaniu takrolimusu w porównaniu z cyklosporyną A
		Kolejna transplantacja

fekcji wymagającej hospitalizacji wymieniały dyslipidemię, hypoalbuminemię, cukrzycę, nowotwór oraz chorobę wątroby [11]. Choć w obserwacji prowadzonej w Gdańskim Ośrodku Transplantacyjnym nie udało się wykazać, żeby współchorobowość oceniana za pomocą CCI była czynnikiem ryzyka UTI [8], to jednak w kontekście wcześniej przytoczonych prac występowanie nawracających lub ciężkich infekcji nakazuje wnikliwą obserwację chorego także pod kątem innych poza UTI schorzeń.

Potwierdzone oraz przypuszczalne czynniki ryzyka UTI u chorych po transplantacji nerki zestawiono w tabeli 1.

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Najczęstsze czynniki etiologiczne UTI u chorych po przeszczepieniu nerki są podobne jak w przypadku powikłanych UTI w populacji ogólnej. Rzadko stwierdza się obecność patogenów typowych dla infekcji oportunistycznych. Najczęściej identyfikowanym patogenem w posiewach moczu jest *Escherichia coli*, która jest również najczęściej izolowana z krwi w przypadkach urosepsy u biorców nerek [5, 10, 21]. Często stwierdza się też obecność

Pseudomonas species oraz *Klebsiella species*. Podkreśla się coraz większą rolę *Enterococcus species* jako czynnika etiologicznego UTI u biorców nerki [9]. W badaniu Alangadena i wsp. bakterie te były najczęściej stwierdzanym uropatogenem i odpowiadały za 33% UTI w grupie 65 chorych po transplantacji nerki, jednak autorom nie udało się zidentyfikować specyficznych czynników ryzyka dla infekcji o tej etiologii [12]. W tym samym badaniu w 10% przypadków izolowano więcej niż jeden uropatogen. W Gdańskim Ośrodku Transplantacyjnym częstość infekcji szczepami enterokoków w okresie bezpośrednio po transplantacji sięgała 40%, co najpewniej jest wynikiem rutynowego stosowania ceftriaksonu w profilaktyce okołoperacyjnej. Antybiotyk ten obejmuje swoim spektrum pałeczki G-, stąd sprzyja selekcji ziarenkowców kałowych [8]. Etiologia UTI zmienia się wraz z upływem czasu od transplantacji.

W wielu doniesieniach podkreśla się rosnącą częstość zakażeń szczepami wieloopornymi, zwłaszcza pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae*, zawierającymi β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*), które mogą od-

►► Najczęściej identyfikowanym patogenem w posiewach moczu jest *Escherichia coli*, która jest również najczęściej izolowana z krwi w przypadkach urosepsy u biorców nerek◄◄

powiadać za prawie 40% UTI u pacjentów po transplantacji nerki. Ryzyko zakażenia pałeczką ESBL rośnie z każdym kolejnym incydem UTI. W urosepsie zwracał uwagę odsetek szczepów ESBL *Escherichia coli* i *Klebsiella species* przekraczający 50% [7].

Infekcje grzybicze nie stanowią znaczącego problemu — częstość występowania nie przekracza 4% w większości ośrodków. Wśród izolowanych grzybów najczęściej stwierdza się *Candida species*.

Reasumując, najczęstsze czynniki etiologiczne UTI u chorych po przeszczepieniu nerki są podobne jak w przypadku powikłanych UTI w populacji ogólnej. Rzadko stwierdza się obecność patogenów typowych dla infekcji oportunistycznych. Podkreśla się coraz większą rolę *Enterococcus species*, który w wielu ośrodkach staje się dominującym uropatogেনem w pierwszym miesiącu po transplantacji, prawdopodobnie w wyniku stosowania w profilaktyce okołoperacyjnej antybiotyków nieobejmujących swoim spektrum ziarenkowców kałowych, a tym samym promujących ich wzrost.

WPLYW NA FUNKCJĘ NERKI PRZESZCZEPIONEJ

Zakażenia układu moczowego są powikłaniem istotnym nie tylko ze względu na powszechne występowanie, ale potencjalnie negatywny wpływ na funkcję wydalniczą przeszczepu, przeżycie chorego i przeszczepionej nerki. Zakażenia, wśród których dominują UTI, stanowią najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej. Zdecydowanie rzadziej za pogorszenie funkcji wydalniczej odpowiadają incydenty ostrego odrzucania czy toksyczność inhibitorów kalcineuryny [22]. Jak wykazano, zakażenie szczepami *Escherichia coli* o określonym profilu czynników wirulencji wiąże się z ostrym uszkodzeniem nerki przeszczepionej [23].

Doniesienia dotyczące długotrwałego upośledzenia funkcji wydalniczej w wyniku przebytych UTI pozostają niejednoznaczne. Wydaje się, że łagodne postaci UTI, takie jak bezobjawowa bakteriuria czy infekcje dolnego odcinka dróg moczowych, nie wpływają negatywnie na filtrację kłębuszkową. Jednak w moczu biorców nerki z bezobjawową bakteriurią stwierdza się stężenia IL-8 znamienne wyższe niż w jałowym moczu przy porównywalnych stężeniach IL-6. IL-8 jest wydzielana między innymi przez komórki cewek nerkowych i wspólnie z IL-6 odpowiada za rozwój miej-

scowego stanu zapalnego, ropomoczu i objawów UTI. Może to świadczyć o toczącym się w bezobjawowej bakteriurii utajonym procesie zapalnym, który potencjalnie mógłby upośledzać funkcję nerki [24]. Dane z piśmiennictwa dotyczące ostrych odmiedniczkowych zapaleń nerki przeszczepionej są rozbieżne. Pellé i wsp. w grupie 172 biorców nerek obserwowali ubytek filtracji kłębuszkowej rok po przebytych ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerki przeszczepionej (25 chorych) w porównaniu z chorymi bez UTI i chorymi z infekcjami dolnego odcinka układu moczowego. Zależność ta utrzymywała się po czterech latach obserwacji [25]. Z kolei Giral i wsp. w badaniu obejmującym 1387 pacjentów, w tym 180 z co najmniej jednym epizodem ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerki w wywiadzie w ciągu minimum 12 miesięcy, wykazali, że jedynie zapalenie przebyte w ciągu pierwszych trzech miesięcy od transplantacji skracало czas przeżycia przeszczepu [26]. W badaniu Kamatha i wsp., obejmującym 1022 biorców nerki obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy, 169 pacjentów przeżyło ostre odmiedniczkowe zapalenie nerki przeszczepionej. Choć większość epizodów zapalenia miała miejsce w pierwszych trzech miesiącach po zabiegu, nie wykazano związku z przeżyciem przeszczepu [14]. Fiorante i wsp. podczas 3-letniej obserwacji nie stwierdzili wpływu przebytego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerki przeszczepionej na wielkość kreatyninemii, klirensu kreatyniny czy białkomoczu [27]. Nawracające UTI u chorych po transplantacji wiązały się z częstszym bliznowaceniem nerki przeszczepionej. Blizny w obrębie kory stwierdzano nawet u 86% pacjentów z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerki przeszczepionej w wywiadzie, co jednak pozostawało bez wpływu na kreatyninię, klirens kreatyniny, białkomocz czy przeżywalność przeszczepu [28]. Jak wcześniej wspomniano, w dużym amerykańskim badaniu rejestrowym wykazano, że wystąpienie UTI powyżej 6. miesiąca od transplantacji wiązało się z podwyższonym ryzykiem zgonu i utraty nerki przeszczepionej [20]. Gram-ujemna bakteriemia po transplantacji (najczęściej wtórna do UTI) jest niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu w wyniku zgonu lub niewydolności nerki przeszczepionej oraz śmiertelności całkowitej [5]. W trakcie obserwacji prowadzonej w Gdańskim Ośrodku Transplantacyjnym nie stwierdzono wpływu przebytych UTI, objawowych UTI czy infekcji górnego odcinka dróg moczowych obejmujących urosepsę na zmiany

►► Zakażenia, wśród których dominują UTI, stanowią najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej ◀◀

►► Gram-ujemna bakteriemia po transplantacji jest niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu w wyniku zgonu lub niewydolności nerki przeszczepionej oraz śmiertelności całkowitej ◀◀

▶▶ Należy zalecać wykonywanie kontrolnych posiewów moczu we wczesnym okresie po transplantacji nerki, ponieważ — jak wspomniano wcześniej — nawet w ciężkich infekcjach objawy kliniczne typowe dla UTI mogą być miernie wyrażone◀◀

stężenia kreatyniny i współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) w ciągu 12 miesięcy [8].

Zakażenia, wśród których dominują UTI, stanowią najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej. Doniesienia dotyczące długotrwałego upośledzenia funkcji wydalniczej w wyniku przebytych UTI pozostają niejednoznaczne, ale wydaje się, że nawet jeśli UTI bezpośrednio nie wpływają niekorzystnie na przeżycie przeszczepu, to mogą wywierać takie działanie, pośrednio prowadząc do bakteriemii, ostrego odrzucania czy infekcji CMV.

PROFILAKTYKA I LECZENIE

Większość ośrodków transplantacyjnych stosuje rutynowo okołooperacyjną profilaktykę przeciwbakteryjną w postaci kilku dawek antybiotyku. Powszechną praktykę stanowi również podawanie trimetoprimu lub sulfametoksazolu przez 3–12 miesięcy w celu zapobiegania infekcjom oportunistycznym: *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma gondii* oraz w mniejszym stopniu UTI. Istotna wydaje się również szeroko rozumiana profilaktyka pod postacią ogólnych zaleceń higienicznych i edukacji chorych na temat konieczności picia dużych ilości płynów oraz możliwie częstego oddawania moczu bez czekania na uczucie parcia. Warte rekomendacji wydaje się również stosowanie preparatów z żurawiny, jakkolwiek dotychczas nie udowodniono skuteczności klinicznej takiego postępowania u chorych po transplantacji nerki. W populacji ogólnej zalecana dawka dobową w profilaktyce UTI wynosi 36 mg proantocyjanidyny A, która jest substancją aktywną w produktach z żurawiny.

Trzeba pamiętać, że w każdym przypadku objawowego UTI jest wskazane wykonanie posiewu moczu z antybiogramem i prowadzenie terapii celowanej. Prowadząc leczenie empiryczne, należy uwzględnić zdecydowanie częstsze w przypadku szczepów izolowanych z moczu pacjentów po transplantacji niż w powikłanych UTI w populacji ogólnej występowanie szczepów opornych na powszechnie stosowane antybiotyki/chemioterapeutyki, takie jak ciprofloksacyna czy trimetoprim/sulfametoksazol [21]. W badaniu Pelle i wsp. 84% szczepów *Escherichia coli*, 67% szczepów *Enterobacter cloacae*, 86% koagulazo-ujemnych gronkoców oraz 46% izolatów *Enterococcus species* było opornych na trimetoprim/sulfametok-

sazol. W niektórych ośrodkach oporność na trimetoprim lub sulfametoksazol sięgała 100%, a oporność na ciprofloksacynę 75% [25].

Do tej pory brak jednoznacznych zaleceń dotyczących wykonywania kontrolnych badań mikrobiologicznych oraz leczenia bezobjawowej bakterii u pacjentów po przeszczepieniu nerki, co jest spowodowane brakiem dostatecznej liczby badań w tym zakresie. Jednak wydaje się, że należy zalecać wykonywanie kontrolnych posiewów moczu we wczesnym okresie po transplantacji nerki, ponieważ — jak wspomniano wcześniej — nawet w ciężkich infekcjach objawy kliniczne typowe dla UTI mogą być miernie wyrażone. Warto również rekomendować podjęcie próby leczenia bezobjawowej bakterii. Jeżeli przyjmiemy, że bezobjawowa bakteriiuria może stanowić wykładnik zwiększonej podatności na wystąpienie zakażenia, to w przypadku występowania nawracających epizodów szczególnie ważną staje się profilaktyka zakażeń, zwłaszcza pod postacią edukacji chorych.

W przypadku bezobjawowej kandydurii również brak jednoznacznych zaleceń odnośnie konieczności leczenia. Bezobjawowa kandyduria może być jedynym objawem inwazyjnej infekcji. Jakkolwiek w badaniu 1738 biorców nerki, w którym bezobjawową kandydurię stwierdzano u 11% chorych, nie obserwowano różnic w zakresie przeżycia u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w porównaniu z chorymi niepoddanymi terapii [29]. Podobnie leczenie nie zmniejszało ryzyka nawrotów [30].

Brak jest także jednoznacznych wytycznych odnośnie rekomendowanego czasu leczenia infekcji. Wydaje się jednak, że leczenie we wczesnym okresie po transplantacji nie powinno być krótsze niż 10–14 dni, a w przypadku obecności cewnika moczowodowego *double J* należy go usunąć i wykonać posiew. W późnym okresie potransplantacyjnym (powyżej 6. miesiąca od zabiegu) zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych należy leczyć przez 5–7 dni, górnego odcinka 10–14 dni, natomiast urosepsę co najmniej 14–21 dni.

W przypadku nawracających zakażeń zaleca się wykonanie badań obrazowych: ultrasonografii, tomografii komputerowej (zwłaszcza urografii TK), statycznej bądź czynnościowej urografii rezonansu magnetycznego oraz cystourethrografii mikcyjnej, badania urodynamicznego czy oceny urologicznej. Należy wnikliwie przeanalizować wywiad dotyczący występowania UTI przed transplantacją nerki, ponieważ

źródłem infekcji mogą być nerki własne pacjenta lub pozostawiona niewydolna nerka przeszczepiona w przypadku kolejnej transplantacji. Jest to szczególnie prawdopodobne w przypadku nerek wielotorbielowatych, zwłaszcza gdy występowały liczne epizody zakażenia torbieli, nerek zawierających złogi czy stwierdzenia refluku pęcherzowo-moczowodowego do nerek własnych. Występowania reinfekcji tym samym czynnikiem etiologicznym przed transplantacją i po transplantacji sugeruje takie źródło nawracających UTI. U mężczyzn dodatkowo należy wziąć pod uwagę zapalenie gruczołu krokowego jako źródło nawracających UTI. Dlatego tak ważną jest dokładna ocena urologiczna i ocena wskazań do nefrektomii podczas kwalifikacji chorego do zabiegu przeszczepienia nerki. W przypadku nawracających UTI o etiologii *Escherichia coli* można rozważyć zastosowanie preparatów immunostymulujących pod postacią liofilizowanego ekstraktu *Escherichia coli*. Jednak i w tym przypadku brak badań potwierdzających skuteczność takiej terapii wśród biorców nerek. Można także rozważyć wielotygodniowe stosowanie nitrofurantoiny (100 mg), trimetoprimu/sulfametoksazolu (480 mg) (w przypadku wrażliwości na wspomniane terapeutyki) oraz zakwaszanie moczu (witamina C).

PODSUMOWANIE

Zakażenia układu moczowego stanowią najczęstsze powikłania infekcyjne u pacjentów po transplantacji nerki.

Z uwagi na immunosupresję nawet w ciężkich infekcjach objawy kliniczne typowe dla UTI mogą być miernie wyrażone; często nie jest obecna leukocyturia.

Należy zalecać wykonywanie kontrolnych posiewów moczu we wczesnym okresie po transplantacji nerki, kiedy stosowana immunosupresja jest najsilniejsza.

Najczęstszą postacią UTI stanowi bakteriuuria bezobjawowa, jednak brak jednoznacznych zaleceń dotyczących wykonywania kontrolnych badań mikrobiologicznych oraz leczenia

bezobjawowej bakteriurii u pacjentów po przeszczepieniu nerki, co jest spowodowane brakiem dostatecznej liczby badań w tym zakresie. Wydaje się, że warto rekomendować podjęcie próby leczenia bezobjawowej bakteriurii. Jeżeli przyjmiemy, że bezobjawowa bakteriuuria może stanowić wykładnik zwiększonej podatności na wystąpienie zakażenia, to w przypadku występowania nawracających epizodów szczególnie ważną staje się profilaktyka zakażeń, zwłaszcza pod postacią edukacji chorych.

Najczęstsze czynniki etiologiczne UTI u chorych po przeszczepieniu nerki są podobne jak w przypadku powikłanych UTI w populacji ogólnej. Rzadko stwierdza się obecność patogenów typowych dla infekcji oportunistycznych.

Podkreśla się coraz większą rolę *Enterococcus species*, który w wielu ośrodkach staje się dominującym uropatogenem w pierwszym miesiącu po transplantacji, prawdopodobnie w wyniku stosowania w profilaktyce okołoooperacyjnej antybiotyków nieobejmujących swoim spektrum ziarenkowców kałowych, a tym samym promujących ich wzrost.

W każdym przypadku UTI jest wskazane wykonanie posiewu moczu z antybiogramem z uwagi na zdecydowanie częstsze niż w populacji ogólnej występowanie szczepów opornych na powszechnie stosowane antybiotyki lub chemioterapeutyki, takie jak ciprofloksacyna czy trimetoprim/sulfametoksazol.

Najbardziej narażone na rozwój UTI po transplantacji nerki są kobiety, osoby z incydentami ostrego odrzucania i infekcją CMV w wywiadzie, znaczącym refluksem pęcherzowo-moczowodowym lub zwężeniem zespoleń pęcherzowo-moczowodowego oraz chorzy po zabiegach rekonstrukcyjnych dolnego odcinka dróg moczowych.

Zakażenia, wśród których dominują UTI, stanowią najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej. Doniesienia dotyczące długotrwałego upośledzenia funkcji wydalniczej w wyniku przebytych UTI pozostają niejednoznaczne.

W przypadku nawracających UTI wskazana jest diagnostyka obrazowa i/lub urologiczna.

►► Podkreśla się coraz większą rolę *Enterococcus species*, który w wielu ośrodkach staje się dominującym uropatogenem w pierwszym miesiącu po transplantacji ◀◀

STRESZCZENIE

Zakażenie układu moczowego są często obserwowanym powikłaniem u chorych po transplantacji nerki. W artykule omówiono epidemiologię, czynniki ryzyka, najczęstsze czynniki etiologiczne, możli-

we konsekwencje oraz zalecenia dotyczące profilaktyki oraz leczenia.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 110–118

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, transplantacja nerki

Piśmiennictwo

1. Veroux M., Giuffrida G., Corona D. i wsp. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1873–1876.
2. Trzeciak S., Sharer R., Piper D. i wsp. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am. J. Emerg. Med.* 2004; 22: 530–533.
3. Sadeghi M., Daniel V., Naujokat C. i wsp. Strong inflammatory cytokine response in male and strong anti-inflammatory response in female kidney transplant recipients with urinary tract infection. *Transplant. Int.* 2005; 18: 177–185.
4. Fiorante S., Lopez-Medrano F., Lizasoain M. i wsp. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010; 78: 774–781.
5. Al-Hasan M.N., Razonable R.R., Kremers W.K., Baddour L.M. Impact of Gram-negative bloodstream infection on long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 1206–1210.
6. Silva M. Jr., Marra A.R., Pereira C.A.P., Medina-Pestana J.O., Camargo L.F. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation* 2010; 90: 581–587.
7. Linares L., Garcia-Gomez J.F., Cervera C. i wsp. Early bacteraemia after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2262–2264.
8. Gołębiowska J., Dębska-Ślizień A., Komarnicka J., Samet A., Rutkowski B. Zakażenia układu moczowego u biorców nerki. *Sepsis 2011 (w druku)*.
9. Rice J.C., Safdar N. i the AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 4): S267–S272.
10. Sorto R., Irizar S.S., Gelgadilo G. i wsp. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 280–281.
11. Valdez-Ortiz R., Sifuentez-Osornio J., Morales-Buenrostro L.E. i wsp. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15: e188–e196.
12. Alangaden G.J., Thyagarajan R., Gruber S.A. i wsp. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin. Transplant.* 2006; 20: 401–409.
13. Audard V., Amor M., Desvaux D. i wsp. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation* 2005; 80: 1128–1130.
14. Kamath N.S., John G.T., Neelakantan N., Kirubakaran M.G., Jacob C.K. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2006; 8: 140–147.
15. Giakoustidis G., Diplaris K., Antoniadis N. i wsp. Impact of double-J ureteric stent in kidney transplantation: single-centre experience. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 3173–3175.
16. Mathe Z., Treckmann J.W., Heuer M. i wsp. Stented ureterovesical anastomosis in renal transplantation: does it influence the rate of urinary tract infections? *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15: 297–302.
17. Osman Y., Ali-El-Dein B., Shokeir A.A., Kamal M., Sheheb El-Dein A.B. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology* 2005; 65: 867–871.
18. Tavakoli A., Surange R.S., Pearson R.C. i wsp. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J. Urol.* 2007; 177: 2260–2264.
19. Pazik J., Ważna E., Lewandowski Z. i wsp. Factors predisposing to urinary tract infections in adult kidney allograft recipients with lower urinary tract reconstruction. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3039–3042.
20. Abbott K.C., Swanson J., Richter E.R. i wsp. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 353–362.
21. Senger S.S., Arslan H., Azap O.K. i wsp. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 1016–1017.
22. Nampoory M.R., Johnny K.V., Costandy J.N. i wsp. Infection related renal impairment: a major cause of acute allograft dysfunction. *Exp. Clin. Transplant.* 2003; 1: 60–64.
23. Rice J.C., Peng T., Kuo Y.F. i wsp. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 2375–2383.
24. Ciszek M., Pączek L., Bartłomiejczyk I., Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation* 2006; 81: 1653–1657.
25. Pellé G., Vimont S., Levy P.P. i wsp. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 899–907.
26. Giral M., Pascuariello G., Karam G. i wsp. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1880–1886.
27. Fiorante S., Fernandez-Ruiz M., Lopez-Medrano F. i wsp. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1065–1073.
28. Dupont P.J., Psimenou E., Lord R. i wsp. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 2007; 84: 351–355.
29. Safdar N., Slattery W.R., Knasinski V. i wsp. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 15: 1413.
30. Delgado J., Calvo N., Gomis A. i wsp. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 2944–2946.