

ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO u pacjentów onkologicznych

Ełk, 2-4 października 2019

Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Kinga Mróz

Naturalne mechanizmy chroniące drogi moczowe przed zakażeniem

- długość cewki moczowej u mężczyzn (u kobiet cewka moczowa jest krótsza, blisko odbytnicy)
- perystaltyka moczowodu, prawidłowa czynność zastawek pęcherzowo-moczowodowych (prawidłowa mikcja i opróżnianie pęcherza)
- zakwaszanie i zagęszczanie moczu (niskie pH, wysoki poziom mocznika i koncentracja kwasów organicznych - zahamowanie wzrostu bakterii)
- prawidłowa flora bakteryjna pochwy i okolicy ujścia cewki moczowej (w okresie okołomenopauzalnym - ↓wytwarzania estrogenów, ↓*Lactobacillus* spp., ↑pH)
- przeciwbakteryjne właściwości wydzieliny stercza i gruczołów okołocewkowych oraz pęcherza moczowego (przeciwciała klasy IgA)
- mechanizmy zapobiegające przyleganiu bakterii w drogach moczowych (mechaniczne działanie strumienia moczu, glikozaminoglikany (GAG), glikoproteina Tamm-Horsfalla (THP) wiąże *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *C. albicans*)

Klasyfikacja zakażeń układu moczowego (UTIs, ang. *urinary tract infections*)

Infekcje niepowikłane (pierwotne)

- urethritis (zapalenie cewki moczowej)
- cystitis (zapalenie pęcherza moczowego)
- pyelonephritis (odmiedniczkowe zapalenie nerek)

Występują u osób zdrowych bez anatomicznych i czynnościowych wad w obrębie układu moczowego. Rozpoznanie i leczenie na podstawie objawów klinicznych wywołanych obecnością bakterii w moczu (bakteriuria).

Infekcje powikłane (wtórne)

Strukturalne, funkcjonalne nieprawidłowości układu moczowo-płciowego lub choroba podstawowa, która zwiększa ryzyko pojawienia się komplikacji i poważniejszego przebiegu, a także braku powodzenia w leczeniu. Objawy kliniczne powikłanych UTIs mogą mieć różny obraz w zależności od stopnia nasilenia zakażenia: od łagodnej, skąpoobjawowej po ciężkie zakażenie ogólnoustrojowe - urosepsę,

Czynniki ryzyka powikłanego zakażenia układu moczowego UTI

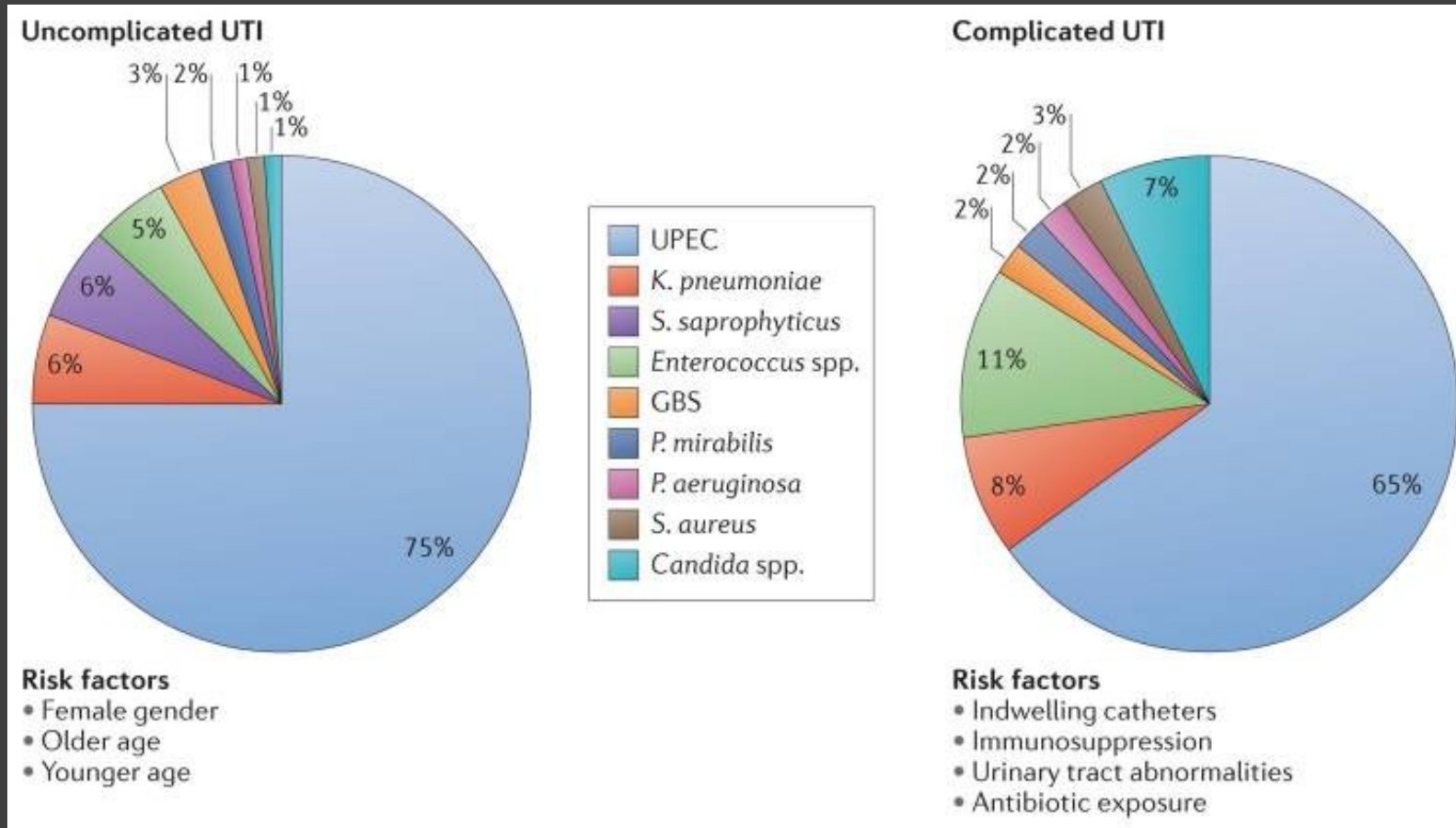
- Obecność cewnika w pęcherzu moczowym, cewnika moczowodowego, cewnika w przetoce nerkowej, stentu moczowodu, stentu wewnątrzcewkowego
- Zaleganie moczu w pęcherzu moczowym >100 mL
- Uropatia odpływowa (pęcherz neurogenny, niedrożność ujścia pęcherza moczowego, złogi, kamienie moczowe, bezoary, guzy, choroby stercza)
- Zwężenie moczowodu spowodowane naciekiem nowotworowym wywodzącym się z miednicy mniejszej lub pooperacyjne w miejscu zespolenia moczowodowo-jelitowego u pacjentów po cystektomii i jest przyczyną zastoju moczu powyżej miejsca zwężenia, co prowadzi do nefropatii zaporowej z postępującym niszczeniem miąższu nerki i jej niewydolności

Czynniki ryzyka powikłanego zakażenia układu moczowego UTI

- Nowotwory jamy brzusznej → zwężenie dróg moczowych, co sprzyja powstaniu odmiedniczkowego zapalenia nerek
- Stan po rekonstrukcji chirurgicznej dróg moczowych (pęcherz jelitowy, wstawka jelitowa)
- Uszkodzenia nabłonka urotelialnego - popromienne po radioterapii, po chemioterapii (chemioterapia i radioterapia upośledzają funkcję immunologiczną błon śluzowych. Błona śluzowa wyściełająca układ moczowo-płciowy stanowi pierwszą linię obrony organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Leczenie przeciwnowotworowe uszkadza tę barierę, umożliwiając wtargnięcie flory bakteryjnej)
- Zakażenia układu moczowego okołoperacyjne, pooperacyjne
- Choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność nerek)

Epidemiologia UTI

E. coli (UPEC), *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *Candida* spp., *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* and GBS



Zakażenia dróg moczowych związane z cewnikowaniem CA-UTIs (ang. *catheter-associated-urinary tract infections*)

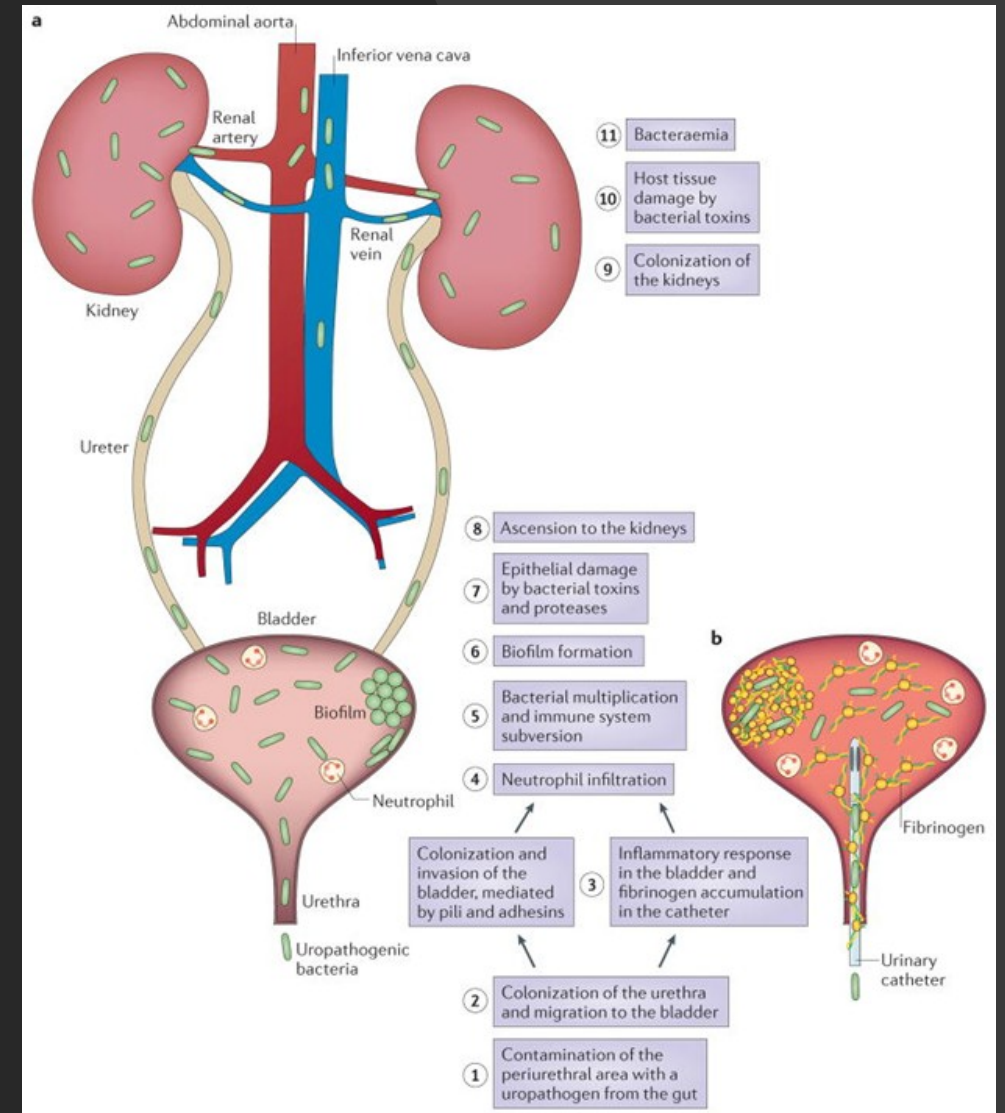
- 70%-80% szpitalnych UTIs jest związana z obecnością cewnika w pęcherzu moczowym, a u pacjentów OIT 95%
- Większość CA-UTIs jest wywołana florą okrężnicy pacjenta (infekcje krzyżowe między chorymi cewnikowanymi)
- Ryzyko wystąpienia UTIs zwiększa się wraz z czasem pozostawiania cewnika w pęcherzu moczowym (cewnik Foley'a) lub w moczowodzie (Double-J implantacja przezcewkowa lub przezskórna) i wynosi 3-10% /dzień i wzrasta do 100% /30 dni hospitalizacji (u około 50 % chorych po 10 dniach i u 90% po 30 dniach)
- Objawowe CA-UTIs rozwija się u 24% pacjentów z bakteriurią

CA-UTIs

- CA-UTIs są wywoływane przez bakterie Gram-ujemne, Gram-dodatnie i grzyby
- Najczęstszymi patogenami CA-UTIs są: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida spp.*
- Drogi moczowe stwarzają dogodne warunki dla wzrostu drobnoustrojów beztlenowych (składniki odżywcze i niskie ciśnienie tlenu)

Patogeneza CA-UTIs

- Etap 1 kontaminacja zewnętrznej części cewki moczowej
- Etap 2 kolonizacja cewki moczowej i migracja do pęcherza moczowego
- Etap 3 odpowiedź immunologiczna wywołana obecnością cewnika
- etap 4 odkładanie się fibrynogenu na cewniku, wiązanie uropatogenów, napływ neutrofilii
- Etap 5 namnażanie się drobnoustrojów
- Etap 6 tworzenie biofilmu
- Etap 7 uszkodzenie nabłonka wyściełającego pęcherz moczowy
- Etap 8 drogą wstępującą do nerek
- Etap 9,10,11 uszkodzenie nerek, bakteriemia



CA-UTIs

CA-UTIs zewnątrzpochodne, występuje częściej

- Drobnoustroje kolonizują zewnętrzną powierzchnię cewnika, częściej tworzą biofilm i penetrują do pęcherza moczowego, przed inwazją drobnoustrojów nie chroni strumień moczu ani uszkodzona błona śluzowa cewki moczowej.

CA-UTIs wewnątrzpochodne

- Drobnoustroje dostają się do pęcherza moczowego na drodze przepływu wstecznego z worka, przyczyną jest kontaminacja systemu zbierającego i drenażu

CA-UTIs

- zaleca się wykonywanie posiewu moczu u pacjentów z objawami zakażenia układu moczowego i przed zabiegiem urologicznym po zmianie cewnika
- znamienny bakteriomocz $\geq 10^3$ CFU/mL
- bezobjawowy znamienny bakteriomocz $\geq 10^5$ CFU/mL
- większość krótkotrwałych epizodów bakteriurii związanej z cewnikowaniem jest bezobjawowa i wywołana przez jeden drobnoustrój
- UTIs u pacjentów długotrwale cewnikowanych mają najczęściej etiologię mieszaną, a po zmianie cewnika częściej izoluje się jeden lub dwa drobnoustroje
- główne czynniki etiologiczne CA-UTIs: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Enterobacter spp.*, *P. stuartii*
- u chorych z przewlekłe utrzymywanym cewnikiem moczowym antybiotykoterapię stosujemy w zakażeniach objawowych, po uprzedniej wymianie cewnika lub po wytworzeniu przezskórnej przetoki nadłonowej (cytostomii)

CA-UTIs

- do inkrustacji cewnika, wytworzenia kamieni w pęcherzu moczowym, bakteriemii, urosepsy, odmiedniczkowego zapalenia nerek
- Chatterjee i inni przebadali 150 cewników moczowych i tyle samo próbek moczu od pacjentów bez epizodu UTIs i w 130 przypadkach z cewnika i moczu stwierdzono obecność tego samego drobnoustroju: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *C. freundii*, *P. rettgeri* i *C. albicans*
- uropatogenne *E. coli* (UPEC) najczęściej wywołują CA-UTIs i odpowiadają za 50% szpitalnych zakażeń układu moczowego (kolonizacja przewodu pokarmowego, kontaminacja dystalnej części cewki moczowej u kobiet), *E. coli* posiada szereg czynników zjadliwości (flagelina, fimbrie typ 1, adhezyny, kapsuła i lipopolisacharyd LPS)
- *P. mirabilis* nie wywołuje UTIs u osób zdrowych bez przeszkód w drogach moczowych, może kolonizować drogi moczowe pacjentów z anatomicznymi lub funkcjonalnymi nieprawidłowościami

CA-UTIs

- *P. mirabilis* wytwarza czynniki zjadliwości (hemaglutyniny, fimbrie, flagella, ureaza) tworzy biofilm i prowadzi do inkrustacji cewnika; nawet po usunięciu cewnika fragmenty kryształów z materiałem genetycznym pozostają w świetle pęcherza moczowego tworząc kamienie i biofilm na nowym cewniku (nawracające CA-UTI)
- *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae* mogą znacząco zmniejszyć przepływ moczu w cewniku z powodu tworzenia śluzu

CA-UTIs

- *Candida* spp. odpowiada za 12-17% UTIs, badania wieloośrodkowe (228 szpitali z 29 krajów europejskich) szpitalne UTIs wywołane przez *Candida* spp. 8,7%-9,4 % i wzrasta do 31,6% u pacjentów cewnikowanych
- Ca-UTIs najczęściej są wywoływane przez *C. albicans*, ale coraz większy udział *C. glabrata*, *C. tropicalis*; *C. albicans* (35-68%), *C. glabrata* (8-53%), *C. tropicalis* (3-36%)
- Znamienna kandyduria 10^3 - 10^5 CFU/mL, dodatni posiew należy powtórzyć
- CA-UTIs wywołane przez *C. auris*, poprzedzone wcześniejszą kolonizacją/ infekcją *C. albicans* i *C. glabrata* (leczenie empiryczne flukonazolem; na modelu myszy stwierdzono, że *C. auris* wytwarza agregaty, natomiast zdolność tworzenia biofilmu i czynniki wirulencji słabsza niż u inny *Candida*)

Mythreyi Shekar Rishpana i wsp. J Clin Diagn Res. 2015 Oct; 9(10): DC11–DC13

Pemán J. i wsp. Hospital Practice 2018, vol.46, no. 5, 243-245

Tian S. i wsp. Emerg Microbes Infect. 2018 Jul 11;7(1):128

Swati Sahai i wsp. Int J Cur Res Rev 2018 vol 10(20)

UTIs bezoary grzybicze w drogach moczowych

- grzybica górnych dróg moczowych najczęściej objawia się jako ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, mogą powstawać ropnie, niedrożność spowodowana obecnością mas grzybni; niedrożność może być wynikiem infekcji układowej (kandydemia) lub zakażenia wstępującego
- usunięcie lub zmiana cewnika moczowego zmniejsza ryzyko wystąpienia bezoarów o 20-40%
- bezoary grzybicze - kuliste twory zbudowane ze strzępek grzybni oraz obumarłych fragmentów tkankowych
- najczęściej grzyby z rodzaju *Candida* spp., *Aspergillus* spp.
- czynniki predysponujące: cukrzyca, immunosupresja, nowotwory, niedobory odporności, glikokortykosteroidoterapia
- obraz radiologiczny: niejednoznaczny, mogą naśladować kamienie moczowe, pęcherzyki powietrza, guzy nowotworowe
- w ultrasonograficznym badaniu: bezoary grzybicze są zwykle hyperechogeniczne, u pacjentów z obniżoną odpornością - hypoechogeniczne zmiany
- objawy kliniczne: ból w okolicy lędźwiowej, bóle brzucha, zmętnienie moczu, oliguria

UTIs bezoary grzybicze w drogach moczowych

- Shimada i wsp. opisali przypadek 73 letniego mężczyzny z ostrą niewydolnością nerek, z rakiem prostaty we wczesnym stadium, cukrzycą; USG jamy brzusznej obustronne wodonercze z towarzyszącą obstrukcją górnych dróg moczowych, nefrostomia z użyciem przezskórnego cewnika - potwierdzenie obecności bezoarów w miedniczkach nerkowych, posiew moczu z cewnika domiedniczkowego *C. albicans* 10^4 CFU/mL, wdrożono flukonazol i irygacje solą fizjologiczną przez cewnik nefrostomijny, po 20 dniach przywrócono drożność moczowodów i prawidłową funkcję nerek

UTIs *Actinotignum schaalii*

- 79 lat, M
- rozpoznanie: rak prostaty
- objawy: dysuria, ból w okolicy lędźwiowej, uczucie zalegania moczu (od 3 dni)
- parametry ogólne: temperatura 39,1°C, tachykardia 134/min., liczba oddechów 22/min.
- parametry zapalne: WBC 8 030/ mm³, 76,1% neutrofile, CRP 18,73 mg/dL (0-0,3mg/dL), PCT 0,57 ng/mL (0-0,5ng/mL)
- poziom Na, K, kreatyniny we krwi w zakresie
- nie stwierdzono dodatkowych zmian w obrębie gruczołu krokowego
- pobrano krew i mocz na posiew, empirycznie piperacylina z tazobaktamem
- na agarze krwawym wzrost małych, od białych do szarych kolonii >10⁵ CFU/mL (w 2 dobie inkubacji)
- w preparacie pałeczki G(+), *Actinotignum schaalii* (MALDI-TOF MS)
- in vitro wrażliwy na penicylinę, amoksycylinę, cefuroksym, tetracyklinę i klindamycynę, oporny na ciprofloksacynę i metronidazol

w przypadku zastosowania amoksycyliny leczenie należy wydłużyć do dwóch tygodni

A. schaalii kolonizuje układ moczowo-płciowy i może wywoływać UTIs, jego rola u zdrowych ludzi jest niejasna

UTIs *Staphylococcus lugdunensis*

Analiza retrospektywna

- 24 pacjentów onkologicznych (guzy łagodne n=20; złośliwe nowotwory układu krwiotwórczego n=4) z dodatnimi posiewami *S. lugdunensis*, u 14/24 pacjentów stwierdzono zakażenie
- 7/24 stwierdzono znamiennej bakterię *S. lugdunensis* $>10^5$ CFU/mL
- 5/24 UTIs (*S. lugdunensis* $>10^5$ CFU/mL, n=2 obecność innych drobnoustrojów $<10^4$ CFU/mL)
- *S. lugdunensis* kolonizuje skórę pachwin i krocza i wywołuje UTIs, zwłaszcza u pacjentów onkologicznych

UTIs *S. lugdunensis*

M	49 lat	rak jąder	dysuria, pyuria, ból brzucha	sten moczowodu	ciprofloksacyna przez 14 dni
M	64 lat	rak nerki	zatrzymanie moczu, pyuria	cewnik moczowy	ciprofloksacyna przez 10 dni
K	59 lat	rak piersi z przerzutami	objawy UTIs, pyuria	?	nitrofurantoina przez 14 dni
K	77 lat	rak jelita grubego	dyzuria	brak	trimetoprim-sulfametoksazol przez 14 dni
K	79 lat	przewlekła białaczka	częstomocz	brak	ciprofloksacyna przez 7 dni
M	69 lat	rak pęcherza moczowego	brak objawów	cystouretroskopia	profilaktycznie trimetoprim- sulfametoksazol
K	72 lata	rak szyjki macicy	krwimocz	brak	brak

CA-UTIs wywołane przez bakterie beztlenowe

- CA-UTIs beztlenowa bakteriuria
- W badaniu wzięło udział 90 pacjentów OIT >18r. ż; 32 kobiety (35,6%) i 58 mężczyzn (64,4%) (cukrzyca, nadciśnienie, nowotwory, przewlekła choroba nerek)
- próbki moczu pobierano z cewnika co 2 dni (czas pobytu OIT 6-10 dni), pobrano krew na posiew; w sumie uzyskano 663 dodatnie posiewy
- 23/90 (25,6%) pacjentów stwierdzono wzrost drobnoustrojów beztlenowych >10⁵ CFU/mL, najczęściej bakteriuria w 4 dniu hospitalizacji, najczęściej *Bifidobacterium* spp.
- 38/90 (42,2%) pacjentów stwierdzono wzrost drobnoustrojów tlenowych >10⁵ CFU/mL, najczęściej w dniu przyjęcia; najczęściej *Candida* spp.
- Stwierdzono istotną korelację między obecnością bakterii tlenowych i beztlenowych w hodowli moczu (73,9% pacjentów beztlenowa i tlenowa bakteriuria >10⁵ CFU/mL)
- Stwierdzono, że leczenie glikopeptydami eliminuje bakterie beztlenowe (pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek), a leczenie imidazolami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem bakterii beztlenowej

UTIs vs chemioterapia

- Mężczyzna 47 lat, zdiagnozowany rak odbytu z przerzutami
- radykalna resekcja raka odbytnicy i częściowo wątroby
- 20 dni po operacji pacjent otrzymał pierwszą chemioterapię
- 2 dni później u pacjenta pojawiła się wodnista biegunka (10 wypróżnień/ doba), leukocyty 4.4-11.3 $10^9/L$, temperatura ciała 36.6°C
- 15 dni później: wzrost temperatury do 38°C, leukocyty 0.22 x $10^9/L$; K ↓, Na ↓, albuminy 27.6g/L (35-50g/L)
- tomografia komputerowa: segmentowa niedodma płuc i wysięk opłucnowy
- posiew płwociny: *E. cloacae*, *S. maltophilia*
- posiew kału: *C. albicans*
- preparat bezpośredni z moczu: makrokonidia

- posiew moczu: *Fusarium proliferatum*
- pacjent otrzymał czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i itrakonazol (in vitro oporny na VO MIC 6ug/mL, IT, CS, AP)
- pacjent cewnikowany na czas operacji i po (czas?)

UTIs vs radioterapia

W leczeniu nowotworów narządów płciowych stosuje się radioterapię, która może być częścią leczenia skojarzonego z operacją czy chemioterapią. Stosuje się zarówno brachyterapię (dojamowo, śródtkankowo) i teleradioterapię (EBRT, ang. *external beam radiotherapy*). Pacjenci leczeni napromienianiem na obszar miednicy zgłaszają dolegliwości ze strony dolnego odcinka układu moczowego. Przyczyną dolegliwości są ostre odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej, jak i stany zapalne.

- 540 pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakerakiem prostaty
- radioterapia (EBRT) w obszarze gruczołu krokowego i miednicy
- 208/540 pacjentów LUTIs (LUTI, ang. *lower urinary tract infections*)
- 136/208 radykalna prostatektomia, a następnie adjuwantowa pooperacyjna radioterapia
- 72/208 radykalna radioterapia
- próbki moczu pobrano w 3 i 6 tygodniu od rozpoczęcia radioterapii (EBRT)
- pacjenci zgłaszali objawy ze strony dolnych dróg moczowych: ból podczas oddawania moczu i częstomocz

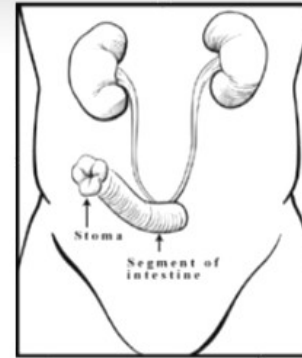
UTIs vs radioterapia

- $\geq 10^5$ CFU/mL *E. coli* w monokulturze (102; 49,04%), w 8 przypadkach mieszana flora; *E. faecalis* (46; 22,12%), *P. mirabilis* (10; 4,81%)
- w 30 przypadkach stwierdzono nawrót, najczęściej z udziałem *E. coli*
- ryzyko wystąpienia LUTIs oceniono na poziomie 14%-33% w zależności od typu raka i zastosowanej radioterapii

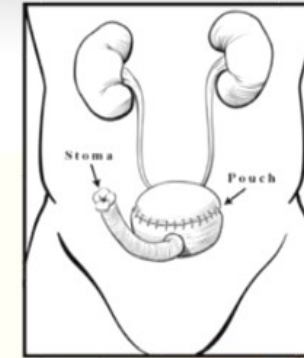
UTIs radykalna cystektomia

- 1133 pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego (2003-2013)
- radykalna cystektomia (RC) i odprowadzenie moczu: wytworzenie pęcherza ortotopowego (ONB), odprowadzenie brzuszne z wytworzeniem urostomii tj. continental cutaneous diversion(CCD), ileal conduit (IC)

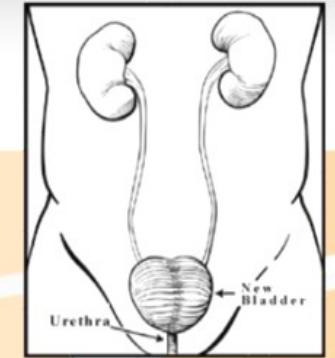
Types of Urinary Diversion



ILEAL CONDUIT
(incontinent
diversion to skin)



**CONTINENT
CUTANEOUS
RESERVOIR**
(continent diversion
to skin)



**ORTHOTOPIC
NEOBLADDER**
(continent diversion
to urethra)

UTIs vs radykalna cystektomia (RC)

UTIs po RC ocenia się na poziomie 5,7%-44%

- odnotowano 151 UTIs (11%) u 123 pacjentów ciągu 90 dni od operacji
- 21 pacjentów/123 (17%) kilka UTIs 15 pacjentów (2 UTIs), 6 (3 i więcej UTIs)
- 25 pacjentów/123 (20%) urosepsa
- 64 pacjentów/123 (52%) UTIs spowodowały ponowne przyjęcie w ciągu 90 dni od operacji
- 54% UTIs z udziałem pałeczek Gram-ujemnych *E. coli* (22%), *K. pneumoniae* (12%)
- 33% UTIs bakterie Gram-dodatnie *E. faecalis* (13%)
- 13% UTIs grzyby

UTIs vs radykalna cystektomia

- nie zaobserwowano znaczących różnic w etiologii i lekowrażliwości drobnoustrojów w zależności od typu zastosowanego odprowadzenia moczu (n=815 ONB; n=274 IC; n=44 CCD)
- wszyscy pacjenci otrzymali profilaktykę okołoperacyjną do 2004r. norfloksacynę po 2004r. nitrofurantoinę lub ciprofloksacynę
- oporność na chinolony na poziomie 87,5% u bakterii Gram-dodatnich i 35% u Gram-ujemnych
- 30-80% pacjentów z ONB bakteriuria najczęściej z udziałem *E. coli*
- przewlekła bakteriuria u prawie wszystkich pacjentów z IC i CCD

